

# Développement d'antibiotiques : le marché a-t-il échoué ?

Trop peu de recherches sont menées face au problème urgent des bactéries toujours plus résistantes aux antibiotiques classiques. Que faire ? *Peter Beyer, Sarah Paulin*

**Abrége** Quelque 33 000 personnes meurent chaque année en Europe d'infections causées par des bactéries résistantes. Le problème est double : la résistance contre les substances existantes augmente et les nouveaux traitements font défaut. Seuls 32 antibiotiques s'attaquant aux bactéries résistantes jugées particulièrement dangereuses par l'Organisation mondiale de la santé sont aujourd'hui en phase de développement clinique. La mise au point de nouveaux produits innovants est un défi de taille pour la science et peu lucrative pour le secteur privé. Seul un marché durable peut garantir les investissements nécessaires à long terme. Il s'agit donc de repenser l'approvisionnement en nouveaux antibiotiques.

À u début de l'été 2019, le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC), basé à Copenhague, a émis un avertissement<sup>1</sup> : entre novembre 2018 et mai 2019, sept hôpitaux de Toscane avaient au total enregistré 350 cas d'infections dues à des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes<sup>2</sup>. Celles-ci s'attaquaient aux voies urinaires, sanguines, respiratoires et gastro-intestinales.

Comme les bactéries résistaient même à certaines des nouvelles combinaisons d'antibiotiques, les traitements possibles étaient fortement limités. Les médecins ont alors dû se rabattre sur de très anciens antibiotiques, certains entraînant de graves effets secondaires. Environ 40 % des patients sont finalement décédés d'un empoisonnement du sang (septicémie) – une mortalité effroyable.

## Un manque d'antibiotiques efficaces

De tels foyers ne sont pas isolés. En Europe, quelque 33 000 patients meurent chaque année d'infections causées par des bactéries résistantes, autant que les victimes de la grippe, de la tuberculose et du VIH réunies<sup>3</sup>. Aux États-Unis, plus de 2,8 millions de personnes contractent chaque année une infection résistante aux antibiotiques et environ 35 000 en meurent<sup>4</sup>.

Les nouveaux antibiotiques sont rares : depuis l'âge d'or dans la découverte de ces substances au milieu du XX<sup>e</sup> siècle, le développement piétine. Aucune classe d'antibiotiques mise sur le marché depuis 1962, même radicalement nouvelle, n'agit contre les dangereuses bactéries dites « à Gram négatif ». Presque toutes les nouvelles substances approuvées appartiennent à d'autres classes déjà existantes et contre lesquelles les bactéries sont toujours plus résistantes. Cette situation a de quoi inquiéter.

## Les incitations à la recherche font défaut

En 2017, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a listé les bactéries résistantes contre lesquelles il serait urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques<sup>5</sup>. Il y en a actuellement douze, plus la tuberculose. L'OMS analyse par ailleurs chaque année tous les antibiotiques en développement clinique pour établir leur part d'action et d'innovation contre ces douze bactéries<sup>6</sup>.

Le résultat est amer : sur les 32 antibiotiques actuellement en phase de développement clinique qui agissent contre ces bactéries, à peine six sont vraiment innovants<sup>7</sup>. Pire encore, seuls deux sont efficaces contre les bactéries à Gram négatif listées par l'OMS – un nombre ridicule en

comparaison des quelque 5700 médicaments anticancéreux en cours de développement clinique<sup>8</sup>.

Comment expliquer les progrès quasi inexistants dans la lutte contre les bactéries résistantes ? Une des raisons est liée à la science : l'innovation dans le domaine des infections bactériennes a connu son apogée dans les années 1970, avec la découverte de nombreuses classes d'antibiotiques. Aujourd'hui, il existe pour chaque infection bactérienne une, voire plusieurs substances promettant la guérison. Pour se démarquer du standard clinique, il faut donc que les nouveaux antibiotiques s'attaquent également aux bactéries résistantes et que le développeur en apporte la preuve lors des essais cliniques. On les appelle également antibiotiques de dernier recours : pour ralentir la formation de

8 Analysis Group (2017).

## Stratégies d'attraction pour le développement d'antibiotiques

- Modèles d'« abonnement » ou « de type Netflix » : au lieu de leur payer chaque boîte de médicament, les gouvernements versent aux hôpitaux une sorte de redevance ou de prime leur permettant de recevoir l'antibiotique lorsqu'ils en ont besoin. La Grande-Bretagne a lancé un tel projet pilote pour deux nouveaux produits.
- Ce modèle d'« abonnement » est en quelque sorte à la base du « Pasteur Act » soumis au Congrès américain. Cette loi veut découpler le paiement de la quantité et verser entre 750 millions et 3 milliards de dollars par nouvel antibiotique au cours des dix années à venir.
- La Suède mène un projet pilote introduisant des paiements supplémentaires pour certains antibiotiques lorsqu'un chiffre d'affaires minimum n'est pas atteint.
- L'Allemagne a retiré les antibiotiques de dernier recours du processus normal de fixation des prix, ce qui permet de fixer des prix plus élevés.
- Des discussions portent également sur des bons d'exclusivité transférables, attribués aux entreprises qui mettent sur le marché un nouvel antibiotique innovant contre des bactéries critiques. Ces bons offrirait une année supplémentaire d'exclusivité commerciale après l'expiration du brevet, que l'entreprise pourrait utiliser pour un autre produit ou vendre à une autre entreprise.

1 Les auteurs ont rédigé cet article en dehors de leur fonction auprès de l'OMS. Il traduit ainsi leur seule opinion et non celle de l'OMS, du Secrétariat de l'OMS ou de ses États membres.

2 Voir ECDC (2019a).

3 Voir ECDC (2018).

4 Voir ECDC (2019b).

5 Voir OMS (2017).

6 Voir OMS (2019).

7 Pour être « innovants », les antibiotiques doivent remplir quatre critères : nouveau mode d'action, nouvelle cible, nouvelle classe chimique et pas de résistance croisée avec les classes d'antibiotiques existantes.

résistances à leur égard, ils ne sont en effet utilisés que s'il n'y a plus d'autre alternative thérapeutique pour les personnes chez qui des bactéries résistantes ont été détectées.

Cela nous amène à la raison principale du peu de progrès dans la lutte contre les bactéries résistantes : d'un point de vue économique, la mise au point de tels produits n'est guère lucrative, surtout en regard d'affections chroniques (comme le diabète ou les maladies cardio-vasculaires impliquant la prise de médicaments sur une longue durée) ou des thérapies anticancéreuses très coûteuses (même avec des bénéfices souvent limités).

## Aucun changement avec les brevets

Ces dernières années, le développement des antibiotiques est devenu l'enfant pauvre de la recherche. Le système de brevets n'y change rien, car une demande sur le marché et des prix qui permettent de récupérer sa mise sont nécessaires même pour un produit breveté. C'est ce qui incite à la recherche, mais ne fonctionne pas vraiment dans le cas des antibiotiques, qui génèrent en moyenne un chiffre d'affaires inférieur à 50 millions de dollars par an, ce qui est très faible<sup>9</sup>.

9 Voir Needham (2020).

Les grandes sociétés pharmaceutiques cotées en bourse comme Astra Zeneca, Allergan, Novartis et Sanofi ont par conséquent abandonné ces activités, préférant se concentrer sur des domaines plus rentables. En 2018, plus de 70% de tous les antibiotiques ont ainsi été développés par de petites entreprises, dont environ la moitié n'a cependant aucun produit sur le marché susceptible de générer des revenus à réinvestir dans la recherche et le développement (R&D).

Le risque et les coûts dans ce domaine sont élevés. Les phases de développement préclinique et clinique ainsi que le processus d'autorisation de mise sur le marché durent en moyenne dix ans et coûtent plus de 250 millions de dollars (hors coûts du capital et projets avortés), sans garantie de succès : seuls 6% des projets précliniques atteignent en moyenne le stade de mise sur le marché<sup>10</sup>. Il n'est donc pas surprenant que les coûts du capital soient élevés.

Corollaire du retrait des grands noms, les petites sociétés biotechnologiques ne trouvent plus d'acheteurs pour leurs produits

10 Voir OMS (2020).

« *Acinetobacter baumannii* » est l'une des plus dangereuses bactéries résistant aux antibiotiques, selon l'Organisation mondiale de la santé.



en cours de développement ni pour d'éventuelles reprises. Les nouveaux médicaments prometteurs ne sont généralement pas mis sur le marché par les petits acteurs qui les développent, mais sont auparavant rachetés par les grands groupes pharmaceutiques spécialisés dans le lancement et la commercialisation à l'échelle mondiale.

Il s'agit d'un « cash-even » pour les investisseurs, c'est-à-dire qu'ils doivent attendre que la vente du produit génère des revenus, ce qui est souvent illusoire : le chiffre d'affaires de la plupart des nouveaux antibiotiques ne suffit aujourd'hui pas à rentabiliser les investissements, comme en témoignent les récentes faillites de petites sociétés qui avaient – avec succès – lancé des antibiotiques sur le marché. Depuis le dépôt de bilan de la société américaine Achaogen en 2018, les investisseurs privés sont devenus très frileux.

## Des mesures politiques insuffisantes

La Covid-19 montre qu'il faut investir à l'avance dans la santé mondiale pour parer à de futures pandémies. La résistance aux antimicrobiens présente déjà le caractère d'une épidémie silencieuse à propagation lente, mais inexorable.

Entretemps, les acteurs politiques se sont emparés du problème, comme l'illustre le Plan d'action mondial de l'OMS pour combattre la résistance aux antimicrobiens de 2015. Il exige notamment de nouvelles initiatives pour promouvoir la mise au point d'antibiotiques innovants. Les pays du G20 et du G7 soulignent également l'importance du soutien à la R&D.

Les approches discutées peuvent en gros être distinguées entre stratégies de pression (« push ») et d'attraction (« pull »). Les premières comprennent notamment le financement direct de la recherche, la création de laboratoires publics, les bourses de recherche ou les crédits d'impôt pour les dépenses de recherche ; les secondes offrent des incitations financières pour davantage d'investissements, à l'instar de paiements publics lorsque des jalons de la recherche sont atteints, de nouveaux modèles de remboursement ou de primes d'accès au marché versées en cas d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.

Certains de ces projets ont déjà été concrétisés, tel le Partenariat mondial sur la recherche-développement en matière d'antibiotiques (GARDP) à Genève, fondé par l'OMS avec l'organisation à but non

lucrative Initiative Médicaments contre les maladies négligées (DNDI) et avec le soutien financier de la Suisse et d'autres pays. En coopération avec plusieurs entreprises biotechnologiques, le GARDP développe des antibiotiques requis d'urgence contre les bactéries résistantes. L'objectif est de mettre sur le marché cinq nouveaux antibiotiques d'ici 2025.

Une autre initiative a été lancée par l'autorité américaine Borda: le programme Carb-X soutient avec un réel succès des projets précliniques innovants. L'industrie pharmaceutique s'active elle aussi: plus de vingt grands groupes se sont unis et ont récemment créé le Fonds d'action contre la résistance aux antimicrobiens avec l'OMS et la Banque européenne d'investissement. Ce fonds veut investir environ un milliard de dollars, principalement dans les phases ultérieures de développement clinique d'antibiotiques innovants, pour compenser le manque d'actions privées.

Ces projets ne suffisent toutefois pas. Selon un large consensus, seules de meilleures perspectives bénéficiaires résultant de

la mise en œuvre de stratégies d'attraction peuvent induire une amélioration durable. Après le projet de prime mondiale d'accès au marché privilégié par la Grande-Bretagne, que l'on peut considérer comme échec, plusieurs autres approches existent encore (voir *encadré*, p. 38).

## Une épidémie silencieuse

En l'absence d'une flambée mondiale similaire à celle de la Covid-19, la réponse politique est nettement moins rapide et incisive. Une action résolue est urgente: nonobstant les discussions et déclarations d'intention des pays du G7 et du G20, seuls quelques gouvernements soutiennent à ce jour les nouveaux mécanismes comme le GARDP ou Carb-X. Rares sont les pays à avoir initié des réformes pour améliorer durablement le marché des antibiotiques de dernier recours innovants et urgents, tout en encourageant l'utilisation responsable des nouveaux antibiotiques.

Chacune des initiatives d'attraction mentionnées (voir *encadré*, p. 38) aidera sans

doute à améliorer à long terme le marché des antibiotiques existants et futurs. L'objectif premier n'est pas de relever le niveau de prix général pour les nouveaux antibiotiques, mais plutôt de créer un environnement permettant aux antibiotiques agissant contre les plus dangereuses bactéries résistantes et conformes aux critères d'innovation de survivre sur le marché. Une telle stratégie s'apparente à l'assurance-incendie: chacun paie les primes annuelles au cas où un sinistre éclate, mais fait quand même tout son possible pour que cela n'arrive pas.

### Peter Beyer

Conseiller principal, département Coordination mondiale et partenariats, division Résistance aux antimicrobiens, Organisation mondiale de la santé (OMS), Genève

### Sarah Paulin

Administratrice technique, département Coordination mondiale et partenariats, division Résistance aux antimicrobiens, Organisation mondiale de la santé (OMS), Genève

## Bibliographie

Analysis Group (2017). *The biopharmaceutical pipeline: Innovative therapies in clinical development*. Boston.

ECDC – Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (2018). *33000 people die every year due to infections with antibiotic-resistant bacteria*.

ECDC – Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (2019a). *Regional outbreak of New Delhi metallo-beta-lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Italy, 2018–2019*. Stockholm.

ECDC – Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (2019b). *Antibiotic Resistance Threats in the United States*, 2019.

Needham (2020). *Antibiotic and antifungal update: January 2020*.

OMS – Organisation mondiale de la santé (2017). *Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug resistant bacterial infections, including tuberculosis*. Genève.

OMS – Organisation mondiale de la santé (2019). *Antibacterial agents in clinical development: an analysis of the antibacterial clinical development pipeline*. Genève.

OMS – Organisation mondiale de la santé (2020). *A financial model for an impact investment fund for the development of antibacterial treatments and diagnostics*. Genève.