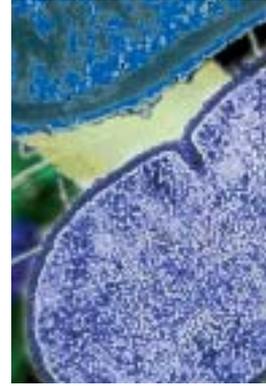


Quand le miracle antibiotique vire au cauchemar

François Trémoières

Le traitement antibiotique des infections bactériennes a constitué à partir de 1941 une véritable révolution. L'âge d'or a duré un demi-siècle, période durant laquelle les maladies infectieuses furent considérées comme définitivement vaincues. Et si, depuis le début, l'émergence de résistances des bactéries aux antibiotiques était observée, on a été très longtemps persuadé que l'innovation permanente et l'invention de nouvelles molécules nous donneraient toujours une longueur d'avance dans la guerre déclarée entre l'homme et les microbes. Depuis vingt ans, les résistances deviennent chaque année plus préoccupantes. Ayant d'abord touché l'hôpital, elles ont gagné le milieu communautaire. Les antibiotiques efficaces se raréfient et l'innovation qu'on pensait voir se poursuivre sans fin s'est arrêtée. Aujourd'hui, si nous voulons échapper au cauchemar d'un retour à l'ère pré-antibiotique, il faut inventer les moyens d'enrayer la diffusion des bactéries résistantes, modifier radicalement notre manière irresponsable de dilapider les antibiotiques et se donner les moyens de disposer de nouveaux traitements efficaces contre les germes résistants de demain. Ces thèmes sont développés dans cette réflexion sur le risque réel de voir l'un des prodiges de la science médicale du XX^e siècle devenir un objet de mémoire appartenant au passé. <



Médecine interne
maladies infectieuses,
Hôpital François Quesnay,
2, boulevard Sully,
78200 Mantes-la-Jolie, France.
ftremo@orange.fr

À ce jour encore, public, médias, politiques, mais aussi la plupart des professionnels de santé, n'ont aucune idée pratique de la menace. Or la présomption est réelle ! L'un des prodiges de la science médicale du XX^e siècle peut-il devenir un objet de mémoire appartenant au passé ?

Très tôt, des sages ont évoqué les difficultés du futur, et, dès les années 1950, on a dénoncé l'augmentation des résistances bactériennes et la responsabilité des antibiotiques [1, 2]. En 1981, Yves Chabbert interviewé sur Antenne 2 parlait de l'accroissement des résistances, et au journaliste qui le provoquait : « mais alors, les antibiotiques ne vont plus servir à rien ? », il répondait « ...c'est une sorte de lutte permanente depuis trente-cinq à quarante ans entre les découvertes de nouveaux produits et l'évolution de la résistance [...], les antibiotiques sont encore extrêmement actifs et il y a très peu d'infections qui ne peuvent pas être traitées. Il est très probable que dans l'avenir les antibiotiques devront être complétés, si c'est possible, par des produits qui augmenteront les défenses de l'organisme » [3]. Il y a presque vingt ans que l'on cherche à nous alerter. En 1992, le microbiologiste américain Stuart Levy a publié *The antibiotic paradox*, livre au sous-titre provocant : *How miracle drugs are destroying the miracle*. On y lit que : « 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 » [4]. En 1998, Jacques Acar et Patrice Courvalin ouvraient un dossier sur « la fin de l'âge d'or des antibiotiques » [5]. En

Le miracle des antibiotiques a existé. Peut-il se terminer en cauchemar ? C'est possible. Faut-il y voir un symbole, et peut-être le début d'une vraie prise de conscience ? En tous cas, le fait que le prologue de ce numéro spécial consacré aux résistances bactériennes présente comme plausible la disparition des antibiotiques est un signe fort de la réalité de la controverse.

Cet article ne concerne que les antibiotiques antibactériens.

juillet 2004, la Société américaine des maladies infectieuses (IDSA) lançait un livre blanc au titre éloquent : *Bad bugs - No drugs*. Ce rapport commençait par la catastrophe-fiction aux États-Unis d'une épidémie du futur provoquée par une salmonelle résistante à tous les antibiotiques. L'épidémie ayant débuté dans deux États, il y avait, au sixième jour, 220 000 cas et 1 730 décès dans quinze États. Le *Center for disease control* (CDC) constatait : « *Doctors can only provide supportive care, not specific antibiotic treatment* », en d'autres termes, les médecins ne peuvent que prescrire un traitement de confort, il n'y a pas d'antibiotiques disponibles [6]. Fiction peut-être, mais peut-on prendre le risque qu'elle survienne ? En France, Antoine Andremont et Michel Tibon-Cornillot ont publié en 2006 *Le triomphe des bactéries. La fin des antibiotiques ?* [7] et, toujours en 2006, nous avons composé un « Requiem pour les antibiotiques » [8]. En septembre 2009, Dominique Monnet, coordinateur du *Programme on antimicrobial resistance and healthcare-associated infections at the European centre for disease prevention and control (ECDC)*, évoquait lors d'une conférence à Stockholm : « *A future without effective antibiotics will exacerbate a situation where already at least 25 000 patients in the european union each year die from infections due to multidrug-resistant bacteria* » [9].

Le miracle

Le miracle antibiotique a bien eu lieu et, dès les premières utilisations de la pénicilline en 1941, puis de la streptomycine en 1944, on avait compris que l'évolution jusqu'alors subie des infections bactériennes serait bouleversée et allait devenir maîtrisable. Ces progrès furent couronnés par l'attribution de trois prix Nobel de médecine : G. Domagk en 1939 (découverte du protosil) ; A. Fleming, E. Chain et H. Florey en 1945 (découverte de la pénicilline) et S. Waksman en 1952 (découverte de la streptomycine).

Le succès des antibiotiques fut tel que vingt à trente ans plus tard, ne pas guérir tous les malades atteints de pneumonie, de pyélonéphrite, de septicémie, d'endocardite, voire de méningite bactérienne (liste non limitative) était devenu difficile à comprendre. Aujourd'hui, dans une société où la médecine peut soi-disant tout, où l'obligation de résultat est devenue une règle, certes chimérique, mourir d'infection bactérienne relève de l'extravagance et forcément de la faute.

L'âge d'or des antibiotiques a duré un demi-siècle, et jusqu'en 1990 la recherche en a produit un très grand nombre. Après les sulfamides, la pénicilline, la streptomycine, il y eut en 1947 le chloramphénicol, et un an plus tard l'oxytétracycline, qui furent les premiers antibiotiques à large spectre. Puis vinrent la polymyxine, l'érythromycine, l'isoniazide, la vancomycine, la rifampicine, l'acide nalidixique, et bien d'autres. Au début des années 1960, plus des trois quarts des familles antibiotiques d'aujourd'hui avaient déjà un ou plusieurs représentants.

Très vite on apprenait aussi que les bactéries allaient se défendre contre l'antibiotique. Des résistances apparaissaient, mais la microbiologie les identifiait, et l'antibiogramme proposé si possible pour chaque malade était devenu un standard assurant l'efficacité du traitement antibactérien prescrit.

En partie pour répondre à l'accroissement des résistances, de nouveaux antibiotiques ont vu le jour, et durant la seconde moitié du XX^e siècle, plus de 200 substances actives différentes ont été mises sur le marché dans les différents pays du monde. Parallèlement, les résistances bactériennes ont continué à augmenter à l'hôpital, puis elles ont gagné le milieu communautaire, mais nous étions tous persuadés que cette course engagée contre le monde bactérien serait gagnée par une innovation sans fin.

Nouveaux antibiotiques : les succès attendus ne sont plus au rendez-vous

Que s'est-il passé depuis cette période d'optimisme ? La décennie 1980-1990 fut en apparence un temps de grande innovation. On a vu apparaître les céphalosporines de troisième génération, les carbapénèmes, les associations à des inhibiteurs de bêta-lactamases, les fluoroquinolones, l'amikacine, de nouveaux macrolides, la teicoplanine, etc. Beaucoup ont été de formidables succès. Mais ces réelles nouveautés ont principalement pour origine la déclinaison des familles déjà connues et sont en fait l'aboutissement d'investissements anciens. Or, dès cette période, l'élaboration de nouveaux antibiotiques se borne au plus facile, au plus rentable. Pourquoi lancer des programmes aux devenir incertains quand la énième céphalosporine orale de première génération amène des profits immédiats ? Dix-neuf céphalosporines de troisième génération (C3G) injectables ont été développées, dont treize furent commercialisées en France, et s'il n'en reste que cinq aujourd'hui, c'est parce que les autres étaient redondantes et inutiles. Les nouveautés se sont souvent bornées à permettre l'amélioration de la tolérance et de meilleures conditions d'administration censées parfaire l'observance. Cela n'était pas rien, mais ne correspondait cependant pas à des innovations majeures. D'autant plus que pour l'ensemble des molécules inventées, les mécanismes d'action sur les bactéries sont restés figés à cinq, sans que les voies de recherche, pourtant nombreuses, aient permis d'envisager, à terme, d'autres possibilités réalistes d'action contre les bactéries.

Les antibiotiques ont aussi été victimes de leur succès. Ils ont le tort de guérir en quelques jours des maladies dont on a oublié qu'elles étaient mortelles, et l'extraordinaire efficacité de traitements courts, aux risques minimes, a conduit à des dérives irresponsables. Qui évalue encore en termes de morbi-mortalité l'effet des antibiotiques, révolution considérée comme définitivement acquise ? L'antibiotique est tellement moins rentable qu'un médicament prescrit en permanence pen-

dant des années pour le traitement d'affections chroniques ou pour leur prévention. Malgré les campagnes d'information, les antibiotiques sont encore trop souvent perçus par le public comme des médicaments traitant les symptômes, voire comme des antipyrétiques. L'habitude de les prescrire dans des non-indications n'est pas près d'être abandonnée, les antibiotiques étant trop souvent perçus par les médecins comme un moyen de traiter leurs propres angoisses : « dans le doute, je prescris, et si l'antibiotique est inutile, au pire il ne fera pas de mal ». La surconsommation et l'inadéquation des prescriptions sont en France des causes majeures de l'accentuation des résistances. Les campagnes de formation et le plan antibiotique des pouvoirs publics ont commencé à inverser cette situation, mais il reste encore tant à faire ! En réalité le corps médical est, à juste titre, convaincu que ne pas prescrire d'antibiotiques lorsqu'ils sont nécessaires constitue une faute. Cette exigence ne saurait légitimer les millions de prescriptions inutiles, décidées par ignorance, et surtout à cause d'un diagnostic insuffisant.

De vieux antibiotiques qui restent indispensables sont menacés de disparition car ils sont trop peu utilisés. Ils ne sont plus rentables pour les firmes qui les produisent. Leur existence génère plusieurs questions : lesquels faut-il sauver à tout prix et sur quels critères ? Comment financer leur maintien et leur réévaluation éventuelle ? Quelles mesures réglementaires, voire législatives, seraient utiles ? La colimycine est un exemple d'un vieux produit en cours de réévaluation.

Depuis 1990, si de nouvelles molécules ont continué à voir le jour, les succès attendus ne sont plus au rendez-vous. Des molécules efficaces, validées, actives sur certains germes multirésistants, vont peiner à trouver une place claire au sein de l'arsenal thérapeutique existant. Ce fut le cas par exemple de la céfépime, du cefpirome, de l'isépamicine, du méropénème ou de l'association dalfopristine-quinupristine.

Les quinolones antipneumococciques : un revers pour l'industrie

Plus marquant est le développement avorté des quinolones antipneumococciques. Cette saga mérite d'être contée. Après le succès justifié de la ciprofloxacine et de l'ofloxacine, de gros investissements et une réelle innovation ont porté sur de nouvelles molécules de cette famille. En se fondant sur une tolérance à l'époque considérée comme bonne, on a cherché à élargir le spectre, en particulier vers les germes à Gram + et les anaérobies. Mais, avec le temps, trois faits se sont révélés particulièrement funestes.

- Le spectre « très large » de certaines de ces molécules a fait croire à l'antibiotique qui soigne tout. C'était une mauvaise idée.
- On a confondu la résistance des pneumocoques aux antibiotiques, notion microbiologique, avec ses conséquences cliniques. Or, vingt ans plus tard, le traitement de ces germes ne pose pas de problèmes, il n'y a pas d'échecs cliniques dus à l'absence de médicaments efficaces. Le traitement de référence est toujours l'amoxicilline et non les quinolones antipneumococciques.
- Cette famille antibiotique a donné lieu au développement plus ou moins avancé de près de 25 molécules différentes. À cause de l'absence de niches pour lesquelles ces médicaments auraient été incontournables et d'une tolérance catastrophique très mal évaluée

au départ, elles ont presque toutes disparu. Cinq ont été retirées du marché après commercialisation, et finalement, outre les deux premières quinolones originelles, trois seulement restent disponibles : la lévofloxacine, la moxifloxacine, et, aux États-Unis, la gémifloxacine.

C'est probablement la première fois que l'industrie essayait de tels revers avec des antibiotiques. Le coût en fut considérable - plusieurs milliards d'euros. Leçon en a été tirée et l'un des derniers dossiers ayant fait l'objet d'un grand développement vraiment informatif a probablement été celui de la trovafloxacine autour de 1995.

Quels critères pour les essais cliniques ?

Un autre élément a cassé la dynamique des développements : l'évolution des exigences méthodologiques pour la réalisation des essais cliniques précédant l'enregistrement. Les taux de guérison de la plupart des infections communautaires, cibles principales des essais cliniques, sont très élevés, souvent supérieurs à 90 %. Démontrer la supériorité d'une nouvelle molécule, en termes de guérison, est devenu difficile, et pour tout dire exceptionnel. On a alors prôné des essais cliniques qui permettraient d'affirmer l'équivalence avec les comparateurs. Plus exactement, c'est en toute rigueur la démonstration d'une non-infériorité qui a été requise. Nous avons tous accueilli favorablement ce progrès de la rigueur méthodologique. Mais s'il est facile d'admettre que cette démonstration est suffisante pour obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM), il est très difficile ensuite de valoriser cette nouvelle spécialité dont la caractéristique principale est d'être non inférieure à de vieux comparateurs de référence. Il est devenu évident que l'essai de phase III de non-infériorité est contre productif pour la validation de ce type de produit et doit, sauf exception, être abandonné.

Depuis dix ans, en Europe, seulement quatre antibiotiques ciblant des bactéries multirésistantes ont obtenu une AMM : le linézolide, la daptomycine, la tigécycline et le doripénème. Les deux premiers ne sont actifs que sur des bactéries à Gram +. Les quatre dossiers présentés pour l'enregistrement ne permettaient pas d'affirmer en toute sécurité l'efficacité de ces molécules au cours d'infections graves à bactéries résistantes authentifiées. Le lecteur qui aurait des doutes sur cette affirmation se reportera aux résumés des caractéristiques du produit (RCP) de ces molécules, particulièrement au paragraphe 4.4 intitulé « Mises en garde et précautions d'emploi ». Les réserves qui y sont exprimées témoignent de graves insuffisances d'information dans les dossiers d'enregistrement. Il

faut dire que, dans tous ces cas, le développement a été centré sur trois types d'essais, probablement pertinents, mais dont les réalisations ont rarement été à la hauteur. Le schéma des essais dans les infections de la peau et des parties molles, et dans les infections intra-abdominales, prévoyait d'inclure des pathologies extrêmement diverses, de gravité variable, dans des infections difficiles à définir, aux composantes multiples. L'analyse des dossiers montre qu'une grande partie des cas validés n'avaient probablement besoin d'aucune antibiothérapie. Pour en faire des pathologies, soi-disant graves, on a inventé le terme de « compliqué » dans le libellé des essais. La définition de ce qualificatif est dans tous les cas floue, à géométrie variable. Les patients inclus dans ces essais ne donnent donc souvent qu'une mauvaise réponse à la question essentielle : combien de pathogènes résistants chez combien de malades graves ? Le dernier type d'essai concerne les pneumonies et est à notre avis indispensable à la cohérence d'un dossier, pas dans des pneumonies communautaires où l'on n'a que faire (sauf nouveauté future) de ces molécules, mais dans les pneumonies nosocomiales, et en particulier celles qui sont acquises sous ventilation assistée. De tels essais sont difficiles à mener. Ceux qui ont été faits avec le linézolide et le doripénème montrent cependant que c'est possible.

Nous pensons clairement que pour le futur, une révision des conditions de développement, de validation, puis d'enregistrement de nouveaux antibiotiques est indispensable. Le lecteur peut se reporter à la mise au point faite en octobre 2009 par un groupe de travail de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) [10].

Quel avenir thérapeutique pour les antibiotiques ?

Pour demain, il apparaît que les problèmes posés par l'extension des résistances bactériennes concernent les entérobactéries et les Gram négatif en général qui prennent de plus en plus d'importance, dans un domaine où l'invention de nouveaux antibiotiques semble particulièrement difficile.

En revanche, pour les Gram + (en particulier les SARM, staphylocoques résistants à la méticilline, et les entérocoques), d'une part les mesures de prévention depuis dix ans ont limité leur extension, d'autre part l'arsenal antibiotique reste significatif.

Les molécules actuellement en cours de développement ont comme cible principale les bactéries Gram + résistantes. On peut citer dans le groupe des glycopeptides : la dalbavancine, l'oritavancine, la télavancine, et un lipopeptide : le friulimicin b. De nouvelles céphalosporines ont une activité sur les SARM [12] (→), mais ne sont pas actives sur les entérobactéries multirésistantes : le ceftobiprole, la ceftaroline. Quant à l'utilisation de l'iclaprime, qui est un dérivé du triméthoprime, actif sur les SARM, elle ne semble pas être intéressante pour les entérobactéries résistantes.

Finalement, les essais démontrant quelques promesses d'activité sur les *enterobacteriaceae* résistantes aux C3G et aux carbapénèmes seraient ceux qui portent sur un carbapénème, le tomopénème, et des associations (en cours d'essai) d'un nouvel inhibiteur de bêta-

lactamase (NXL 104) avec la ceftazidime ainsi que le ceftobiprole. On pourra trouver les détails d'une partie de ces nouveaux antibiotiques dans la référence [11].

Certes cette liste peut laisser penser que nous ne sommes pas complètement démunis, mais d'une part il faudra attendre de voir quelles molécules atteindront la mise sur le marché, et d'autre part nous sommes très en retard sur l'évolution des résistances.

Pour résumer, on peut dire que depuis dix ans, nous avons été incapables de valoriser de petits progrès, pour des nouvelles molécules dont les développements *a minima* sur des standards périmés, dans des indications hétéroclites souvent mal justifiées, ont freiné la mise à disposition. Finalement, après mise sur le marché, il reste presque tout à apprendre de ces nouveaux produits.

En même temps, nous n'avons pas encore bien compris qu'il ne fallait pas seulement contrôler les modalités de la prescription des antibiotiques mais aussi les bouleverser.

Cette situation est en partie liée à un système où un retour sur investissement positif conditionne en grande partie les axes de recherche de molécules innovantes, où l'économie est le mot d'ordre premier des payeurs, et où la commodité d'emploi remplace la réflexion sur les nécessités d'usage et de protection de ce « bien durable » que sont les antibiotiques [13].

Il faudra absolument réserver ces futurs antibiotiques du dernier recours à des diagnostics cliniques et microbiologiques établis. On doit militer pour que l'époque des traitements probabilistes plus ou moins mal justifiés se termine. Ceci suppose une grande rigueur de la part des prescripteurs, mais aussi une amélioration majeure des procédures diagnostiques.

En conséquence, ces nouveaux antibiotiques seront peut-être limités (et c'est souhaitable), à des marchés minuscules. Parler de médicaments orphelins n'est peut-être pas abusif. Si l'on veut que le mauvais rêve ne devienne pas pour de bon un cauchemar, il faut absolument enrayer la diffusion des bactéries multirésistantes, en particulier dans le milieu communautaire, et arrêter de dilapider toutes les nouveautés antibiotiques significatives en les réservant aux situations dans lesquelles elles sont justifiées. C'est facile à énoncer ! En serons-nous capables ? ♦

SUMMARY

When the antibiotic miracle turns into a nightmare

Antibiotics have been a true miracle. Would it end in a nightmare? Possibly. Since 1941, the antibiotic treatment of bacterial infections has been a revolution. The golden age lasted half a century, a period during which infectious diseases were considered definitely defeated. And

(→) Voir l'article de
Oana Dumitrescu et al.,
page 943 de ce numéro

