

Requiem pour les antibiotiques Faut-il craindre une disparition des antibiotiques ?

François Trémolières¹, Robert Cohen², Benoît Schlemmer³

¹ Médecine Interne, Hôpital François Quesnay, 78200 Mantes la Jolie
<ftremo@noos.fr>

² Pédiatrie, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil

³ Service de réanimation médicale, Hôpital Saint Louis, Paris

Immense découverte et progrès thérapeutique majeur, les antibiotiques ont vécu de leur première utilisation en 1941 au début des années 90 un demi-siècle d'âge d'or. La surprise est extrême de prendre conscience à l'aube du XXI^e siècle qu'ils sont en danger. Victimes peut-être de leur succès, de la conviction trop vite acquise que les maladies infectieuses étaient définitivement vaincues, on a laissé sans réagir se tarir l'innovation. Plus grave encore se pose aujourd'hui la question d'assurer la survie de vieux antibiotiques pourtant essentiels, alors qu'on a négligé d'en établir la liste, et d'inventer des moyens pour les maintenir à disposition dans une société où c'est d'abord le profit qui régule la disponibilité des médicaments. Cet article alarmiste est une tentative pour comprendre les causes de la situation préoccupante actuelle, pour dresser un état des lieux des problèmes, pour proposer des idées afin que les antibiotiques ne fassent pas partie, demain, des espèces disparues.

Mots clés : antibiotiques, développement, évaluation, perspective

L'un des prodiges de la science médicale du XX^e siècle peut-il devenir un objet de mémoire appartenant au passé ?

Vedette incontestée des victoires de la médecine contre les maladies infectieuses, le médicament antibiotique a en partie abandonné le terrain de l'innovation et du progrès. Mais une stupéfiante hypothèse devient aujourd'hui possible : les antibiotiques vont-ils disparaître ?

D'aucuns vont dire nos propos excessifs, et probablement irresponsables ; mais penchons-nous sur la réalité de 65 années d'histoire. En précisant que nous ne parlons ici que des antibiotiques antibactériens, les autres médicaments anti-infectieux en sont exclus (antifongiques, antiviraux, vaccins...).

L'âge d'or

Dès la première utilisation de la pénicilline, en 1941, on avait compris que l'évolution jusqu'alors subie des infections bactériennes serait bouleversée, et allait devenir maîtrisable. Ce progrès fut couronné dès 1945, par le Prix Nobel de Fleming, Chain et Florey. Le succès fut tel que 20 à 30 ans plus tard, ne pas guérir tous les malades atteints de pneumonie, de pyélonéphrite, de septicémie, d'endocardite, voire de méningite bactérienne, était devenu difficile à comprendre ; et aujourd'hui, dans une société où la médecine peut, soi-disant, tout, où l'obligation de résultat est devenue une règle, chimérique, mourir d'infection bactérienne relève de l'extravagance et forcément de la faute.

mt

Tirés à part : F. Trémolières

doi: 10.1684/mt.2006.0020

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

Très vite, on apprend que les bactéries vont se défendre contre l'antibiotique. Des résistances apparaissent, la microbiologie les identifie ; l'antibiogramme, fait si possible pour chaque malade, devient un standard qui assure l'efficacité du traitement antibactérien prescrit.

En partie pour répondre à l'accroissement des résistances, de nouveaux antibiotiques voient le jour, et durant ce demi-siècle plus de 200 substances actives différentes feront l'objet d'une mise sur le marché, dans les différents pays du monde. Pour suivre la nomenclature de l'OMS, on parlera de DCI (dénomination commune internationale).

La famille des bêta-lactamines, dont la pénicilline G fut le premier représentant, aura une extension exceptionnelle, autour du noyau « bêta-lactam », référence du groupe. Ce furent les pénicillines à large spectre (aminopénicillines – dites A, carboxypénicillines, uréidopénicilline), les pénicillines anti-staphylococciques – dites M, puis les carbapénems, les monobactams, et tout le sous-groupe majeur des céphalosporines ; sans oublier l'invention des inhibiteurs de bêta-lactamases – appartenant à la même famille. Cette lignée a produit près d'une centaine de DCI.

Même si leur expansion quantitative est moindre, les autres familles ne sont pas en reste : aminoglycosides, macrolides (puis apparentés : lincosamides, synergistines, et plus tard kétolides), fluoroquinolones, cyclines semi-synthétiques, antibiotiques polypeptidiques, les ansamycines, nitro-imidazolés, etc.

Puis la période 1975-1995 a vu les mises sur le marché de grandes molécules (citons pêle-mêle l'amikacine, l'azithromycine, les céphalosporines dites de 3^e génération, le coamoxiclavulanate, la ciprofloxacine, l'association pipéracilline-tazobactam, la teicoplanine... et cette liste n'est pas limitative). Ces antibiotiques ont principalement pour origine la déclinaison des familles déjà connues, beaucoup seront de formidables succès.

Mais entre 1965 et la fin des années 1980, alors que les résistances des bactéries d'abord hospitalières, puis communautaires, augmentent et se diversifient, alors que les infections nosocomiales deviennent préoccupantes, l'ensemble des acteurs impliqués dans les maladies infectieuses reste convaincu que s'il y a des menaces, de nouveaux antibiotiques viendront les dénouer, et surtout

qu'on aura toujours une longueur d'avance sur le génie microbien et l'apparition de nouvelles résistances.

C'était tellement vrai que des voix avaient exprimé la victoire absolue et définitive sur les microbes. En 1969, un certain William Stewart, (*US surgeon general* – un équivalent de notre Directeur général de la Santé), déclarait « qu'il était temps de fermer le livre des maladies infectieuses ». Dans le courant des années 1970, on décidait à Paris la fermeture de l'hôpital Claude Bernard, sorte de symbole des maladies infectieuses, puisqu'elles n'existaient plus, et 25 ans plus tard l'enseignement et la spécialisation concernant cette discipline n'est toujours en France qu'accessoire, dans le cadre universitaire d'un DESC (diplôme d'étude spécialisé complémentaire). Depuis ces postures peu responsables ont reçu les démentis les plus cinglants alors que les maladies infectieuses font quotidiennement la une de nos journaux.

Du sida à la peste aviaire, en passant par le chikungunya, le Sras, mais aussi les bactéries du bioterrorisme (charbon et peste en tête), les streptocoques tueurs, les entérocoques multirésistants, les angoissants méningocoques, les épidémies prometteuses de shigelles, de salmonelles, les légionelles dont le public ignore le caractère ubiquitaire, la résurgence de la syphilis, de la coqueluche, la persistance du bacille de Koch – survivance étonnante du XIX^e siècle – sans oublier les infections nosocomiales vécues comme un scandale, nos concitoyens sont abreuvés de microbes, alors qu'après Pasteur et Flemming, en principe ils avaient été vaincus.

Les antibiotiques ont aussi été victimes de leur succès. Traitements courts, aux risques minimes, on s'est mis à en donner dans des non-indications, et ce n'est que très récemment qu'on affirme leur inutilité pour le traitement d'un grand nombre d'infections bénignes, notamment respiratoires. Trop souvent perçu par le public comme un médicament des symptômes, voire comme un antipyrétique, la stratégie du médecin est alors de prescrire, et si l'antibiotique n'était pas utile, au pire il ne ferait pas de mal. Les campagnes de formation récentes, le Plan antibiotiques des pouvoirs publics, ont commencé à inverser cette situation, mais il reste encore tant à faire !

Le doute

La promesse qu'on aurait toujours pour demain des antibiotiques actifs s'est effondrée depuis 1990, mais on a mis 15 ans à le prendre en compte, et aujourd'hui peu de professionnels ont seulement conscience que les antibiotiques eux-mêmes sont en danger.

Notre propos n'est pas d'évoquer l'évolution des résistances bactériennes, et les nombreuses conséquences qu'elles impliquent. Mais personne n' imagine que la médecine pourrait se trouver demain en KO technique soit par manque d'antibiotiques efficaces, soit par absence d'antibiotique tout court.

On relèvera tout de même que dès 1992 le microbiologiste américain Stuart B. Levy, publie *The antibiotic paradox*, livre au sous-titre provocant : *how a miracle drugs are destroying the miracle*. On y lit page 183 que : « cette situation (l'augmentation des résistances) fait naître l'hypothèse stupéfiante que le temps viendra où les antibiotiques ne seront plus qu'un fait d'intérêt historique ». Et en juillet 2004 la société américaine de maladies infectieuses (IDSA) publiait un livre blanc au titre troublant : *Bad bugs – No drugs*. Ce rapport commence par une page de catastrophe-fiction sous la forme d'une épidémie du futur, à salmonelle résistante à tous les antibiotiques. Débutant dans le New Hampshire et le Massachusetts, il y a au 6^e jour 220 000 cas déclarés et 1 730 décès dans 15 États – Mexique et Canada sont touchés. Le CDC (Center of Disease Control) constate que les « *Doctors can only provide supportive care, not specific, antibiotic treatment* ». Fiction peut-être, mais peut-on prendre le risque qu'elle survienne ?

Que s'est-il passé ? À partir de 1980, la forêt d'apparentes nouveautés cache en réalité l'absence de recherche véritablement innovante. On a été au plus facile, au plus rentable : pourquoi lancer des programmes aux devenir incertains quand la nième céphalosporine orale de 1^e génération va amener des profits immédiats. Les nouveautés se bornent souvent à l'amélioration de la tolérance, à de meilleures conditions d'administration censées parfaire l'observance. Ce n'est pas rien, ce ne sont pas cependant des innovations majeures.

Mais pour l'ensemble des molécules inventées depuis cinquante ans, les mécanismes d'action sur les bactéries restent figés à quatre (inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne, inhibition de synthèse protéique, inhibition de la synthèse des acides nucléiques, anti-foliques) sans que les voies de recherche, pourtant nombreuses, permettent d'envisager, à terme, d'autres possibilités réalistes d'action contre les bactéries.

Illustrons les faits : de 1980 à 1993, soit quatorze années, quelque trente molécules ont été mises sur le marché en France, soit deux DCI nouvelles par an. La moitié d'entre elles ont été ou sont encore des antibiotiques indispensables et/ou de grand succès commerciaux.

Un véritable séisme s'est produit depuis. Il débute vers 1994, mais ne devient évident, même pour les spécialistes, qu'avec le XXI^e siècle. Durant ces douze dernières années, plus de trente molécules ont fait l'objet de développements plus ou moins avancés. Pour le profane, il n'y a apparemment rien de changé, tout semble continuer comme avant. Mais préciser, en février 2006, quels antibiotiques rescapés de cette période peuvent être qualifiés d'indispensables si ce n'est de grands succès est pour le moins difficile, même si sept d'entre eux ont été commercialisés.

Il y a un manque certain de solutions innovantes, mais la valorisation d'améliorations réelles, bien que parfois modestes, est devenue presque impossible.

Les explications

Il y a plusieurs raisons à cela :

– Des molécules efficaces, validées, autrefois promises à un succès commercial certain, peinent à trouver une place claire au sein de l'arsenal thérapeutique existant ; aucune n'a permis un grand succès commercial. On peut citer par exemple : céfépime, céfpirome, isépacicine, ertapénem ainsi que le méropénem (non distribué en France). L'association dalfopristine-quinupristine (streptogramine injectable).

– La saga des fluoroquinolones aura été un véritable cauchemar pour l'industrie pharmaceutique : une vingtaine de molécules auront fait l'objet d'un développement plus ou moins complet. Une dizaine a été abandonnée, comme par exemple la clinafloxacin, quinolone de grande efficacité, mais aux effets indésirables rédhibitoires. Cinq spécialités ont fait l'objet de retraits complets ou partiels du marché, après commercialisation : témafloxacin, grépafoxacin, trovafloxacin aux USA, péfloxacin et sparfoxacin en France. Retraits motivés par des effets indésirables, essentiellement rares (voire rarissimes) mais graves, non détectés lors des procédures d'enregistrement. Deux molécules ont été, après divers avatars, commercialisées aux USA (grépafoxacin, gémi-floxacin), il est peu probable qu'on les voit jamais en Europe. Et finalement, il n'y a à ce jour en France que deux spécialités disponibles dans cette classe : la lévofloxacin et la moxifloxacin. Les résultats de ces dix années de déconvenues ce sont : une famille antibiotique très prometteuse, marginalisée ; une perte financière sèche probablement supérieure à 5 milliards d'euros (ce qui même pour une industrie « riche » est considérable) ; mais surtout une façon nouvelle, drastique, d'évaluer la balance bénéfice/risque. L'exemple le plus spectaculaire fut le dossier trovafloxacin : cette fluoroquinolone était un antibiotique véritablement novateur, et le dossier d'enregistrement dans onze indications (aux USA) était remarquable. Les accidents hépatiques graves qui ont conduit (avant son lancement) au retrait de l'AMM européenne avaient une prévalence 4 fois inférieure à celle des chocs anaphylactiques mortels dus à la pénicilline (14 cas pour 2,5 millions de prescriptions aux USA ; il y eut 6 décès, et 8 patients ont guéri d'une insuffisance hépatique aiguë, dont 3 après transplantation). Ces faits illustrent l'évolution des concepts de précaution. Malgré son intérêt, la trovafloxacin a été éliminée car à la question : « Y a-t-il des indications où cet antibiotique serait irremplaçable ? », la réponse a été « NON ». Cette réponse négative au mois de juin 1999, était probablement la seule possi-

ble. Mais qui peut prédire que dans dix ou quinze ans les évolutions simultanées des résistances bactériennes et la raréfaction des antibiotiques disponibles ne conduiront pas à réviser le rapport bénéfice/risque d'une telle molécule ?

– L'évolution des exigences méthodologiques pour la réalisation des essais cliniques précédant l'enregistrement a également desservi les nouveaux antibiotiques. Les taux de guérison de la plupart des infections communautaires, cibles principales des essais cliniques sont très élevés ; souvent supérieurs à 90 %. Démontrer la supériorité d'une nouvelle molécule en termes de guérison est devenu difficile, et pour tout dire exceptionnel. On a alors prôné des essais cliniques qui permettraient d'affirmer l'équivalence avec le comparateur. Plus exactement, c'est en toute rigueur la démonstration d'une non-infériorité qui est requise. Nous avons tous accueilli favorablement ce progrès dans la rigueur méthodologique. Mais s'il est facile d'admettre que cette démonstration est suffisante pour obtenir une AMM, il est très difficile ensuite de valoriser cette nouvelle spécialité dont la caractéristique principale est d'être non-inférieure avec un vieux comparateur de référence. Or, le débat qui concerne les antibiotiques est particulièrement complexe car nous avons à prévoir dès aujourd'hui des molécules actives sur les bactéries résistantes de demain, ce qui pose deux types de questions :

– Peut-on aujourd'hui prévoir les résistances du futur, et entre les paniques injustifiées et une insouciance coupable, l'équilibre, et pour tout dire la vérité, sont bien difficiles à trouver, d'autant que la prise en charge des résistances, de leur traitement et de leur prévention ne passe pas uniquement (et de loin) par l'invention de nouveaux antibiotiques.

– Nous sommes aujourd'hui strictement incapables de valoriser une molécule dont on aura peut-être seulement besoin dans... quelques années.

– La place d'une molécule « de réserve », soit pour des infections rares à quelques germes résistants, soit pour traiter demain des infections dues à des bactéries ou à des résistances non encore connues, relève de stratégies pour l'instant non identifiées.

Conséquences

Depuis dix ans, des antibiotiques ont essayé de relever le défi, et afin de se mettre à l'abri du naufrage des fluoroquinolones, ils se devaient d'offrir dans leur spectre au moins un créneau dans lequel ils puissent être déclarés indispensables. Ce fut le cas du Synercid® (streptogramine injectable), du linézolide, de la télithromycine, et peut-être demain de la daptomycine et de la tygécycline (en cours d'enregistrement en Europe). L'argumentaire principal pour développer ces produits, c'est leur activité sur des germes à problèmes : staphylocoques, entérocoques,

pneumocoques, et en plus pour la tygécycline des entérocoques, multirésistants. Ces molécules se sont trouvées confrontées à deux difficultés : la qualité insuffisante du dossier d'enregistrement dans lequel manquent trop souvent des données d'évaluation pour un nombre satisfaisant de bactéries résistantes, mais aussi de malades graves, qui sont les cibles souhaitables de ces médicaments ; et d'autre part le désir des spécialistes de les réserver exclusivement aux malades graves ayant des pathogènes résistants. La population cible de ces antibiotiques devient alors très réduite (le Synercid® est un produit quasi-orphelin). La détermination du prix de ces nouveaux médicaments est un véritable casse-tête, pour des traitements dont l'initiation probabiliste est inévitable, ce qui entraîne des débordements d'indications, tandis que pour les firmes le retour sur investissement est extrêmement problématique.

Aujourd'hui, le besoin de nouveautés est certain. Moins de cinq molécules sont actuellement en phase d'essai et par rapport à ce qui vient d'être décrit, elles restent tristement classiques.

Les développements novateurs touchant indistinctement pour les mécanismes d'action, à la génomique, à la modernisation du concept de phage, aux peptides animaux et végétaux, à de nouveaux systèmes d'inhibition comme celle des acides gras bactériens, ou d'efflux, existent, mais ne pourront se poursuivre sans une dynamique nouvelle que l'industrie pharmaceutique actuelle ne peut fournir, faute de retour sur investissement à échéance raisonnable.

Ainsi, comme le souligne le livre blanc de l'IDSA cité plus haut, les programmes de développements de nouveaux antibiotiques ont été souvent réduits à leur plus simple expression ; la plupart des grandes firmes, ayant pourtant marqué l'histoire des antibiotiques, ont abandonné ou presque toute ambition dans ce domaine. La recherche et le développement de nouveaux antibiotiques sont coûteux, risqués, il faut au minimum dix ans et un investissement de 500 millions à plus d'un milliard d'euros avant la commercialisation d'un nouveau médicament. D'autres créneaux sont beaucoup plus lucratifs, bien sûr dans le cadre des maladies chroniques, mais aussi du cancer. D'ailleurs les antibiotiques, encore une fois victime de leur efficacité, ont le grand tort d'être prescrits seulement pour quelques jours, et en plus de guérir l'affection qu'ils soignent.

Dans l'état actuel des choses, le système des firmes industrielles, privées est incapable de répondre à la question ; Carl Nathan (*Nature*, 2004 ; 431 ; 899-902) suggère le besoin de nouveaux acteurs et en particulier de « not-for-profit drug company ». Ce qui est également évoqué par l'IDSA.

On ajoutera aussi qu'il faudrait modifier les modalités d'évaluation, en accord avec les organismes réglementaires d'enregistrement, car tant que des antibiotiques desti-

nés aux résistances du futur seront comparés aux spécialités actuelles sur des bactéries sensibles, il sera très difficile d'apporter des informations pertinentes sur ces nouveautés. Mais faire des essais uniquement sur des malades graves ayant des infections documentées à germes résistants est techniquement très difficile, et sûrement beaucoup plus coûteux.

L'innovation en panne, les promesses de progrès significatifs compromis, cela veut dire qu'outre la lutte contre l'accroissement des résistances (mesures destinées à limiter la transmission, bon usage des antibiotiques pour minimiser les pressions de sélection, etc.), il faut aussi compter sur les antibiotiques existants.

Le problème des vieux antibiotiques

Au début des années 90, nous disposions en France de plus de 120 DCI. Ce grand nombre était probablement superflu. Avec le temps, ce nombre a diminué, et au début de 2005 il y en avait 92 (incluant les antituberculeux et les antibiotiques classés comme désinfectant urinaires).

Avec le temps, la perte de protection des brevets, de plus en plus d'antibiotiques sont ou vont être génériques. Bonne affaire pour les finances, se dit-on !, mais aussi véritable course aux prix de plus en plus bas. Nous avons publié par ailleurs quelques réflexions sur les dangers des génériques, pour cette classe thérapeutique (Génériques et antibiotiques : Questions pour une classe thérapeutique pas comme les autres. *Antibiotiques* 2002 ; 4 ; 3 ; 138-43). Nous avons relevé que les économies à attendre étaient particulièrement modestes, que la meilleure façon de diminuer le coût des infections justifiant des antibiotiques, n'était pas forcément liée à celui du traitement lui-même, et que, dans certains cas, l'abondance de génériques d'une même famille pouvait constituer un facteur de mauvais usage.

Sans vouloir aller trop loin dans ce débat, il semble assez clair que le bon moyen de diminuer le coût des traitements antibiotiques est de supprimer toutes les prescriptions inutiles – nous en sommes loin. Par ailleurs, tenter de diminuer le nombre d'hospitalisations, ou à tout le moins d'en raccourcir la durée, même si pour cela des procédures diagnostiques et/ou thérapeutiques plus coûteuses sont initiées, sera forcément d'un grand bénéfice. Notre médecine française est, de ce point de vue, peu performante.

Mais sait-on que de vieux antibiotiques n'ont plus, pour les firmes qui les vendent, la moindre rentabilité. C'est ainsi que certains produits disparaissent petit à petit. Durant l'année 2005, nous avons eu connaissance de 18 demandes de retrait d'agrément, voire d'AMM, pour des produits devenus sans intérêt pour le vendeur.

Les autorités n'ont aucun moyen de s'opposer à ces arrêts de commercialisation. Pour certaines spécialités,

c'est sans importance, on n'en a aucun besoin. Mais, à ce jour, personne n'a encore défini et précisé de quels antibiotiques nous aurons toujours besoin dans 5, 10 ou 20 ans. Pour l'instant l'amoxicilline, le coamoxiclavulanate, le ceftriaxone ou la ciprofloxacine (et d'autres) ne sont pas menacés de disparition. Mais qu'en sera-t-il demain du céfotaxime ou d'autres céphalosporines dont les profits ne sont pas à la hauteur des espérances de l'industrie. Si vous avez besoin demain d'acide nalidixique, de céfoxitine, de ceftulodine, ne cherchez pas, leurs AMM ont été abrogées. Ces antibiotiques étaient-ils nécessaires ? Nul ne peut affirmer le contraire puisque personne ne s'est posé la question. On observe aussi des arrêts de commercialisation de certaines spécialités, de certains dosages ; tant que la DCI reste représentée, on est rassuré, mais que fera-t-on quand le dernier représentant se retirera lui aussi. La colimycine a failli disparaître, une AMM récente pour le traitement par aérosols des patients atteints de mucoviscidose l'a sauvée.

Bref, si l'on n'y prend garde des antibiotiques, peu utilisés, anciens, mais pourtant nécessaires sont menacés de disparition. On doit alors se poser deux questions :

– Quels sont les antibiotiques qui sont et resteront nécessaires pour que les infections graves, rares, à germe sensibles, soient encore traitables ? La liste de ces « incontournables » est à faire.

– À partir de ce travail, quelles sont les dispositions réglementaires, financières, administratives pour que ces produits subsistent ?

Leur disparition serait incompréhensible pour les thérapeutes, et inacceptable pour le public et les futurs patients de maladies infectieuses dont on a suffisamment observé qu'elles étaient toujours là.

Conclusion

Les antibiotiques, immense révolution pour la prise en charge, le traitement et la guérison des infections bactériennes ont pleinement répondu aux attentes pendant cinquante ans. Aujourd'hui, leur succès presque constant est considéré comme définitivement acquis.

Nous souhaitons faire comprendre qu'il n'en est rien car la recherche de vraies nouveautés est en panne, car le système économique-financier des majors de l'industrie pharmaceutique est tel qu'aucune n'a pour l'instant d'intérêt à investir dans un domaine où le risque à court et moyen terme est surtout de perdre de l'argent. C'est tellement vrai que non seulement aucune nouveauté significative n'est envisagée, mais que les molécules anciennes sont elles-mêmes menacées tant le seul souci des autorités sanitaires est d'en baisser les prix, sans grande conscience de la mise en danger de médicaments essentiels.

Plusieurs tâches sont nécessaires pour lever l'hypothèque d'une disparition de tout ou partie des antibiotiques :

– Dresser une liste de ceux qui doivent être considérés comme indispensable pour la prise en charge de la totalité des maladies infectieuses bactériennes.

– Se donner les moyens de pérenniser la production des produits de cette liste, même si l’usage de certains est très limité.

– Inventer des solutions pour une recherche qui avance, sans dépendre obligatoirement de retour sur investissements très rapides.

Plusieurs paris sont nécessaires pour que des perspectives voient le jour :

– Établir une prospective crédible de l’évolution possible des résistances et de leurs conséquences.

– Inventer des solutions pour valider des performances et des besoins à venir (dans le langage de la Commission de la transparence française, l’amélioration du service médical rendu serait différée), et dans ce cas quel système serait envisageable pour mettre en « réserve » une spécialité dont on aurait seulement besoin demain. Car attendre la nécessité pour rechercher la solution serait irresponsable, sachant qu’une molécule prometteuse ne verra le jour

comme médicament utilisable que 8 à 15 ans après le début de son développement. Sans prévision, il n’y a aucune chance qu’on puisse répondre à une épidémiologie du futur.

– Réduire les opportunités de prescrire des antibiotiques par des programmes de vaccinations soutenus par les pouvoirs publics, non seulement contre des maladies bactériennes (coqueluche, pneumocoque, méningocoque...) mais aussi des maladies virales susceptibles de mimer ou de se compliquer d’infections bactériennes (grippe, varicelle...).

– Prendre conscience que les antibiotiques de demain ne devront peut-être pas être considérés comme ceux d’aujourd’hui. Ils n’auront probablement pas la rentabilité de ceux d’hier, en tout cas leur gestion sera différente. Là où de vastes prescriptions probabilistes sont encore la règle, elles deviendront ciblées aux seules infections qui les justifient ; ce qui suppose au minimum d’importants progrès dans les stratégies et les performances des diagnostics.

Si on veut sauver les antibiotiques, il va falloir innover.