

Les antibiotiques: où en sommes nous en 2017 ?

Paul M. Tulkens, Dr méd., agr. ens. sup.*



Pharmacologie cellulaire et moléculaire
& Centre de Pharmacie clinique
Louvain Drug Research Institute
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique



* Chargé de cours (émérite) à l'Université de Mons-Hainaut
et Professeur (émérite) à l'Université catholique de Louvain



IRSA
Institut Royal pour Sourds et Aveugles
Un projet pour chacun

13 mars 2017

Transparence et disponibilité du matériel présenté

- Crédits de recherche
 - Theravance, Astellas, Cempra, Targanta, Cerexa/Forest, AstraZeneca, Bayer, GSK, Trius, Rib-X, Debiopharm, Eumedica
 - Fonds de la Recherche Scientifique (*F.R.S.-FNRS*), Service public fédéral « Santé publique », Régions wallonne et de Bruxelles-capitale, Union Européenne (FP7 et JPIAMR)
- Honoraires de présentations
 - Bayer, GSK, Sanofi, Johnson & Johnson, OM-Pharma, Vifor
 - *Opleidingsprogramma Antibioticabeleid Vlaanderen*
- Commissions (à pouvoir de décision et/ou de d'avis)
 - US National Institutes of Health (*grant reviewing*)
 - Assemblée générale et comité de pilotage de l' EUCAST
 - Expert extérieur pour l' *European Medicines Agency* (EMA)
 - Ancien membre de la Commission belge de remboursement des médicaments (CRM/CTG)
 - Membre du *Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee* (BAPCOC)
 - Gouvernance du projet européen "DRIVE AB" (renouveau du cadre économique des antibiotiques)

Dias: <http://www.facm.ucl.ac.be> → Lectures → en français

Que faisons-nous à propos des antibiotiques ?

- Enseignement de la pharmacologie et de la pharmacothérapie
- Enseignement post-gradué sur la découverte et le développement des médicaments
- Lancement de la pharmacie clinique en Belgique
- Groupe de recherches d'environ 30 étudiants, doctorants, post-doctorants et chercheurs confirmés
- conception, optimisation d'usage et toxicité des aminoglycosides
- suivi "en ligne" des concentrations d'antibiotiques
- étude de nouveaux antibiotiques
 - lipoglycopeptides (oritavancin...)
 - beta-lactams (ceftaroline...)
 - oxazolidinones (tedizolid, ...)
 - fluoroquinolones (flaxifloxacin...)
 - ketolides (solithromycin...)
- études et campagnes sur l'usage des antibiotiques



www.facm.ucl.ac.be

- Editeur de plusieurs revues scientifiques
- Membre du *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST)
- Membre du the *Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee* (BAPCOC)
- Fondateur et ancien président de l'*International Society of Antiinfective Pharmacology* (ISAP)



www.isap.org

Le monde avant les antibiotiques...

- un grand nombre d'infections banales (aujourd'hui) pouvaient très mal se terminer...
 - mortalité infantile élevée (immunité en développement)
 - adultes: traumatismes infectés mortels
 - tout âge: épidémies (peste, choléra, ...)
- L'hygiène a apporté une très importante amélioration... (18^{me}-19^{ème} siècle) au niveau de la population ... mais pas toujours au niveau individuel (enfants, personnes débilitées)
- La vaccination a permis une forte diminution de la morbi-mortalité de plusieurs maladies infectieuses causée par des toxines (tétanos, diphtérie, coqueluche...) ou certaines bactéries (méningite)
- MAIS un grand nombre d'infections où la multiplication des bactéries est l'élément essentiel et les vaccins inefficaces ou peu efficaces, restaient incurables ou difficilement contrôlables (pneumonie, infections des téguments, septicémie, ...)

Histoire rapide des antibiotiques...

- Jusqu'aux années 1930, seuls quelques rares traitements antibactériens efficaces existaient... mais souvent toxiques...
 - le Salvarsan (Ehrlich)...
mais limité à la syphilis...



Histoire rapide des antibiotiques...

- Jusqu'aux années 1930, seuls quelques rares traitements antibactériens efficaces existaient... mais souvent toxiques...

- le Salvarsan (Ehrlich)...
mais limité à la syphilis...
- quelques antiseptiques (Helkiasse...)
souvent très toxiques
- ...



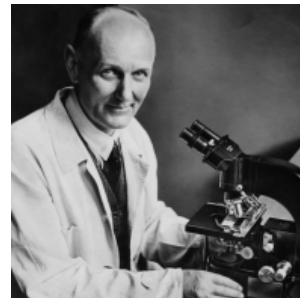
Histoire rapide des antibiotiques...

- Jusqu'aux années 1930, seuls quelques rares traitements antibactériens efficaces existaient... mais souvent toxiques...

- le Salvarsan (Ehrlich)...
mais limité à la syphilis...
- quelques antiseptiques (Helkiasé...)
souvent très toxiques
- ...



- Les sulfamides (découverte de G. Domagk) ont représenté le vrai début de l'antibiothérapie au départ de produits de synthèse ... mais de façon limitée...



Histoire rapide des antibiotiques...

- Mais les vrais progrès ont été la conséquence
 - de la découverte fortuite de la pénicilline produite par un champignon (Fleming) ... et de sa purification et production à grande échelle (Chain, Florey ... et les industries pharmaceutiques américaines)



Histoire rapide des antibiotiques...

- Mais les vrais progrès ont été la conséquence
 - de la découverte fortuite de la pénicilline produite par un champignon (Fleming) ... et de sa purification et production à grande échelle (Chain, Florey ... et les industries pharmaceutiques américaines)



- du développement du concept de **lutte entre microorganismes** via la production de **molécules naturelles à action antibiotique** (Waksman → streptomycine)

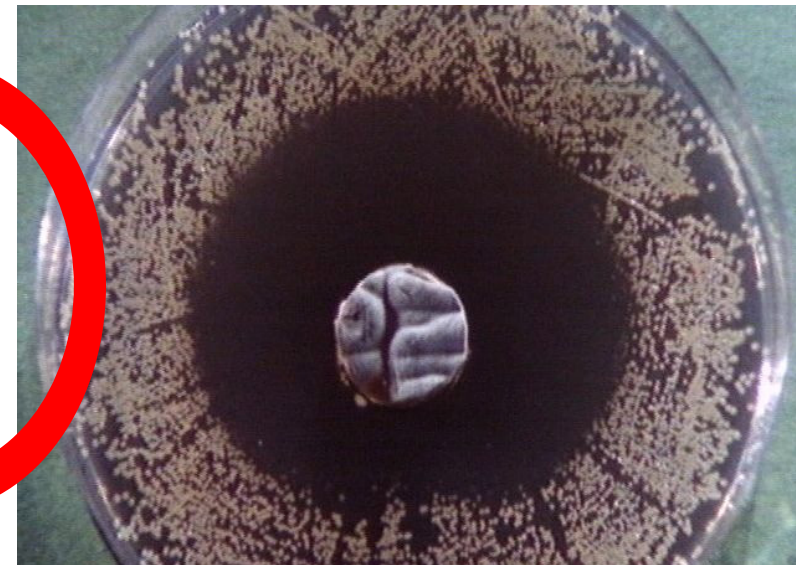
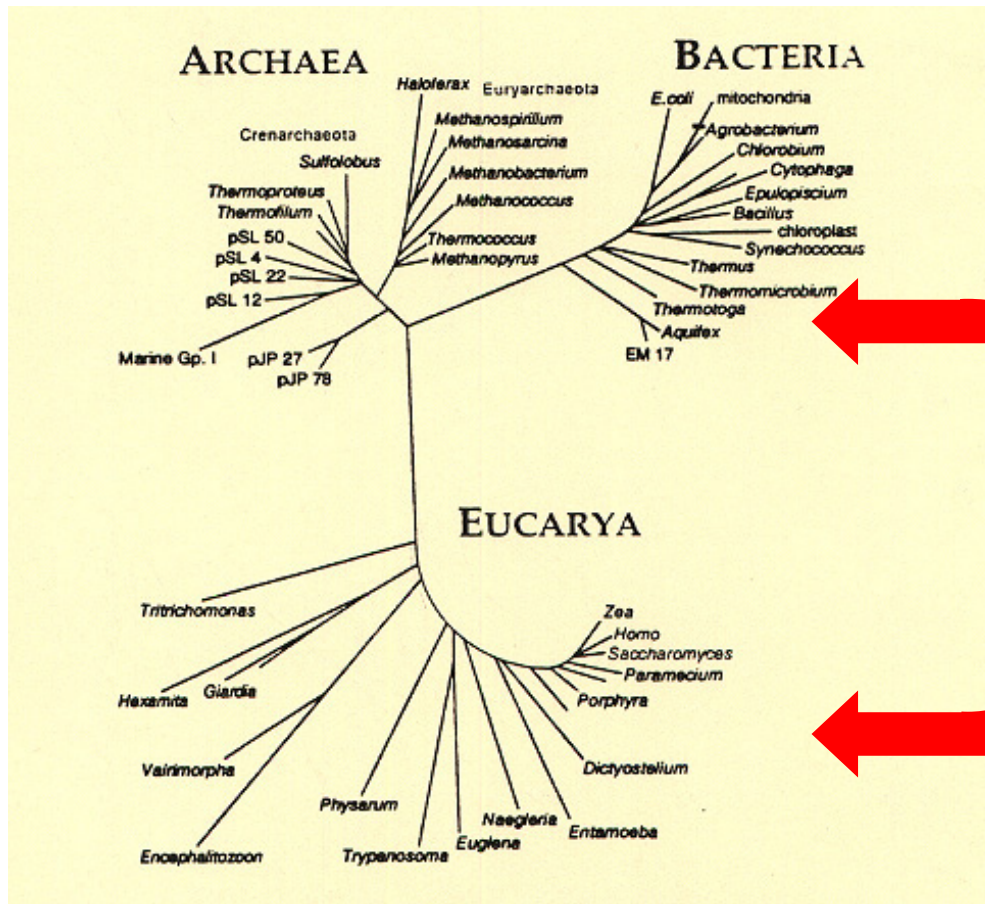


Streptomyces griseus



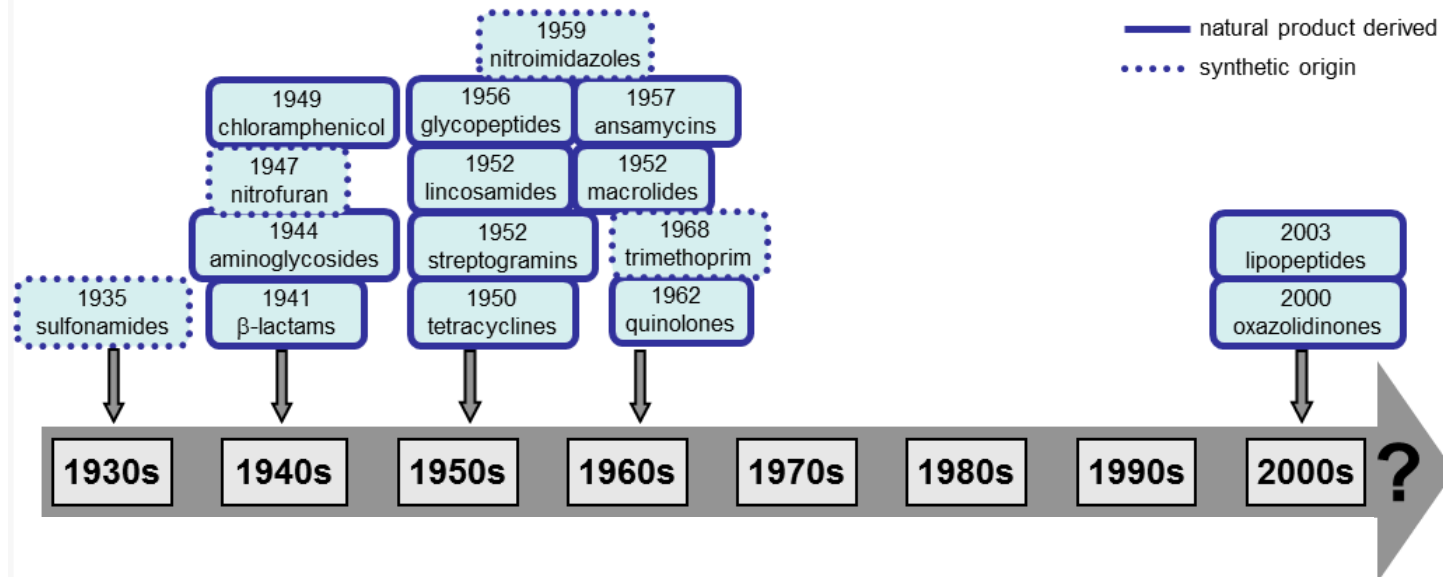
Waksman and Fleming ...

Une lutte pour la vie...



De la pénicilline (Fleming) et de la streptomycine (Waksman) ...

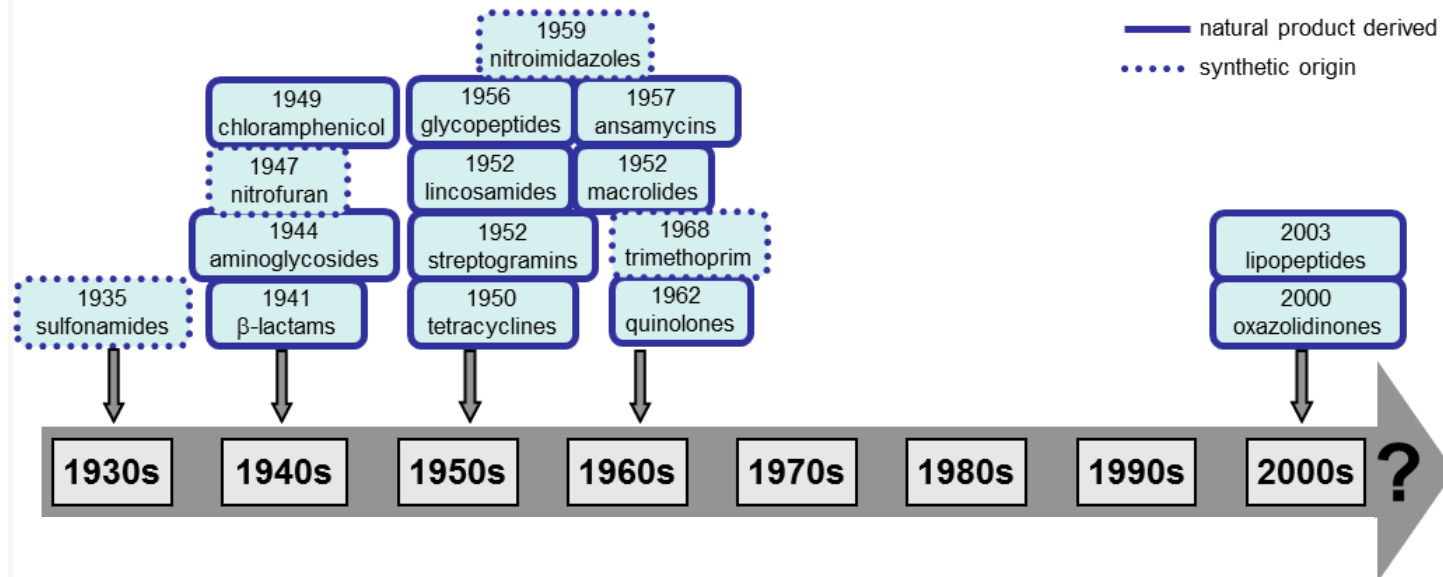
Introduction of new antibiotic classes



**Un développement extraordinaire !
mais limité dans le temps...**

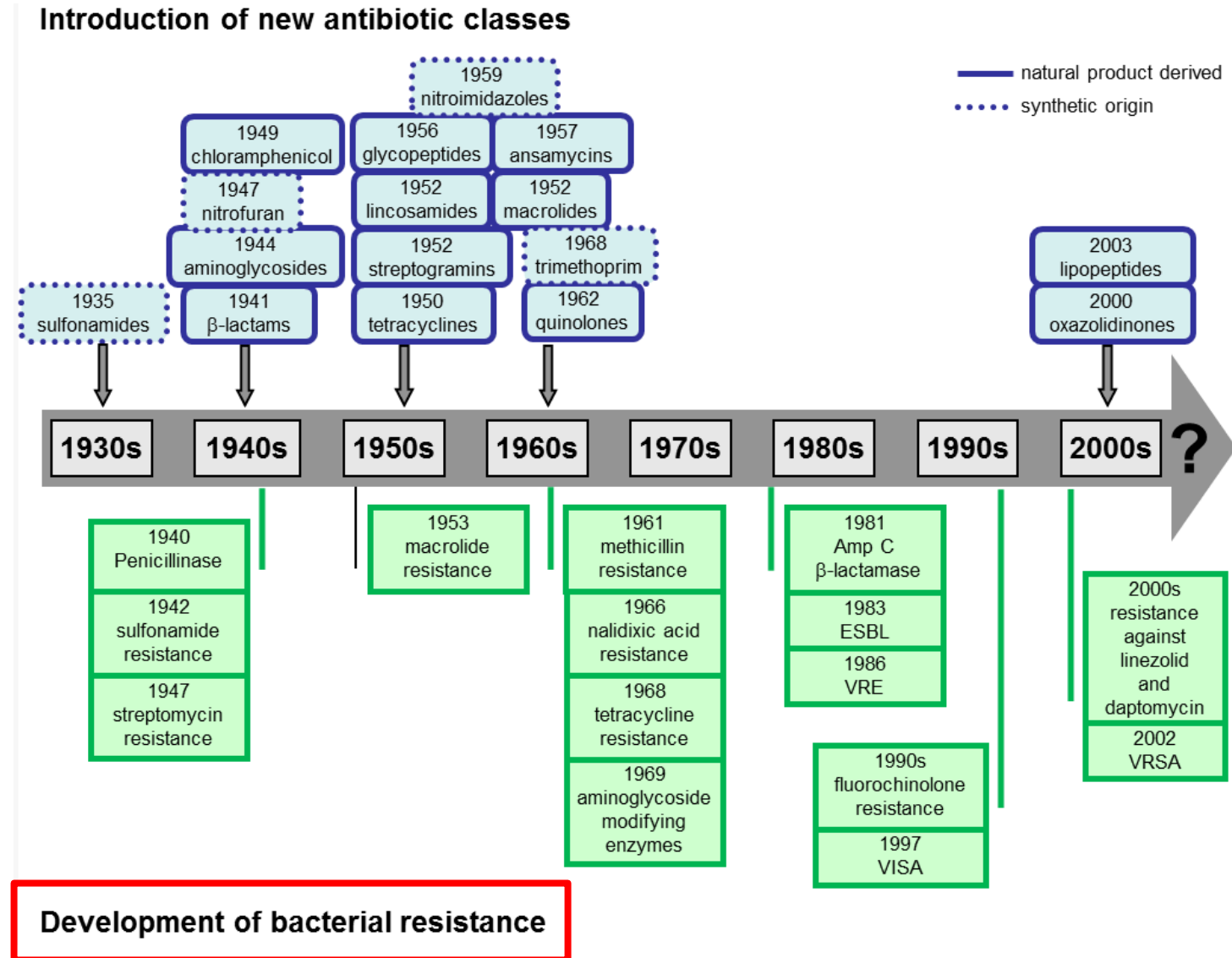
De la pénicilline (Fleming) et de la streptomycine (Waksman) ...

Introduction of new antibiotic classes



Et une conséquence inattendue !

De la pénicilline (Fleming) et de la streptomycine (Waksman) ...



Le développement de la résistance suit celui de l'usage des antibiotiques...

La courte histoire du Staphylocoque et de sa résistance ...

1881:

Première observation des staphylocoques dans le pus par Alexander Ogston



"Micrococci so deleterious when injected are seemingly harmless on the surface of wounds and ulcers".
Br Med J 1881;1:369e375

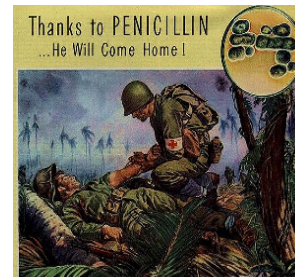
1914-1918:

La moitié des décès dans les tranchées de la 1ère guerre mondiale sont dus à des septicémies à staphylocoques au départ de blessures.



1940-45:

Le procédé de production de la pénicilline (universellement active contre tous les staphylocoques) est un secret militaire

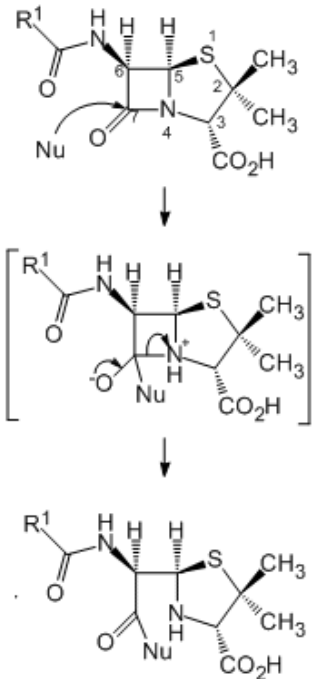


* l'observation originale de Fleming (1928) est faite sur des staphylocoques

La courte histoire du staphylocoque et de sa résistance

1944:

Première description
d'une pénicillinase
chez *S. aureus* *



Lee, S. (2008). State of C2/C3 substituents of 7-lactam antibiotics in the β -lactam ring cleavage by β -lactamases. *PHILICA.COM* Article number 122.

* The first description of a β -lactamase was made in 1940 in *E. coli* (Nature 146, 837 (28 December 1940))

1950-70:

quasi toutes les
souches de *S. aureus*
produisent une
pénicillinase

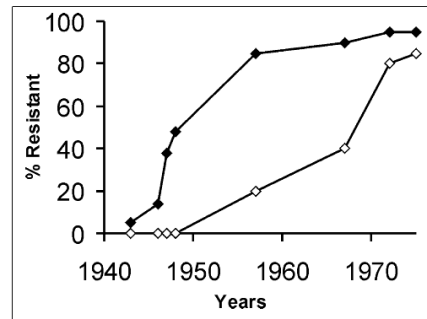


Figure. Secular trends of approximate prevalence rates for penicillinase-producing, methicillin-susceptible strains of *Staphylococcus aureus* in hospitals (closed symbols) and the community (open symbols).

1960:

Introduction de la
méthicilline (pénicilline
résistant à la
pénicillinase ...
et apparition de
résistance à la
méthicilline en 1961

694 SEPT. 3, 1960 BRITISH MEDICAL JOURNAL BRL 1241

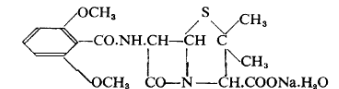
MICROBIOLOGICAL STUDIES ON SODIUM 6-(2,6 DIMETHOXYBENZAMIDO) PENICILLANATE MONOHYDRATE (BRL 1241) IN VITRO AND IN PATIENTS

BY
G. T. STEWART, M.D., B.Sc.

With the Technical Assistance of
PATRICIA M. HARRISON, B.Sc., and
R. J. HOLT, F.I.M.L.T.

From Queen Mary's Hospital for Children and the Medical
Research Council Laboratories, Carshalton, Surrey

A report in 1959 by Batchelor *et al.* on the isolation of 6-aminopenicillanic acid drew attention to the possibility of synthesizing new forms of penicillin by the introduction of side-chains. Derivatives prepared in this way may or may not possess antibacterial activity, but we were particularly impressed by the range and mode of action of one derivative, supplied to us in 1959 as BRL 1241 ("celbenin"). The compound—sodium 6-(2,6 dimethoxybenzamido)penicillanate monohydrate—may be represented by the following structural formula:



Methicillin-resistant staphylococci

MARY BARBER

From the Department of Bacteriology, Postgraduate Medical School of London

SYNOPSIS Eighteen strains of *Staph. pyogenes* (nine penicillin-sensitive and nine penicillin-destroying) were passaged 40 to 50 times on Celbenin¹ ditch plates.

All strains developed an increase in resistance to Celbenin and eight strains (four penicillin-sensitive and four penicillin-destroying) were able to grow in 100 μ g/ml. or more Celbenin. Resistance was of the drug-tolerant type and none of the cultures inactivated Celbenin. There was an associated increase in tolerance to benzyl penicillin.

The highly Celbenin-resistant cultures isolated from penicillin-destroying staphylococci were in sharp contrast to those from penicillin-sensitive strains, as well as to penicillin G-tolerant staphylococci isolated *in vitro*, because they retained the cultural characteristics, coagulase and haemolytic activity, and mouse virulence of the parent strains, and the degree of resistance remained stable after repeated passage in the absence of Celbenin.

Three naturally occurring Celbenin-resistant strains of *Staph. pyogenes* isolated from infective processes were also studied. All three strains grew luxuriantly in concentrations of Celbenin up to 12.5 μ g/ml. but very poorly in higher concentrations.

The possible significance of these findings is discussed.

La courte histoire du staphylocoque et de sa résistance

1970's:

Les souches résistantes à la méthicilline se répandent dans les hôpitaux

1980's:

reintroduction d'un ancien antibiotique, la vancomycine

1997:

la souches à sensibilité réduite à la vancomycine apparaissent

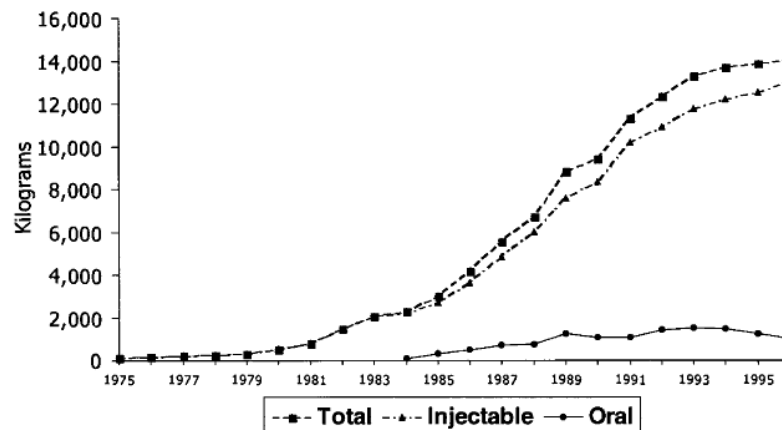


FIG. 1. Usage of vancomycin (in kilograms) in the United States, France, Italy, Germany, United Kingdom, and The Netherlands.

Kirst et al. Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42:1303-4.

* Vancomycin was described in 1955-57
(Antibiot Annu. 1955-1956;3:606-322 and 1956-57;4:75-122)

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (1997) **40**, 135-146

Correspondence

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility

J Antimicrob Chemother 1997; **40**: 135-136

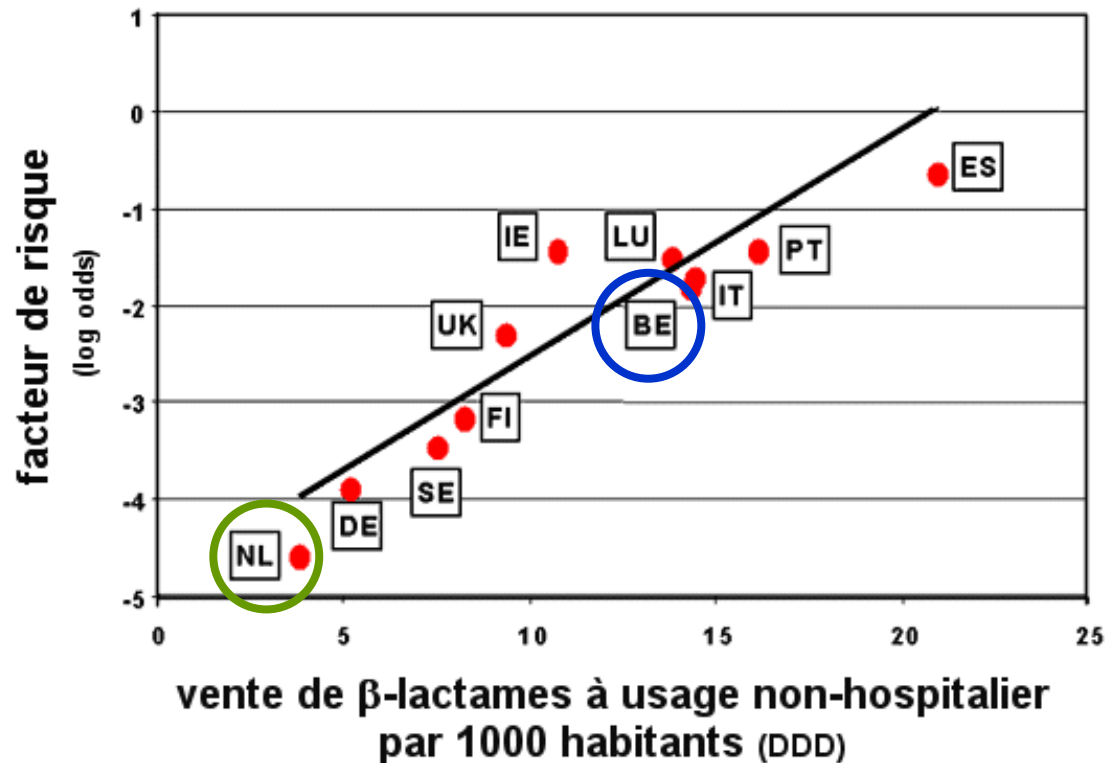
K. Hiramatsu^{a*}, H. Hanaki^a, T. Ino^b, K. Yabuta^b,
T. Oguri^c and F. C. Tenover^d

^aDepartment of Bacteriology; ^bDepartment of Pediatrics, Juntendo University, Tokyo; ^cClinical Laboratory, Juntendo Hospital, Tokyo, Japan; ^dNosocomial Pathogens Laboratory, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

En 60 ans, le staphylocoque sensible à la pénicilline est devenu multi-résistant

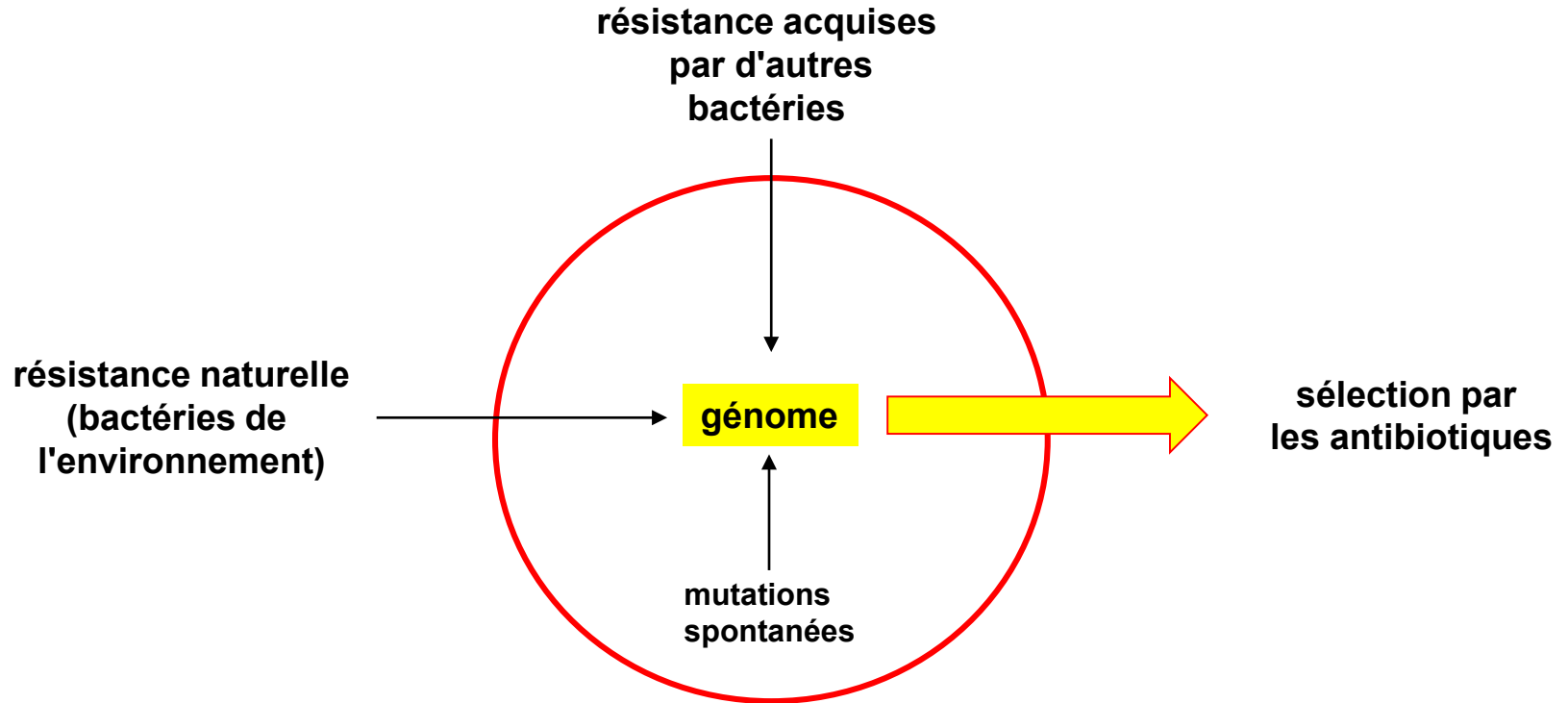
Un bref autre exemple ... entre pays...

Corrélation entre les niveaux de risque de résistance des pneumocoques à la pénicilline et celui des ventes de cette classe d'antibiotiques (usage non hospitalier) entre les pays de l'U.E. chez les **patients non-hospitalisés**



Source: Bronzwaer SL et al. Emerg Infect Dis 2002
Mar;8(3):278-82

Pourquoi et comment tant de résistance



**Un processus inéluctable
lié à l'exposition
aux antibiotiques**

Een directe visualisatie...

ANTIBIOTIC RESISTANCE

Spatiotemporal microbial evolution on antibiotic landscapes

Michael Baym,¹ Tami D. Lieberman,^{1*} Eric D. Kelsic,¹ Remy Chait,^{1†} Rotem Gross,² Idan Yelin,² Roy Kishony^{1,2,3‡}

A key aspect of bacterial survival is the ability to evolve while migrating across spatially varying environmental challenges. Laboratory experiments, however, often study evolution in well-mixed systems. Here, we introduce an experimental device, the microbial evolution and growth arena (MEGA)-plate, in which bacteria spread and evolved on a large antibiotic landscape (120 × 60 centimeters) that allowed visual observation of mutation and selection in a migrating bacterial front. While resistance increased consistently, multiple coexisting lineages diversified both phenotypically and genotypically. Analyzing mutants at and behind the propagating front, we found that evolution is not always led by the most resistant mutants; highly resistant mutants may be trapped behind more sensitive lineages. The MEGA-plate provides a versatile platform for studying microbial adaption and directly visualizing evolutionary dynamics.

Baym *et al.* Science. 2016; 353:1147-51

Een directe v

ANTIBIOTIC RESISTANCE

Spatiotemporal mi on antibiotic lands

Michael Baym,¹ Tami D. Lieberman,^{1*} Eric
Idan Yelin,² Roy Kishony^{1,2,3,†}

A key aspect of bacterial survival is the ability
varying environmental challenges. Laboratory
well-mixed systems. Here, we introduce an ex
growth arena (MEGA)-plate, in which bacteria s
(120 × 60 centimeters) that allowed visual obse
bacterial front. While resistance increased cons
both phenotypically and genotypically. Analyzing
found that evolution is not always led by the mo
may be trapped behind more sensitive lineages.
studying microbial adaption and directly visuali

Baym *et al.* Science. 2016; 353:1147-5

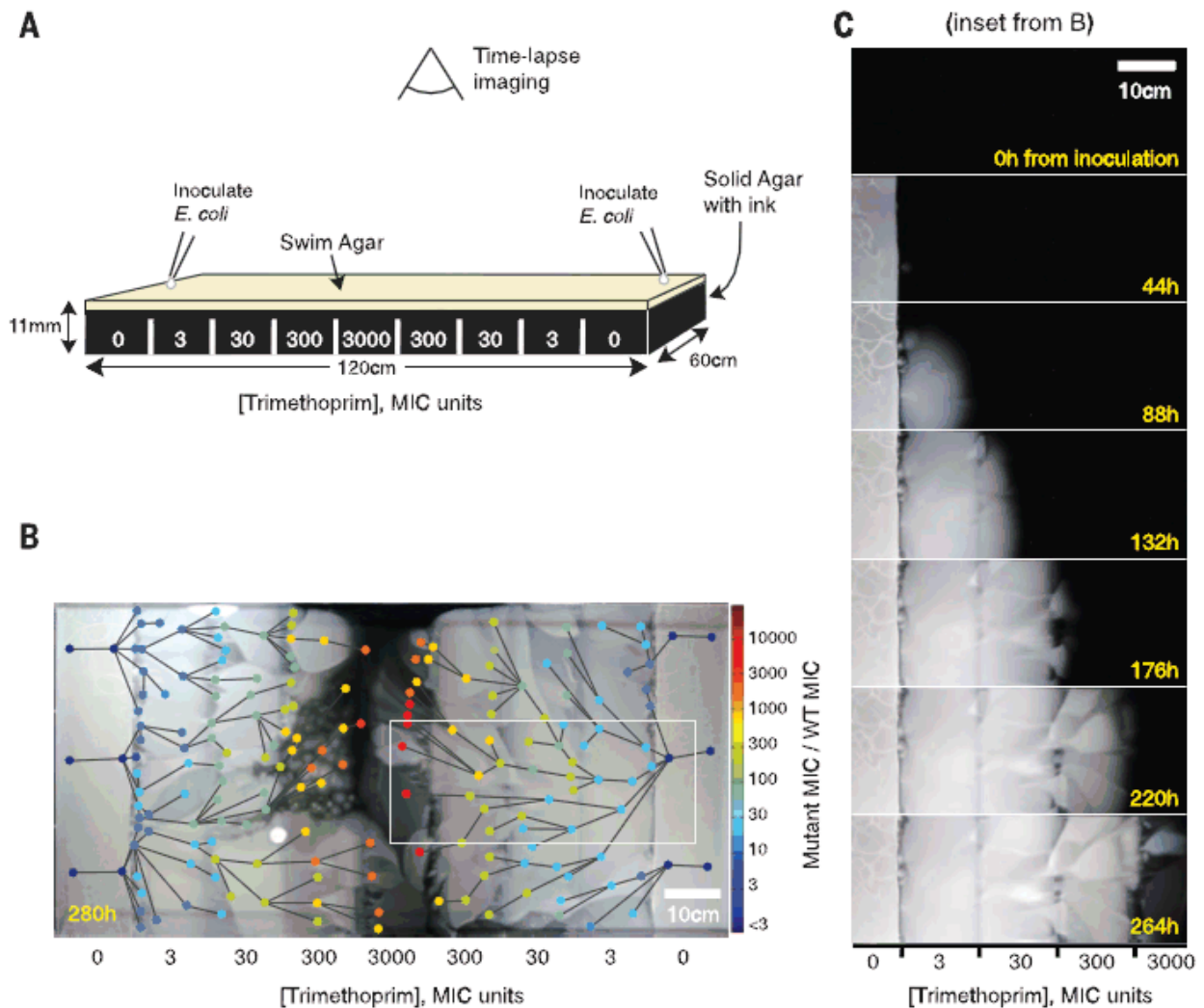


Fig. 1. An experimental device for studying microbial evolution in a spatially structured environment. (A) Setup of the four-step gradient of trimethoprim (TMP). Antibiotic is added in sections to make an exponential gradient rising inward. (B) The four-step TMP MEGA-plate after 12 days. *E. coli* appear as white on the black background. The 182 sampled points of clones are indicated by circles, colored by their measured MIC. Lines indicate video-imputed ancestry. (C) Time-lapse images of a section of the MEGA-plate. Repeated mutation and selection can be seen at each step. Images have been aligned and linearly contrast-enhanced but are otherwise unedited.

Een directe v

ANTIBIOTIC RESISTANCE

Spatiotemporal mi on antibiotic lands

Michael Baym,¹ Tami D. Lieberman,^{1*} Eric
Idan Yelin,² Roy Kishony^{1,2,3,†}

A key aspect of bacterial survival is the ability
varying environmental challenges. Laboratory
well-mixed systems. Here, we intro
growth arena (MEGA)-plate, in which
(120 × 60 centimeters) that allowed
bacterial front. While resistance incre
both phenotypically and genotypically
found that evolution is not always led
may be trapped behind more sensitiv
studying microbial adaption and direc

Baym *et al.* Science. 2016; 35

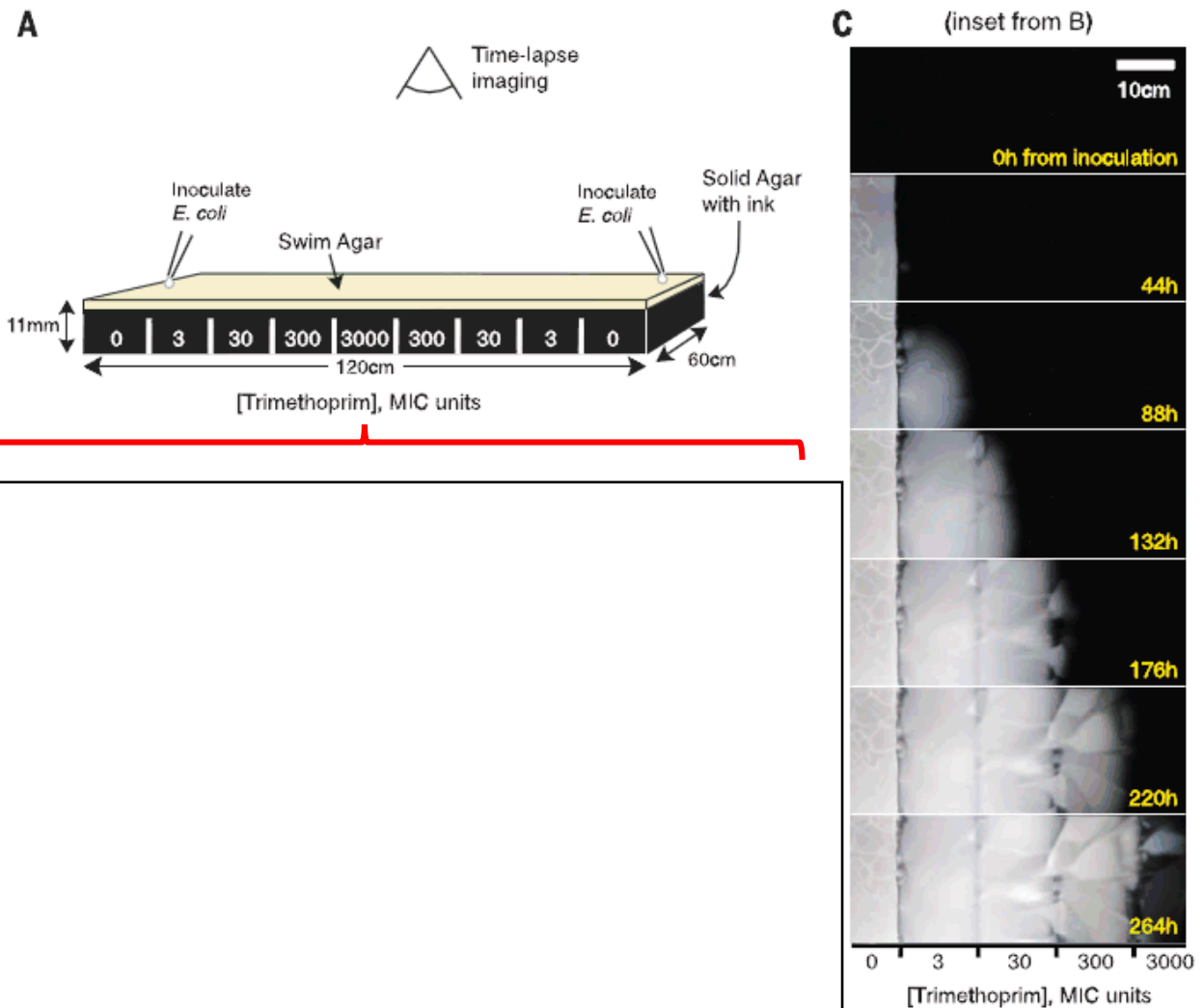


Fig. 1. An experimental device for studying microbial evolution in a spatially structured environment. (A) Setup of the four-step gradient of trimethoprim (TMP). Antibiotic is added in sections to make an exponential gradient rising inward. (B) The four-step TMP MEGA-plate after 12 days. *E. coli* appear as white on the black background. The 182 sampled points of clones are indicated by circles, colored by their measured MIC. Lines indicate video-imputed ancestry. (C) Time-lapse images of a section of the MEGA-plate. Repeated mutation and selection can be seen at each step. Images have been aligned and linearly contrast-enhanced but are otherwise unedited.

Een directe v

ANTIBIOTIC RESISTANCE

Spatiotemporal mi on antibiotic lands

Michael Baym,¹ Tami D. Lieberman,^{1*} Eric
Idan Yelin,² Roy Kishony^{1,2,3,†}

A key aspect of bacterial survival is the ability
varying environmental challenges. Laboratory
well-mixed systems. Here, we introduce an ex
growth arena (MEGA)-plate, in which bacteria s
(120 × 60 centimeters) that allowed visual obse
bacterial front. While resistance increased cons
both phenotypically and genotypically. Analyzing
found that evolution is not always led by the mo
may be trapped behind more sensitive lineages.
studying microbial adaption and directly visuali

Baym *et al.* Science. 2016; 353:1147-5

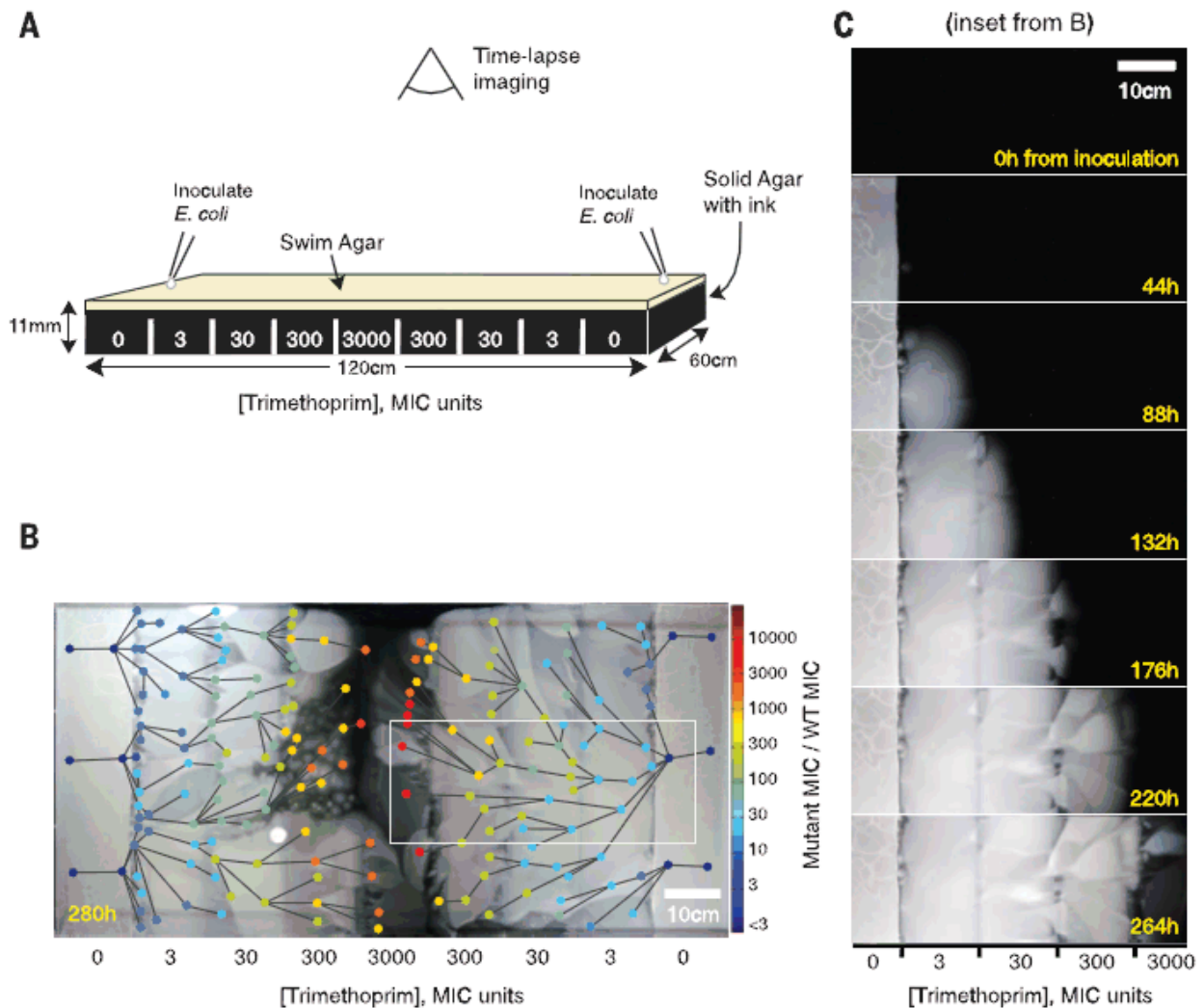


Fig. 1. An experimental device for studying microbial evolution in a spatially structured environment. (A) Setup of the four-step gradient of trimethoprim (TMP). Antibiotic is added in sections to make an exponential gradient rising inward. (B) The four-step TMP MEGA-plate after 12 days. *E. coli* appear as white on the black background. The 182 sampled points of clones are indicated by circles, colored by their measured MIC. Lines indicate video-imputed ancestry. (C) Time-lapse images of a section of the MEGA-plate. Repeated mutation and selection can be seen at each step. Images have been aligned and linearly contrast-enhanced but are otherwise unedited.

Quelles sont les conséquences aujourd'hui ?

1. La prescription correcte d'antibiotiques (actifs) devient de plus en plus complexe et difficile ...
2. Le risque de morbi-mortalité augmente ...



L'*Infectious Diseases Society of America* a publié un rapport "*Faces of Antimicrobial Resistance*" qui illustre des cas réels d'échec grave des antibiotiques dus à la résistance

<http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/FOAR/FOAR%20Report%20Cover%20final%20for%20distribution.pdf>

Certaines bactéries deviennent des priorités sanitaires



WHO PRIORITY PATHOGENS LIST FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS

Priority 1: CRITICAL[#]

Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant

*Enterobacteriaceae**, carbapenem-resistant, 3rd generation
cephalosporin-resistant

Certaines bactéries deviennent des priorités sanitaires



WHO PRIORITY PATHOGENS LIST FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS

Priority 1: CRITICAL

Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant

*Enterobacteriaceae**, carbapenem-resistant, cephalosporin-resistant

Priority 2: HIGH

Enterococcus faecium, vancomycin-resistant

Staphylococcus aureus, methicillin-resistant, vancomycin intermediate and resistant

Helicobacter pylori, clarithromycin-resistant

Campylobacter, fluoroquinolone-resistant

Salmonella spp., fluoroquinolone-resistant

Neisseria gonorrhoeae, 3rd generation cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM

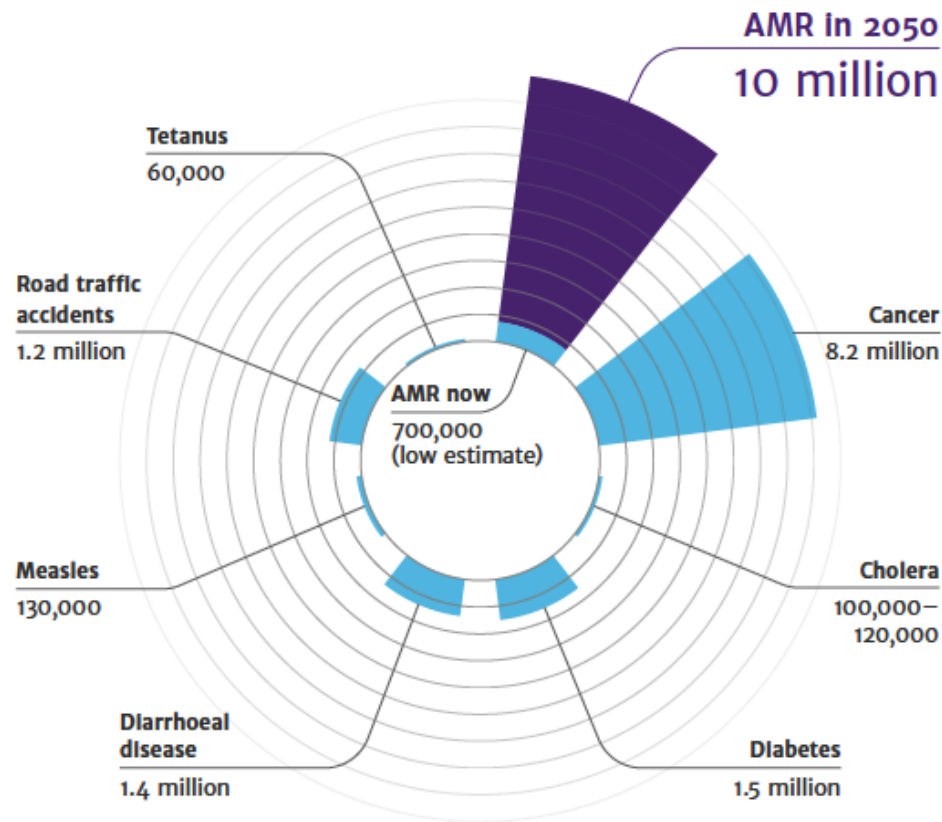
Streptococcus pneumoniae, penicillin-non-susceptible

Haemophilus influenzae, ampicillin-resistant

Shigella spp., fluoroquinolone-resistant

Et le risque à terme pourrait être très élevé

DEATHS ATTRIBUTABLE TO AMR EVERY YEAR



Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance, Chaired by J. O'Neil May 2016
Commissioned by the UK Prime Minister

https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf

Et, en parallèle, le nombre de nouveaux antibiotiques enregistrés a fortement décru



In the US...

- difficultés à trouver des nouvelles molécules (bactéries Gram-négatif...)
- difficultés d'enregistrement (solithromycine...)
- manque de return économique

L'économie...

- Les antibiotiques sont très bon marché...
- et employés pour des courtes périodes...

Un exemple belge...

- Pour les **antibiotiques** et les antifongiques, si un médecin ou un dentiste prescrit pour un **traitement aigu**
 - sous le nom d'un principe actif, les règles de la prescription sous DCI s'appliquent (délivrance de la **préparation la moins chère**)
 - sous un nom commercial, à partir du 1^{er} mai 2012, le pharmacien doit délivrer le **produit le moins cher** dans la classe correspondante.

<http://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/prescrire-medicaments/Pages/antibiotiques-antimycosiques-regles-prescripteurs.aspx#.WMZhJnqCQmM>
(last accessed: 8 March 2017)

- Le cout d'acquisition d'un antibiotique pour le traitement d'une **pneumonie acquise au domicile** suivant les recommandations de la **BAPCOC (**)** (amoxicilline [3 g par jour en 3 administrations pour 5 à 7 jours] est de seulement **13-14 €** ... (prix ex-factory ~7 €)

"Répertoire commenté des médicaments" http://www.cbip.be/fr/chapters/12?frag=9530&trade_family=1511
(last accessed: 8 March 2017)

Quel est le QALY ?

- Le **quality-adjusted life year (QALY)** est une mesure du trouble causé par une maladie et sa correction par un traitement, incluant la qualité et la quantité (nombre d'années) de vie. Il est utilisé pour évaluer la valeur monétaire (**value for money**) d'un traitement.
- Si un antibiotique prolonge votre durée de vie de 2 à 10 ans, et qu'une années de votre vie est estimée à 20.000 euros, le QALY sera de **40.000 à 200.000** euros (**10.000 à 50.000** euros si seuls $\frac{1}{4}$ des patients ont vraiment besoin d'antibiotique)
- Mais le coût d'un traitement antibiotique est beaucoup plus faible...
- Par contre, 20.000 euros ou (parfois) beaucoup plus est ce que nous payons pour les **traitement anticancéreux**... ou **anti-hépatite C**
- **Voyez où est le problème...**

* inspired by Hollis & Ahmed, Preserving Antibiotics Rationally, New Engl. J. Med. 2013; 369,26:2474-2476

Quelles pourraient être les actions ?

- diminuer la consommation d'antibiotiques

→ **ralentir l'émergence de résistance**

Cela suffira-t-il ?

- relancer la découverte de nouveaux antibiotiques

→ **renouveler nos armes ...**

Un combat sans fin ?

- trouver des nouvelles solutions ...

→ **aller vers des armes entièrement nouvelles ...**

Mais lesquelles

Diminuer la consommation ...

LOWERING DEMAND FOR ANTIMICROBIALS AND REDUCING UNNECESSARY USE



Public
awareness



Sanitation
and hygiene



Antibiotics In
agriculture and
the environment



Vaccines and
alternatives



Rapid
diagnostics



Human
capital

peu efficace

https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf

Campagnes belges...

2000-2003



<http://www.red-antibiotica.org/> (Dutch)

<http://www.antibiotiques.org/> (French)



http://www.belgium.be/fr/actualites/2013/news_campagne_antibiotiques_2013



<http://www.gebruikantibioticacorrect.be/nl/lees-tante-biotica-online>

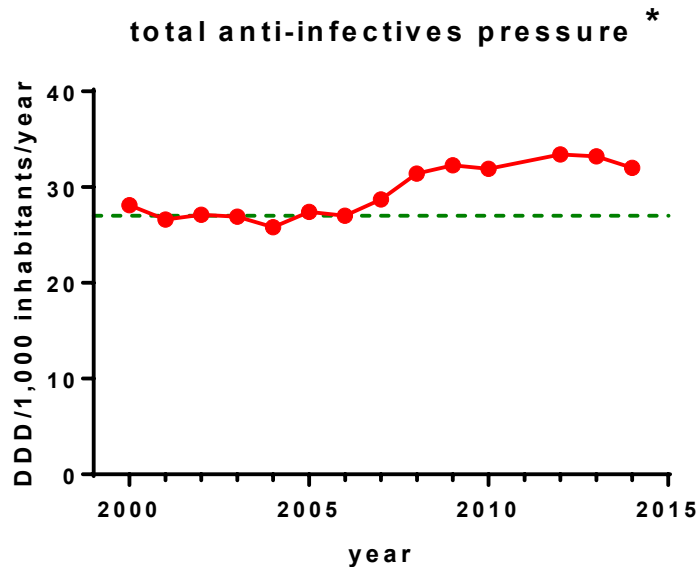
LES ANTIBIOTIQUES
PRENEZ-LES COMME IL FAUT ET UNIQUEMENT QUAND IL LE FAUT !

A cartoon illustration of several blue, pill-shaped characters with faces and arms. One pill is waving, another is holding a small bottle, and others are standing around.

Une mauvaise utilisation des antibiotiques rend les bactéries plus résistantes. Par conséquent, les maladies graves ne peuvent plus être traitées correctement. Veillez donc à ce que les antibiotiques agissent encore lorsque vous en aurez réellement besoin

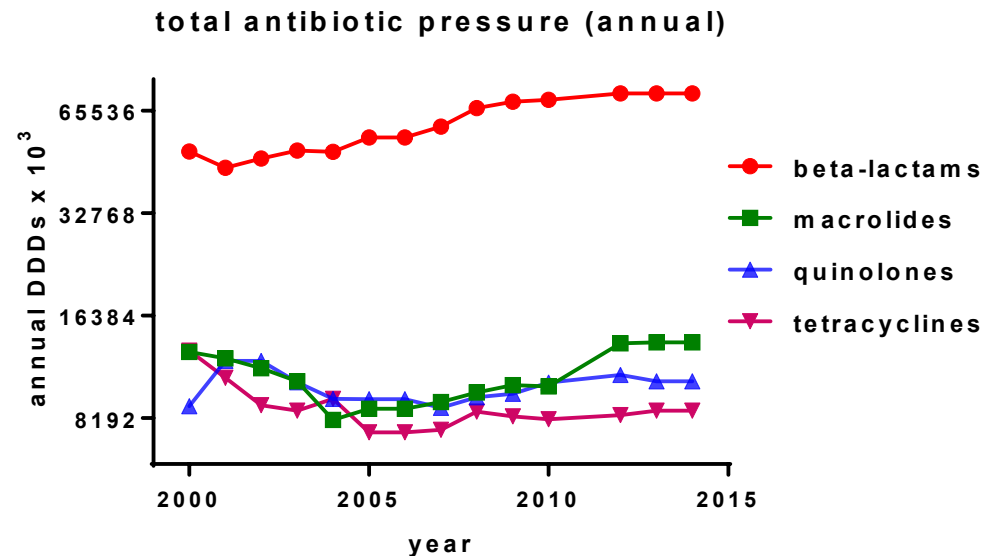
<http://www.usagecorrectantibiotiques.be/fr>

Maigres résultats...



* defined as DDD's of ATC class J drugs (anti-infectives for systemic use) reimbursed in the community (~ 85% antibiotics)

But which antibiotics (in $\log_2$ scale) ?



Données de l' *Institut national d'assurance maladie-invalidité / Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeit verzekering*

Présenté à l'American Society of Microbiology 2016 meeting, Boston, Mass

→ <http://www.facm.ucl.ac.be/posters/2016/ASM-Microbe-2016/Tulkens-antibiotic-consumption-and-public-campaigns-ASM-microbe-2016.pdf>

Sources:

<http://www.inami.fgov.be/fr/statistiques/medicament/Pages/statistiques-medicaments-pharmanet-01.aspx#.V1wBn6JYyE0> (French)

<http://www.inami.fgov.be/nl/statistieken/geneesmiddel/Paginas/statistieken-geneesmiddelen-farmanet-01.aspx#.V1wDHKJYyE0> (Dutch)

Diminuer la consommation ...

LOWERING DEMAND FOR ANTIMICROBIALS AND REDUCING UNNECESSARY USE



Public
awareness



Sanitation
and hygiene



Antibiotics In
agriculture and
the environment



Vaccines and
alternatives



Rapid
diagnostics



Human
capital

peu efficace

utile mais limité

faisabilité ?

https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf

L'agriculture est un problème...

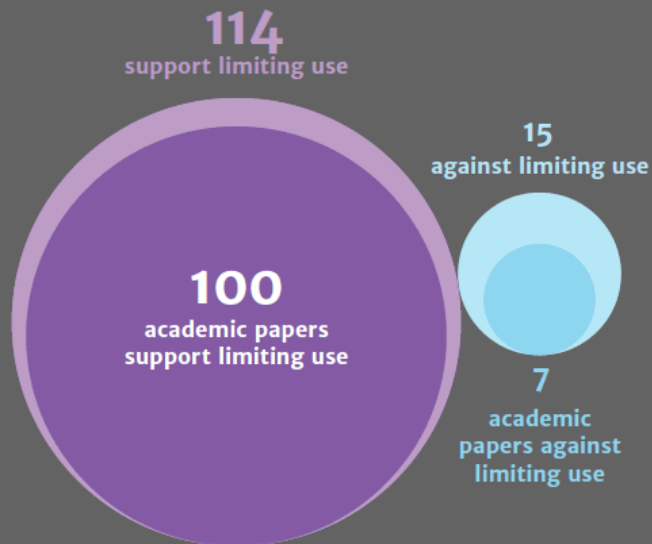
L'exemple de la colistine:



mais



MOST PUBLISHED PAPERS PROVIDE EVIDENCE TO SUPPORT LIMITING USE OF ANTIBIOTICS IN AGRICULTURE



- La Science est pour !
- L'économie devrait suivre ...
- La mise en œuvre est difficile
- Mais des succès sont possibles ...
ex: l'arrêt de l'usage de l'avoparcine en Europe ...

voir: http://europa.eu/rapid/press-release_IP-97-71_en.htm

https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf

Diminuer la consommation ...

LOWERING DEMAND FOR ANTIMICROBIALS AND REDUCING UNNECESSARY USE



Public
awareness



Sanitation
and hygiene



Antibiotics in
agriculture and
the environment



Vaccines and
alternatives



Rapid
diagnostics



Human
capital

https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf

peu efficace

utile mais limité

faisabilité ?

voie prometteuse...

très prometteur

Diminuer la consommation grâce aux diagnostics rapides ?

- L'identification de l'agent causal et de sa sensibilité aux antibiotiques prend souvent plusieurs jours... et ne sont donc pas faits de façon systématique...
- Dès lors, une partie importante des traitements est faite à l'aveugle (traitements dit « empirique »)
 - ➔ Traitements inutiles (ex. pas de bactérie ... mais un virus)
 - ➔ Traitements inefficaces (bactéries résistantes)
 - ➔ Traitements trop larges (antibiotiques à spectre large...)

Diminuer la consommation grâce aux diagnostics rapides ?

- L'identification de l'agent causal et de sa sensibilité aux antibiotiques prend souvent plusieurs jours... et ne sont donc pas faits de façon systématique
- Dès lors, une partie importante des traitements (traitements dit « empirique »)
 - ➔ Traitements inutiles (ex. pas de bactérie)
 - ➔ Traitements inefficaces (bactéries résistantes)
 - ➔ Traitements trop larges (antibiotiques à large spectre)

RAPID DIAGNOSTICS WOULD REDUCE UNNECESSARY PRESCRIPTION

Out of 40m people who are given antibiotics for respiratory issues, annually in the US:



https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf

Diagnostics rapides: une voie à suivre...

Better use of antibiotics - €1 million

[Introduction](#) | [Rules & Guidance](#) | [Finalists](#) | [Jury](#) | [FAQs](#) | [Contact us](#)

On the evening of 6 February 2017, Carlos Moedas, EU Commissioner for Research, Science and Innovation and Vytenis Andriukaitis, EU Commissioner for Health and Food Safety, awarded the "Horizon prize for better use of antibiotics" and "The EU Health Awards for NGO's fighting Antimicrobial Resistance" at a ceremony in Leuven, Belgium.



Commissioner Moedas on the left and Professor Per Venge on the right

<https://ec.europa.eu/research/horizonprize/index.cfm?prize=better-use-antibiotics>

The €1 million Horizon Prize has been awarded to MINICARE HNL for a finger prick test that can diagnose in less than ten minutes a bacterial infection and identify if a patient can be treated safely without antibiotics. The easy-to-use test is expected to be available for patients by 2018. It has been developed by a combined research effort of P&M Venge AB from Sweden and PHILIPS Electronics from the Netherlands.

Diagnostics rapides: une voie à suivre...

Better use of antibiotics - €1 million

[Introduction](#) | [Rules & Guidance](#) | [Finalists](#) | [Jury](#) | [FAQs](#) | [Contact us](#)

On the evening of 6 February 2017, Carlos Moedas, EU Commissioner for Research, Science and Innovation and Vytenis Andriukaitis, EU Commissioner for Health and Food Safety, awarded the "Horizon prize for better use of antibiotics" and "The EU Health Awards for NGO's fighting Antimicrobial Resistance" at a ceremony in Leuven, Belgium.



Comm

<https://ec.europa.eu/research>

FDA News Release

FDA allows marketing of test to identify organisms that cause bloodstream infections and provide antibiotic sensitivity results

☐ SHARE

☐ TWEET

☐ LINKEDIN

☐ PIN IT

☐ EMAIL

☐ PRINT

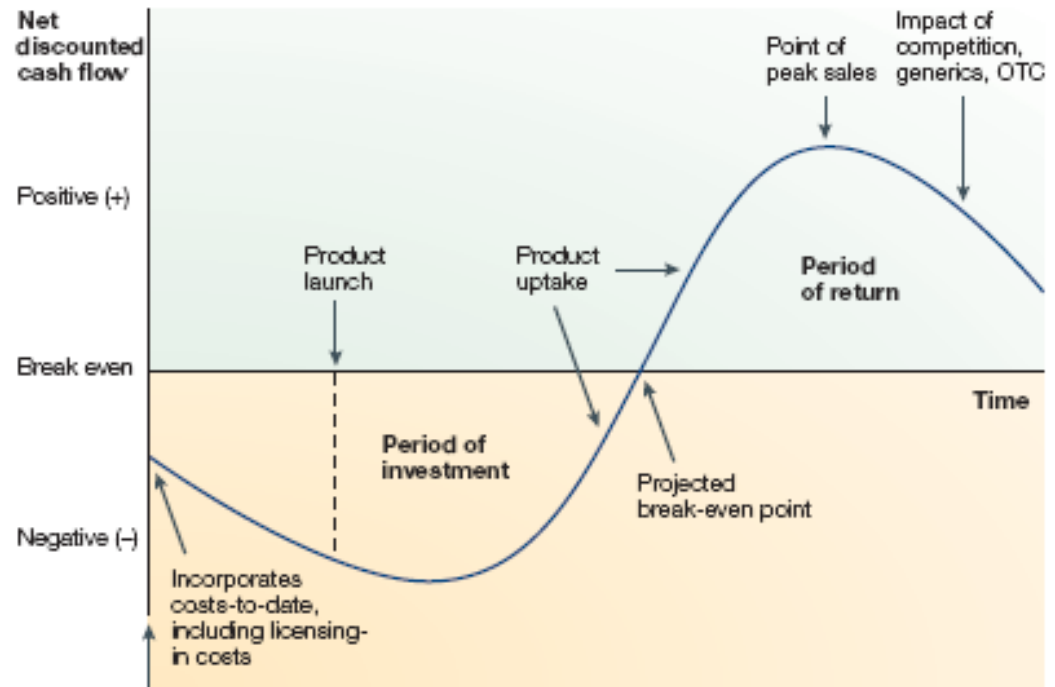
For Immediate Release

February 23, 2017

Les nouveaux antibiotiques: un problème économique

Point de départ:

- quasi tous les médicaments enregistrés sont le résultat d'un développement (préclinique et clinique) **industriel**
- Tous sont donc soumis, dans notre monde actuel, à des **lois de rentabilité...**



Question
à 100 euros ...

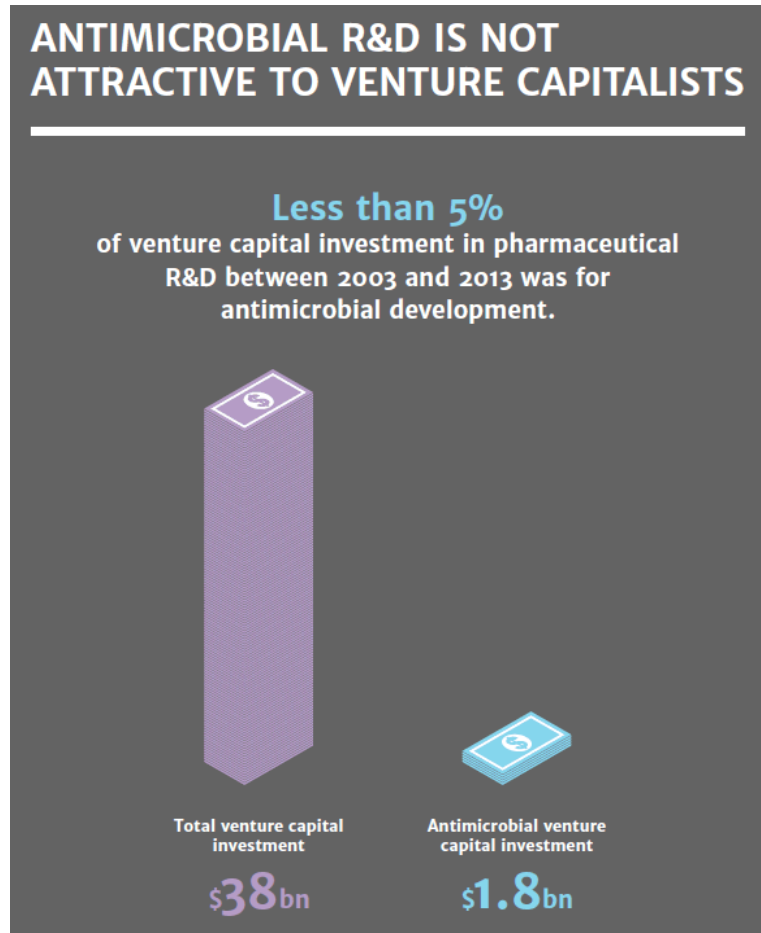
Comment faire si vous vendez peu
(pour aider à diminuer la
consommation) ?

Les nouveaux antibiotiques: un problème économique

La situation depuis les années 1995

1. **Désintérêt** des grands acteurs de l'Industrie pharmaceutique pour la découverte et le développement de nouveaux antibiotiques...
2. Manque de **venture capital** (risque trop élevé en cas d'échec ... (y compris les difficultés à l'enregistrement par grandes exigences de non-toxicité *)

* Voir l'exemple récent de l'échec de la solithromycine
<http://investor.cempra.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=1005708>



Les nouveaux antibiotiques: un problème économique

La situation depuis 1995

1. Désintérêt des grands groupes pharmaceutiques pour la découverte et le développement de nouveaux antibiotiques

2. Manque de financement de la recherche (risque trop élevé et retour sur investissement trop long) ... (y compris les dépenses liées à l'enregistrement par la FDA et les exigences de non-



* Voir l'exemple récent de l'échec de la solithromycine
<http://investor.cempra.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=1005708>

Mais des solutions sont (peut-être) en vue ...

1. Contrairement à ce qui est souvent dit, il y a un grand nombre de nouveaux antibiotiques au stade préclinique et/ou en phase I mais rarement très nouveaux ...
2. Le problème est (i) la découverte de molécules avec un **mode d'action vraiment nouveau**; (ii) le **développement clinique complet** des molécules sélectionnées (coût à investir par rapport au gain possible; risque de toxicités)

Des solutions ?

push

Aides à la découverte
et au premiers
stades de
développement



pull

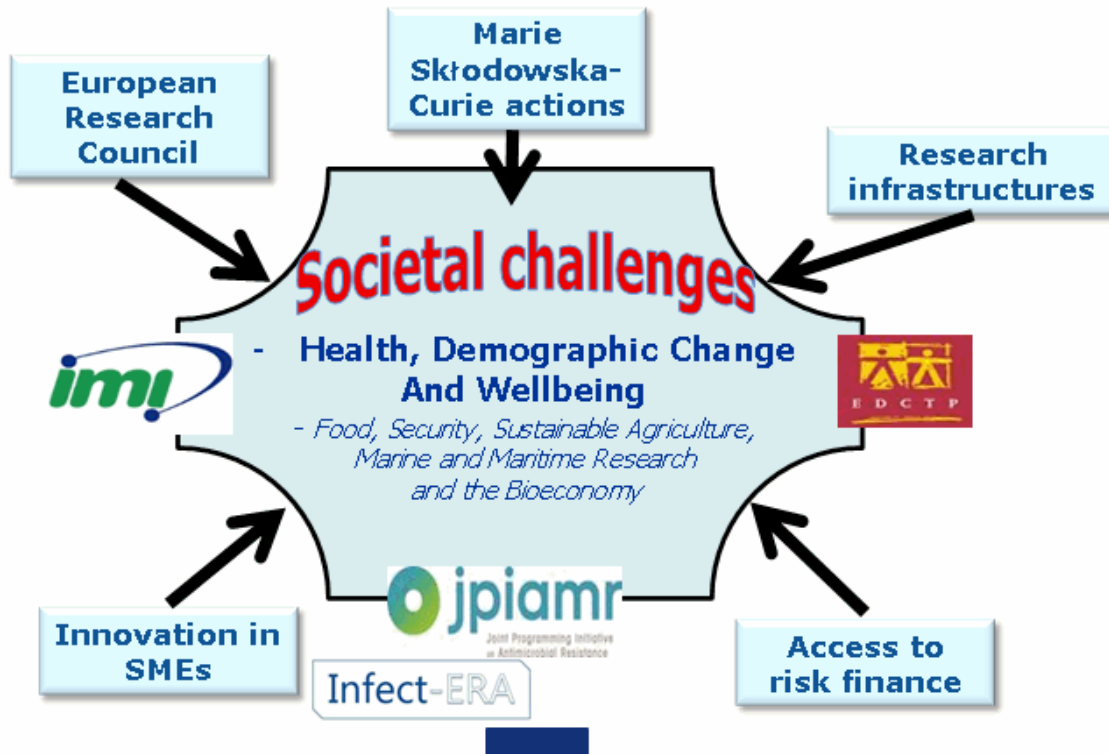
- Facilitation de l'enregistrement
- Changements de paradigmes économique

Programmes européens d'aide à la découverte (« push »)



HORIZON 2020

AMR RESEARCH AND INNOVATION LANDSCAPE



From van Hengel and D. Dixon, Meet the Experts: Antimicrobial resistance research, supported by funding from the EU and the US NIH/NIAID, ECCMID 2014, 13 May 2014.

Programmes américains (« push » et « pull »)

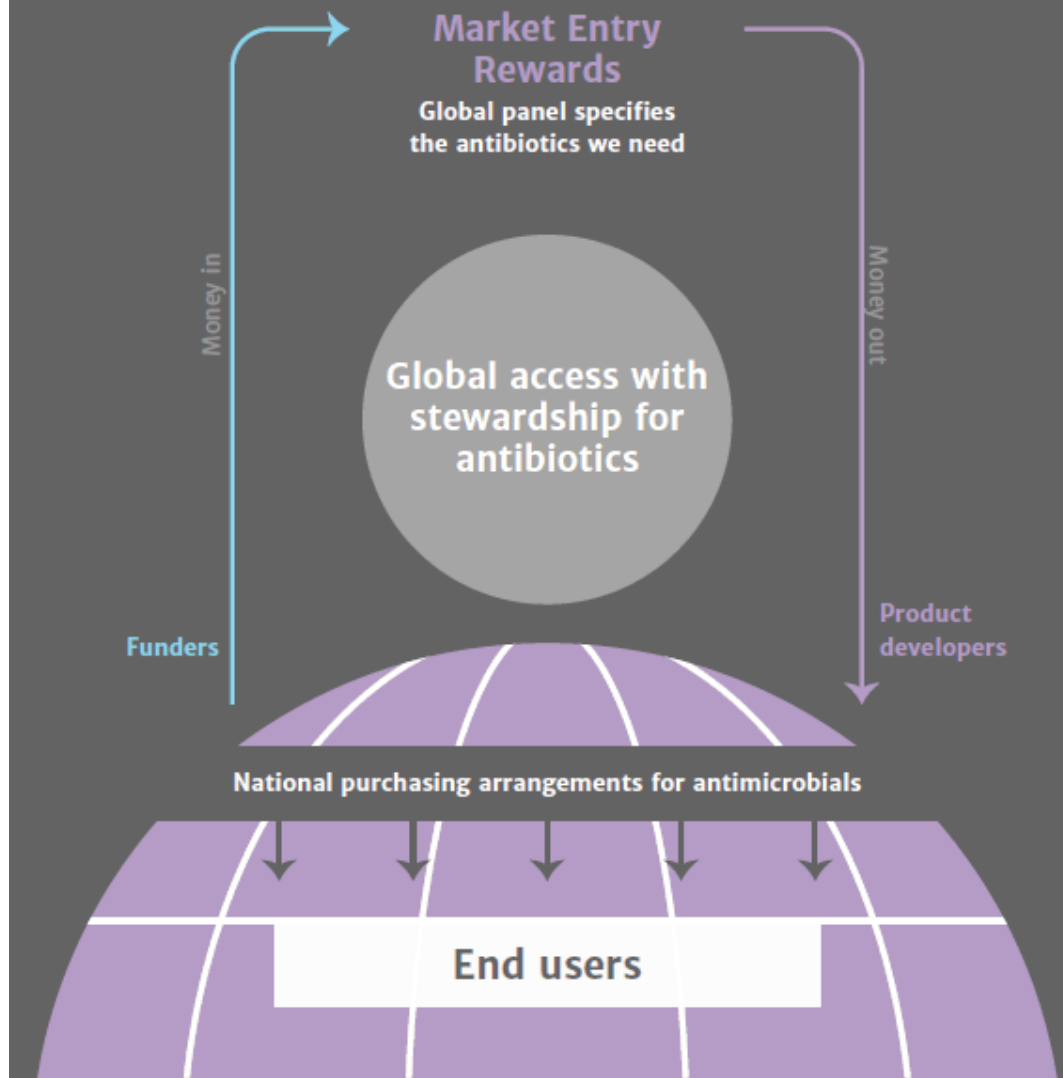


- **GAIN Act** (Generating Antibiotics Incentives Now) - 2012
 - priority FDA review
 - additional five years of market exclusivity for breakthrough antibiotics that target serious or life-threatening pathogens
 - relaxed its criterion for non-inferiority to within 10%, making it easier to show comparability to drugs already on the market
- **BARDA**: Biomedical Advanced Research and Development Authority
[within the Office of the Assistant Secretary for Preparedness and Response in the U.S. Department of Health and Human Services]
 - provides an integrated, systematic approach to the development and purchase of the necessary vaccines, drugs, therapies, and diagnostic tools for public health medical emergencies.
- **FDA**:
 - new guidance documents (aBSSSI, cUTIs, cIAIs, ...) that are considered being significantly better
- **Department of Health and Human Services** (HHS)
 - awarding funds to allow companies to shift funds around an antibiotic programs (portofolio approach; example: GSK antibiotic programme)

- Genetic Engineering and Biotechnology News 14 Aug 2013
<http://www.genengnews.com/insight-and-intelligenceand153/biopharmas-drive-antibiotic-development/77899874/>
Last accessed: 8 March 2017
- Biomedical Advanced Research and Development Authority
<http://www.phe.gov/about/barda/Pages/default.aspx>
Last accessed: 8 March 2017

Un nouveau modèle économique...

HOW A MARKET ENTRY REWARD FOR ANTIBIOTICS WOULD WORK



Mais on y songe aussi à Bruxelles...

The European Parliament Resolution of May 19, 2015, on Safer Healthcare in Europe (Improving Patient Safety and Fighting Antimicrobial Resistance) ¹ provides some hints:

“62. Calls on the Member States and the Commission to start a reflection process to develop **a new economic model**, that **de-links the volume of sales from the reward paid for a new antibiotic**, which would reflect the societal value of a new antibiotic and allow for sufficient return on investment for the company, while the purchaser would gain the right to use the product and have full control over volumes;”

“63e: encourage the development of new revenue models whereby **economic returns for companies are de-linked from prescribed volumes of antibiotics**, while encouraging pharmaceutical innovation and balancing it with the sustainability of health systems;

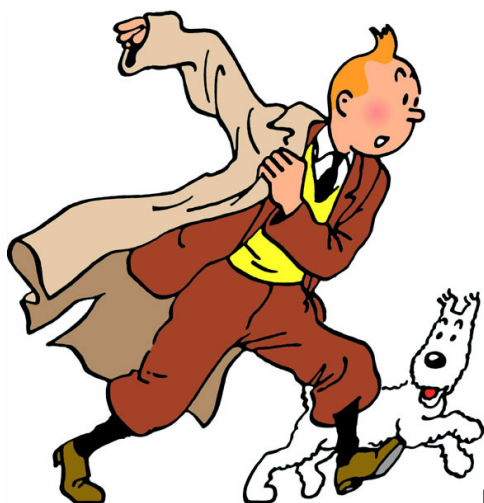
¹ <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P8-TA-2015-0197+0+DOC+XML+V0//EN&language=EN>
(last accessed: 08-03-2017)

Texte en français: <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P8-TA-2015-0197+0+DOC+XML+V0//FR>

En guise de conclusions...



Ne nions pas les difficultés



Mais il est temps ...



de construire un avenir durable