

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 16 avril 2018
Par Mme Margot DELPLANQUE**

**INCITATIONS LÉGISLATIVES ET RÉGLEMENTAIRES POUR FAVORISER
LA MISE SUR LE MARCHÉ DE NOUVEAUX ANTIBIOTIQUES**

Membres du jury :

Président et Directeur, conseiller de thèse :

Mme Anne-Catherine PERROY

Professeur des Universités
Faculté de Pharmacie Lille

Assesseur :

Mme Hélène LEHMANN

Maître de conférence
Faculté de Pharmacie Lille

Membres extérieurs :

Mme Edith LOMBART - VANDER LINDEN

Docteur en Pharmacie
Pharmacien d'officine

ET

Mme Guillemette BARRE

Docteur en Pharmacie
Pharmacien Affaires Réglementaires



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

À mon jury :

Madame Anne-Catherine Perroy, Professeur des Universités, merci de l'honneur que vous me faites de diriger et de présider cette thèse, merci également pour votre disponibilité et votre réactivité tout au long de l'élaboration de celle-ci.

Vous m'avez fait découvrir et aimer les affaires réglementaires depuis la deuxième année de mes études ; c'est aujourd'hui mon quotidien et pour cela, je vous en suis très reconnaissante.

Madame Hélène Lehmann, Maître de conférences en législation, merci pour le temps accordé à la lecture de ma thèse et pour l'honneur que vous me faites d'être dans mon jury.

Madame Edith Lombart - Vander Linden, Docteur en pharmacie, merci pour votre présence dans mon jury et pour la transmission de votre savoir lors de mes stages au sein de votre officine.

Madame Guillemette Barre, Docteur en pharmacie, merci pour ta présence dans mon jury et pour ton amitié précieuse, pour tes bons conseils, pour ton soutien mais surtout, merci pour les excellents moments passés ensemble partout où nous nous sommes retrouvées, et notamment en Thaïlande.

À mes professeurs de Master 2 :

Messieurs Eric Sergheraert, André Tartar, Alban Dhanani, Dominique Huges et Madame Anne-Catherine Perroy, merci pour vos enseignements de qualité dispensés au cours du Master 2 AREIPS.

À mes anciens maîtres de stages :

Monsieur Franck Lerat, Madame Florence Trépant, Madame Nathalie Richard, Madame Elisabeth Bourg, merci de m'avoir guidée et formée avec bienveillance au cours de mes différents stages.

À mes collègues :

Merci pour votre soutien et pour votre bonne humeur permanente.

À mes parents :

Merci pour votre soutien sans failles au quotidien. Merci pour votre présence, votre écoute, votre patience et vos conseils précieux qui m'ont permis de réussir. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous fait pour moi.

À ma sœur, à mon beau-frère et à ma toute ma famille :

Merci pour votre soutien tout au long de mes études.

À mon grand-père qui n'est plus là mais qui est sûrement fier de moi, et à qui je pense très fort.

À mes amis :

Lucie, Cécile, Audrey, Olivia, Mathilde P., Clémence, Hala, Binta, Solène, Mathilde M., Manon, Sarah, Laurine, Clotilde, Delphine, Agathe, Othmane, Clément R., Benoit, Aurélien et Clément D., merci pour votre amitié et pour tous les moments de bonheur partagés ensemble.

À mon amie d'enfance Hélène :

Merci pour ces vingt-sept belles années d'amitiés.

À ma meilleure amie Jeanne :

Merci pour ton amitié précieuse, pour ton soutien et pour tous les excellents moments passés ensemble à Paris ou ailleurs.

À l'amour de ma vie Clément :

Merci pour tes conseils avisés et pour ta relecture attentive de cette thèse. Merci de faire de ma vie, une vie plus belle et plus heureuse à tes côtés.

Table des matières

INTRODUCTION	18
PARTIE 1 : De la découverte des antibiotiques au constat alarmant de l'antibiorésistance	19
1. Bactéries	19
1.1. Définition et caractéristiques	19
1.2. Classification	20
2. Antibiotiques	22
2.1. Historique	22
2.2. Mécanisme d'action	23
2.3. Cibles	24
3. Apparition de résistance face aux antibiotiques	26
3.1. Développement des résistances	26
3.2. Mécanisme de résistance	28
3.2.1. Définition	28
3.2.2. Résistance naturelle.....	29
3.2.3. Résistance acquise	29
3.2.4. Multirésistance aux antibiotiques	30
3.2.5. Bactéries résistantes aux antibiotiques	30
3.3. Causes de l'antibiorésistance	33
3.3.1. Mésusage des antibiotiques.....	33
3.3.1.1. Définition	34
3.3.1.2. Caractéristiques	34
3.3.2. Surconsommation	34
3.3.2.1. Consommation au sein de l'Union Européenne	35
3.3.2.1.1. Consommation en ville.....	35
3.3.2.1.2. Consommation à l'hôpital.....	36
3.3.2.2. Consommation en France	38
3.3.2.2.1. En ville	39
3.3.2.2.2. En établissement de santé.....	41
3.4. Conséquences de l'antibiorésistance	41
PARTIE II : Du gap à l'innovation thérapeutique	44
1. Pourquoi ce gap dans l'innovation thérapeutique ?	44
1.1. Raisons financières	44
1.1.1. Profitabilité : Net Present Value (NPV).....	45
1.1.1.1. Définition DU NPV.....	45
1.1.1.2. Concept du NPV	45
1.1.1.3. Application du NPV au marché pharmaceutique.....	45
1.2. Contraintes réglementaires	46
1.3. Contraintes éthiques	47

2. Incitations	47
2.1. Encourager l'investissement en R&D : l'exemple des partenariats publics-privés (PPP)	47
2.1.1. PPP américains: Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA)	49
2.1.2. PPP européens : Initiative Médicaments Innovants (IMI)	50
2.1.2.1. Objectifs	51
2.1.2.2. Financement de l'IMI	51
2.1.2.3. ND4BB	52
2.1.2.3.1. Projet TRANSLOCATION	53
2.1.2.3.2. Projet ENABLE (European Gram Negative Antibacterial Engine)	54
2.1.2.3.3. Projet COMBACTE	54
2.1.2.3.4. Projet iABC (Inhaled antibiotics in bronchiectasis and cystic fibrosis).....	55
2.1.2.3.5. Projet DRIVE-AB	56
2.1.2.3.6. Financement du ND4BB	57
2.2. Aider le développement clinique	58
2.2.1. US : Lignes directrices pour le développement clinique	58
2.2.2. UE : Lignes directrices pour le développement clinique	59
2.2.2.1. Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (CPMP / EWP / 558/95 Rev 2).....	59
2.2.2.2. Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections	60
2.3. Accélérer le développement	60
2.3.1. Du côté des Etats-Unis : solutions proposées par la Société américaine des maladies infectieuses (Infectious Diseases Society of America [IDSA]) ...	61
2.3.1.1. Bad Bugs, No Drugs, As Antibiotic Discovery Stagnates ... A Public Health Crisis Brews	62
2.3.1.1.1. Incitations proposées pour l'innovation	62
2.3.1.1.2. Recommandations FDA	63
2.3.1.2. Bad Bugs Need Drugs	63
2.3.2. Du côté des Etats-Unis : Mesures prises pour accélérer le développement	64
2.3.2.1. Generating Antibiotics Incentives Now Act (GAIN ACT)	64
2.3.2.1.1. Objectifs du GAIN Act	64
2.3.2.1.1.1. Statut QIDP	64
2.3.2.1.1.1.1. Définition	64
2.3.2.1.1.1.2. Avantages du statut QIDP	66
2.3.2.1.1.1.2.1. Exclusivité commerciale	66
2.3.2.1.1.1.2.2. Processus accélérés d'approbation	66
2.3.2.1.1.1.2.2.1. Examen prioritaire : Priority review	66
2.3.2.1.1.1.2.2.2. Approbation accélérée : Fast Track.....	67
2.3.2.1.2. Lignes directrices à l'intention de l'industrie pharmaceutique ..	67
2.3.2.1.3. Bilan du GAIN ACT	68
2.3.2.1.3.1. Nombre de statuts QIDP demandés	68
2.3.2.1.3.2. Nombre de statuts QIDP approuvés	69
2.3.2.2. Limited Population Antibacterial Drug (LPAD).....	71
2.3.3. Du côté de l'Union Européenne : Solutions proposées par l'EMA.....	72

2.3.4. Du côté de l'Union Européenne : Solutions proposées par la France .	73
2.3.4.1. Produits qualifiés : définition.....	75
2.3.4.2. Avantages favorisant l'accès au marché des produits qualifiés	75
Partie III : Perspectives réglementaires et alternatives thérapeutiques.....	77
1. Perspectives réglementaires	77
1.1. Priority review vouchers (PRV).....	77
1.2. Exonération de la clause de caducité d'AMM de vieux antibiotiques	80
2. Alternatives aux antibiotiques	81
2.1. Phagothérapie.....	81
2.1.1. Historique	82
2.1.2. Comparaison entre la phagothérapie et les antibiotiques	83
2.1.3. Association phagothérapie et antibiothérapie.....	84
2.1.4. Réglementation de la phagothérapie	84
2.2. Transplantation de microbiote fécal	85
2.2.1. Principe de la transplantation de microbiote fécal	86
2.2.2. Réglementation	87
2.2.2.1. Aux Etats-Unis	87
2.2.2.2. En France.....	88
CONCLUSION	90
Bibliographie.....	91

Abréviations

ADN. : Acide désoxyribonucléique

ALD. : Affection longue durée

AMM. : Autorisation de mise sur le marché

ARN. : Acide ribonucléique

ATMP. : Advanced Therapy Medicinal Products

BARDA. : Biomedical Advanced Research and Development Authority

BIO. : Biotechnology Industry Organization

BLSE. : Bêta-lactamases à spectre étendu

BMR. : Bactérie multirésistante

BSA. : Broad Spectrum Antimicrobials

C.difficile. : Clostridium difficile

CDC. : Center for Disease Control

CDER.: Office of Antimicrobial Products in the Center for Drug Evaluation and
Research

CPAD. : Commission to Prioritize Antimicrobial Discovery

DDJ. : Doses Définies Journalières

E.Coli. : Escherichia coli

ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control

EFPIA. : European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

EMA. : European Medicines Agency

ENABLE. : European Gram Negative Antibacterial Engine

FDA. : Food and Drug Administration

GAIN ACT. : Generating Antibiotics Incentives Now Act

h. : habitants

iABC. : Inhaled antibiotics in bronchiectasis and cystic fibrosis

IDSA. : Infectious Diseases Society of America

IMI. : Initiative Médicaments Innovants

IND. : Investigational New Drug

LPAD. : Limited Population Antibacterial Drug

ND4BB. : New Drugs 4 Bad Bugs

NIH. : National Institutes of Health

NPV. : Net Present Value

OMS. : Organisation mondiale de la santé

PME. : petites et moyennes entreprises

PhRMA. : Pharmaceutical Research and Manufacturer's of America

PPP. : Partenariats publics-privés

PRV. : Priority Review Voucher

Q&A. : Questions/Réponses

QIDP. : Qualified Infectious Disease Product

R&D. : Recherche et Développement

SARM. : Staphylococcus Aureus Résistant à la Méthicilline

TIP. : Poudre pour inhalation de tobramycine

TMF. : Transplantation de microbiote fécale

UE. : Union Européenne

US. : United State

Table des illustrations

Figure 1 : Constituants d'une cellule bactérienne (Source : Futura Science)	20
Figure 2 : Mécanisme d'action des antibiotiques (Source : Biologie et recherche)...	24
Figure 3 : Répartition par décennies des découvertes de classe d'antibiotiques (Source : Evolution de la production).....	25
Figure 4 : Comparaison entre la date d'AMM et l'apparition des premières résistances par classe d'antibiotiques	27
Figure 5 (Source : Annual 2016 - Sandoz)	29
Figure 6 (Source : Annual 2016 - Sandoz)	29
Figure 7 : E.Coli. Pourcentage (%) de souches isolées résistantes aux fluoroquinolone, par pays, EU/EEA countries, 2016. (Source : ECDC) ¹⁴	32
Figure 8 : E.Coli. Pourcentage (%) de souches isolées résistantes aux céphalosporines de troisième génération, par pays, EU/EEA countries, 2016. (Source : ECDC) ¹⁴	32
Figure 9 : E.Coli. Pourcentage (%) de souches isolées résistantes aux aminoglycosides, par pays, EU/EEA countries, 2016. (Source : ECDC) ¹⁴	33
Figure 10 : Consommation d'antibiotiques en ville par pays de l'UE, 2016 (Source: ECDC)	35
Figure 11 : Consommation d'antibiotiques en ville, par pays de l'UE et par classe d'antibiotique, exprimé en DDJ pour 1 000 habitants par jour 2016 (Source: ECDC)	36
Figure 12 : Consommation d'antibiotiques à l'hôpital par pays de l'UE, 2016. (Source: ECDC)	37
Figure 13 : Consommation d'antibiotiques à l'hôpital par pays de l'UE et par classe d'antibiotique, exprimé en DDJ pour 1 000 habitants par jour 2016. (Source : ECDC)	38
Figure 14 : Évolution de la consommation d'antibiotiques en ville mesurée en nombre de DDJ pour 1 000 h/jour entre 2000 et 2016. (Source : ANSM).....	39
Figure 15 : Répartition en pourcentage, mesurée en nombre de DDJ, par classe de la consommation 2016 d'antibiotiques en ville. (Source : ANSM)	40
Figure 16 : Illustration du nombre de prescription en ville entre 2006 et 2016. (Source : ANSM)	41
Figure 17 : Illustration du nombre de prescription en établissement de santé entre 2006 et 2016. (Source : ANSM).....	41

Figure 18 : Répartition en pourcentage, mesurée en nombre de DDJ, par classe de la consommation 2016 d'antibiotiques à l'hôpital. (Source : ANSM)	41
Figure 19 : Nombre de décès/an en 2050 dans le monde causé par les bactéries multirésistantes (Source : Commission européenne)	42
Figure 20 : Aperçu des principales initiatives en R&D (Source : Incentivising antibiotic discovery and development).....	49
Figure 21 : Cycle de vie du médicament et projets ND4BB (Source :ND4BB)	53
Figure 22 : Répartition du financement du ND4BB (Source : ND4BB)	57
Figure 23 : Répartition du budget ND4BB en fonction du type de projet (Source: ND4BB)	57
Figure 24 : Illustration de l'initiative BAD BUGS NEED DRUGS (Source : IDSA).....	63
Figure 25 : Liste des 18 bactéries qualifiées (Source : FDA).....	66
Figure 26 : Demandes de QIDP approuvés entre 2012 et 2017 (Source : Generating Antibiotic Incentives Now).....	68
Figure 27 : Logo LPAD apposé sur l'étiquetage d'un antibiotique LPAD (Source: LPAD).....	72
Figure 28 : Incitations associées au cycle de vie d'un médicament (Source: Tous ensemble, sauvons les antibiotiques).....	74
Figure 29 : Valeur des PRV vendu entre janvier 2014 et janvier 2018 (Source : Priorityreviewvoucher.org)	80
Figure 30: Articles consacrés au bactériophage et à la phagothérapie entre 1967 et 2011 (Source : Introducing yesterday's phage therapy in today's medicine).....	83
Tableau 1 Classification des Bactéries Aérobie (Source : Antibio-responsable).....	21
Tableau 2 : Classification des Bactéries Anaérobies (Source : Antibio-responsable).....	21
Tableau 3 : Classification d'autres Bactéries (Source : Antibio-responsable).....	21
Tableau 4 : Classification des antibiotiques en fonction de leur effet bactéricide ou bactériostatique	24
Tableau 5 (Source : OMS).....	31
Tableau 6 : NPV attribuable par classe thérapeutique (Source : Projan SJ)	46
Tableau 7 : Pipeline du BSA Program (Source : BARDA)	50

Tableau 8 : Médicaments s'étant vu octroyés le statut QIDP entre le 9 juin 2012 et le 31 décembre 2017 (Source : Report to Congress :Generating Antibiotic Incentives Now)	69
Tableau 9 : Liste des médicaments ayant obtenu un PRV (Source : priorityreviewvouchers.org).....	79
Tableau 10 : Caractéristiques Bactériophages versus Antibiotiques (Source : Bactériophages et phagothérapie: utilisation de virus naturels pour traiter les infections bactériennes).....	84

INTRODUCTION

D'un point de vue médical, la découverte des antibiotiques au XX^{ème} siècle a été une vraie révolution et a permis aux patients de bénéficier d'une médecine moderne pour le traitement de maladies infectieuses.

Cependant, des phénomènes de résistance sont apparus partout dans le monde et n'ont cessé d'augmenter notamment à cause de la surconsommation et du mésusage des antibiotiques.

A l'heure actuelle, l'antibiorésistance est la troisième cause de mortalité dans le monde et pourrait rapidement devenir la première cause si rien n'est fait.

L'antibiorésistance remet en question la capacité à soigner les infections, y compris les infections les plus bénignes, à une époque où l'offre de nouveaux antibiotiques à l'échelle mondiale stagne et où l'industrie pharmaceutique s'est désengagée de la recherche et du développement de nouveaux antibiotiques.

Quelles incitations législatives et réglementaires ont été mises en place pour favoriser la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques ?

Afin de répondre à cette problématique, il convient dans un premier temps de rappeler la définition des bactéries et des antibiotiques pour comprendre l'antibiorésistance pour ensuite faire le constat alarmant de ce phénomène (PARTIE 1). Nous verrons dans un deuxième temps les incitations mises en place aux Etats-Unis et dans l'Union Européenne pour favoriser la découverte et la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques (PARTIE 2) pour conclure, enfin, sur un état des lieux des perspectives et les alternatives qui se profilent (PARTIE 3).

PARTIE 1 : De la découverte des antibiotiques au constat alarmant de l'antibiorésistance

Pour introduire la problématique exposée dans l'introduction, nous rappellerons, à travers cette partie, des généralités sur les bactéries (1), les antibiotiques (2) et nous expliquerons le phénomène de résistance aux antibiotiques (3).

1. Bactéries

Dans ce paragraphe, nous définirons, caractériserons (1.1.) et classifions (1.2.) les bactéries.

1.1. Définition et caractéristiques

Une bactérie est un micro-organisme unicellulaire (procaryote), de petite taille, de morphologie variable et présentant des caractéristiques propres. Elle est constituée de protéines (55%), de lipides (10%), de lipopolysaccharides (3%), de peptidoglycanes (3%), de ribosomes (40%), d'ARN (20%) et d'ADN (3%).

La cellule bactérienne est entourée par une enveloppe rigide : la paroi cellulaire. Cette paroi confère à la cellule le maintien de sa forme et sa résistance. Elle entoure une autre enveloppe plus mince, la membrane cytoplasmique.

La membrane cytoplasmique contient le cytoplasme comprenant des ribosomes et des acides ribonucléiques.

Le filament d'ADN non entouré par une membrane forme, lui, un chromosome unique.

En parallèle de ces éléments constants, la cellule bactérienne peut posséder une capsule, flagelle, pili. ¹

¹ Description et étude des bactéries | Dossier [Internet].[cité 25 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/biologie-bacteries-leur-monde-nous-1433/page/2/>

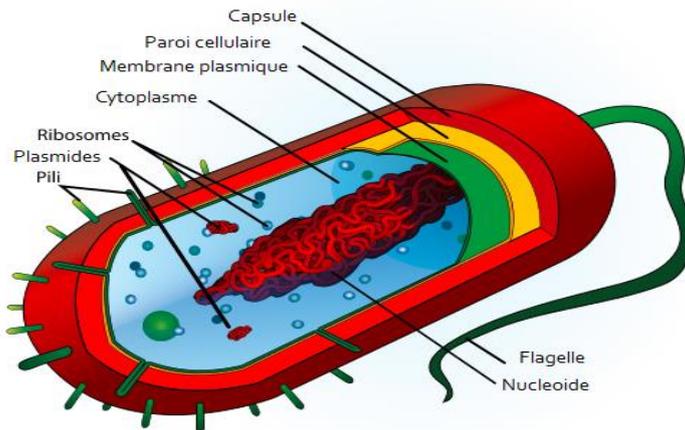


Figure 1 : Constituants d'une cellule bactérienne (Source : Futura Science)

1.2. Classification

Une classification énumérant les principales bactéries a été établie, en fonction des critères suivants :

- la morphologie : une bactérie peut avoir une morphologie sphérique (caractéristique des cocci), en bâtonnet (caractéristique des bacilles) ou plus rarement courbée.
- le besoin en oxygène : une bactérie peut avoir besoin (aérobie) ou non (anaérobie) d'oxygène pour survivre et se multiplier dans l'environnement.
- la coloration de Gram : elle permet de distinguer la paroi des bactéries ayant plus ou moins de peptidoglycane ; et de ce fait, de classer les bactéries d'une part à Gram positives et d'autre part à Gram négatives : les bactéries à Gram négatives possèdent une membrane fine avec peu de peptidoglycane mais une paroi externe qui les rend imperméable au colorant de GRAM (coloration en rose au microscope) alors que les bactéries à Gram positive se colorent au colorant de GRAM (le colorant diffuse dans la membrane en l'absence de paroi) et possède une membrane épaisse, riche en peptidoglycane (coloration violette au microscope).

Les tableaux 1, 2 et 3 présentent la classification des bactéries aérobies, anaérobies et d'autres bactéries. ²

² Classification des bactéries [Internet]. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.antibio-responsable.fr/bacteries/classification>.

Tableau 1 : Classification des Bactéries Aérobie (Source : Antibio-responsable)

BACTÉRIES AÉROBIES		
	GRAM POSITIF	GRAM NÉGATIF
COCCI	<ul style="list-style-type: none"> - Staphylococcus <ul style="list-style-type: none"> • Staphylococcus aureus (méti-R et méti-S) • Staphylocoque à coagulase négative - Streptococcus <ul style="list-style-type: none"> • Streptocoque bêta-hémolytique <ul style="list-style-type: none"> ◦ Streptococcus pyogenes (groupe A), ◦ S. agalactiae (groupe B), ◦ S. dysgalactiae (groupe C), • S. pneumoniae • Autres streptocoques <ul style="list-style-type: none"> ◦ S. mutans, S. oralis, S. salivarius, S. sanguis, complexe « milleri » (S. anginosus, S. constellatus, S. intermedius), S. gallolyticus (ex S. bovis) - Enterococcus <ul style="list-style-type: none"> • Enterococcus faecalis, • E. faecium 	<ul style="list-style-type: none"> - Neisseria <ul style="list-style-type: none"> • N. gonorrhoeae • N. meningitidis
BACILLES	<ul style="list-style-type: none"> - Bacillus <ul style="list-style-type: none"> • Bacillus anthracis - Corynebacterium - Erysipelothrix - Listeria - Nocardia - Tropheryma whippelii 	<ul style="list-style-type: none"> - Entérobactéries <ul style="list-style-type: none"> • Citrobacter • Enterobacter • Escherichia coli • Klebsiella • Proteus • Salmonella <ul style="list-style-type: none"> ◦ Salmonella typhimurium • Serratia • Shigella <ul style="list-style-type: none"> ◦ Shigella sonnei • Yersinia <ul style="list-style-type: none"> ◦ Yersinia enterocolitica - Coccobacilles <ul style="list-style-type: none"> • Bartonella • Branhamella • Brucella <ul style="list-style-type: none"> ◦ Brucella abortus • Campylobacter • Coxiella • Francisella • Haemophilus • Helicobacter • Kingella • Legionella • Moraxella <ul style="list-style-type: none"> ◦ Moraxella catarrhalis • Rickettsia - Autres bacilles à Gram négatif <ul style="list-style-type: none"> • Acinetobacter • Aeromonas • Bordetella • Burkholderia • Pasteurella • Pseudomonas • Stenotrophomonas • Vibrio

Tableau 2 : Classification des Bactéries Anaérobies (Source : Antibio-responsable)

BACTÉRIES ANAÉROBIES	
GRAM POSITIF	GRAM NÉGATIF
<ul style="list-style-type: none"> - Actinomyces - Clostridium : C. botulinum, C. difficile, C. perfringens, C. tetani - Peptococcus - Propionibacterium acnes 	<ul style="list-style-type: none"> - Bacteroides - Eubacterium - Fusobacterium - Porphyromonas - Prevotella

Tableau 3 : Classification d'autres Bactéries (Source : Antibio-responsable)

AUTRES BACTÉRIES		
SPIROCHÈTES	MYCOBACTÉRIES	AUTRES
<ul style="list-style-type: none"> - Borrelia - Leptospira - Treponema <ul style="list-style-type: none"> • Treponema pallidum 	<ul style="list-style-type: none"> - M. avium - M. leprae - M. tuberculosis - M. africanum - M. kansasii - Mycobacteries 	<ul style="list-style-type: none"> - Intracellulaires : <ul style="list-style-type: none"> - Chlamydia <ul style="list-style-type: none"> • Chlamydia psittaci - Sans paroi (mollicutes) : <ul style="list-style-type: none"> - Mycoplasma, Ureaplasma

2. Antibiotiques

L'objectif de ce paragraphe repose sur la découverte des antibiotiques. Pour cela, nous rappellerons dans un premier temps l'histoire de leur découverte (2.1), puis leur mécanisme d'action (2.2) ainsi que leur cibles (2.3).

2.1. Historique

Les Antibiotiques furent la grande révolution médicale du début du XX^{ème} siècle avec la découverte de nombreuses classes. A cette époque, les scientifiques sont à la recherche de traitements efficaces pour combattre des maladies infectieuses comme la syphilis ou la tuberculose.

C'est en 1909 que Paul Ehrlich découvre le Salvarsan[®], devenant ainsi à cette époque le médicament de référence pour traiter la syphilis.

En 1928, Alexander Fleming se rend compte à son retour de vacances que ses cultures bactériennes de *Staphylococcus* ont été contaminées par une moisissure, *Penicillium notatum*. Au contact de celle-ci, les bactéries de *Staphylococcus* ont été détruites. Le premier antibiotique, la pénicilline, vient de naître.

Cependant, Fleming n'a pas les moyens et les connaissances pour extraire cette molécule responsable de l'activité de la moisissure.

Il faudra attendre la fin des années 1940 pour découvrir le *Penicillium Chrysogenum*, une moisissure capable de produire jusqu'à 200 fois plus de pénicilline que la précédente, permettant ainsi la production de pénicilline à l'échelle industrielle.

En 1932, Gehrard Dogmak découvre le premier antibiotique de synthèse, un composé du soufre, le Prontosil[®], qui a permis de soigner de nombreuses maladies, considérées comme incurables à cette époque.

Jacques Tréfouel et Constantin Levaditi découvrent une nouvelle classe d'antibiotiques : les Sulfamides, dérivés du Prontosil[®].

En quelques années, les laboratoires pharmaceutiques investissent considérablement dans la recherche et découvrent de nombreux autres antibiotiques au milieu du XX^{ème} siècle, comme par exemple, les Tétracyclines ou les Céphalosporines.

A partir des années 1970, le monde médical pense s'être doté d'un arsenal thérapeutique complet³.

2.2. Mécanisme d'action

On appelle « antibiotiques » toutes substances chimiques, naturelles ou synthétiques, qui ont une action spécifique sur les bactéries.

En inhibant la croissance des bactéries, les antibiotiques peuvent rapidement les tuer par des mécanismes variés en bloquant une ou plusieurs de leurs fonctions cellulaires, indispensables à leur survie. En fonction de la classe d'antibiotiques, le mécanisme d'action peut consister en :⁴

- **Une inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne :**

Les Béta-lactamines, les Glycopeptides et la Fosfomycine font partie de cette classe d'antibiotiques qui inhibent la fabrication correcte de la paroi bactérienne et nuisent à la qualité de vie de la bactérie.

- **Une inhibition de la synthèse de la membrane cellulaire :**

Les Polypeptides tels que les Polymyxines sont capables de déstabiliser la membrane externe. Ils sont destinés à agir sur les bactéries à Gram négatif.

- **Une inhibition de la synthèse protéique :**

Les Macrolides, les Aminosides par exemple se fixent sur des constituants spécifiques du ribosome bactérien et empêchent ou gênent la traduction des ARNm et donc la formation de nouvelles protéines.

- **Une inhibition de la synthèse de l'ADN :**

En fonction de la classe d'antibiotiques, les actions pour inhiber la synthèse de l'ADN peuvent être diverses : inhibition de la réplication de l'ADN, inhibition de la transcription / ARN polymérase, diminution de la synthèse des précurseurs nucléotidiques.

Ex : Quinolones, Rifampicine.

³ Antibiotiques - repères chronologiques - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/antibiotiques-reperes-chronologiques/>

⁴ DCM1- Antibiotiques: généralités [Internet]. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: http://bacterioweb.univ-fcomte.fr/cours_dcem1/antibiotiques_gen.htm

- **D'autres mécanismes**

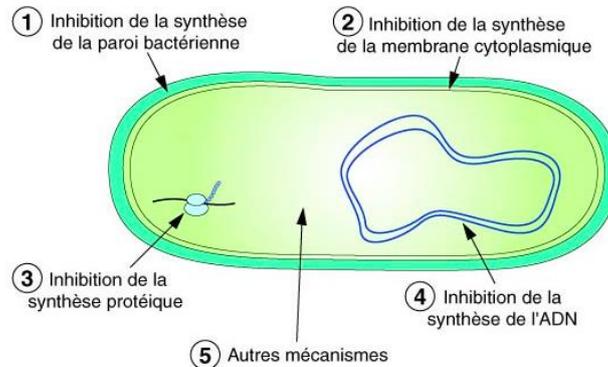


Figure 2 : Mécanisme d'action des antibiotiques (Source : Biologie et recherche)⁵

2.3. Cibles

Comme le montre le tableau 4 ci-dessous, chaque classe d'antibiotique a un effet spécifique dirigé contre les micro-organismes : on parle d'un effet bactéricide ou bactériostatique.

On qualifie de bactéricide, l'arrêt du développement des micro-organismes par mort cellulaire avec ou sans lyse ; et de bactériostatique, l'arrêt du développement des micro-organismes par inhibition partielle ou totale de leur croissance.

Tableau 4 : Classification des antibiotiques en fonction de leur effet bactéricide ou bactériostatique

Inhibition synthèse paroi bactérienne	
Béta-lactamines	Bactéricide
Glycopeptides	Bactéricide
Fosfomycine	Bactéricide
Inhibition synthèse membrane cytoplasmique	
Polypeptides	Bactéricide
Inhibition synthèse protéique	
Aminoside	Bactéricide
Acide fusidique	Bactériostatique
Cyclines	Bactériostatique
Macrolides	Bactériostatique
Inhibition synthèse ADN	
Fluoroquinolones	Bactéricide

⁵ <http://www.123bio.net/cours/antibio/modedaction.html>

La découverte des antibiotiques a été une vraie révolution d'un point de vue médical et a permis aux patients de bénéficier d'une médecine moderne.

Cependant, depuis les années 1990, il n'y a pas eu de nouvelles classes d'antibiotiques découvertes, et il n'est plus à prouver que les antibiotiques deviennent de moins en moins efficaces face à des bactéries qui développent de plus en plus de résistance contre eux.

Alors que la consommation mondiale d'antibiotiques ne cesse de croître, l'offre de nouveaux antibiotiques stagne comme on peut le voir dans la répartition par décennies des découvertes de classes d'antibiotiques.

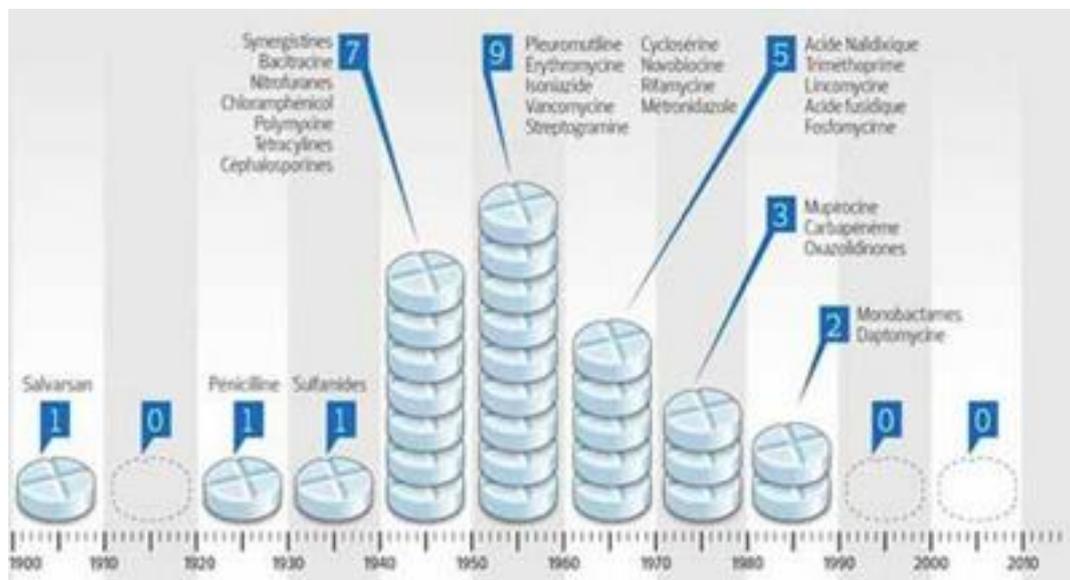


Figure 3 : Répartition par décennies des découvertes de classe d'antibiotiques (Source : Evolution de la production)⁶

En 2014, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) publie pour la première fois un rapport alarmant sur l'émergence des résistances aux antibiotiques.⁷

⁶ Evolution de la production [Internet]. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: <http://abetconsequences.e-monsite.com/pages/sommaire/consequence-de-l-utilisation-des-antibiotiques.html>.

⁷ OMS | Premier rapport de l'OMS sur la résistance aux antibiotiques: une menace grave d'ampleur mondiale [Internet]. WHO. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/fr/>

3. Apparition de résistance face aux antibiotiques

L'antibiorésistance est l'un des problèmes majeurs de santé publique du XXI^{ème} siècle. Selon l'OMS, « le monde s'achemine vers une ère post-antibiotiques, où des infections courantes et des blessures mineures qui ont été soignées depuis des décennies pourraient à nouveau tuer.⁸ »

Dans ce paragraphe, nous constaterons le développement des résistances face aux antibiotiques (3.1) puis nous détaillerons les mécanismes de résistances existants (3.2). Enfin, nous verrons les causes (3.3) et les conséquences (3.4) liées à l'apparition de résistance.

3.1. Développement des résistances

Peu de temps après la découverte et la mise sur le marché des différentes classes d'antibiotiques, des résistances sont apparues comme le montre la figure 4.

Chaque nouvel antibiotique engendre des résistances. Par exemple, trois ans avant son autorisation de mise sur le marché (AMM), des résistances à la pénicilline sont apparues.

⁸ Dr Keiji Fukuda, Sous-Directeur général de l'OMS, 30 avril 2014.

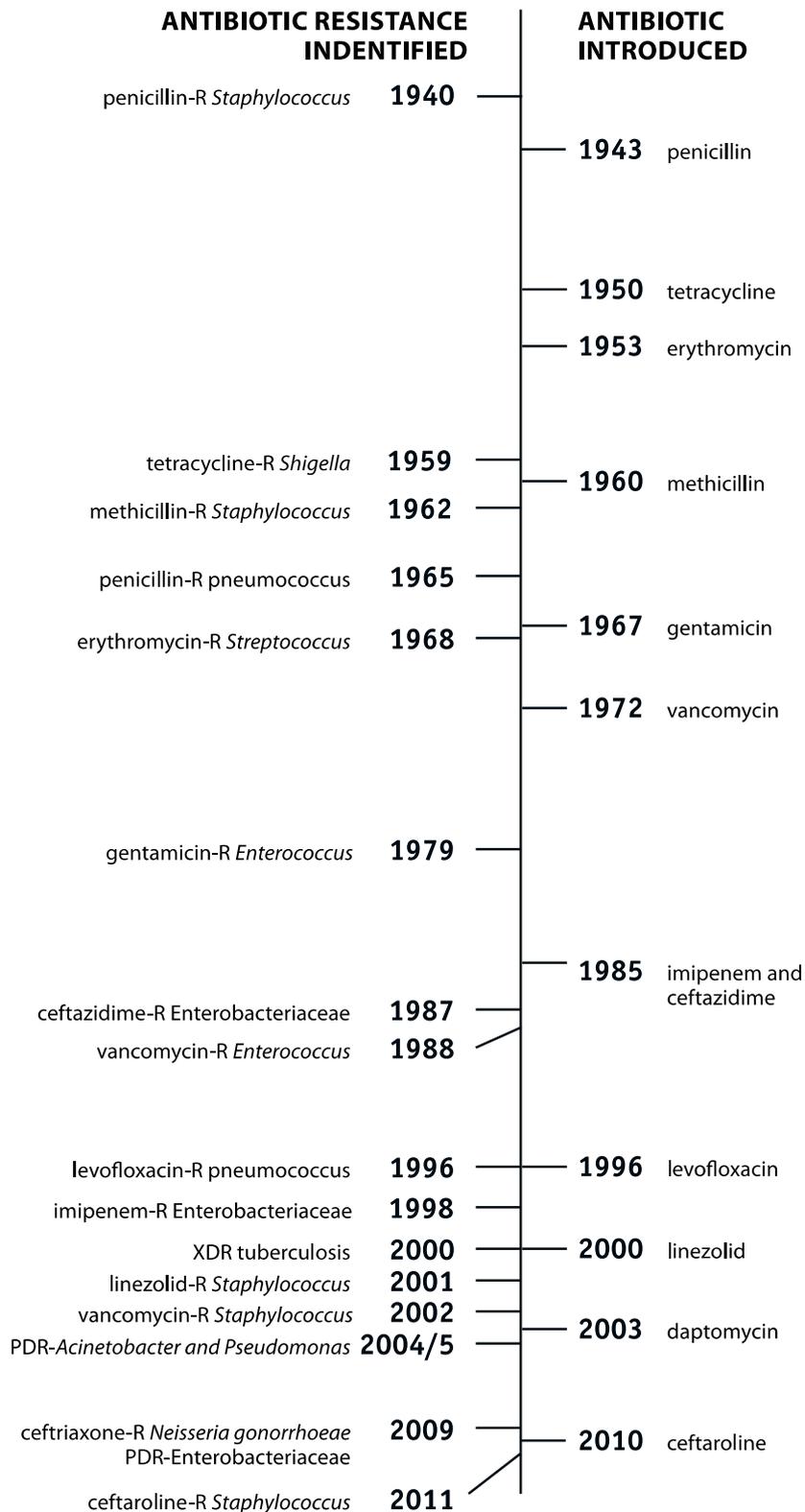


Figure 4 : Comparaison entre la date d'AMM et l'apparition des premières résistances par classe d'antibiotiques (Source : CDC)⁹

⁹ About Antimicrobial Resistance | Antibiotic/Antimicrobial Resistance | CDC [Internet]. 2017 [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>

L'efficacité des antibiotiques a été associée à leur consommation massive et répétée générant une pression de sélection.

3.2. Mécanisme de résistance

Comme il a été dit précédemment, chaque nouvel antibiotique engendre des résistances. Nous donnerons ici la définition de l'antibiorésistance (3.2.1), et nous détaillerons ensuite la résistance naturelle (3.2.2) et acquise (3.2.3) ainsi que la multirésistance aux antibiotiques (3.2.4).

Enfin, nous verrons les bactéries résistantes aux différentes classes d'antibiotiques (3.2.5) en prenant l'exemple d'*Escherichia.Coli*.

3.2.1. Définition

L'antibiorésistance est la capacité d'une bactérie à se multiplier malgré la présence d'un antibiotique. Certaines bactéries sont naturellement résistantes à certains antibiotiques alors que d'autres normalement sensibles à un antibiotique peuvent devenir résistantes.

Un antibiotique, s'il est utilisé massivement ou à mauvais escient, joue un rôle de sélecteur. En présence de l'antibiotique, les bactéries résistantes se multiplient alors que les bactéries sensibles sont éliminées. D'une population de bactéries sensibles, on obtient donc une population de bactéries résistantes à l'antibiotique car toutes les bactéries sensibles sont éliminées par l'antibiotique.

La figure 5 présente le scénario idéal de l'administration d'un antibiotique se montrant efficace face à une bactérie : ¹⁰

¹⁰ SANDOZ GmbH September 2016. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.sandoz.com/>

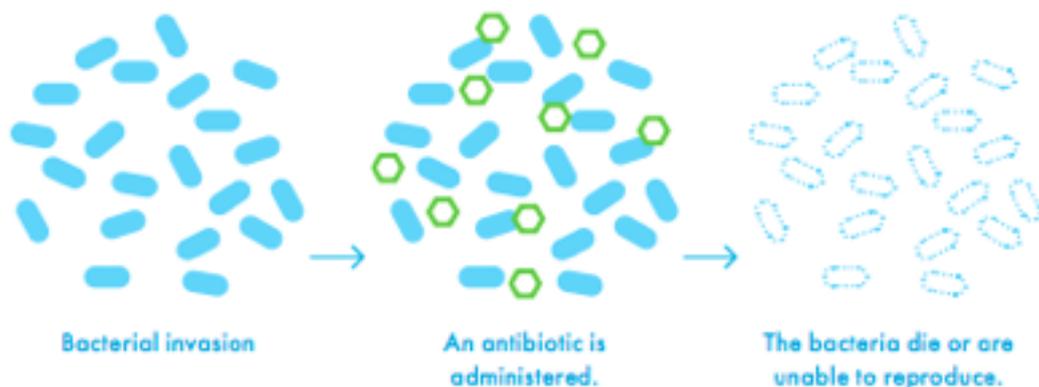


Figure 5 (Source : Annual 2016 - Sandoz)

A contrario, la figure 6 présente de façon simple comment une bactérie devient résistante aux antibiotiques :¹⁰

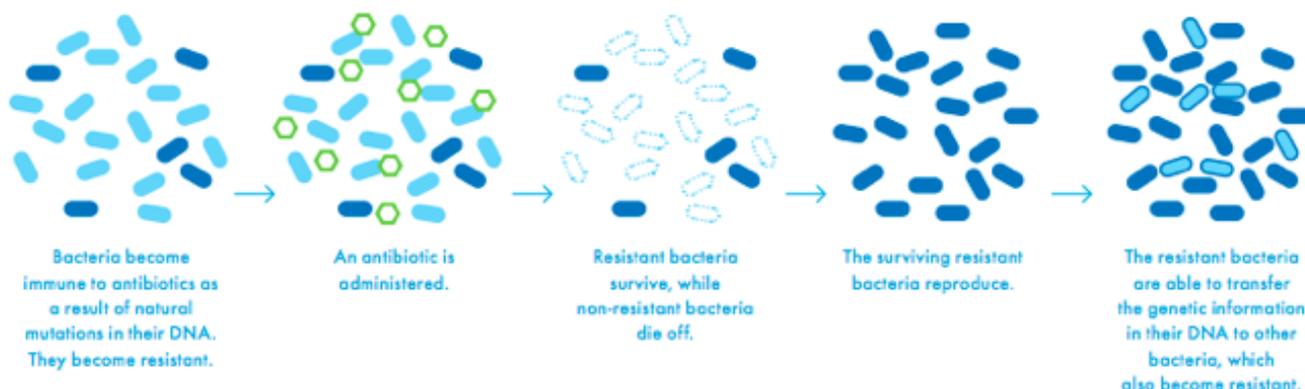


Figure 6 (Source : Annual 2016 - Sandoz)

3.2.2. Résistance naturelle

La résistance aux antibiotiques est un phénomène naturel pour certaines bactéries. Cette résistance naturelle est un marqueur d'identification de la bactérie.¹¹

3.2.3. Résistance acquise

¹¹ Points sur les connaissances / Résistance aux anti-infectieux / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Points-sur-les-connaissances>

D'autres bactéries peuvent échapper à l'action d'un antibiotique par le biais de modifications génétiques auxquelles elles sont normalement sensibles. Ce phénomène peut résulter de plusieurs mécanismes :

- Mutations génétiques, ne portant que sur un antibiotique ou une famille d'antibiotiques à la fois : le chromosome qui porte le matériel génétique de la bactérie mute sans raison. Les antibiotiques agissent sur un point cible de la cellule bactérienne. La mutation du chromosome de la bactérie modifie le point cible empêchant à l'antibiotique de se lier à la bactérie pour la détruire. Lorsqu'ensuite la bactérie résistante se réplique, elle transmet le gène de résistance à ses clones.
- Production d'une enzyme inhibant l'antibiotique, comme par exemple les bêta-lactamases.
- Imperméabilisation de la membrane de la bactérie.
- Modification de la cible de l'antibiotique.
- Transmission par bactérie résistante de son gène de résistance, par contact avec une bactérie qui ne l'a pas, même si elle n'est pas de la même espèce.¹¹

3.2.4. Multirésistance aux antibiotiques

On parle de bactérie multirésistante (BMR) pour désigner une bactérie, qui, du fait de l'accumulation de résistances naturelles ou acquises, n'est plus sensible qu'à un petit nombre d'antibiotiques habituellement actifs en thérapeutique.

D'après le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC), une bactérie est qualifiée de multirésistante lorsque qu'elle est sensible à moins de 3 familles d'antibiotiques ¹².

Le développement de BMR pourrait donc conduire à des impasses thérapeutiques.

3.2.5. Bactéries résistantes aux antibiotiques

Le tableau 5 résume les principales bactéries résistantes aux différentes classes d'antibiotiques, selon les données de OMS ¹³.

¹² Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012;18(3):268-81

Tableau 5 (Source : OMS)

Bacterium	Resistance/ decreased susceptibility to:
<i>Escherichia coli</i>	3 rd generation cephalosporins, fluoroquinolones
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 rd generation cephalosporins, carbapenems
<i>Staphylococcus aureus</i>	Methicillin (beta-lactam antibiotics) i.e. MRSA
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicillin
Nontyphoidal <i>Salmonella</i> (NTS)	Fluoroquinolones
<i>Shigella</i> species	Fluoroquinolones
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	3 rd generation cephalosporins

Prenons l'exemple d'*Escherichia Coli* (*E.Coli*):

E.Coli est une bactérie à Gram négatif qui fait partie du microbiote intestinal normal chez l'homme, mais qui est également une cause fréquente d'infections graves : les infections urinaires. Ces infections sont très courantes en Europe et sont impliquées dans des infections d'origine communautaire et sanitaire. En outre, *E.Coli* est associée à des infections intra-abdominales et méningites néonatales.

La résistance se développe soit par des mutations, comme c'est le cas pour la résistance aux fluoroquinolones, soit par l'acquisition d'éléments génétiques mobiles codant des mécanismes de résistance, telles que la production de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et de carbapénémases. Les BLSE sont des enzymes qui confèrent une résistance à la plupart des antibiotiques de la classe des bêta-lactamines, y compris les céphalosporines de troisième génération, et sont souvent associées à d'autres mécanismes de résistance, ce qui entraîne une multirésistance¹⁴.

¹³ WHO : World Health Organization. 2014. Antimicrobial resistance: global report on surveillance.

¹⁴ ECDC. 2016. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)

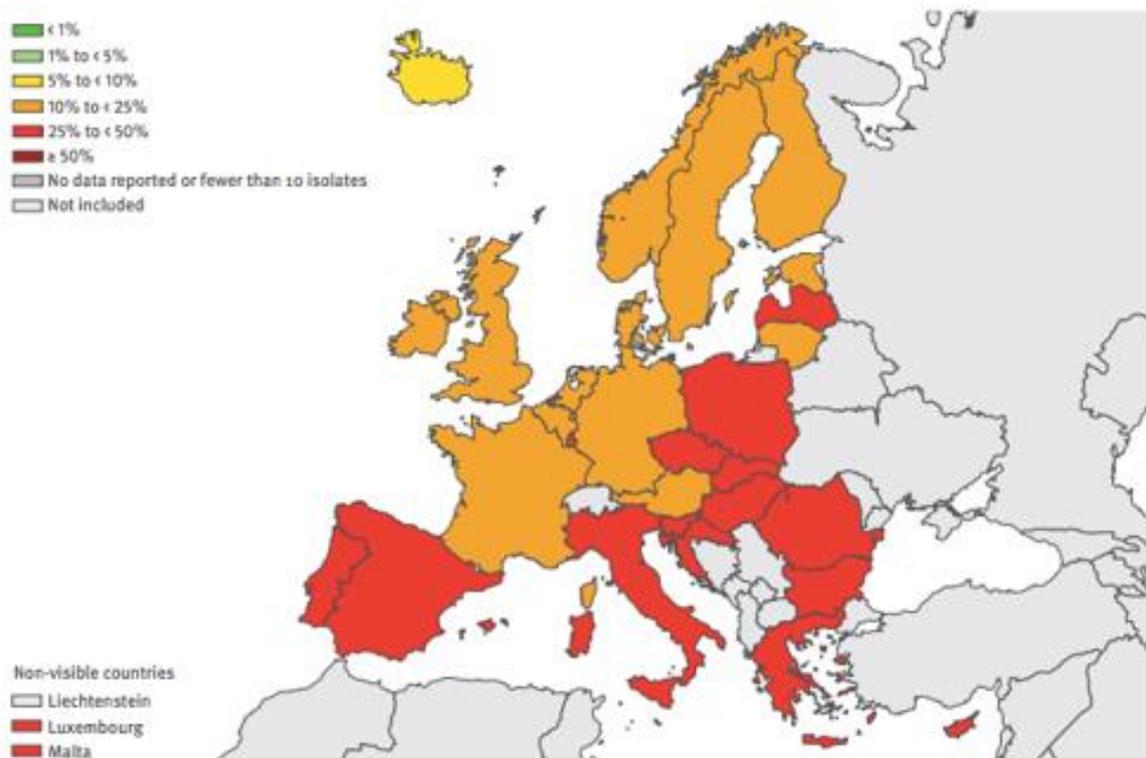


Figure 7 : *E.Coli*. Pourcentage (%) de souches isolées résistantes aux fluoroquinolone, par pays, EU/EEA countries, 2016. (Source : ECDC)¹⁴



Figure 8 : *E.Coli*. Pourcentage (%) de souches isolées résistantes aux céphalosporines de troisième génération, par pays, EU/EEA countries, 2016. (Source : ECDC)¹⁴

Les carbapénèmes résistent habituellement à l'effet des BLSE et demeuraient l'une des rares options de traitement pour les infections sévères.

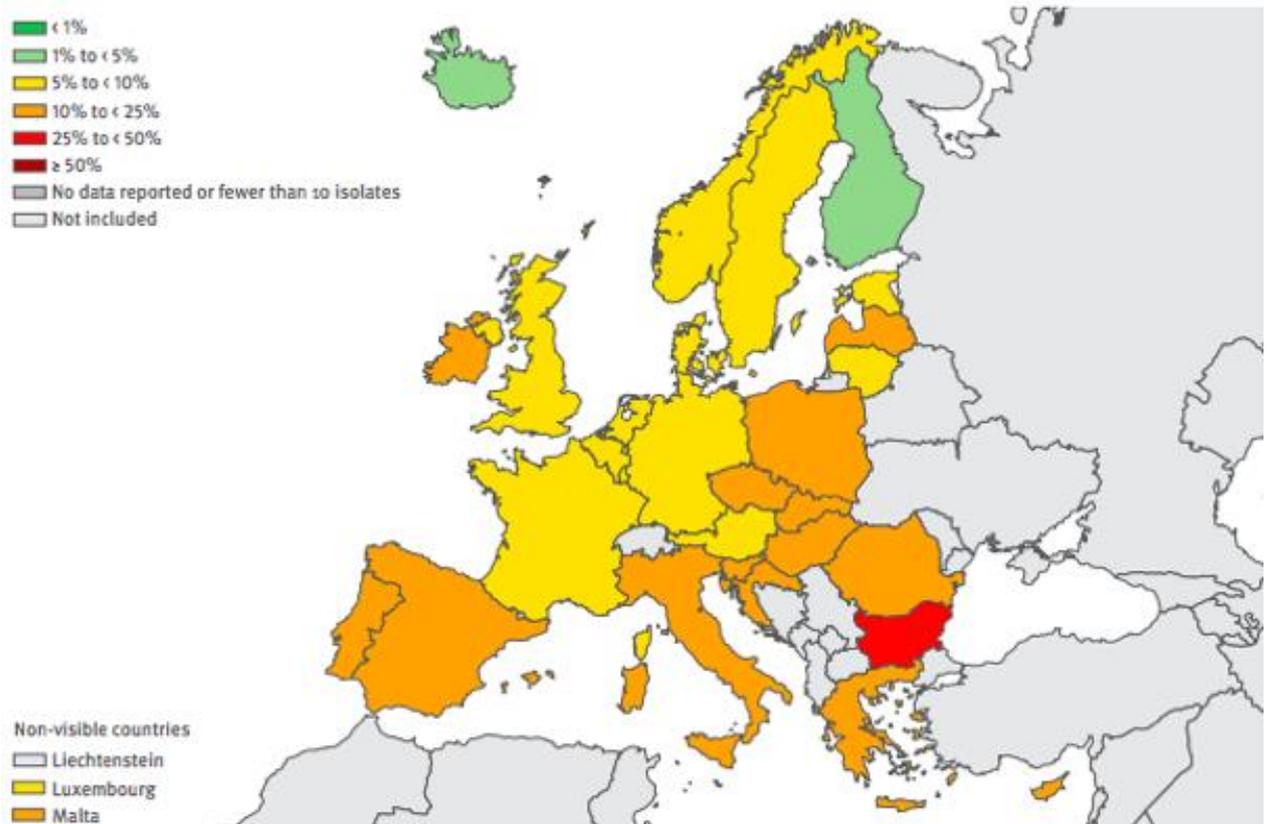


Figure 9 : E.Coli. Pourcentage (%) de souches isolées résistantes aux aminoglycosides, par pays, EU/EEA countries, 2016. (Source : ECDC)¹⁴

Cependant, la résistance aux carbapénèmes causée par un type de carbapénémases a été découverte, ce qui conférerait une résistance d'*E.Coli* à presque toutes les stratégies thérapeutiques disponibles.

3.3. Causes de l'antibiorésistance

Toute exposition aux antibiotiques produit l'émergence de résistances, y compris les traitements efficaces sur le plan clinique. Mais le phénomène de la résistance est amplifié notamment par le mésusage des antibiotiques (3.3.1) et par la consommation importante d'antibiotiques (3.3.2).

3.3.1. Mésusage des antibiotiques

La définition du mésusage (3.1.1.1) ainsi que les caractéristiques relatives au mésusage des antibiotiques (3.1.1.2) seront détaillées ici.

3.3.1.1. Définition

Au termes de l'article .R. 5121-152, 4° du Code de la Santé Publique, le mésusage est défini comme « *une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit en rapport avec la dose autorisée ou prescrite, la voie d'administration, les indications, ou non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques* »¹⁵.

3.3.1.2. Caractéristiques

Le mésusage des antibiotiques est l'un des facteurs déterminants de résistances aux antibiotiques. Il peut se caractériser par :

- Une prescription inutile d'antibiotiques, comme par exemple en cas d'infections virales de type angine virale insensibles aux antibiotiques ;
- Un retard d'administration d'antibiotiques pour des patients ayant une infection sévère ;
- Une utilisation incorrecte des antibiotiques à spectre étroit et excessive des antibiotiques à large spectre ;
- Une utilisation de doses inférieures ou supérieures à la posologie recommandée ;
- Une utilisation d'antibiotiques sur une durée trop courte ou trop longue ;
- Un traitement antibiotique non adapté aux résultats microbiologiques et à l'évolution clinique ;
- Une non-réévaluation du traitement antibiotique après 24/72heures, pourtant nécessaire pour vérifier l'efficacité du traitement antibiotique administré.

3.3.2. Surconsommation

Nous examinerons la surconsommation d'antibiotiques en ville et à l'hôpital tout d'abord au sein de l'Union Européenne (3.3.2.1) puis spécifiquement en France (3.3.2.2).

¹⁵ Code de la santé publique - Article R5121-152. Code de la santé publique févr 25, 2018.

3.3.2.1. Consommation au sein de l'Union Européenne

L'ECDC publie chaque année un rapport mis à jour, portant sur les données de consommation d'antibiotiques collectées au sein des pays de l'Union Européenne (UE). Le dernier rapport¹⁶ datant de Novembre 2017, expose les données de 2016¹⁷.

3.3.2.1.1. Consommation en ville

En 2016, la consommation moyenne d'antibiotique au sein des pays de l'UE était de 21,9 DDJ/1000 h/jour en ville¹⁶.

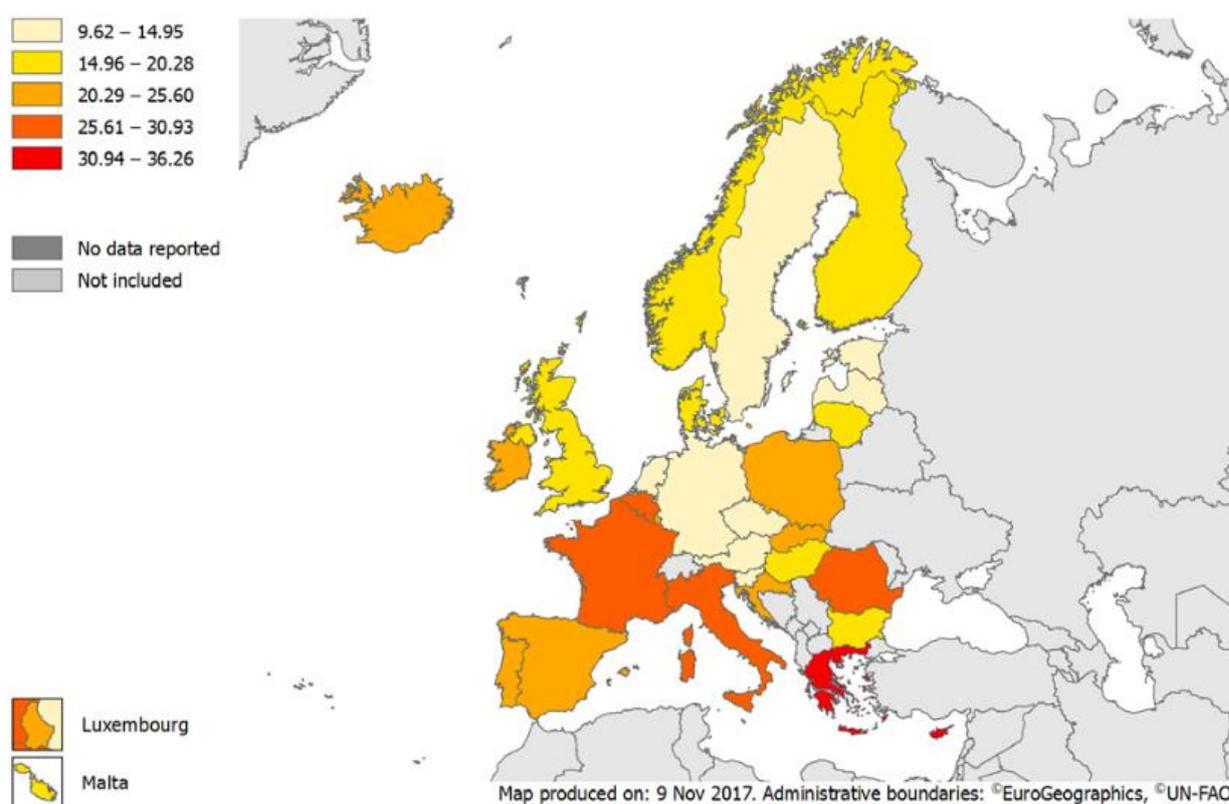


Figure 10 : Consommation d'antibiotiques en ville par pays de l'UE, 2016 (Source: ECDC)

¹⁶ European centre for disease prevention and control (ECDC). 2016. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union. Disponible sur : <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/summary-latest-data-antibiotic-consumption-eu-2016>

¹⁷ Toutes les données de consommation présentées dans ce rapport ont été converties en nombre de Doses Définies Journalières (DDJ), conformément à la méthodologie établie par l'OMS. La DDJ constitue une posologie de référence fixée par l'OMS pour un adulte de soixante-dix kilos dans l'indication principale de chaque molécule. Par convention, les résultats sont présentés pour mille habitants et par jour (DDJ/1000 h/jour).

La figure 11 illustre la consommation d'antibiotiques par pays de l'UE et par classes d'antibiotiques ¹⁶.

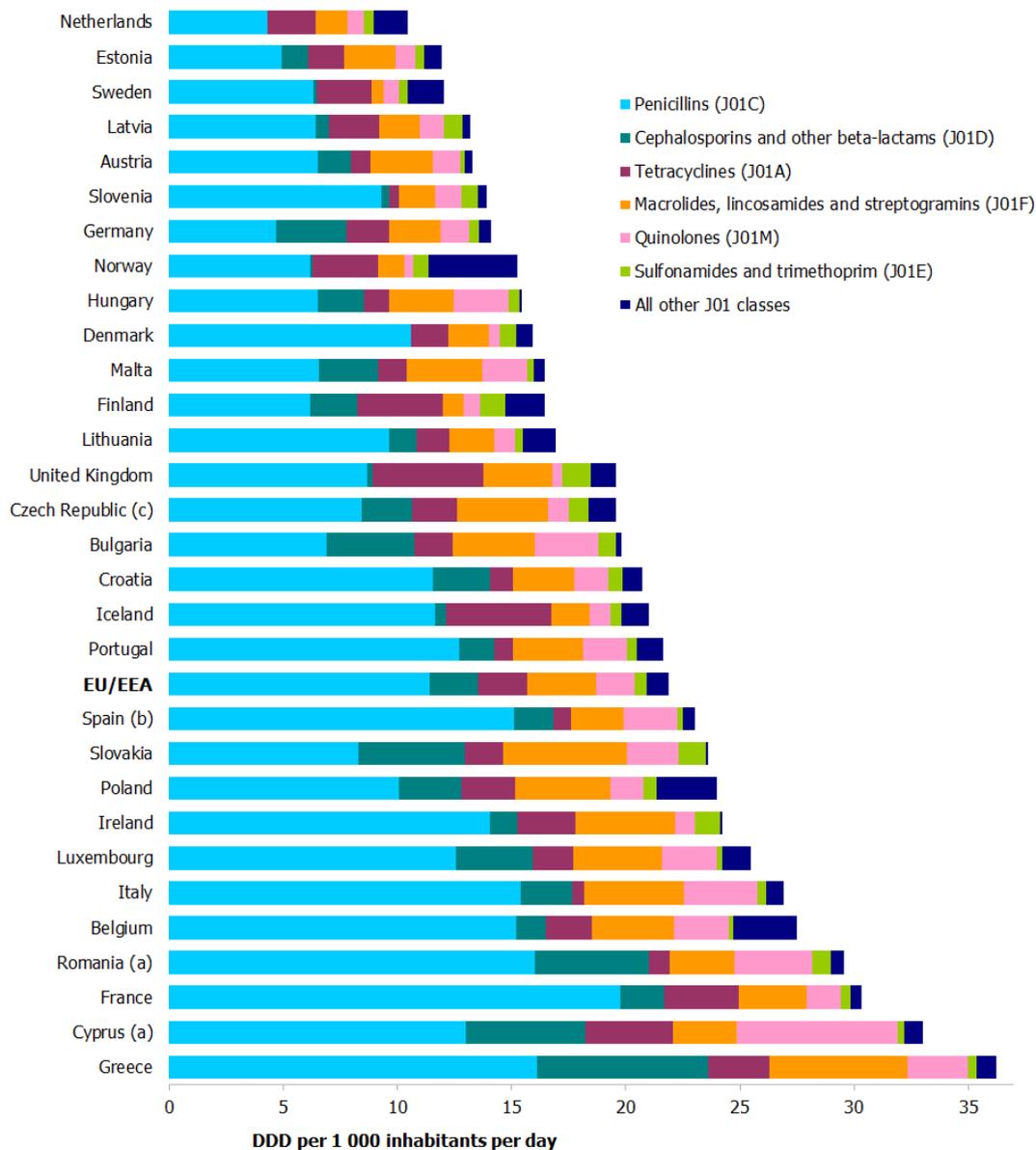


Figure 11 : Consommation d'antibiotiques en ville, par pays de l'UE et par classe d'antibiotique, exprimé en DDJ pour 1 000 habitants par jour 2016 ¹⁸ (Source: ECDC)

3.3.2.1.2. Consommation à l'hôpital

¹⁸ (a) Chypre et la Roumanie ont fourni des données complètes incluant le secteur hospitalier).

(b) L'Espagne a fourni des données de remboursement (c'est-à-dire ne comprenant pas la consommation sans prescription ou d'autres données non remboursés).

(c) République Tchèque : données de 2015.

En 2016, la consommation moyenne d'antibiotiques au sein de 21 pays de l'UE participants était de 2,06 DDJ/1000 h/jour à l'hôpital ¹⁶.

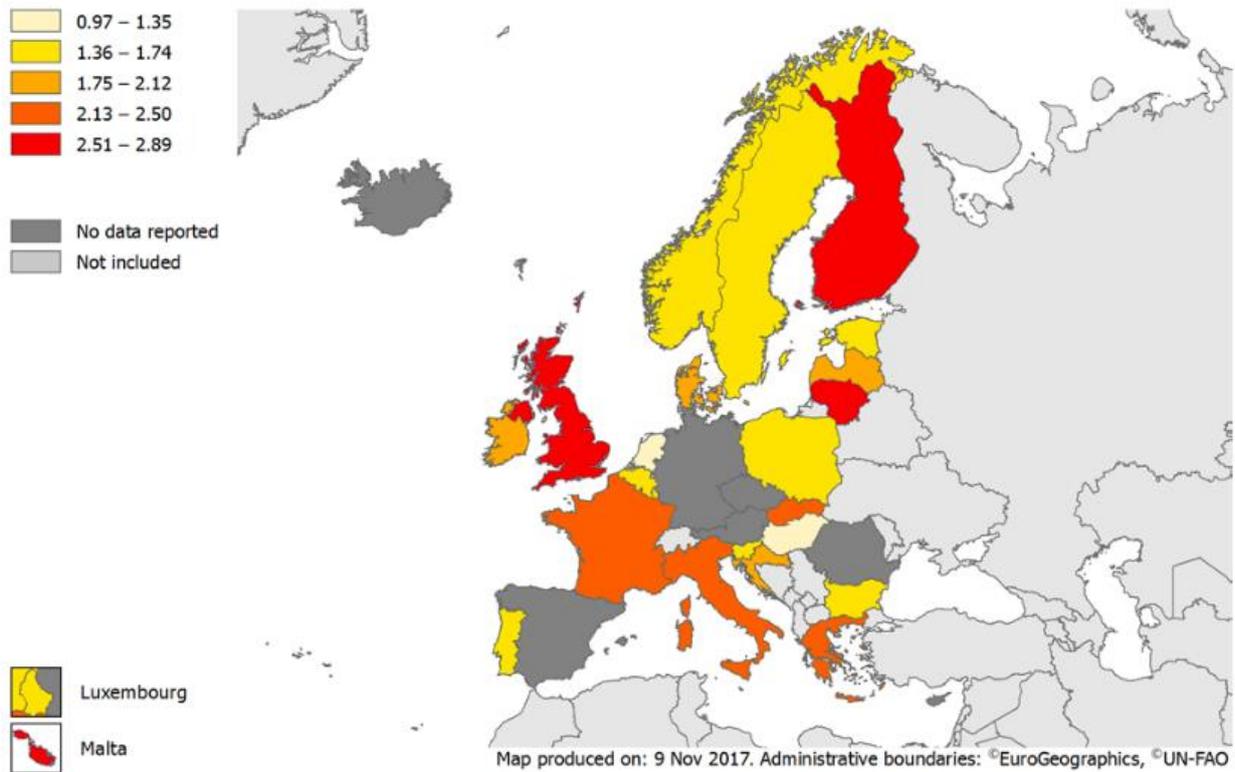


Figure 12 : Consommation d'antibiotiques à l'hôpital par pays de l'UE, 2016. (Source: ECDC)

La figure 13 illustre la consommation d'antibiotiques par pays de l'UE et par classes d'antibiotiques ¹⁶.

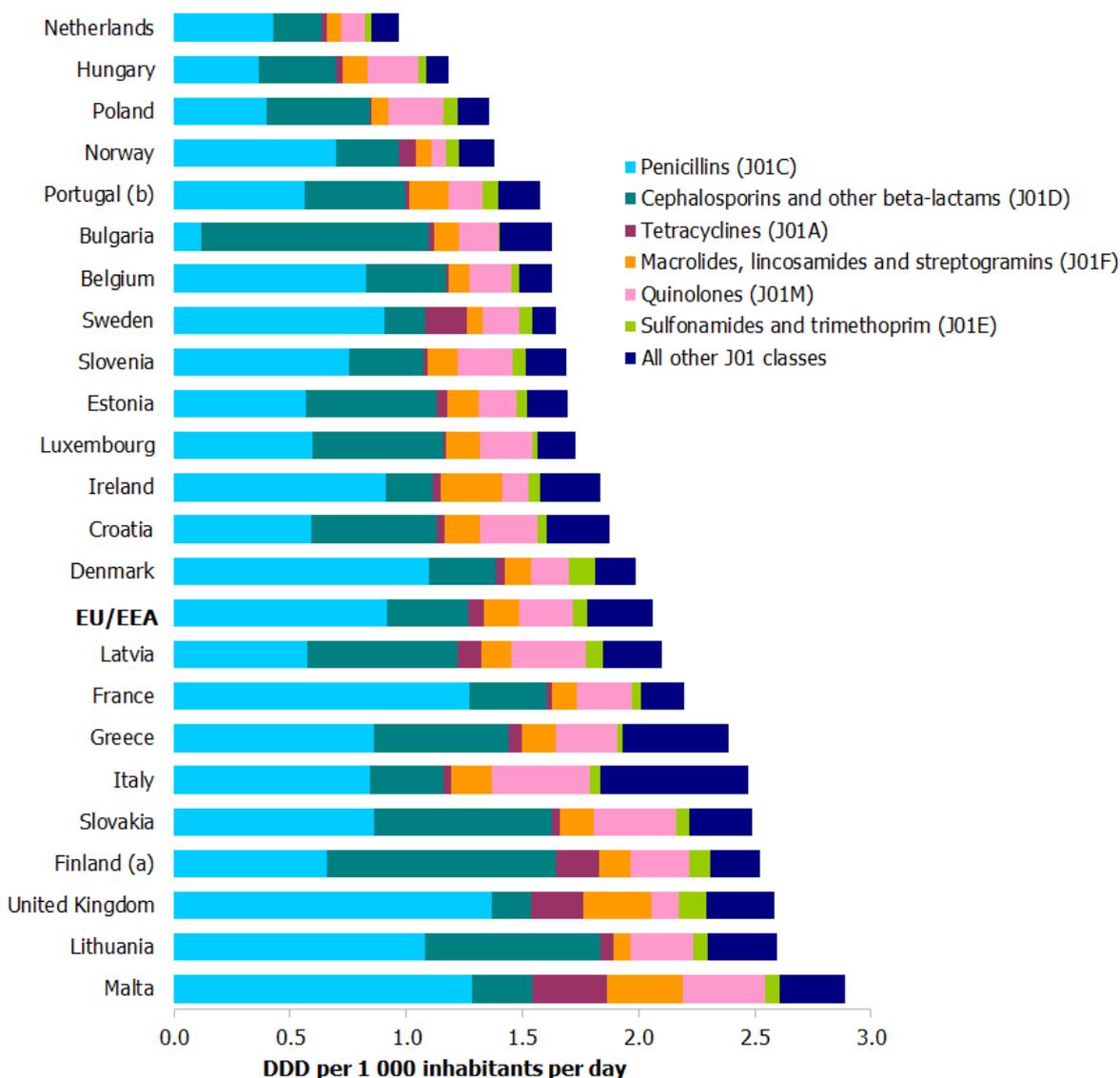


Figure 13 : Consommation d'antibiotiques à l'hôpital par pays de l'UE et par classe d'antibiotique, exprimé en DDJ pour 1 000 habitants par jour 2016. (Source : ECDC)

3.3.2.2. Consommation en France

En France, en 2016, 786 tonnes d'antibiotiques ont été vendues. 90% des antibiotiques vendus sont consommés en médecine de ville (3.3.2.2.1) et 10% en établissement de santé (3.3.2.2.2).¹⁹

¹⁹ Rapport sur la consommation des antibiotiques en France en 2016 - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-un-rapport-sur-la-consommation-des-antibiotiques-en-France-en-2016-Point-d-Information>

3.3.2.2.1. En ville

- ❖ En médecine de ville, la consommation globale d'antibiotiques dans la population générale s'élève à 30,3 doses pour 1000 habitants et par jour. Elle était notamment de 27,9 doses pour 1000 habitants et par jour en 2006. En 10 ans, la consommation d'antibiotiques en ville a donc sensiblement augmenté.

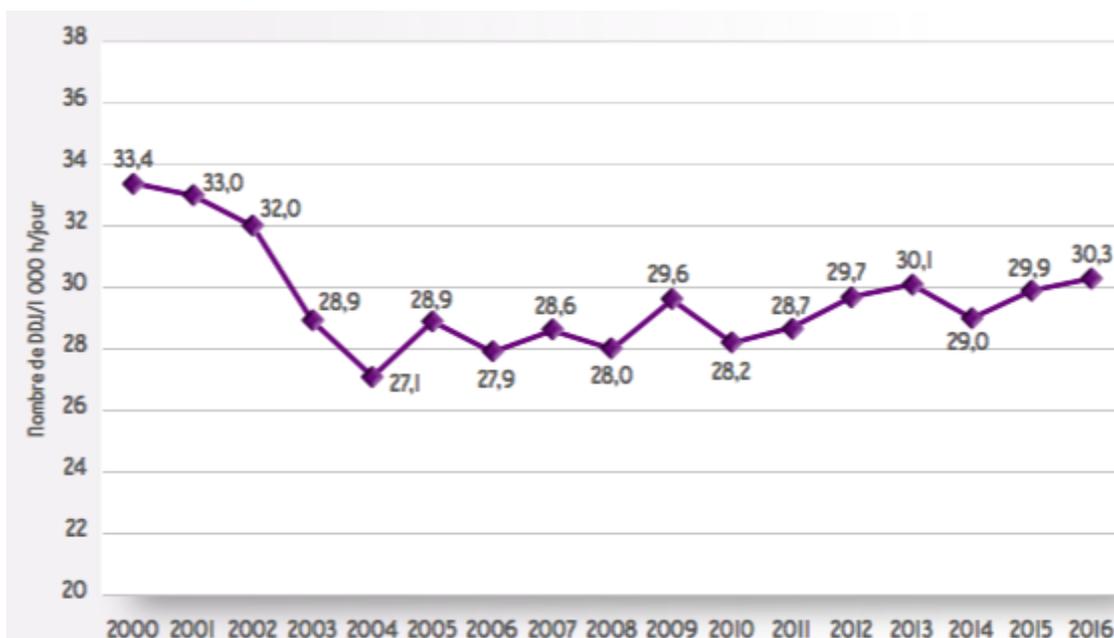


Figure 14 : Évolution de la consommation d'antibiotiques en ville mesurée en nombre de DDJ pour 1 000 h/jour entre 2000 et 2016. (Source : ANSM)

- ❖ Près des deux tiers de la consommation proviennent des bêta-lactamines, pénicillines (seules ou associées), soit 65,2 % de la consommation totale d'antibiotiques en ville.

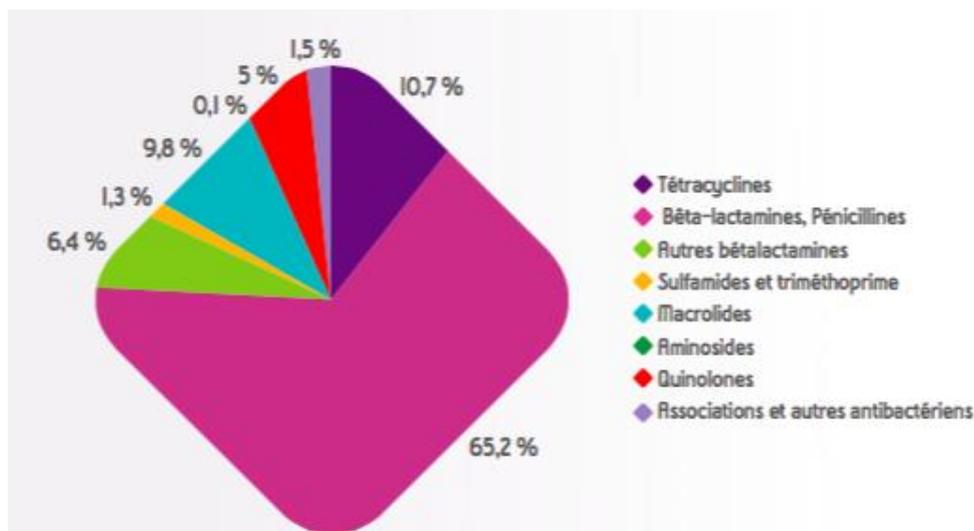
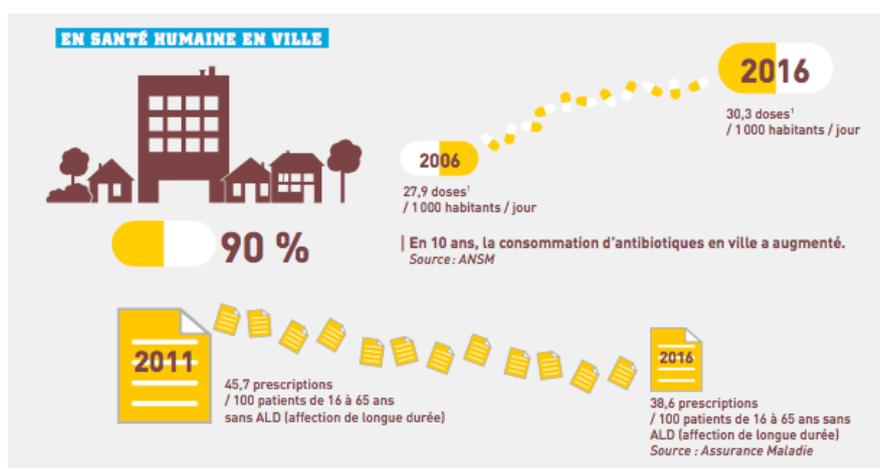


Figure 15 : Répartition en pourcentage, mesurée en nombre de DDJ, par classe de la consommation 2016 d'antibiotiques en ville. (Source : ANSM)

- ❖ La prescription d'antibiotiques par les médecins libéraux tend vers une évolution positive. En 2011, elle s'élevait à 45,7 prescriptions/100 patients de 16 à 65 ans sans affection longue durée (ALD) ; en 2016, elle est de 38,6 prescriptions/100 patients. Le nombre de prescriptions chez les patients adultes âgés de 16 à 65 ans a donc été réduit et a permis d'éviter la prescription d'environ 2 millions de prescriptions en 2016²⁰.



²⁰ Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : soyons concernés, soyons responsables – Plaquette (Assurance Maladie - Anses - ANSM - Santé Publique France) (16/11/2017) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet].[cité 25 févr 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/(offset)/0)

Figure 16 : Illustration du nombre de prescription en ville entre 2006 et 2016. (Source : ANSM)

3.3.2.2.2. En établissement de santé

- ❖ Entre 2006 et 2016, la consommation d'antibiotiques dans les hôpitaux publics et privés s'est montrée stable. Elle était de 2,2 doses/1000 habitants/jour et de 2,1 en 2016 ²⁰.

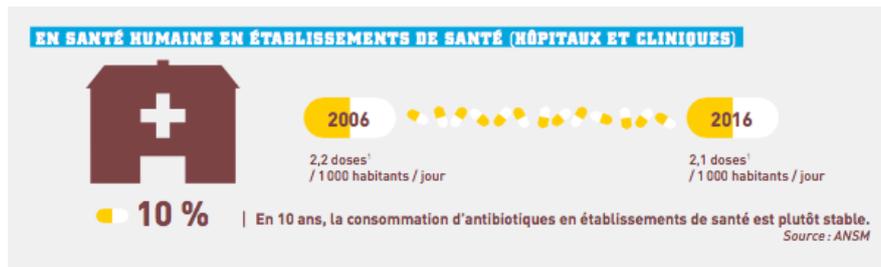


Figure 17 : Illustration du nombre de prescription en établissement de santé entre 2006 et 2016. (Source : ANSM)

- ❖ 58% des antibiotiques prescrits à l'hôpital sont issus de la famille des β -lactamines, les pénicillines (seules ou associées) en première position suivies des céphalosporines en deuxième position.

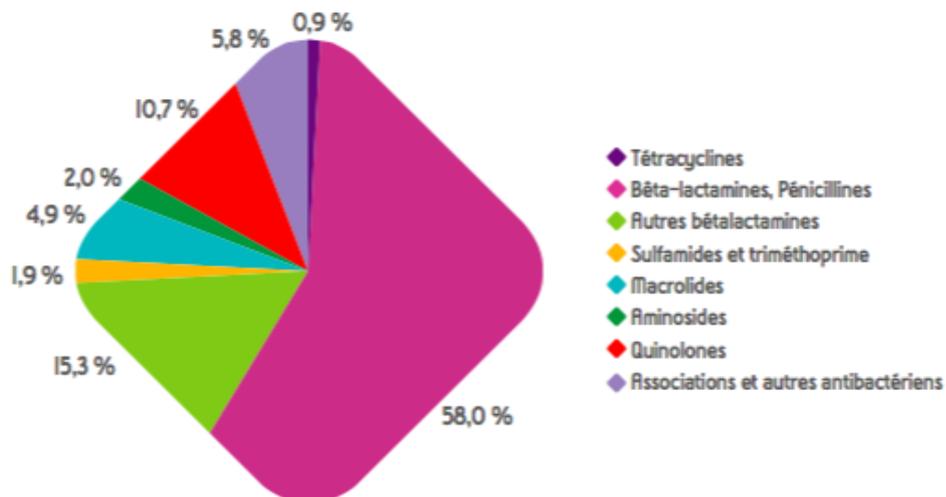


Figure 18 : Répartition en pourcentage, mesurée en nombre de DDJ, par classe de la consommation 2016 d'antibiotiques à l'hôpital. (Source : ANSM)

3.4. Conséquences de l'antibiorésistance

Une augmentation des dépenses médicales, une prolongation des hospitalisations et une hausse de la mortalité sont les conséquences de l'antibiorésistance.

A l'heure actuelle, l'antibiorésistance est la troisième cause de mortalité dans le monde d'après l'OMS. Elle pourrait devenir la première cause de mortalité dans le monde. Celle-ci remet en question la capacité à soigner les infections, y compris les infections les plus bénignes. Dans le monde, 700 000 personnes meurent chaque année d'infections dues à une BMR, dont 25 000 en Europe. D'ici 2050, 10 000 000 de personnes mourront de celles-ci si rien n'est fait ²¹.

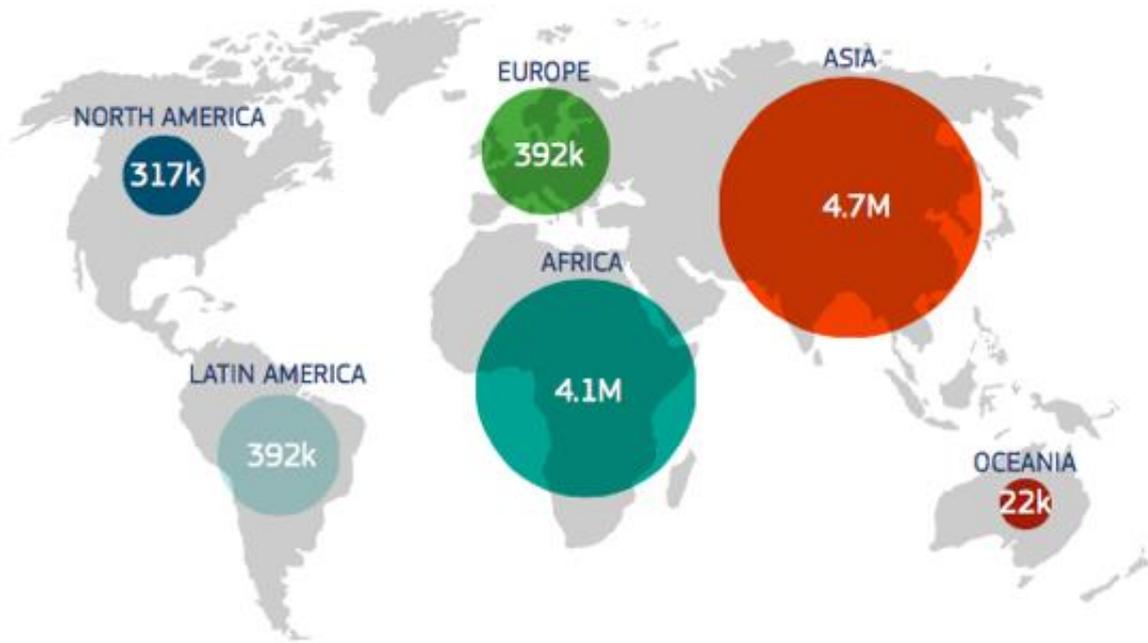


Figure 19 : Nombre de décès/an en 2050 dans le monde causé par les bactéries multirésistantes (Source : Commission européenne)

²¹ European Commission. 2016. AMR: a major European and Global challenge.

La partie I fait le constat alarmant de la résistance aux antibiotiques. Une réaction unanime doit avoir lieu pour le développement de nouveaux antibiotiques et la mobilisation de l'ensemble des acteurs de santé à l'échelle mondiale pour éviter une crise sanitaire mondiale.

Cependant, à partir des années 2000, le monde a pris conscience de l'urgence sanitaire et beaucoup d'initiatives internationales vont se développer ; des plans d'actions mondiaux pour combattre la résistance aux antibiotiques ont été initiés.

Le 7 avril 2011, l'OMS dédie sa journée mondiale de la santé à la cause de l'antibiorésistance : « Antimicrobial resistance: no action today and no cure tomorrow²² ».

²² Kirby T. Europe to boost development of new antimicrobial drugs. Lancet. 16 juin 2012;379(9833):2229-30.

PARTIE II : Du gap à l'innovation thérapeutique

Nous développerons tout d'abord dans cette partie les raisons du manque d'innovations thérapeutiques dans le domaine des antibiotiques (1), puis détaillerons les incitations législatives et réglementaires pour favoriser la Recherche et Développement (R&D) et la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques, en étudiant principalement celles des Etats-Unis et de l'Union Européenne (2).

1. Pourquoi ce gap dans l'innovation thérapeutique ?

Nous examinerons ici les contraintes financières (1.1), réglementaires (1.2) et éthiques (1.3) liées au manque d'innovations thérapeutiques dans le domaine des antibiotiques.

1.1. Raisons financières

Les laboratoires se sont désengagés de la R&D relative aux antibiotiques. En effet, la recherche dans le domaine des antibiotiques se distingue des autres domaines thérapeutiques :

- Nécessité de contrôler, limiter l'utilisation des antibiotiques pour préserver leur efficacité et limiter l'émergence de résistances ;
- Réserver à une population restreinte, prescription la plus limitée possible ;
- Prescription la plus courte possible ²³.

Il n'est donc pas rentable pour un laboratoire pharmaceutique de réaliser des activités de R&D dans ce domaine car les volumes de ventes sont limités par une politique globale de restriction de prescription et de réduction de la consommation d'antibiotiques.

De plus, les coûts de développement engendrés pour la découverte d'un nouvel antibiotique sont équivalents à ceux des autres médicaments, soit l'équivalent d'un milliard de dollars.

L'investissement dans la R&D en antibiothérapie ne permet donc pas d'entrevoir une rentabilité suffisante pour les laboratoires pharmaceutiques ²⁴.

²³ Rapport DRIVE-AB: Revitalizing the antibiotic pipeline. [Internet]. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur : http://www.imi.europa.eu/sites/default/files/projects/documents/DRIVE-AB_FinalReport-Jan2018.pdf

1.1.1. Profitabilité : Net Present Value (NPV)

1.1.1.1. Définition DU NPV

Le Net Present Value (NPV) est la différence entre la valeur actuelle des entrées de trésorerie et la valeur actuelle des sorties de fonds sur une période donnée. Le NPV est utilisé pour analyser la rentabilité d'un investissement ²⁵.

1.1.1.2. Concept du NPV

Un NPV positif indique que les bénéfices projetés générés par un projet ou un investissement dépassent les coûts prévus. Généralement, un investissement avec un NPV positif sera rentable et un NPV négatif entraînera une perte nette.

Ce concept est à la base de la règle du NPV, qui stipule que les seuls investissements qui doivent être effectués sont ceux avec des valeurs NPV positives ²⁵.

1.1.1.3. Application du NPV au marché pharmaceutique

Le NPV des antibiotiques est plus faible que celui des vaccins et d'autres médicaments dont les anticancéreux, comme le montre le tableau 6.

La classe des antibiotiques n'est pas attrayante par rapport à d'autres classes de médicaments dont le développement est privilégié par les laboratoires pharmaceutiques ²⁶.

²⁴ Piddock LJV. The crisis of no new antibiotics--what is the way forward? *Lancet Infect Dis.* mars 2012;12(3):249-53.

²⁵ Net Present Value - NPV [Internet]. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.investopedia.com/terms/n/npv.asp>

²⁶ Projan SJ. Why is big Pharma getting out of antibacterial drug discovery? *Curr Opin Microbiol.* oct 2003;6(5):427-30.

Tableau 6 : NPV attribuable par classe thérapeutique (Source : Projan SJ)

Project therapeutic class	Risk adjusted NPV x\$1,000,000
Musculoskeletal	1,150
Neuroscience	720
Oncology	300
Vaccines	160
Injectable Antibiotic (Gm+)	100
MS- Psoriasis	60
Liver Transplant	20
Oral Contraceptive	10

1.2. Contraintes réglementaires

En plus des raisons financières, des contraintes réglementaires freinent également le développement de nouveaux antibiotiques.

En effet, il n'est pas possible de développer des médicaments qui traitent des infections graves dues à des bactéries résistantes en utilisant des études cliniques traditionnelles à grande échelle en raison du nombre limité de patients chez lesquels de telles infections graves se produisent ²⁷.

Face à cette problématique, des directives réglementaires dédiées au développement de nouveaux antibiotiques sont nécessaires pour répondre aux spécificités des antibiotiques mais celles-ci ont mis du temps à voir le jour.

En effet, le débat entre les études de non-infériorité versus supériorité s'est ouvert à la suite de l'affaire du Ketek® (télithromycine), médicament autorisé dans les années 2000 pour le traitement des pneumonies légères à modérément sévères dont des études de non-infériorité avaient été réalisées et acceptées par les agences de santé.

En 2006, quatorze cas de défaillances hépatiques liés à la prise de ce médicament ont été découverts avec quatre cas mortels.

²⁷ Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 1 janv 2009;48(1):1-12.

Suite à cela, le Ketek® a été retiré du marché et les conséquences ont alors été un durcissement de la réglementation liée aux études cliniques et un renforcement de la sécurité ²⁸.

1.3. Contraintes éthiques

La conception d'études cliniques relatives aux antibiotiques doit prendre en compte des considérations éthiques. En effet, certaines infections doivent être traitées rapidement sous risque de décès en quelques jours. Des études cliniques contre placebo chez ce type de patients ne peuvent être réalisées pour des raisons éthiques évidentes : des patients ne peuvent pas être laissés sans traitement lorsqu'ils souffrent d'une infection grave ²⁹.

2. Incitations

Pour faire face au manque d'innovation dans ce domaine, la mise en place d'une réglementation adaptée aux spécificités des antibiotiques pour relancer ainsi la R&D et la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques a été discutée à travers le monde.

De nombreuses incitations voient le jour sous l'impulsion américaine et européenne, et certaines d'entre elles seront développées dans les paragraphes suivants.

2.1. Encourager l'investissement en R&D : l'exemple des partenariats publics-privés (PPP)

²⁸ So AD, Shah TA. New business models for antibiotic innovation. Ups J Med Sci. mai 2014;119(2):176-80.

²⁹ IDSA. Position Paper: Recommended Design Features of Future Clinical Trials of Antibiotics for CommunityAcquired Pneumonia. [Internet]. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4343b1-02-IDSA.pdf>

Un certain nombre d'incitations pour soutenir la R&D de nouveaux antibiotiques a été mis en place comme le montre la figure 20 ³⁰. Certaines d'entre elles sont développées ici.

Pour augmenter l'attractivité du développement d'antibiotiques, les programmes de R&D d'antibiotiques répondant à des besoins de santé publique urgents vont être subventionnés, en partie ou en totalité, par le biais notamment de partenariats publics-privés (PPP), afin d'encourager les laboratoires pharmaceutiques à investir. Les Etats-Unis (2.1.1) et l'Union européenne (2.1.2) ont développé ce type de partenariats.

³⁰ Simpkin VL, Renwick MJ, Kelly R, Mossialos E. Incentivising innovation in antibiotic drug discovery and development: progress, challenges and next steps. *J Antibiot.* déc 2017;70(12):1087-96.

Initiative
Multi-lateral
JPIAMR
1st Joint Call
2nd Joint Call
3rd Joint Call
4th Joint Call
5th Joint Call
GARDP
CARB-X
EDCTP
GAMRIF
European Union
DG-RTD
IMI: ND4BB
ND4BB: TRANSLOCATION
ND4BB: ENABLE
ND4BB: COMBACTE
ND4BB: COMBACTE-CARE
ND4BB: COMBACTE-MAGNET
ND4BB: iABC
InnovFin ID
United States
NIH
BARDA
BARDA BSA Program
BARDA/GSK Partnership
BARDA/AstraZeneca Partnership
United Kingdom
Research Councils UK
Cross Research Council AMR - Initiative
Global Challenge Research Fund
Newton Fund
NIHR
Regulatory bodies
EMA
FDA

Figure 20 : Aperçu des principales initiatives en R&D (Source : Incentivising antibiotic discovery and development)

2.1.1. PPP américains: Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA)

Aux Etats-Unis, la Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) a été créée pour soutenir le développement de PPP dans différents domaines luttant contre les menaces chimiques, biologiques, radiologiques et

nucléaires, grippe pandémique et les maladies infectieuses émergentes, incluant donc les antibiotiques ³¹.

En 2010, afin de redynamiser le pipeline de nouveaux antibiotiques, le BARDA a lancé un programme de partenariat : BARDA'S Broad Spectrum Antimicrobials (BSA) Program, mettant en place un système de soutien financier public à la R&D.

Le BSA Program a attribué six contrats à six laboratoires pharmaceutiques, permettant de faire avancer le développement des candidats médicaments comme le montre le tableau 7 ³².

Tableau 7 : Pipeline du BSA Program (Source : BARDA)

Sponsor	Compound	Development			
		Preclinical	Phase I	Phase II	Phase III
Achaogen	Plazomicin™ (ACHN-490)	Next-generation aminoglycoside: Broad Spectrum Plague, Tularemia and carbapenem resistant <i>Enterobacteriaceae</i> (CRE)			
Rempex	Carbavance™ (carbapenem/RPX7009)	Carbapenem/β-lactamase inhibitor: Broad Spectrum CRE, complicated urinary tract infections (cUTI), hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia (HAP)/VAP			
Cempra	Solithromycin™ (CEM-101)	Next-generation fluoroquinolone: Broad Spectrum Anthrax, Tularemia and community-acquired bacterial pneumonia (CABP)			
Basilea	BAL30072	A novel sulfactam: Broad Spectrum MDR Gram negative infections			
CUBRC/ Tetraphase	Eravacycline™ (TP-434)	A novel fully synthetic tetracycline: Broad Spectrum Plague, Tularemia and Multi-drug resistant (MDR) infections (cAI), cUTI			
GSK	A portfolio approach	Broad Spectrum Antibiotic Portfolio A partnership to fund multiple compounds to combat antibiotic resistance at various stages of development			

Les contrats ainsi établis comprennent le soutien financier au développement d'un médicament à hauteur de 100 millions de dollars sur cinq ans ou d'un portefeuille de médicaments à hauteur d'environ 200 millions de dollars sur cinq ans, financé par le BSA Program.

2.1.2. PPP européens : Initiative Médicaments Innovants (IMI)

En 2008, l'Union Européenne a mis en place l'Initiative Médicaments Innovants (Innovative Medicines Initiative [IMI]), un PPP réunissant l'UE (représentée par la Commission européenne) et l'industrie pharmaceutique européenne (représentée par la Fédération européenne des industries pharmaceutiques – European Federation of

³¹ barda-strategic-plan.pdf [Internet]. [cité 4 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.phe.gov/about/barda/Documents/barda-strategic-plan.pdf>

³² BARDA Broad Spectrum Antimicrobials (BSA) program - ASPR Blog [Internet]. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.phe.gov/ASPRBlog/Lists/Posts/Post.aspx?ID=97>

Pharmaceutical Industries and Associations [EFPIA]), telle que GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Johnson & Johnson, Sanofi³³.

2.1.2.1. Objectifs

L'IMI a pour but d'accélérer le développement et l'accès des patients aux médicaments innovants, en particulier dans les aires thérapeutiques où il existe un besoin médical non satisfait.

L'IMI facilite la collaboration entre les principaux acteurs impliqués dans la recherche médicale, dont les universités, les centres de recherche, les industries pharmaceutiques et les petites et moyennes entreprises (PME), ainsi que les associations de patients et instances de régulation.

Cette initiative est donc une réelle opportunité pour l'ensemble des acteurs cités ci-dessus³⁴.

Les propositions de projets de l'IMI doivent être conformes au programme de recherche stratégique de cette dernière et aux priorités convenues par la Commission européenne et par l'EFPIA. Toutes ces propositions font l'objet d'un examen approfondi et de commentaires de la part de l'IMI avant d'être approuvées³⁵.

2.1.2.2. Financement de l'IMI

L'IMI dispose d'un budget de plus de 5 milliards d'euros pour la période 2008-2024.

La moitié de ce budget provient de l'UE et est versée directement aux partenaires publics. L'autre moitié de ce budget provient quant à elle de l'EFPIA, et permet

³³ IMI mission and objectives [Internet]. IMI - Innovative Medicines Initiative. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.imi.europa.eu/about-imi/mission-objectives>

³⁴ Kirby T. Europe to boost development of new antimicrobial drugs. Lancet. 16 juin 2012;379(9833):2229-30.

³⁵ Kostyanev T, Bonten MJM, O'Brien S, Steel H, Ross S, François B, et al. The Innovative Medicines Initiative's New Drugs for Bad Bugs programme: European public-private partnerships for the development of new strategies to tackle antibiotic resistance. J Antimicrob Chemother. févr 2016;71(2):290-5.

notamment aux différents acteurs de la R&D l'accès à des installations ou à des ressources de recherche³⁷.

Par ailleurs, pour lutter contre la résistance aux antibiotiques, la Commission Européenne a élaboré, en 2011, un plan d'action³⁶ qui appelle notamment à « *des efforts de recherche et de développement pour apporter de nouveaux antibiotiques aux patients* ». Une réponse concrète à ce plan d'action a été lancée par l'IMI en mai 2012 : New Drugs 4 Bad Bugs (ND4BB)³⁷.

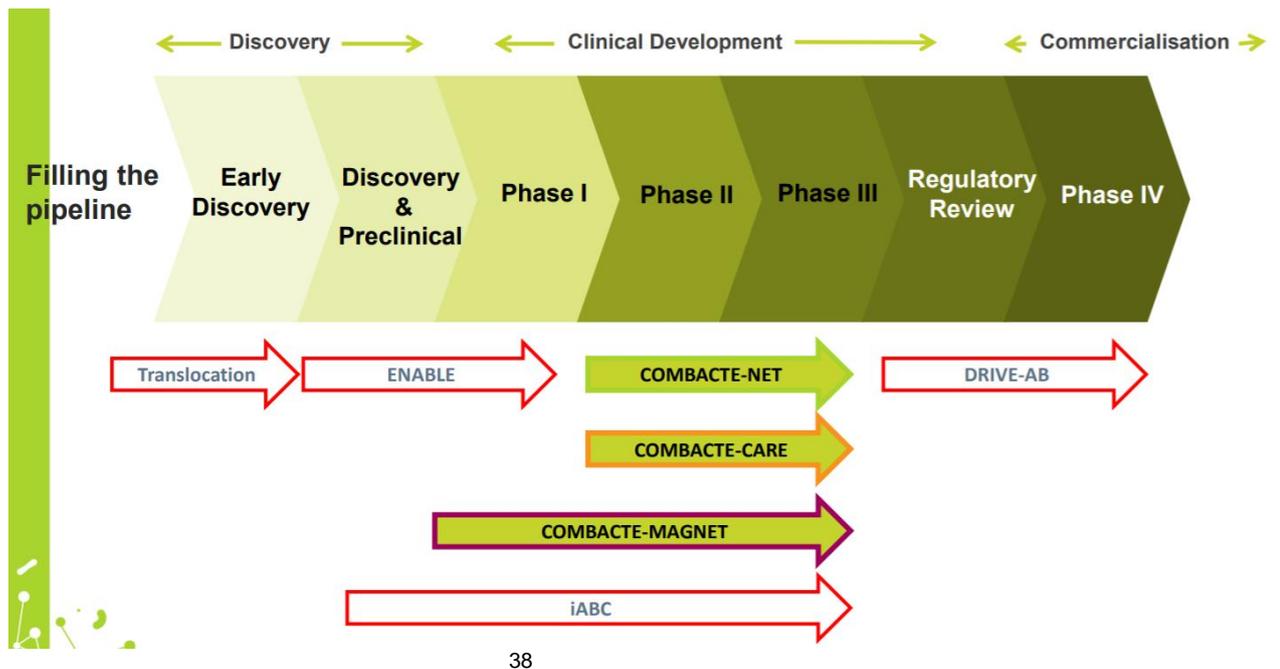
2.1.2.3. ND4BB

ND4BB est un partenariat entre l'industrie pharmaceutique, le milieu universitaire et les organisations biotechnologiques pour combattre la résistance aux antibiotiques en Europe en s'attaquant aux défis scientifiques, réglementaires et commerciaux qui entravent le développement de nouveaux antibiotiques. Le programme comprend sept projets dont leur but est de relancer la recherche et le développement dans le domaine des antibiotiques en faisant un focus sur les antibiotiques actifs contre les bactéries telles que *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium difficile* ou *Staphylococcus Aureus* résistant à la Méthicilline (SARM)³⁷.

Ces sept projets interviennent à chaque étape du cycle de vie du médicament (figure 21) et leurs objectifs seront détaillés dans le paragraphe suivant.

³⁶ European Commission. Action Plan Against the Rising Threats From Antimicrobial Resistance. 2011. http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/policy/index_en.htm.

³⁷ John H. Rex. 2014. ND4BB: Addressing the antimicrobial resistance crisis. *Nature Reviews Microbiology* 12(4):231-232.



38

Figure 21 : Cycle de vie du médicament et projets ND4BB (Source :ND4BB)

2.1.2.3.1. Projet TRANSLOCATION³⁹

Les objectifs des études réalisées au sein du projet TRANSLOCATION sont les suivants :

- Améliorer la compréhension des mécanismes d'action des antibiotiques au contact des bactéries à Gram négatif, notamment *E.Coli*, *K.Pneumonia* et *P.aeruginosa* ainsi que les mécanismes de résistance employés par les bactéries rendant les antibiotiques inefficaces.
- D'accroître l'efficacité de la R&D des antibiotiques grâce au partage de connaissances et de données de suivi de l'analyse de l'ensemble des informations, permettant ainsi l'élaboration de lignes directrices et outils aidant à la découverte et à l'optimisation de la prochaine génération d'antibiotiques pour traiter les infections à Gram négatif.

Il est important de noter que TRANSLOCATION n'est pas chargé de créer de nouveaux antibiotiques directement⁴⁰.

³⁸ Marc Bonten. 2016. IMI New Drugs for Bad Bugs. The COMBACTE-NET, COMBACTE-CARE, COMBACTE-MAGNET.Consortium.

³⁹ www.translocation.com

⁴⁰ IMI - Innovative Medicines Initiative | TRANSLOCATION | Molecular basis of the bacterial cell wall permeability [Internet]. IMI - Innovative Medicines Initiative. [cité 11 mars 2018].

TRANSLOCATION coordonne aussi la diffusion des informations via une base de données : le «Centre d'information ND4BB⁴¹» qui héberge les données de recherches antibactériennes préexistantes et en cours, liées aux projets ND4BB.

2.1.2.3.2. **Projet ENABLE (European Gram Negative Antibacterial Engine)⁴²**

Le projet ENABLE a été conçu dans le but de créer et gérer une plateforme de découverte de médicaments pour tester et optimiser des molécules susceptibles de devenir de futurs candidats médicaments capables de traiter des infections dues à des bactéries à Gram négatif résistantes.

Les chercheurs ayant d'intéressants programmes en début de développement peuvent demander l'accès à la plateforme. Les demandes sont évaluées sur la base de leur potentiel scientifique ; le projet concentre ses efforts sur les programmes les plus susceptibles de réussir.

Les universités et les petites entreprises sélectionnées pour participer au projet ont la possibilité de collaborer avec des experts dans tous les domaines de la découverte de médicaments antibactériens pour faire progresser leur molécule à travers le processus de développement de médicaments, et notamment à travers des essais cliniques.

En parallèle, ENABLE a créé un accord de propriété intellectuelle innovant dans lequel les propriétaires du projet d'origine conservent les droits de propriété intellectuelle de ce dernier ainsi qu'un mécanisme pour compenser les partenaires y ayant contribué ⁴³.

2.1.2.3.3. **Projet COMBACTE**

Disponible sur: <http://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/translocation>

⁴¹ Antimicrobial Compounds Database [Internet]. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.dsf.unica.it/translocation/db/>

⁴² www.nd4bb-enable.eu

⁴³ IMI - Innovative Medicines Initiative | ENABLE | European Gram-negative Antibacterial Engine [Internet]. IMI - Innovative Medicines Initiative. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/enable>

En janvier 2013, le premier projet de développement clinique dans le programme ND4BB voit le jour : projet COMBACTE ⁴⁴. Ses objectifs principaux sont à la fois de réaliser des essais cliniques en collaboration avec les laboratoires pharmaceutiques faisant partie de l'EFPIA mais aussi notamment de mettre en place des réseaux de recherches cliniques (COMBACTE CLIN-Net) et la création d'un réseau européen de surveillance des laboratoires (COMBACTE LAB- Net).

De plus, d'autres projets COMBACTE voient le jour : COMBACTE-NET, COMBACTE-CARE et COMBACTE-MAGNET dont les objectifs sont de :

- Créer un réseau de développement antibactérien permettant :
 - o Une expansion des réseaux de recherche et de laboratoire ;
 - o Un alignement optimal des essais cliniques avec les sites investigateurs ;
 - o D'obtenir des données cliniques et épidémiologiques.
- Augmenter l'efficacité du développement de médicaments par :
 - o Un alignement la méthodologie des études cliniques ;
 - o Des études cliniques menées à bien et réalisées avec des candidats médicaments appartenant à divers laboratoires pharmaceutiques dont MedImmune, Astra Zeneca, Auréures, Da Volterra inscrits dans le programme ⁴⁵.

Les études cliniques réalisées dans le cadre des différents projets COMBACTE se différencient par le type d'infections qu'ils ciblent.

2.1.2.3.4. **Projet iABC (Inhaled antibiotics in bronchiectasis and cystic fibrosis)⁴⁶**

Le projet iABC⁴⁷ a pour but de faire progresser le développement de deux antibiotiques inhalés pour les patients atteints de mucoviscidose et de bronchiectasie

⁴⁴ www.combacte.com

⁴⁵ Marc Bonten. 2016. IMI New Drugs for Bad Bugs. The COMBACTE-NET, COMBACTE-CARE, COMBACTE-MAGNET. Consortium.

⁴⁶ <http://www.iabcproject.com/>

⁴⁷ IMI - Innovative Medicines Initiative | iABC | Inhaled antibiotics in bronchiectasis and cystic fibrosis [Internet]. IMI - Innovative Medicines Initiative. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/iabc>

⁴⁸ en ciblant notamment *P. aeruginosa* : Murepavadin (POL7080) et la poudre pour inhalation de tobramycine (TIP).

L'un des objectifs de ce projet est d'étudier la formulation inhalée du Murepavadin dans des études précliniques et de soutenir le développement clinique chez les patients atteints de mucoviscidose. Le projet examine également la dose appropriée de TIP dans le traitement des infections pulmonaires chez les patients atteints de bronchiectasie et la sécurité et l'efficacité de cette dose chez ces patients.

2.1.2.3.5. Projet DRIVE-AB ⁴⁹

En 2014, le projet DRIVE-AB est initié et vise à encourager le réinvestissement dans la R&D ainsi que l'utilisation responsable des antibiotiques.

Ce projet s'attaque à une contradiction au cœur de la problématique du développement des antibiotiques : d'une part, les laboratoires pharmaceutiques gagnent de l'argent en vendant des volumes importants de médicaments qu'ils développent. D'un autre côté, l'utilisation de nouveaux antibiotiques devrait être limitée afin de minimiser le risque de développement de bactéries résistantes à ces antibiotiques. Du fait de cette situation, les ventes sont faibles et les coûts de développement dépassent souvent le retour sur investissement potentiel ³⁵.

Au sein de ce projet, en janvier 2018, un rapport intitulé : « Revitalizing the antibiotic pipeline : Stimulating innovation while driving sustainable use and global access » ⁵⁰ a édicté des recommandations concrètes pour développer de nouveaux

⁴⁸ La bronchiectasie est un élargissement anormal d'une ou de plusieurs voies respiratoires. En temps normal, de minuscules glandes présentes sur la muqueuse tapissant les voies respiratoires fabriquent une petite quantité de mucus. Le mucus humidifie en permanence les voies respiratoires, et piège les poussières et la saleté présentes dans l'air inhalé.

L'élargissement anormal des voies respiratoires dû à la maladie entraîne une hypersécrétion de mucus qui s'accumule dans certaines parties des voies respiratoires dilatées. Les voies respiratoires dilatées contenant un excès de mucus sont sujettes à l'infection. OMS | Bronchiectasie [Internet]. WHO. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/respiratory/other/bronchiectasis/fr/>

⁴⁹ <http://drive-ab.eu/>

⁵⁰ DRIVE-AB's report Revitalizing the antibiotic pipeline. 2018. [Internet]. IMI - Innovative Medicines Initiative. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: http://www.imi.europa.eu/sites/default/files/projects/documents/DRIVE-AB_FinalReport-Jan2018.pdf

modèles commerciaux qui incitent l'industrie à investir dans ce domaine, tout en veillant à ce que les nouveaux antibiotiques soient utilisés à bon escient.

Parmi ces recommandations émises, l'une d'elles reprend le principe de « Delinkage » qui correspond à la dissociation des revenus d'un nouvel antibiotique, partiellement ou entièrement, des ventes unitaires ; c'est-à-dire que les revenus sont basés sur la valeur pour la société d'un nouvel antibiotique en développement et non sur le nombre d'unités vendues ⁵⁰.

2.1.2.3.6. Financement du ND4BB

Le budget total du programme ND4BB s'élève à environ 700 millions d'euros, dont 345 millions d'euros est financé par l'EFPIA, 315 millions d'euros par l'IMI et 400 000 euros par d'autres partenaires.

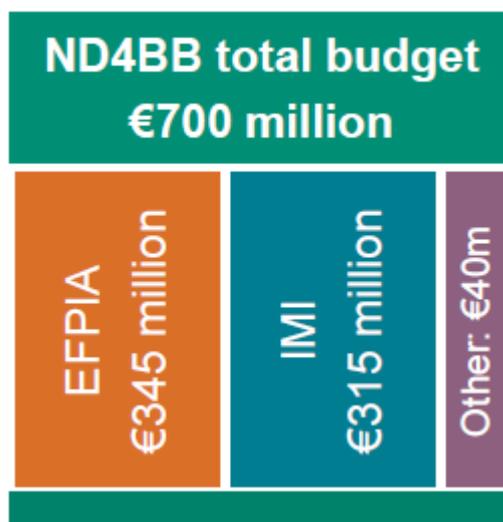


Figure 22 : Répartition du financement du ND4BB (Source : ND4BB)

Le financement par projet ainsi que la durée de chacun sont présentés à la figure 23.

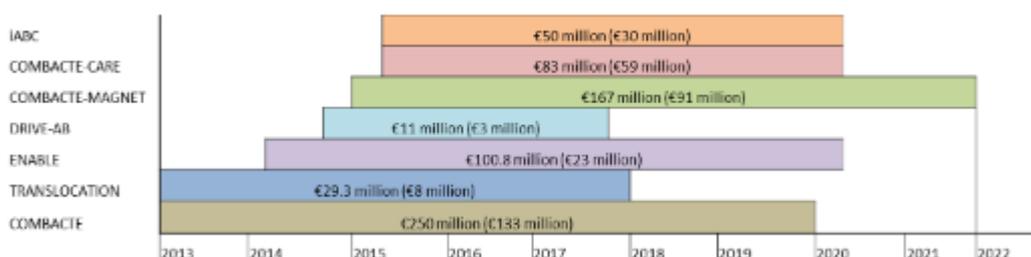


Figure 23 : Répartition du budget ND4BB en fonction du type de projet (Source: ND4BB)

Par le biais du programme ND4BB, l'UE a essayé de combler l'écart actuel en matière de R&D des antibiotiques et d'apporter une réponse à ce qui constitue une crise pour la société ⁴⁵.

Comme présenté dans cette partie, la vision du programme ND4BB est de créer une approche collaborative innovante basée sur les PPP qui englobe toutes les étapes du cycle de vie du médicament : de la découverte de nouveaux antibiotiques aux études cliniques de phases II et III en passant par le prix à leur attribuer.

Cette approche offre donc une opportunité unique de collaborations entre les chercheurs des universités, les hôpitaux, les PME et l'industrie pharmaceutique.

Les incitations américaines et européennes présentées ici ont le même objectif : soutenir la R&D de nouveaux antibiotiques par le biais de partenariats publics-privés permettant ainsi le partage des dépenses entre les acteurs impliqués ⁵¹.

2.2. Aider le développement clinique

En plus des mesures encourageant l'investissement en R&D, d'autres accordant une flexibilité au développement clinique de nouveaux antibiotiques traitant de maladies graves sans alternative thérapeutique, voient le jour par le biais de lignes directrices publiées notamment par la Food and Drug Administration (FDA) (2.2.1)⁵² et l'European Medicines Agency (EMA) (2.2.2)⁵³.

2.2.1. US : Lignes directrices pour le développement clinique

Des lignes directrices publiées en août 2017 détaillent les recommandations actuelles de la FDA en matière de développement et conception d'études cliniques

⁵¹ Simpkin VL, Renwick MJ, Kelly R, Mossialos E. Incentivising innovation in antibiotic drug discovery and development: progress, challenges and next steps. *J Antibiot.* déc 2017;70(12):1087-96.

⁵² FDA. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2017. Antibacterial Therapies for Patients With an Unmet Medical Need for the Treatment of Serious Bacterial Diseases. Guidance for Industry.

⁵³ European Medicines Agency, 2011. CPMP/EWP/558/95 rev 2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections.

spécifiquement destinées aux patients atteints de maladies bactériennes graves n'ayant pas d'alternative thérapeutique⁵².

Ces recommandations sont données sous forme de questions/réponses à l'attention des laboratoires pharmaceutiques.

Parmi ces questions/réponses, il est précisé que les études non cliniques doivent mettre en exergue un certain nombre d'informations dont l'activité antibactérienne de la molécule in vitro et chez l'animal, mais aussi son mécanisme d'action. Ces études sont d'autant plus importantes que la FDA accepte des études cliniques plus courtes et avec un nombre de patients limités pour ce type d'indication.

2.2.2. UE : Lignes directrices pour le développement clinique

En 2011, l'EMA a publié des lignes directrices (2.2.2.1) dans le but de soutenir le développement de nouveaux antibiotiques en fournissant aux laboratoires pharmaceutiques des conseils sur les données nécessaires à l'autorisation de nouveaux médicaments anti-infectieux ainsi que des conseils scientifiques adaptés⁵³.

De plus, un addendum à ces lignes directrices est entré en vigueur en mai 2014 (2.2.2.2)⁵⁴.

2.2.2.1. Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (CPMP / EWP / 558/95 Rev 2)

Ces lignes directrices émettent des recommandations quant à l'évaluation de l'efficacité microbiologique et clinique des médicaments développés pour traiter des infections bactériennes, et notamment des études cliniques chez les patients adultes et enfants atteints d'infections bactériennes.

Il est aussi mentionné que certaines informations doivent être précisées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du médicament et mises à la disposition des professionnels de santé comme par exemple une description des mécanismes de la résistance aux antibiotiques.

⁵⁴ European Medicines Agency, 2013. EMA/CHMP/351889/2013. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections.

2.2.2.2. Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections

L'addendum fournit des directives détaillées sur les exigences en matière de données cliniques, et notamment sur la conception d'études cliniques ⁵⁴.

En effet, on y retrouve les types d'infections pour lesquelles des études cliniques de non infériorité sont acceptables pour des médicaments traitant ces infections graves, comme par exemple les pneumonies communautaires ou hospitalières, les infections des voies urinaires.

On y retrouve également une liste d'indications pour lesquelles des études de supériorité sont requises pour des médicaments traitant des infections moins graves que celles précédemment citées, telles que les otites, les sinusites et les infections superficielles de la peau.

De plus, il est question des circonstances pour lesquelles des données cliniques limitées⁵⁵ peuvent être acceptées pour permettre l'approbation d'un antibiotique agissant spécifiquement sur les bactéries multirésistantes et pour lesquelles il reste peu d'options thérapeutiques ⁵⁶.

Un nouvel addendum à la directive sur l'évaluation des médicaments indiqués pour le traitement des infections bactériennes afin de répondre aux besoins de données cliniques pédiatriques spécifiques est en cours d'élaboration.

2.3. Accélérer le développement

Des efforts pour accélérer le développement de nouveaux antibiotiques sont eux aussi nécessaires. Les Etats-Unis ont été précurseurs en adaptant leur réglementation pour favoriser la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques (2.3.1).

Nous verrons également ce qu'il a été proposé du côté de l'UE (2.3.2).

⁵⁵ Les données cliniques limitées dans ce contexte signifient une réduction de la sécurité clinique et données d'efficacité qui seraient habituellement requises avant la première approbation

⁵⁶ Dr. Mair Powell.2017. Session on antimicrobial resistance EMA Working Parties with PCWP/HCPWP joint meeting. Antimicrobial drug development - Role and importance of the regulatory requirements.

2.3.1. Du côté des Etats-Unis : solutions proposées par la Société américaine des maladies infectieuses (Infectious Diseases Society of America [IDSA])

La Société américaine des maladies infectieuses (Infectious Diseases Society of America [IDSA]) a mis en évidence le problème de la pharmacorésistance, et la nécessité d'agir pour promouvoir la R&D de nouveaux antibiotiques par le biais d'une communication importante faite auprès du gouvernement américain, des professionnels de santé et du grand public ⁵⁷.

L'investissement de l'IDSA face à cette problématique est indéniable. En effet, dès 2002, les membres de l'IDSA publient une première alerte à destination de la communauté médicale. S'en sont suivies de nombreuses discussions et communications entre l'IDSA et les responsables pharmaceutiques et biotechnologiques ainsi que des réunions organisées entre l'IDSA, les Instituts nationaux de santé (National Institutes of Health [NIH]), la FDA, l'Association américaine des industries du médicament (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America [PhRMA]) et l'Organisation de l'industrie de la biotechnologie (Biotechnology Industry Organization [BIO]), pour mieux comprendre les obstacles à la R&D des antibiotiques. Par la suite, l'IDSA a créé le groupe de travail sur la disponibilité des antimicrobiens pour examiner les alternatives thérapeutiques mais aussi pour élaborer des recommandations d'incitations législatives, et pour sensibiliser le public au problème.

Fort de toutes ces initiatives, l'IDSA propose notamment au gouvernement américain des solutions pour faire face au désintéressement des laboratoires pharmaceutiques dans le domaine des antibiotiques dans son rapport datant de 2004 : «Bad Bugs, No Drugs As Antibiotic Discovery Stagnates ... A Public Health Crisis Brews » ⁵⁸ (2.3.1.1).

⁵⁷ Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 15 janv 2008;46(2):155-64.

⁵⁸ IDSA. 2004. Bad Bugs, No Drugs, As Antibiotic Discovery Stagnates ... A Public Health Crisis Brews. [Internet]. IDSA - Infectious Diseases Society of America. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: https://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Policy_and_Advocacy/Current_Topics_and_Issues/Advancing_Product_Research_and_Development/Bad_Bugs_No_Drugs/Statements/As%20Antibiotic%20Discovery%20Stagnates%20A%20Public%20Health%20Crisis%20Brews.pdf

De plus, en 2009, l'IDSA lance une initiative pour inciter au développement de nouveaux antibiotiques qui sera également détaillée dans cette partie : «The 10 x 20 Initiative : Pursing a Global Commitment to Develop 10 New Antibacterial Drug by 2020 »⁵⁹ (2.3.1.2).

2.3.1.1. Bad Bugs, No Drugs, As Antibiotic Discovery Stagnates ... A Public Health Crisis Brews

En 2004, l'IDSA publie un rapport intitulé « Bad Bugs, No Drugs, As Antibiotic Discovery Stagnates ... A Public Health Crisis Brews »⁵⁸ qui tire la sonnette d'alarme sur les conséquences dramatiques de la résistance aux antibiotiques pour la santé publique.

L'IDSA souhaite ici attirer l'attention des décideurs politiques américains en pointant du doigt la rareté du pipeline de nouveaux antibiotiques, preuve du délaissement de la R&D par l'industrie pharmaceutique dans ce domaine. L'IDSA apporte, via ce rapport, des propositions d'incitations législatives et réglementaires pour favoriser la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques.

2.3.1.1.1. Incitations proposées pour l'innovation

L'IDSA propose la création d'une commission indépendante privilégiant la découverte des antimicrobiens (Commission to Prioritize Antimicrobial Discovery [CPAD]), dont font partie les antibiotiques.

L'objectif de cette commission serait d'identifier les bactéries résistantes aux antimicrobiens susceptibles de devenir ou étant déjà une menace pour la santé publique, et de proposer des incitations réglementaires pour la R&D de nouveaux antibiotiques aux laboratoires pharmaceutiques éligibles.

L'argument principal pour l'incitation à la R&D de nouveaux antibiotiques serait basé sur l'analyse du bénéfice risque pour la santé publique ; les laboratoires seraient alors éligibles à des crédits d'impôts ; par ailleurs, dans le cas où le développement d'un médicament porterait ses fruits, le laboratoire serait également éligible à d'autres mesures d'incitations portant par exemple sur des droits de propriétés intellectuelles.

⁵⁹ Infectious Diseases Society of America. The 10 x '20 Initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. Clin Infect Dis. 15 avr 2010;50(8):1081-3.

Le rapport propose notamment de suivre l'exemple de la réglementation appliquée aux médicaments orphelins, qui reçoivent, à l'obtention de ce statut, le bénéfice d'une période d'exclusivité commerciale ainsi que des incitations fiscales et des subventions pour la recherche.

2.3.1.1.2. Recommandations FDA

L'IDSA élabore également dans ce rapport, des recommandations à l'intention de la FDA dans le but de stimuler de façon optimale la R&D de nouveaux antibiotiques. Les recommandations proposées sont les suivantes :

- Publier des lignes directrices mises à jour pour les essais cliniques réalisés dans le domaine anti-infectieux.
- Encourager la réalisation d'essais cliniques novateurs qui conduisent à une meilleure compréhension de l'efficacité des médicaments contre les bactéries résistantes.
- Accorder un statut d'approbation accéléré pour les antibiotiques qui traitent les pathogènes ciblés.

2.3.1.2. Bad Bugs Need Drugs

En 2009, une initiative est lancée par l'IDSA : « The 10 x 20 Initiative: Pursing a Global Commitment to Develop 10 New Antibacterial Drug by 2020 »⁵⁹.



Figure 24 : Illustration de l'initiative BAD BUGS NEED DRUGS (Source : IDSA)

Le but de cette initiative est de mettre en place un engagement à l'échelle mondiale pour développer dix nouveaux médicaments antibactériens d'ici 2020, en

proposant la création d'une entreprise mondiale de R&D consacrée aux médicaments antibactériens. Cette initiative a été approuvée par de nombreux acteurs de santé.

L'IDSA interpelle ici une fois encore sur la nécessité d'agir, rappelant la chute des investissements dans la recherche et le développement de médicaments antibactériens, concomitante à l'augmentation rapide de la résistance aux médicaments existants.

Sans engagement, le pipeline de nouveaux antibiotiques sûrs et efficaces sera inévitablement réduit à mesure que les bactéries deviennent de plus en plus résistantes au pipeline actuel.

2.3.2. Du côté des Etats-Unis : Mesures prises pour accélérer le développement

2.3.2.1. Generating Antibiotics Incentives Now Act (GAIN ACT)

En octobre 2012, après presque deux décennies d'échec dans la découverte de nouveaux antibiotiques, les Etats-Unis inscrivent dans la législation américaine le Generating Antibiotics Incentives Now Act (GAIN Act) ⁶⁰.

2.3.2.1.1. Objectifs du GAIN Act

Le GAIN Act vise à encourager le développement et la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques par la création d'un statut particulier : Qualified Infectious Disease Product (QIDP) ⁶¹.

2.3.2.1.1.1. Statut QIDP

2.3.2.1.1.1.1. Définition

Le statut QIDP est octroyé par la FDA pour « *un médicament antibactérien ou antifongique à usage humain destiné à traiter des infections graves ou mortelle, incluant celles causées par :*

⁶⁰ US Congress. 2011. Generating Antibiotic Incentives Now Act of 2011. 112th Cong., H.R. 2182/S. 1734.

⁶¹ Brown ED. Is the GAIN Act a turning point in new antibiotic discovery? Can J Microbiol. mars 2013;59(3):153-6.

(1) un agent pathogène antibactérien ou antifongique, y compris les agents pathogènes infectieux nouveaux ou émergents ;

(2) les pathogènes qualifiés définis comme tel dans la loi. »

De plus, la FDA a été chargée d'établir et de maintenir à jour une liste de « bactéries qualifiées »⁶².

Une bactérie qualifiée est définie comme un agent pathogène susceptible de constituer une menace grave pour la santé publique, telle que :

- Des bactéries à Gram positif résistantes, y compris les SARM et les Entérocoque résistant à la vancomycine ;
- Des bactéries à Gram négatif multirésistantes aux médicaments, y compris *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* et *E.coli* ;
- La tuberculose multirésistante ;
- *Clostridium difficile*.

La FDA a arrêté une liste de dix-huit bactéries, nommées bactéries qualifiées.

Acinetobacter species.

Aspergillus species.

Burkholderia cepacia complex.

Campylobacter species.

Candida species.

Clostridium difficile.

Enterobacteriaceae.

Enterococcus species.

Mycobacterium tuberculosis complex.

Neisseria gonorrhoeae.

Neisseria meningitidis.

Non-tuberculous mycobacteria species.

Pseudomonas species.

Staphylococcus aureus.

Streptococcus agalactiae.

⁶² Food and Drug Administration, HHS. Establishing a list of qualifying pathogens under the Food and Drug Administration Safety and Innovation Act. Final rule. Fed Regist. 5 juin 2014;79(108):32464-81.

Streptococcus pneumoniae.
Streptococcus pyogenes.
Vibrio cholerae.
Coccidioides species.
Cryptococcus species.
Helicobacter pylori.

Figure 25 : Liste des 18 bactéries qualifiées (Source : FDA)

Par ailleurs, ce statut confère aux laboratoires pharmaceutiques des avantages économiques ainsi que des processus accélérés d'approbation pour la mise sur le marché de nouveaux médicaments luttant contre des pathogènes infectieux nouveaux ou émergents.

L'objectif est d'inciter les laboratoires pharmaceutiques à se réintéresser à la R&D dans ce domaine et de remédier aux obstacles réglementaires.

2.3.2.1.1.1.2. Avantages du statut QIDP

2.3.2.1.1.1.2.1. *Exclusivité commerciale*

Le statut QIDP d'un médicament confère au laboratoire pharmaceutique qui le développe des avantages économiques, sous forme d'exclusivité commerciale étendue à cinq ans.

La législation prévoit également une extension supplémentaire de six mois pour le laboratoire pharmaceutique identifiant un test diagnostique compagnon au médicament développé.

2.3.2.1.1.1.2.2. *Processus accélérés d'approbation*⁶³

2.3.2.1.1.1.2.2.1. *Examen prioritaire : Priority review*

La FDA a défini des délais d'évaluation des dossiers de demandes d'AMM de médicaments selon deux niveaux : examen standard et examen prioritaire.

⁶³ Commissioner O of the. Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, and Priority Review - Priority Review [Internet]. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405405.htm>

Le statut d'examen prioritaire permet une évaluation du dossier de demande d'AMM dans un délai maximal de six mois (par rapport à dix mois dans le cas d'un examen standard).

Ce statut peut être attribué à un médicament ayant reçu le statut QIDP et permet ainsi une évaluation accélérée de son dossier de demande d'AMM par la FDA.

2.3.2.1.1.1.2.2.2. *Approbation accélérée : Fast Track*

❖ Critères d'éligibilités au Fast Track :

- Le candidat médicament est destiné à traiter une maladie grave et les données non cliniques ou cliniques démontrent une réponse potentielle à un besoin médical non satisfait.
- Un candidat médicament ayant obtenu le statut QIDP.

❖ But du Fast Track : ⁶⁴

Le Fast Track favorise la communication entre la FDA et le laboratoire pharmaceutique développant un nouvel antibiotique, en permettant davantage de réunions avec la FDA. Lors de ces réunions, des discussions sur le design de l'étude peuvent par exemple être entreprises, et donc permettre d'accélérer le développement d'un médicament.

Durant ce fast-track, une Rolling Review est autorisée ; le laboratoire pharmaceutique peut ainsi fournir son dossier au fur et à mesure que les données sont disponibles et non pas tout au même moment.

2.3.2.1.2. Lignes directrices à l'intention de l'industrie pharmaceutique

La FDA et l'Office of Antimicrobial Products in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) ont élaboré en janvier 2018 une première ébauche de lignes directrices⁶⁵ à destination de l'industrie pharmaceutique visant à leur fournir des

⁶⁴ Tillotson GS. GAIN Act legislation: is it enough? The Lancet Infectious Diseases. 1 nov 2012;12(11):823-4.

⁶⁵ FDA. 2018. Qualified Infectious Disease Product Designation Questions and Answers Guidance for Industry.

recommandations sur la politique de la FDA ainsi que des procédures liées à l'obtention du statut QIDP, défini dans le GAIN Act.

Ces lignes directrices reprennent la définition du statut QIDP et contiennent des questions/réponses (Q&A) utiles aux laboratoires. Ainsi, elles les incitent à se réintéresser à la R&D et à la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques par le biais de l'obtention du statut QIDP.

2.3.2.1.3. Bilan du GAIN ACT

La FDA a fait un premier bilan du GAIN Act durant les cinq années précédentes, par le biais d'un rapport remis au département de la santé américaine qui l'a publié en février 2018 ⁶⁶.

2.3.2.1.3.1. Nombre de statuts QIDP demandés

Entre juillet 2012 et septembre 2017, la FDA a accordé cent quarante-sept statuts QIDP. Au cours de la même période, quatorze demandes de statut QIDP ont été refusés, soit parce que le produit n'était pas destiné à traiter ou à prévenir une infection grave ou mortelle, soit parce que le produit ne relevait pas du champ d'application du GAIN Act ⁶⁷.

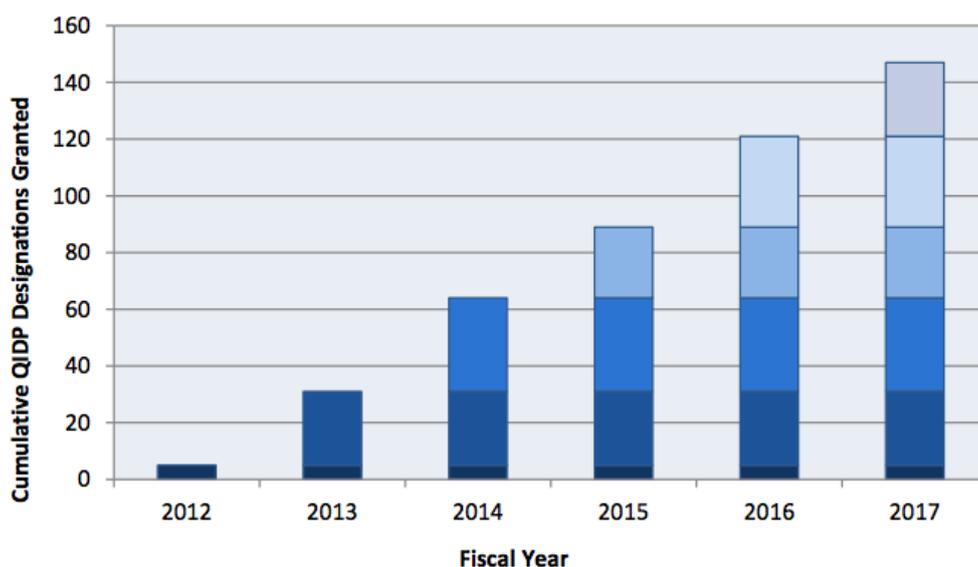


Figure 26 : Demandes de QIDP approuvés entre 2012 et 2017 (Source : *Generating Antibiotic Incentives Now*)

⁶⁶ FDA. 2018. Report to Congress: Generating Antibiotic Incentives Now.

⁶⁷ Par exemple, les vaccins et autres produits biologiques ne sont pas admissibles au statut QIDP.

Puisque le statut QIDP est donné pour un médicament spécifique développé par un laboratoire pharmaceutique spécifique pour une indication spécifique, plus d'un statut peut être accordé pour le même principe actif.

Par exemple, un laboratoire pharmaceutique peut recevoir le statut QIDP pour plusieurs dosages du même principe actif ou pour plusieurs indications.

De plus, la FDA estime que les cent quarante-sept statuts QIDP accordés jusqu'à la fin de l'année 2017 incluaient environ soixante-quatorze nouveaux médicaments. Elle considère que le nombre de nouveaux médicaments est un meilleur indicateur du pipeline que le nombre de statut QIDP octroyé.

Une analyse des statuts QIDP montre que la majorité des nouveaux antibactériens en cours de développement ont reçu le statut QIDP pour plus d'une indication. Les cinq indications les plus courantes (classées par ordre de fréquence) pour lesquelles le statut QIDP a été reçu jusqu'à la fin de l'année 2017 sont les suivantes :

1. Infection bactérienne aiguë de la peau et de la structure de la peau
2. Infection urinaire compliquée
3. Pneumonie bactérienne acquise
4. Hospitalisation et / ou pneumonie bactérienne associée
5. Infections intra-abdominales compliquées

2.3.2.1.3.2. Nombre de statuts QIDP approuvés

Depuis la promulgation du GAIN Act, douze statuts QIDP ont été approuvés et sont détaillés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Médicaments s'étant vu octroyés le statut QIDP entre le 9 juin 2012 et le 31 décembre 2017 (Source : Report to Congress : Generating Antibiotic Incentives Now)

Drug Name	New Drug Application	Company	Indication(s)	Approval Date
Dalvance (dalbavancin) for injection	NDA 21883	Durata Therapeutics Intl	Treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI)	May 23, 2014
Sivextro (tedizolid phosphate) tablet	NDA 205435	Cubist Pharmaceuticals LLC	Treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI)	June 20, 2014
Sivextro (tedizolid phosphate) for injection	NDA 205436	Cubist Pharmaceuticals LLC	Treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI)	June 20, 2014

Drug Name	New Drug Application	Company	Indication(s)	Approval Date
Orbactiv (oritavancin diphosphate) for injection	NDA 206334	The Medicines Company	Treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI)	August 6, 2014
Zerbaxa (ceftolozane and tazobactam) for injection	NDA 206829	Cubist Pharmaceuticals LLC	Treatment of complicated intra-abdominal infections (cIAI) in combination with metronidazole; treatment of complicated urinary tract infections (cUTI), including pyelonephritis	December 19, 2014
Avycaz (ceftazidime and avibactam) for injection	NDA 206494	Cerexa Inc	Treatment of complicated intra-abdominal infections (cIAI) in combination with metronidazole; treatment of complicated urinary tract infections (cUTI), including pyelonephritis	February 25, 2015
Cresemba (isavuconazonium sulfate) capsule	NDA 207500	Astellas	Treatment of invasive aspergillosis and invasive mucormycosis.	March 6, 2015
Cresemba (isavuconazonium sulfate) for injection	NDA 207501	Astellas	Treatment of invasive aspergillosis and invasive mucormycosis.	March 6, 2015
Baxdela (delafloxacin meglumine) tablet	NDA 208610	Melinta Therapeutics Inc.	Treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI)	June 19, 2017
Baxdela (delafloxacin meglumine) for injection	NDA 208611	Melinta Therapeutics Inc.	Treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI)	June 19, 2017
Vabomere (meropenem and vaborbactam) for injection	NDA 209776	Rempex Pharmaceuticals	Treatment of complicated urinary tract infections (cUTI), including pyelonephritis	August 29, 2017
Solosec (secnidazole) granules	NDA 209363	Sybiomix Therapeutics LLC	Treatment of bacterial vaginosis in adult women	September 17, 2017

Le GAIN Act propose des mesures qui visent à inciter les laboratoires à développer un pipeline de nouveaux médicaments antibactériens. La mise en œuvre du GAIN Act montre les progrès importants réalisés au cours des cinq dernières années dans la lutte contre la résistance bactérienne.

Cependant, des obstacles importants demeurent, notamment des obstacles économiques au développement de médicaments mais aussi scientifiques. En effet, sur les douze statuts QIDP approuvés, aucun n'a un nouveau mécanisme d'action.

C'est pourquoi, les actions de la FDA visant à encourager le développement de nouveaux médicaments et à renforcer le pipeline doivent se poursuivre dans le temps pour permettre de lutter efficacement contre les bactéries résistantes aux antibiotiques.

2.3.2.2 Limited Population Antibacterial Drug (LPAD)

Un statut particulier, autre que le QIDP, a vu le jour aux Etats-Unis : Limited Population Antibacterial Drug (LPAD)⁶⁸.

En effet, le statut LPAD est destiné aux médicaments traitant des infections graves ou potentiellement mortelles dans une population limitée de patients, ayant des besoins médicaux non satisfaits.

Ce statut facilite ici le développement et l'approbation des médicaments antibactériens dans les zones où des besoins non satisfaits sont identifiés et où des défis scientifiques importants existent.

Grâce à ce statut, le développement de médicaments antibactériens, sur le même principe que le statut des médicaments orphelins, permet de réaliser des études cliniques sur un nombre limité de patients, sur une durée plus courte et étant moins coûteux.

Le statut LPAD est approuvé par la FDA, après demande par le laboratoire pharmaceutique souhaitant en profiter. Les médicaments obtenant le statut LPAD sont alors indiqués dans de petites populations bien définies de patients.

Une description de la population indiquée, la justification de la limitation de l'utilisation du médicament et un logo LPAD doivent apparaître sur l'étiquetage d'un médicament estampillé LPAD, permettant une limitation de la prescription à la population ainsi indiquée. Cette limitation contribue donc également à ralentir le développement de la résistance à ces médicaments.

⁶⁸ Infectious Diseases Society of America. White paper: recommendations on the conduct of superiority and organism-specific clinical trials of antibacterial agents for the treatment of infections caused by drug-resistant bacterial pathogens. Clin Infect Dis. oct 2012;55(8):1031-46.



Figure 27 : Logo LPAD apposé sur l'étiquetage d'un antibiotique LPAD (Source: LPAD)

La problématique du prix des médicaments est également au cœur du statut LPAD. En effet, de la même manière que pour les médicaments orphelins, les médicaments LPAD tendent à obtenir un prix augmenté par rapport aux antibiotiques traditionnellement approuvés, rendant l'investissement plus attrayant pour les laboratoires pharmaceutiques.

Le prix plus élevé des médicaments permet aussi de veiller à ce que les médicaments LPAD soient utilisés dans l'indication approuvée, aidant ainsi à préserver l'efficacité des médicaments.

Pour répondre à la menace grandissante de l'antibiorésistance et pour faire face au manque d'innovations thérapeutiques des antibiotiques, les États-Unis ont réagi en mettant en place dans leur réglementation un certain nombre de mesures incitatives dédiées aux nouveaux antibiotiques.

Des acteurs se sont mobilisés : l'IDSA notamment, mais aussi le National Institutes of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) qui a lancé un programme (Antibacterial Resistance Program) mettant à disposition des services pour la réalisation d'études précliniques et cliniques axées par exemple sur les études de phase I³⁷.

Les États-Unis ont répondu présent, mais qu'en est-il pour l'Union Européenne ?

2.3.3. Du côté de l'Union Européenne : Solutions proposées par l'EMA

En tant qu'agence de contrôle des médicaments pour l'UE, l'EMA est responsable de l'autorisation de mise sur le marché des antibiotiques soumis par le biais de la procédure centralisée au nom des États membres européens. L'EMA utilise un

mécanisme réglementaire pour accélérer l'approbation de nouveaux antibiotiques par le biais d'une AMM conditionnelle, pour des médicaments répondant à des besoins médicaux non satisfaits.

Une entrée plus rapide sur le marché peut donc améliorer le potentiel de revenu d'un nouvel antibiotique, car le laboratoire pharmaceutique peut profiter d'une période d'exclusivité commerciale plus longue et permet aussi aux patients d'avoir le médicament plus rapidement à disposition ³⁰.

Dans son rapport ⁶⁹ datant de 2016, l'EMA fait le bilan des AMM conditionnelles octroyées entre 2006 et 2016. Parmi les trente AMM conditionnelles délivrées, trois d'entre elles sont pour des antibiotiques traitant d'infections graves telle que la tuberculose multirésistante. C'est le cas par exemple de Sirturo[®] (bédaquiline) ⁷⁰.

2.3.4. Du côté de l'Union Européenne : Solutions proposées par la France

Dans une lettre écrite au Président de la République François Hollande, le 22 décembre 2014, la ministre de la santé de l'époque Marrisol Tourraine l'informe de la mise en place d'un groupe de travail spécial dirigé par Mr Jean Carlet et dédié à la préservation des antibiotiques. Un rapport issu de ce groupe de travail est publié en septembre 2016 intitulé : « Tous ensemble, sauvons les antibiotiques »⁷¹.

Ce rapport n'est pas spécifique au lancement de nouveaux antibiotiques, mais contribue à répondre à cette problématique.

Une des sous-parties du rapport, intitulée « Innovation et nouveaux modèles médico-économiques », propose un ensemble de mesures visant à stimuler l'innovation dans le domaine des antibiotiques.

⁶⁹ EMA. 2016. Conditional marketing authorisation - Report on ten years of experience at EMA.

⁷⁰ European Medicines Agency - Find medicine - Sirturo [Internet]. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-001743-PIP01-14/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002614/human_med_001730.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

⁷¹ Dr Jean Carlet et Pierre Le Coz. Paris : ministère chargé de la santé. 2015. Tous ensemble, sauvons les antibiotiques. Propositions du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques.

Les réflexions de ce groupe de travail se sont appuyées sur les mesures déjà existantes à travers le monde qui ont fait la preuve de leur efficacité, notamment celles mises en place aux Etats-Unis avec le Gain Act.

Les propositions détaillées dans ce rapport ont vocation à agir sur l'ensemble des étapes du cycle de vie d'un médicament, comme le montre la Figure 28.

Ainsi, plusieurs de ces propositions envisagent des incitations réglementaires et seront détaillées ici.

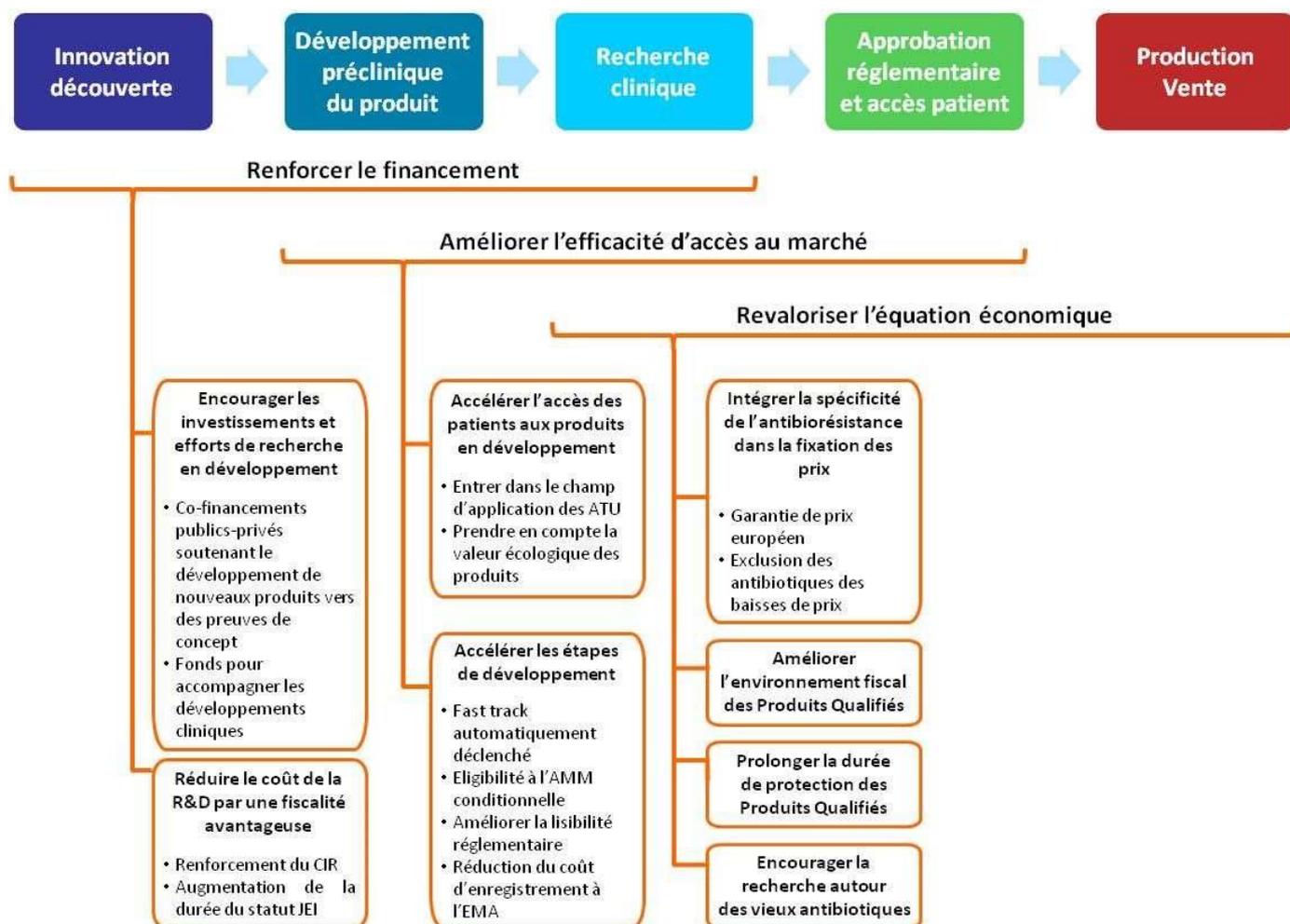


Figure 28 : Incitations associées au cycle de vie d'un médicament (Source: Tous ensemble, sauvons les antibiotiques)

Dans ce rapport est proposé la création d'un statut particulier nommé « produit qualifié » (2.3.4.1) conférant aux médicaments obtenant ce statut des avantages favorisant leur accès au marché (2.3.4.2).

2.3.4.1. Produits qualifiés : définition

On désigne par « produit qualifié destiné à lutter contre l'antibiorésistance » tout produit ou technologie à usage humain {...} qui, seul ou en association avec un antibiotique, permet :

- de diagnostiquer, prévenir, préempter, traiter toute infection contre laquelle les antibiotiques existants ont une efficacité limitée, sont naturellement inefficaces ou le sont devenus ; ou
- de réduire ou limiter l'apparition et la diffusion humaine, {...} des bactéries résistantes aux antibiotiques ou des gènes de résistance aux antibiotiques ; ou
- de constituer une solution thérapeutique ou préventive efficace permettant de réduire voire de se substituer à l'utilisation d'un antibiotique.

Ce statut est sensiblement semblable au statut QIDP existant aux Etats-Unis (2.3.2.1) mais se différencie par le fait qu'il peut également être octroyé à une technologie associée.

2.3.4.2. Avantages favorisant l'accès au marché des produits qualifiés

L'utilisation de mécanismes réglementaires en France ou au sein de l'UE est proposée dans ce rapport dans le but de favoriser l'accès rapide aux patients des médicaments ayant le statut de produits qualifiés tels que des nouveaux antibiotiques.

Par exemple, le rapport propose d'intégrer les antibiotiques possédant le statut de produit qualifié dans le champ d'application des autorisations temporaires d'utilisation (ATU).

Pour rappel, l'ATU est une procédure exceptionnelle, franco-française et dérogatoire permettant l'accès à des médicaments n'ayant pas d'AMM en France et où il y a un besoin thérapeutique non couvert ⁷².

De plus, ce rapport rappelle la nécessité d'agir au niveau européen et interpelle l'EMA quant à la nécessité de créer un environnement réglementaire favorable pour la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques.

⁷² ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Qu'est-ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation ? - [Internet]. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0)

Ainsi, ce rapport propose de diminuer le temps d'évaluation par l'EMA des dossiers d'AMM des nouveaux antibiotiques ayant le statut de produit qualifié par le biais d'une procédure accélérée (Fast Track). Cette mesure vise à aligner les pratiques européennes sur celles de la FDA.

Il est également demandé à l'EMA de permettre aux produits qualifiés d'avoir accès en priorité à un type d'AMM particulier : l'AMM conditionnelle.

De plus, il est proposé de prolonger la durée de protection des données de 8 à 14 ans. Pour rappel, la protection des données assure une protection du dossier d'AMM de son médicament contre les génériqueurs, qui doivent attendre la durée légale de fin de protection de l'AMM pour soumettre leur dossier générique.

De la même manière que dans le GAIN Act, il est aussi proposé d'allonger la durée d'exclusivité commerciale des médicaments ayant le statut de produits qualifiés.

Le rapport fait le constat du vide réglementaire en Europe pour accélérer le développement de produits qualifiés tels que les antibiotiques. Une uniformité réglementaire européenne est plus que nécessaire pour accélérer leur développement, en suivant par exemple les incitations mises en place aux Etats-Unis.

Partie III : Perspectives réglementaires et alternatives thérapeutiques

Comme il a été détaillé dans la partie II, des incitations législatives et réglementaires ont vu le jour permettant ainsi de favoriser la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques. Cela ne semble cependant pas suffisant pour endiguer la problématique actuelle. De ce fait, d'autres incitations faisant offices de perspectives réglementaires, actuellement réservées à d'autres domaines thérapeutiques pourraient être appliquées aux antibiotiques et seront développées ici (1).

Par ailleurs, des alternatives aux antibiotiques commencent à voir le jour et certaines d'entre elles seront détaillées (2).

1. Perspectives réglementaires

Pour favoriser la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques, le recours à des programmes, comme par exemple le Priority Review Voucher (PRV), pourrait être appliqué aux nouvelles classes d'antibiotiques et sera développé dans le paragraphe suivant (1.1).

De plus, l'exonération de la clause de caducité pour les AMM d'anciens antibiotiques pourrait elle aussi se présenter comme une perspective réglementaire et sera également détaillée ici (1.2).

1.1. Priority review vouchers (PRV)

En 2007, le Congrès américain a lancé le programme de Priority Review Vouchers (PRV) pour encourager le développement de médicaments contre les maladies tropicales rares ⁷³. Par la suite, ce programme a été étendu aux maladies pédiatriques rares.

Dans le cadre de ce programme, le laboratoire pharmaceutique développant un médicament qui traite une de ces maladies, bénéficie à la fois d'un examen prioritaire

⁷³ FDA : Food and Drug Administration. 2008. Guidance for Industry: Tropical Disease Priority Review Vouchers. [cité 18 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM080599.pdf>.

de la part de la FDA pour l'évaluation son dossier d'AMM comme vu précédemment, mais aussi d'un bon pour un examen prioritaire (PRV) d'un médicament différent.

L'avantage de ce PRV est qu'il est transférable, c'est-à-dire qu'il peut soit être conservé par le laboratoire l'ayant reçu, soit être vendu à un autre laboratoire lui permettant d'obtenir un examen prioritaire auprès de la FDA pour l'un de ces produits en développement.

Si le PRV est vendu, la valeur de ce dernier dépendra ensuite de l'offre et de la demande, mais aussi de la classe thérapeutique du médicament pour lequel on souhaite l'utiliser.⁷⁴

Depuis la mise en place de ce programme, dix-huit médicaments ont été approuvés via un examen prioritaire aux Etats-Unis et ont obtenu un PRV. Certains laboratoires l'ont conservé et d'autres l'ont revendu comme le montre le tableau 9⁷⁵.

⁷⁴ Waseem Noor, 2009. "Placing Value on FDA's Priority Review Vouchers," *InVivo*, 27(8).

⁷⁵ priorityreviewvoucher.org [Internet]. [cité 18 mars 2018]. Disponible sur: <http://priorityreviewvoucher.org/>

Tableau 9 : Liste des médicaments ayant obtenu un PRV (Source : priorityreviewvouchers.org)

Year	Disease	Drug	Company	Comments	Status
1.	2009 Malaria	Coartem (artemether/lumefantrine)	Novartis	The first voucher awarded	Used by Novartis
2.	2012 Tuberculosis	Sirturo (bedaquiline)	Janssen (JNJ)	The first TB drug approved by FDA in decades	Used by Janssen
3.	2014 Morquio A syndrome	Vimizim (elosulfase alfa)	BioMarin	<u>The first voucher for a rare pediatric disease</u>	<u>Sold for \$67.5 million</u>
4.	2014 Leishmaniasis	Impavido (miltefosine)	Knight	<u>For patients with visceral, mucosal and cutaneous Leishmaniasis</u>	<u>Sold for \$125 million</u>
5.	2015 High-risk neuroblastoma	Unituxin (dinutuximab)	United Therapeutics	<u>For a type of cancer that most often occurs in young children</u>	<u>Sold for \$350 million</u>
6.	2015 Rare bile acid synthesis disorders	Cholbam (cholic acid)	Asklepion	<u>FDA announcement</u>	<u>Sold for \$245 million</u>
7.	2015 Hereditary orotic aciduria	Xuriden (uridine triacetate)	Wellstat	<u>FDA announcement</u>	*
8.	2015 Hypophosphatasia	Strensiq (asfotase alfa)	Alexion	<u>FDA announcement</u>	*
9.	2015 Lysosomal acid lipase (LAL) deficiency	Kanuma (sebelipase alfa)	Alexion	<u>FDA announcement</u>	*
10.	2016 Cholera	Vaxchora	PaxVax	<u>FDA announcement</u>	*
11.	2016 Duchenne muscular dystrophy	Exondys 51 (eteplirsén)	Sarepta	<u>FDA announcement</u>	<u>Sold for \$125 million</u>
12.	2016 Spinal muscular atrophy (SMA)	Spinraza (nusinersén)	Biogen	<u>FDA announcement</u>	*
13.	2017 Duchenne muscular dystrophy	Emflaza (deflazacort)	Marathon	<u>FDA announcement</u>	*
14.	2017 Batten disease	Brineura (cerliponase alfa)	BioMarin	<u>FDA announcement</u>	<u>Sold for \$125 million</u>
15.	2017 Chagas	Benznidazole	Chemo Research	<u>FDA announcement</u>	
16.	2017 B-cell acute lymphoblastic leukemia	Tisagenlecleucel	Novartis	<u>FDA announcement</u>	
17.	2017 Mucopolysaccharidosis (MPS) VII	Mepsevii	Ultragenyx	<u>FDA announcement</u>	<u>Sold for \$130 million</u>
18.	2017 Biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy	Luxturna (voretigène neparvovec-rzyl)	Spark	<u>FDA announcement</u>	

* Anonymous companies have sold several vouchers, including one sold to [Viiv](http://www.viiv.com) for \$130 MM and another to Teva for \$150MM in 2017.

Le premier PRV vendu l'a été par Biomarin à Sanofi / Regeneron pour 67,5 millions de dollars. Ce PRV a été utilisé par Sanofi/Regeneron pour accélérer la mise sur le marché de leur médicament Praluent[®]⁷⁶ et leur a ainsi permis d'être le premier anti-PCSK9 sur le marché américain.

⁷⁶ Sanofi US. [Internet]. [cité 18 mars 2018]. Disponible sur : <http://products.sanofi.us/praluent/praluent.pdf>

En 2017, cinq PRV ont été vendus entre 125 et 150 millions de dollars. La figure 29 ci-dessous illustre les prix des PRV cédés entre 2014 et 2018.



Figure 29 : Valeur des PRV vendu entre janvier 2014 et janvier 2018 (Source : Priorityreviewvoucher.org)

Une des perspectives envisageables pour inciter les laboratoires pharmaceutiques à développer de nouveaux antibiotiques pourrait donc être le recours aux PRV. La FDA pourrait en effet élargir le programme PRV aux nouveaux antibiotiques traitant de maladies infectieuses grave en l'absence d'alternatives thérapeutiques et ainsi permettre aux laboratoires pharmaceutiques les développant d'obtenir un PRV, augmentant ainsi la rentabilité de leur développement.

1.2. Exonération de la clause de caducité d'AMM de vieux antibiotiques

La problématique des vieux antibiotiques est un enjeu important. Ces médicaments sont très utiles pour un nombre limité de patients mais sont cependant menacés de disparaître pour des raisons de rentabilité. En effet, puisque l'usage de ces médicaments est limité, il est parfois difficile pour un laboratoire pharmaceutique de maintenir une production suffisante et rentable.⁷¹

C'est par exemple le cas de l'Extencilline[®], antibiotique de référence dans le traitement de la syphilis dont la commercialisation a été arrêtée en février 2014 à la demande du laboratoire fabricant Sanofi ⁷⁷.

Une problématique réglementaire vient s'ajouter à cela. En effet, après une période de non-commercialisation de trois ans, un médicament perd son AMM. On parle alors de caducité de l'AMM ⁷⁸.

Afin de ne pas devoir déposer à nouveau un dossier auprès des agences réglementaires, l'exonération de la clause de caducité de l'AMM au motif de santé publique pour les vieux antibiotiques devrait être ajoutée pour aider à l'endiguement de ce problème ⁷¹.

2. Alternatives aux antibiotiques

Des thérapies pour traiter les infections autres que les antibiotiques ont été suggérées. Certaines sont en cours de développement. Celles-ci comprennent, entre autres, des anticorps, des bactériophages et de la transplantation de microbiote fécal. Bien que ces thérapies puissent être prometteuses, elles ne remplaceront jamais complètement le besoin d'antibiotiques efficaces ⁵⁰.

La phagothérapie (2.1) ainsi que la transplantation de microbiote fécal (2.2) seront développées dans les paragraphes suivants.

2.1. Phagothérapie

L'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques et le manque de moyens thérapeutiques ont ramené sur le devant de la scène une thérapeutique ancienne oubliée : la phagothérapie. Cette méthode consiste à mettre à profit les armes que l'évolution a créé pour lutter contre les bactéries. Ces armes sont des virus : les bactériophages ⁷⁹.

Nous détaillerons ici l'historique de la phagothérapie (2.1.1), la comparaison entre la phagothérapie et l'antibiothérapie (2.1.2) ainsi que les avantages à associer les

⁷⁷ ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Avril 2016. Traitement de la syphilis et prévention du rhumatisme articulaire aigu : Mise à disposition de spécialités à base de benzathine benzylpénicilline en France - Point-d'information.

⁷⁸ Code de la santé publique - Article R5121-36-2.

⁷⁹ Ravat F, Jault P, Gabard J. 31 mars 2015. Bactériophages et phagothérapie: utilisation de virus naturels pour traiter les infections bactériennes. Ann Burns Fire Disasters.

deux thérapies (2.1.3). Nous parlerons enfin de la réglementation appliquée à la phagothérapie (2.1.4).

2.1.1. Historique

C'est en 1917 que le premier bactériophage a été isolé par Felix d'Herelle, dans le cadre du traitement contre la dysentérie bacillaire.

Suite à ce succès, plusieurs laboratoires aux Etats-Unis, en France et en Allemagne ont produit des préparations de phages. Pour la première fois, dès le début des années 30, le monde médical semble enfin disposer d'une arme efficace pour traiter les infections bactériennes. C'est dans cette optique qu'en 1933 est créée à Tbilissi « l'institut du bactériophage », première institution au monde exclusivement consacrée au bactériophage et à ses applications thérapeutiques. Malgré une utilisation intensive durant cette période, la recherche sur les phages et sur ses applications cliniques a été largement abandonnée par le monde occidental après la découverte de la pénicilline en 1928 et après la seconde Guerre Mondiale qui a nécessité des besoins importants en traitements anti-infectieux ⁸⁰.

Cependant, la phagothérapie a prospéré dans les pays de l'ex-Union soviétique, malgré la découverte des antibiotiques. En effet, les préparations de bactériophages ont continué à être utilisées pour la thérapie, la prophylaxie et le diagnostic de nombreuses infections bactériennes et ont connu un vrai succès dans la prise de charge de ces infections.

Après la chute du régime communiste et suite à l'émergence de bactéries multirésistantes aux antibiotiques, la phagothérapie bénéficie d'un regain d'intérêt à l'échelle mondiale, comme en témoigne la progression du nombre de publications consacrées au bactériophage depuis les années 2000 ⁷⁹.

⁸⁰ Kutateladze M, Adamia R. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics. Trends Biotechnol. déc 2010;28(12):591-5.

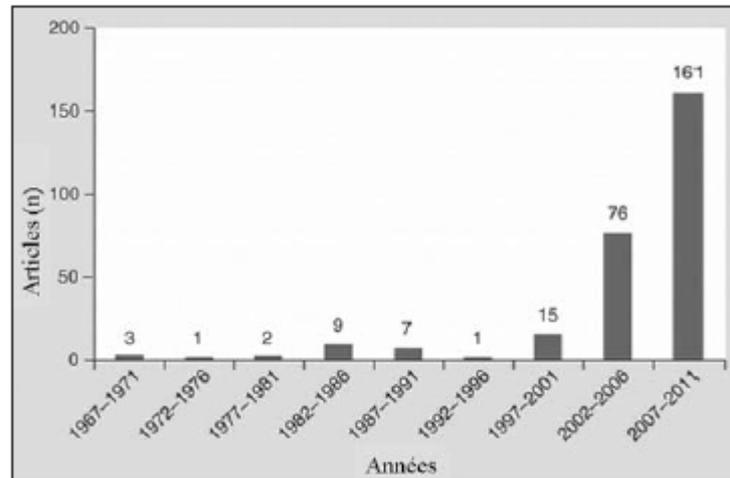


Figure 30: Articles consacrés au bactériophage et à la phagothérapie entre 1967 et 2011 (Source : *Introducing yesterday's phage therapy in today's medicine*)⁸¹

2.1.2. Comparaison entre la phagothérapie et les antibiotiques

Les bactériophages et les antibiotiques sont différents. Premièrement, les bactériophages sont les entités vivantes et sont les « ennemis naturels » des bactéries. Ils se multiplient naturellement et, par conséquent, sont « écologiquement purs ». La plupart des antibiotiques, en revanche, est fabriqué de façon synthétique ou semi-synthétique.

Deuxièmement, à la différence des antibiotiques, qui peuvent être utilisés pour combattre diverses bactéries, les bactériophages, eux, ne sont efficaces que contre des micro-organismes cibles spécifiques et n'ont aucune efficacité sur les bactéries intracellulaires comme la tuberculose par exemple. Le bactériophage a donc l'avantage de ne pas affecter la microflore normale du corps, alors que les antibiotiques à large spectre détruisent toutes les cellules bactériennes indépendamment de leur caractère pathogène.

Troisièmement, la plupart des antibiotiques à large spectre actuellement utilisés ont souvent des effets secondaires graves. En revanche, aucun effet secondaire causé par les bactériophages n'a été décrit⁸⁰.

Les caractéristiques respectives des bactériophages et des antibiotiques sont reprises dans le tableau 10⁷⁹.

⁸¹ Pirnay Jp, Verbeken g, rose T, Jennes S, Zizi M, Huys i et al.: *introducing yesterday's phage therapy in today's medicine*. *Future Virol*, 7: 379-90, 2012

Tableau 10 : Caractéristiques des bactériophages versus antibiotiques (Source : Bactériophages et phagothérapie: utilisation de virus naturels pour traiter les infections bactériennes)

Bactériophages	Antibiotiques
<i>Très spécifiques</i> (1 seule espèce bactérienne)	<i>Non spécifiques</i> (y compris action sur la flore commensale)
Procédé industriel <i>Rapide et peu coûteux</i>	Développement industriel <i>Long et très coûteux</i>
Bactérie cible <i>Connue ou supposée</i>	Bactérie cible <i>Possiblement inconnue</i>
<i>Pas d'effets secondaires</i>	<i>Effets secondaires multiples</i>
<i>Limites</i> Bactérie intracellulaires Infections parenchymateuses	<i>Limites</i> Effets secondaires

2.1.3. Association phagothérapie et antibiothérapie

Une des alternatives pourrait être l'association d'antibiotiques aux bactériophages.

En effet, nous savons que les antibiotiques sont indispensables aux traitements de certaines infections et les bactériophages dans le traitement d'infections à bactéries multirésistantes aux antibiotiques, par exemple.

De plus, associer les bactériophages et antibiotiques pourrait être une alternative intéressante car le bactériophage réduit l'inoculum bactérien, permettant ainsi à l'antibiotique d'agir plus efficacement.

De plus, l'utilisation des bactériophages s'accompagnera d'un moindre recours aux antibiotiques. Dans la mesure où la prise d'antibiotiques peut entraîner des résistances bactériennes, l'utilisation de bactériophages devrait permettre de réduire ces résistances. On voit ici qu'il y a un effet bénéfique à l'utilisation des antibiotiques et des bactériophages pour leur effet synergique.

Antibiotiques et bactériophages ne sont donc pas concurrents mais bien complémentaires, et la phagothérapie doit être envisagée comme une arme supplémentaire dans l'arsenal thérapeutique des infections bactériennes⁷⁹.

2.1.4. Réglementation de la phagothérapie

À l'heure actuelle, le plus grand obstacle à l'utilisation médicale des bactériophages en Europe reste l'absence d'un cadre réglementaire approprié⁸².

⁸² Huys I, Pirnay J-P, Lavigne R, Jennes S, De Vos D, Casteels M, et al. Paving a regulatory

C'est pourquoi, l'EMA a organisé, en juin 2015 un workshop réunissant des représentants de l'industrie, des universités et des agences de santé, accompagnés du législateur européen, dans le but de discuter de l'utilisation thérapeutique des bactériophages en examinant les aspects scientifiques et réglementaires liés à cette alternative thérapeutique potentielle ⁸³.

Lors de ce workshop, il a été précisé que la phagothérapie relève du cadre réglementaire européen des médicaments biologiques, tels que décrits dans la directive 2001/83/CE ⁸⁴. Par conséquent, une AMM est requise avant que ces produits puissent être utilisés chez les patients, conformément à la directive.

Néanmoins, la réglementation des médicaments biologiques ne semble pas être adaptée aux bactériophages et nécessiterait la création d'une réglementation spécifique, à l'instar des médicaments de thérapies avancées (ATMP) ayant obtenus une réglementation dédiée en 2007 ⁸⁵.

2.2. Transplantation de microbiote fécal

L'augmentation de la résistance aux antibiotiques, vu précédemment, ainsi que le nombre croissant d'infections dues à des bactéries, comme par exemple *Clostridium difficile*, à l'origine de nombreux décès ⁸⁶, ont entraîné l'émergence de traitements alternatifs aux antibiotiques.

C'est pourquoi, au cours des dernières années, la transplantation de microbiote fécale (TMF) est apparue comme une alternative efficace aux traitements antibiotiques luttant contre les infections à *C. difficile*.

pathway for phage therapy. EMBO Rep. nov 2013;14(11):951-4.

⁸³ Pelfrene E, Willebrand E, Cavaleiro Sanches A, Sebris Z, Cavaleri M. Bacteriophage therapy: a regulatory perspective. J Antimicrob Chemother. 1 août 2016;71(8):2071-4.

⁸⁴ DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

⁸⁵ Verbeken G, Pirnay J-P, Lavigne R, Jennes S, De Vos D, Casteels M, et al. Call for a Dedicated European Legal Framework for Bacteriophage Therapy. Arch Immunol Ther Exp (Warsz).2014;62(2):117-29.

⁸⁶ Marya D. Zilberberg, Andrew F. Shorr & Marin H. Kollef. 2008. Increase in Adult *Clostridium Difficile*-Related Hospitalizations and Case Fatality Rate, United States, 2000–2005, 14 EMERG. INFECT. DIS. 929, 929.

Le principe de la TMF (2.2.1) ainsi que la réglementation mise en place aux Etats-Unis et en France (2.2.2) seront détaillés dans les paragraphes suivants.

2.2.1. Principe de la transplantation de microbiote fécal

La transplantation de microbiote fécal consiste en l'introduction des selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient, appelé patient receveur, afin de rééquilibrer la flore intestinale altérée de ce dernier. Cette approche thérapeutique suscite un intérêt grandissant et a fait l'objet de plusieurs études montrant des résultats encourageants ⁸⁷.

Les infections à *Clostridium difficile* font parties des pathologies pouvant prétendre à une transplantation de microbiote fécale.

Des recommandations internationales proposent ce traitement, notamment, dans les infections à *C.difficile* multirécidivantes ⁸⁸.

Prenons donc l'exemple d'une transplantation de microbiote fécal réalisée chez un patient ayant une infection à *C.difficile* : si les selles d'un donneur ont la composition appropriée de microbiote, lorsqu'elles sont introduites dans l'intestin, ces selles peuvent alors restaurer le microbiote perturbé du patients atteint d'une infection à *C.difficile*. Chez les patients atteints d'infection à *C.difficile* récidivant, qui ont fortement perturbé le microbiote, la transplantation de microbiote fécal permet la restauration de la composition et de la structure du microbiote, qui se produit durant les premiers jours après la TMF et peut durer plusieurs mois.

Initialement, les selles étaient délivrées par lavement. Désormais, d'autres voies sont également utilisées, notamment l'endoscopie du tractus gastro-intestinal supérieur ou inférieur, du tube nasogastrique et, plus récemment, des gélules orales.

⁸⁷ ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Novembre 2016. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques – Rapport.

⁸⁸ S. B. Debast, M. P. Bauer , E. J. Kuijper. 2014. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect.

2.2.2. Réglementation

La réglementation dédiée de la transplantation de microbiote fécale est hétérogène à travers le monde. Aucun consensus international relatif à la transplantation de microbiote fécal n'existe à ce jour. En effet, chaque pays a édicté une réglementation qui lui est propre. Par exemple, aux Etats-Unis, elle est régie par la réglementation des médicaments biologique (2.2.2.1). En France, la transplantation de microbiote fécal suit la réglementation des médicaments, dont une spécifique en matière d'essais cliniques (2.2.2.2).

2.2.2.1. Aux Etats-Unis

En mai 2013, la FDA a classé les selles humaines comme étant des agents biologiques et a déterminé que leur utilisation dans le cadre de transplantation devait être réglementée telle qu'un médicament ⁸⁹.

Cependant, en juillet 2013, la FDA a publié des lignes directrices⁹⁰ concernant l'utilisation de la TMF et y inclus une sorte de dérogation à la réglementation des médicaments. En effet, par le biais d'un « pouvoir discrétionnaire », la FDA autorise les médecins souhaitant traiter par TMF un patient atteint d'une infection à *C.difficile* ne répondant pas aux traitements standard, sans devoir soumettre auprès de la FDA une demande de médicament expérimental (IND) avant de transplanter du microbiote fécal à un patient. En contrepartie, le médecin doit obtenir, avant la mise en place de la thérapie, le consentement éclairé du patient. Le consentement éclairé doit inclure, au minimum, une déclaration précisant que l'utilisation de la TMF pour traiter *C. difficile* est expérimentale, ainsi qu'une discussion sur les risques potentiels ⁹¹.

⁸⁹ FDA : Food & Drug Administration. May 2, 2013. Fecal Microbiota for Transplantation: Scientific and Regulatory Issues 309.

⁹⁰ FDA : Food & Drug Administration. July 2013. Guidance for industry: Enforcement Policy Regarding Investigational New Drug Requirements for Use of Fecal Microbiota for Transplantation to Treat Clostridium difficile Infection Not Responsive to Standard Therapies.

⁹¹ Margaret F. Riley and Bernat Olle. 2015. FDA's pathway for regulation of FMT: not so fraught. Journal of Law and the Biosciences, 742–746.

Par ailleurs, en mars 2016, la FDA a publié une ébauche de lignes directives⁹² indiquant que le produit utilisé pour la TMF doit être obtenu d'un donneur connu du patient ou du médecin traitant le patient et que le donneur de selles et les selles doivent subir des dépistages et tests variés.

La réglementation de la TMF aux Etats-Unis a engendré beaucoup de discussions. En effet, suivre la réglementation des médicaments biologiques ne semble pas adaptée à la TMF qui pourrait être apparentée de meilleure manière à celle des produits sanguins ou des tissus.

2.2.2.2. En France

En octobre 2013, l'ANSM a mis en place un comité scientifique spécialisé temporaire nommé « Transplantation de microbiote fécal » ayant pour but d'étudier cette nouvelle thérapie. A la suite des conclusions du comité, des recommandations liées à la TMF ont été publiées par l'ANSM⁹³.

Dans ces recommandations, l'ANSM présente dans un premier temps le principe de la TMF puis indique les situations où la TMF peut être envisagée, en parlant notamment des infections à *C. difficile*. D'autres pathologies peuvent également être sujets à la TMF, mais ces dernières ne seront pas détaillées ici.

L'ANSM rappelle également que cette thérapie doit être réservée aux situations graves ou rares, en échec de traitement conventionnel et en l'absence d'alternative thérapeutique disponible et appropriée, et qu'une information quant au caractère expérimentale de ce traitement et aux risques hypothétiques qui lui sont associés doit être délivré au patient receveur par le biais d'un consentement éclairé et écrit.

De plus, l'ANSM établit le cadre législatif de la TMF en France. Puisqu'à ce jour, il n'existe pas de statut particulier du microbiote fécal dans le Code de la Santé publique mais que celui-ci est utilisé pour le traitement de maladie humaine, il doit

⁹² FDA : Food and Drug Administration. March 2016. Draft Guidance for Industry : Enforcement Policy Regarding Investigational New Drug Requirements for Use of Fecal Microbiota for Transplantation to Treat Clostridium difficile Infection Not Responsive to Standard Therapies.

⁹³ ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Novembre 2016. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques – Rapport.

être considéré comme un médicament conformément à l'article L.5111-1 du Code de la Santé publique.

Par ailleurs, en l'absence d'autorisation sur le marché, le microbiote fécal peut être utilisé dans le cadre législatif et réglementaire applicable aux préparations magistrales et hospitalières (article L.5121-1 du CSP) ou aux médicaments expérimentaux destinés à un essai clinique (article 5121-1-1 du CSP).

L'ANSM, via ces recommandations, encourage la réalisation d'essais cliniques contrôlés et rigoureux apparaissant comme une étape incontournable à la viabilité de la pratique.

D'autres alternatives ont été proposées, comme par exemple le développement de vaccins, mais n'apportent pour le moment pas de résultats probants.

CONCLUSION

Comme nous venons de le voir, il existe aujourd'hui des incitations législatives et réglementaires mises en place tant au niveau national qu'international pour favoriser la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques, afin de faire face aux problématiques croissantes liées à l'antibiorésistance.

Cependant, peut-on aujourd'hui considérer que ces incitations seront suffisantes ?

Il est encore tôt pour se positionner, mais les initiatives détaillées dans cette thèse montrent une belle avancée vers de nouvelles innovations thérapeutiques qui permettront de répondre à nos besoins actuels et futurs en matière d'antibiotiques. Bien que la crise est loin d'être résolue, les dirigeants doivent être, à mon sens, félicités pour leur approche clairvoyante ouvrant la voie à la communauté mondiale au travers de l'accès à un pipeline de nouveaux antibiotiques. La collaboration entre le public et le privé a montré sa réussite et doit se poursuivre dans le futur, tout comme les aides financières attribuées à la R&D de nouveaux antibiotiques.

De plus, il est certain que les efforts visant à prévenir les infections doivent se poursuivre, notamment par la mise en œuvre de mesures appropriées de lutte contre les infections bactériennes. Un sursaut collectif doit donc avoir lieu, autant chez les professionnels de santé qu'après du grand public, afin de diminuer la surconsommation d'antibiotiques et ainsi faire diminuer la résistance à ces derniers.

Bibliographie

1. Description et étude des bactéries | Dossier [Internet]. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/biologie-bacteries-leur-monde-nous-1433/page/2/>
2. Classification des bactéries [Internet]. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.antibio-responsable.fr/bacteries/classification>.
3. Antibiotiques - repères chronologiques - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/antibiotiques-reperes-chronologiques/>
4. DCM1- Antibiotiques : généralités [Internet]. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: http://bacterioweb.univ-fcomte.fr/cours_dcem1/antibiotiques_gen.htm
5. <http://www.123bio.net/cours/antibio/modedaction.html>
6. Evolution de la production [Internet]. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: <http://abetconsequences.e-monsite.com/pages/sommaire/consequence-de-l-utilisation-des-antibiotiques.html>.
7. OMS | Premier rapport de l'OMS sur la résistance aux antibiotiques: une menace grave d'ampleur mondiale [Internet]. WHO. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/fr/>
8. Dr Keiji Fukuda, Sous-Directeur général de l'OMS, 30 avril 2014
9. About Antimicrobial Resistance | Antibiotic/Antimicrobial Resistance | CDC [Internet]. 2017 [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>
10. SANDOZ GmbH September 2016. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.sandoz.com/>
11. Points sur les connaissances / Résistance aux anti-infectieux / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Points-sur-les-connaissances>
12. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012;18(3):268-81
13. WHO : World Health Organization. 2014. Antimicrobial resistance: global report on surveillance
14. ECDC. 2016. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)
15. Code de la santé publique - Article R5121-152. Code de la santé publique févr 25, 2018
16. European centre for disease prevention and control (ECDC). 2016. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union. Disponible sur : <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/summary-latest-data-antibiotic-consumption-eu-2016>
19. Rapport sur la consommation des antibiotiques en France en 2016 - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-un-rapport-sur-la-consommation-des-antibiotiques-en-France-en-2016-Point-d-Information>

20. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : soyons concernés, soyons responsables – Plaquette (Assurance Maladie - Anses - ANSM - Santé Publique France) (16/11/2017) - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/(offset)/0)
21. European Commission. 2016. AMR : a major European and Global challenge
22. Kirby T. Europe to boost development of new antimicrobial drugs. *Lancet*. 16 juin 2012;379(9833):2229-30.
23. Rapport DRIVE-AB : Revitalizing the antibiotic pipeline. [Internet]. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: http://www.imi.europa.eu/sites/default/files/projects/documents/DRIVE-AB_FinalReport-Jan2018.pdf
24. Piddock LJV. The crisis of no new antibiotics--what is the way forward? *Lancet Infect Dis*. mars 2012;12(3):249-53.
25. Net Present Value - NPV [Internet]. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.investopedia.com/terms/n/npv.asp>
26. Projan SJ. Why is big Pharma getting out of antibacterial drug discovery? *Curr Opin Microbiol*. oct 2003;6(5):427-30.
27. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 1 janv 2009;48(1):1-12.
28. So AD, Shah TA. New business models for antibiotic innovation. *Ups J Med Sci*. mai 2014;119(2):176-80.
29. IDSA. Position Paper: Recommended Design Features of Future Clinical Trials of Antibiotics for CommunityAcquired Pneumonia. [Internet]. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4343b1-02-IDSA.pdf>
30. Simpkin VL, Renwick MJ, Kelly R, Mossialos E. Incentivising innovation in antibiotic drug discovery and development: progress, challenges and next steps. *J Antibiot*. déc 2017;70(12):1087-96.
31. barda-strategic-plan.pdf [Internet]. [cité 4 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.phe.gov/about/barda/Documents/barda-strategic-plan.pdf>
32. BARDA Broad Spectrum Antimicrobials (BSA) program - ASPR Blog [Internet]. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.phe.gov/ASPRBlog/Lists/Posts/Post.aspx?ID=97>
33. IMI mission and objectives [Internet]. IMI - Innovative Medicines Initiative. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.imi.europa.eu/about-imi/mission-objectives>
34. Kirby T. Europe to boost development of new antimicrobial drugs. *Lancet*. 16 juin 2012;379(9833):2229-30.
35. Kostyanev T, Bonten MJM, O'Brien S, Steel H, Ross S, François B, et al. The Innovative Medicines Initiative's New Drugs for Bad Bugs programme: European public-private partnerships for the development of new strategies to tackle antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother*. févr 2016;71(2):290-5.
36. European Commission. Action Plan Against the Rising Threats From Antimicrobial Resistance. 2011. http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/policy/index_en.htm.

37. John H. Rex. 2014. ND4BB: Addressing the antimicrobial resistance crisis. *Nature Reviews Microbiology* 12(4):231-232.
38. Marc Bonten. 2016. IMI New Drugs for Bad Bugs. The COMBACTE-NET, COMBACTE-. CARE, COMBACTE-MAGNET.Consortium.
39. www.translocation.com
40. IMI - Innovative Medicines Initiative | TRANSLOCATION | Molecular basis of the bacterial cell wall permeability [Internet]. IMI - Innovative Medicines Initiative. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/translocation>
41. Antimicrobial Compounds Database [Internet]. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.dsf.unica.it/translocation/db/>
42. www.nd4bb-enable.eu
43. IMI - Innovative Medicines Initiative | ENABLE | European Gram-negative Antibacterial Engine [Internet]. IMI - Innovative Medicines Initiative. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/enable>
44. www.combacte.com
45. Marc Bonten. 2016. IMI New Drugs for Bad Bugs. The COMBACTE-NET, COMBACTE-. CARE, COMBACTE-MAGNET.Consortium.
46. <http://www.iabcproject.com/>
47. IMI - Innovative Medicines Initiative | iABC | Inhaled antibiotics in bronchiectasis and cystic fibrosis [Internet]. IMI - Innovative Medicines Initiative. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/iabc>
48. OMS | Bronchiectasie [Internet]. WHO. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/respiratory/other/bronchiectasis/fr/>
49. <http://drive-ab.eu/>
50. DRIVE-AB's report Revitalizing the antibiotic pipeline. 2018. [Internet]. IMI - Innovative Medicines Initiative. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: http://www.imi.europa.eu/sites/default/files/projects/documents/DRIVE-AB_FinalReport-Jan2018.pdf
51. Simpkin VL, Renwick MJ, Kelly R, Mossialos E. Incentivising innovation in antibiotic drug discovery and development: progress, challenges and next steps. *J Antibiot.* déc 2017;70(12):1087-96.
52. FDA. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2017. Antibacterial Therapies for Patients With an Unmet Medical Need for the Treatment of Serious Bacterial Diseases. Guidance for Industry.
53. European Medicines Agency, 2011. CPMP/EWP/558/95 rev 2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections.
54. European Medicines Agency, 2013. EMA/CHMP/351889/2013. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections.
56. Dr. Mair Powell.2017. Session on antimicrobial resistance EMA Working Parties with PCWP/HCPWP joint meeting. Antimicrobial drug development - Role and importance of the regulatory requirements.

57. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 15 janv 2008;46(2):155-64.
58. IDSA. 2004. Bad Bugs, No Drugs, As Antibiotic Discovery Stagnates ... A Public Health Crisis Brews. [Internet]. IDSA - Infectious Diseases Society of America. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: https://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Policy_and_Advocacy/Current_Topics_and_Issues/Advancing_Product_Research_and_Development/Bad_Bugs_No_Drugs/Statements/As%20Antibiotic%20Discovery%20Stagnates%20A%20Public%20Health%20Crisis%20Brews.pdf
59. Infectious Diseases Society of America. The 10 x '20 Initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis*. 15 avr 2010;50(8):1081-3.
60. US Congress. 2011. Generating Antibiotic Incentives Now Act of 2011. 112th Cong., H.R. 2182/S. 1734.
61. Brown ED. Is the GAIN Act a turning point in new antibiotic discovery? *Can J Microbiol*. mars 2013;59(3):153-6.
62. Food and Drug Administration, HHS. Establishing a list of qualifying pathogens under the Food and Drug Administration Safety and Innovation Act. Final rule. *Fed Regist*. 5 juin 2014;79(108):32464-81.
63. Commissioner O of the. Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, and Priority Review - Priority Review [Internet]. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405405.htm>
64. Tillotson GS. GAIN Act legislation: is it enough? *The Lancet Infectious Diseases*. 1 nov 2012;12(11):823-4.
65. FDA. 2018. Qualified Infectious Disease Product Designation Questions and Answers Guidance for Industry.
66. FDA. 2018. Report to Congress: Generating Antibiotic Incentives Now.
68. Infectious Diseases Society of America. White paper: recommendations on the conduct of superiority and organism-specific clinical trials of antibacterial agents for the treatment of infections caused by drug-resistant bacterial pathogens. *Clin Infect Dis*. oct 2012;55(8):1031-46.
69. EMA. 2016. Conditional marketing authorisation - Report on ten years of experience at EMA.
70. European Medicines Agency - Find medicine - Sirturo [Internet]. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp;curl=pages/medicines/pips/EMEA-001743-PIP01-14/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002614/human_med_001730.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
71. Dr Jean Carlet et Pierre Le Coz. Paris : ministère chargé de la santé. 2015. Tous ensemble, sauvons les antibiotiques. Propositions du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques.
72. ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Qu'est-ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation ? - [Internet]. [cité 11 mars 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0)

73. FDA : Food and Drug Administration. 2008. Guidance for Industry: Tropical Disease Priority Review Vouchers. [cité 18 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM080599.pdf>.
74. Waseem Noor, 2009. "Placing Value on FDA's Priority Review Vouchers," *InVivo*, 27(8).
75. priorityreviewvoucher.org [Internet]. [cité 18 mars 2018]. Disponible sur: <http://priorityreviewvoucher.org/>
76. Sanofi US. [Internet]. [cité 18 mars 2018]. Disponible sur <http://products.sanofi.us/praluent/praluent.pdf>
77. ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Avril 2016. Traitement de la syphilis et prévention du rhumatisme articulaire aigu: Mise à disposition de spécialités à base de benzathine benzylpénicilline en France - Point-d'information
78. Code de la santé publique - Article R5121-36-2.
79. Ravat F, Jault P, Gabard J. 31 mars 2015. Bactériophages et phagothérapie: utilisation de virus naturels pour traiter les infections bactériennes. *Ann Burns Fire Disasters*.
80. Kutateladze M, Adamia R. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics. *Trends Biotechnol.* déc 2010;28(12):591-5.
81. Pirnay Jp, Verbeken g, rose T, Jennes S, Zizi M, Huys i et al.: introducing yesterday's phage therapy in today's medicine. *Future Virol*, 7: 379-90, 2012
82. Huys I, Pirnay J-P, Lavigne R, Jennes S, De Vos D, Casteels M, et al. Paving a regulatory pathway for phage therapy. *EMBO Rep.* nov 2013;14(11):951-4.
83. Pelfrene E, Willebrand E, Cavaleiro Sanches A, Sebris Z, Cavaleri M. Bacteriophage therapy: a regulatory perspective. *J Antimicrob Chemother.* 1 août 2016;71(8):2071-4.
84. DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
85. Verbeken G, Pirnay J-P, Lavigne R, Jennes S, De Vos D, Casteels M, et al. Call for a Dedicated European Legal Framework for Bacteriophage Therapy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*.2014;62(2):117-29.
86. Marya D. Zilberberg, Andrew F. Shorr & Marin H. Kollef. 2008. Increase in Adult Clostridium Difficile–Related Hospitalizations and Case Fatality Rate, United States, 2000–2005, *14 EMERG. INFECT. DIS.* 929, 929.
87. ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Novembre 2016. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques – Rapport.
88. S. B. Debast, M. P. Bauer , E. J. Kuijper. 2014. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect.*
89. FDA : Food & Drug Administration. May 2, 2013. Fecal Microbiota for Transplantation: Scientific and Regulatory Issues 309.
90. FDA : Food & Drug Administration. July 2013. Guidance for industry: Enforcement Policy Regarding Investigational New Drug Requirements for Use of Fecal Microbiota for Transplantation to Treat Clostridium difficile Infection Not Responsive to Standard Therapies.
91. Margaret F. Riley and Bernat Olle. 2015. FDA's pathway for regulation of FMT: not so fraught. *Journal of Law and the Biosciences*, 742–746.
92. FDA : Food and Drug Administration. March 2016. Draft Guidance for Industry : Enforcement Policy Regarding Investigational New Drug

Requirements for Use of Fecal Microbiota for Transplantation to Treat Clostridium difficile Infection Not Responsive to Standard Therapies.

93. ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Novembre 2016. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques – Rapport.



REÇU
09 MARS 2018

Faculté de Pharmacie
de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : ...DELPLANQUE Margot...INE : ...0903060586...U

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 16 10 18 à 18 h 15. Amphithéâtre ou salle : ...Amphi Cécile

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : ...PERROY

Prénom : ...Anne-Catherine

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 6-03-2018
Signature: [Signature]

Avis du Président de Jury

Nom : ...PERROY

Prénom : ...Anne-Catherine

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 6-03-2018
Signature: [Signature]

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen
[Signature]
D. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2017/2018

Nom : DELPLANQUE

Prénom : Margot

Titre de la thèse : Incitations législatives et réglementaires pour favoriser la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques

Mots-clés : Bactéries - Antibiotiques - Antibiorésistance - Consommation d'antibiotiques - Réglementation des antibiotiques - Incitations - Mise sur le marché de nouveaux antibiotiques

Résumé :

D'un point de vue médical, la découverte des antibiotiques au XX^{ème} siècle a été une vraie révolution et a permis aux patients de bénéficier d'une médecine moderne pour le traitement de maladies infectieuses. Cependant, leur surconsommation et leur mésusage ont conduit à l'apparition de résistances aux antibiotiques, responsables d'impasses thérapeutiques. Ces résistances remettent en question la capacité à soigner les infections, y compris les infections les plus bénignes, à une époque où l'offre de nouveaux antibiotiques à l'échelle mondiale stagne et où l'industrie pharmaceutique s'est désengagée de la recherche et développement de nouveaux antibiotiques. Les Etats-Unis et l'Union Européenne conscients de ce désintérêt ont ouvert la voie aux incitations législatives et réglementaires pour favoriser la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques.

Membres du jury :

Président : Mme Anne-Catherine PERROY, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie Lille

Assesseur : Mme Hélène LEHMANN, Maitre de conférence, Faculté de Pharmacie Lille

Membres extérieurs : Mme Edith LOMBART - VANDER LINDEN, Docteur en pharmacie, Pharmacien d'officine **ET Mme Guillemette BARRE**, Docteur en pharmacie, Pharmacien Affaires Réglementaires