

21/12/2016

Analyse économique de l'antibiorésistance en France

Option Economie Industrielle
ECOLE DES MINES DE PARIS



Ce rapport a été rédigé dans le cadre de l'option d'économie industrielle par des élèves de troisième année de l'Ecole des Mines de Paris.

Liste des élèves ayant contribué à ce rapport :

- Mickaël Abtan
- Samy-Adrien Akoum
- Mathias Benamran
- Emma Bethouart
- Maxime Billard
- Pierre Coroler
- Charles Goddet
- Marc-Antoine Huvet
- Corentin Jego-Delacourt
- Loïc Le Breton
- Damien Mossuz
- Matthieu Soudan
- Audrey Zeitoun

Professeurs ayant supervisés la rédaction de ce rapport :

- Oliver Bomsel
- Margaret Kyle

TABLE DES MATIERES

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Présentation du rapport | 4 |
| 2 | Présentation du problème de la surconsommation dans les trois différents sous marchés français | 5 |
| | A. Le milieu hospitalier | 5 |
| | 1. Un problème évalué au niveau international..... | 5 |
| | 2. Le cas de la France..... | 6 |
| | B. Présentation du problème de la surconsommation en ville | 11 |
| | 1. Phénomène de l'antibiorésistance en ville..... | 11 |
| | 2. Un marché d'assurance | 12 |
| | 3. Affiner l'offre s'assurance | 13 |
| | C. Automédication..... | 14 |
| 3 | Solutions techniques envisageables face au manque de renouvellement de l'arsenal antibiotique | 16 |
| | A. Fixation des prix et antibiorésistance..... | 16 |
| | B. Maintien au marché des antibiotiques existants | 17 |
| | C. Innover et trouver de nouveaux antibiotiques | 18 |
| | 1. Pourquoi n'a-t-on pas de nouveaux antibiotiques sur le marché ?..... | 18 |
| | 2. Des nouvelles initiatives pour encourager le développement de nouveaux antibiotiques. . | 19 |
| | D. Inciter la recherche de solutions alternatives | 21 |
| 4 | Conclusion | 23 |
| 5 | Annexes | 24 |
| | 1. Indicateurs principaux du programme de lutte contre l'antibiorésistance TATFAR..... | 24 |
| | 2. Evolution du budget des hôpitaux publics..... | 26 |
| | 3. Bactéries et Humains : de la cohabitation à l'infection avec Céline Feger..... | 27 |
| | 4. Antibiorésistance : épidémiologie et conséquences avec le Professeur Jean Carlet | 30 |
| | 5. Évolution de la consommation d'antibiotiques en France depuis 2001 avec Laurence Watier de l'Institut Pasteur | 32 |
| | 6. Règles du remboursement des médicaments, cas des antibiotiques avec Catherine Rumeau-Pichon de la HAS | 33 |
| | 7. Surveillance en France et rôle des pouvoirs publics avec le délégué ministériel à l'antibiorésistance avec le professeur Christian Brun-Buisson..... | 34 |
| | 8. Surveillance en Europe avec le docteur Dominique Monnet de l'ECDC..... | 36 |
| | 9. Tarification des médicaments en France avec Jean-Patrick Sales du CEPS | 39 |
| | 10. Autorisation de mise sur le marché avec Alban Dhanani de l'ANSM | 42 |

| | | |
|-----|--|----|
| 11. | Approches économiques du dossier avec Pierre Le Coz de la DGS | 45 |
| 12. | Présentation de Sanofi avec Mohamed Khelifa et Marion Servier..... | 47 |
| 13. | Présentation de Pherecydes Pharma avec Jérôme Gabard..... | 48 |
| 14. | Présentation du travail de l'OCDE avec Michele Cecchini..... | 49 |
| 15. | Presentation of DaVolterra avec Florence Séjourné | 52 |
| 16. | Présentation de Nosopharm avec Philippe Villain-Guillot..... | 54 |
| 17. | Table ronde pharmaceutique avec Pfizer et la LEEM représentée par Clémentine Body. | 55 |
| 18. | Glossaire | 56 |

1 Présentation du rapport

Ce rapport a été réalisé suite à une semaine de conférences autour des enjeux sanitaires et économiques que pose l'antibiorésistance en France.

L'antibiorésistance est un phénomène naturel et endogène : la seule consommation d'antibiotiques est cause principale du développement de résistances chez les bactéries pathogènes.

L'antibiorésistance peut alors être analysée comme une externalité négative du marché des antibiotiques, amplifiée par la surconsommation. Sur ce point, la France est un mauvais élève de l'Union Européenne (Figure 1) – lorsque l'on compare à un même niveau de revenus, et ce malgré les trois plans d'action mis en place depuis les années 2000. Comment donc expliquer et analyser cette faiblesse par rapport à ses voisins européens ?

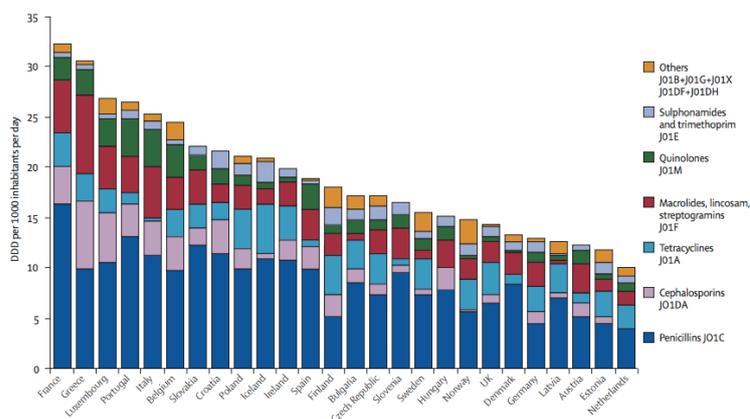


Figure 1: Consommation d'antibiotiques (par 1000 habitants) en Europe en 2002 (ESAC H.Goossens & al. Lancet 2005)

L'antibiorésistance apparaît dans des environnements différents qui sont toutefois interconnectés.

L'antibiorésistance touche en priorité le milieu hospitalier où sont traitées de façon systématique de nombreuses infections. Cet espace très spécifique peut s'apprécier comme une organisation industrielle soumise à des règles de management. Il se prête à la mise en place et au suivi d'indicateurs et de moyens permettant de mesurer l'antibiorésistance ainsi que l'utilisation des antibiotiques.

Le milieu ambulatoire est aussi particulièrement touché par le phénomène d'antibiorésistance puisqu'il s'agit du principal marché de la consommation d'antibiotiques (en santé humaine) en France¹. La relation médecin/patient pouvant être comparée à celle d'un assureur et d'un assuré, nous analyserons ce marché en le comparant à un marché d'assurance avec un problème de sous-information des acteurs. Par ailleurs, la consommation sans avis médical (automédication) contribue également à la surconsommation et peut être reliée à une non adéquation entre durée de prescription et conditionnement.

Enfin, le faible renouvellement de l'arsenal antibiotique a accéléré cette résistance. Au-delà des enjeux techniques, les relations économiques entre les différents agents sont au cœur du sujet. Le marché de l'innovation de l'antibiotique, tel qu'il est organisé aujourd'hui, favorise-t-il le maintien et/ou l'émergence de solutions ?

Notre formation d'ingénieur ne nous permet pas d'explorer les enjeux spécifiques à ce sujet de santé publique au-delà de ce qui existe déjà dans la littérature. C'est donc sur les aspects économiques du sujet que nous nous sommes focalisés. Nous tenons enfin à remercier tous les intervenants pour leur soutien dans la réalisation de cette étude ainsi que pour tous les éléments de contexte qu'ils ont pu nous fournir. Nos remerciements vont également à la Direction Générale de la Santé, et plus particulièrement à Pierre Le Coz, pour son appui à l'élaboration du programme de conférences.

¹ Voir Annexe 4

2 Présentation du problème de la surconsommation dans les trois différents sous marchés français

Le marché de la consommation d'antibiotique peut être divisé en trois sous marchés : le milieu hospitalier, la médecine de ville et l'automédication. Chacun a un fonctionnement propre et fait donc face à des enjeux spécifiques que nous allons aborder par la suite.

A. LE MILIEU HOSPITALIER

Si la consommation d'antibiotiques n'est pas en hausse – contrairement à la ville – l'hôpital fait tout de même face à des problèmes d'augmentation de certaines souches résistantes² avec des conséquences graves dans un contexte de forte présence de malades affaiblis et de risque de maladies nosocomiales.

Pour tenter d'analyser ce problème, nous avons choisi l'angle du management industriel : comment le management parvient via le biais d'indicateurs à mesurer l'évolution de l'antibiorésistance et les progrès de sa maîtrise ?

1. Un problème évalué au niveau international

Lorsque l'organisation mondiale de la Santé (OMS) a tiré la sonnette d'alarme sur l'antibiorésistance en 2009, le mot d'ordre face à cette menace de dimension mondiale fut la coopération. Au-delà de la nécessité d'une coopération entre les pouvoirs publics et les laboratoires pharmaceutiques, l'idée d'une coopération interétatique s'est aussi imposée.

Le rôle du TATFAR (Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance, le groupe de travail transatlantique sur l'antibiorésistance) a été fortement renforcé par cette nécessité de coopération internationale. Le TATFAR a pour vocation d'améliorer la coopération entre les Etats-Unis et l'Union Européenne sur l'utilisation des antibiotiques. Ses acteurs principaux sont les CDC américain (Centers for Disease Control and Prevention) et l'ECDC européen (European Center for Disease Prevention and Control). Afin de pouvoir lancer une politique efficace de lutte contre l'antibiorésistance dans les hôpitaux (Hospital Antimicrobial Stewardship Program), la première recommandation de TATFAR a été l'instauration d'indicateurs communs de mesure de l'antibiorésistance et de performance des hôpitaux.

Un travail a été réalisé en 2014 afin d'uniformiser les indicateurs employés en Europe et aux Etats Unis face à l'antibiorésistance. Les CDC et l'ECDC ont donc travaillé ensemble pour évaluer les effets du Stewardship Program lancé en 2011 sous l'impulsion du rapport de l'OMS sur l'antibiorésistance. Leurs experts, réunis en mars 2014, ont ainsi déterminé 17 indicateurs principaux et 16 indicateurs secondaires afin de finaliser la phase de lancement de cette coopération. Ces indicateurs doivent servir afin de prendre exemple sur les pratiques fonctionnant le mieux³.

Ces indicateurs se partagent en trois catégories :

² *Consommation d'antibiotiques et résistances aux antibiotiques en France : Nécessité d'une mobilisation déterminée et durable*, Rapport de Novembre 2016, collaboration entre l'ANSES, l'ANSM et Santé Publique France.

³ Voir la liste de ces indicateurs en Annexe 1

- La structure de l'hôpital : Comment a été appliqué le plan de lutte contre l'antibiorésistance ? Existe-t-il une équipe dédiée à l'antibiorésistance, un pharmacien dédié à l'antibiorésistance ?
- La politique de l'hôpital : Des recommandations et informations sont-elles données au patient avant un traitement antibiotique ?
- Une partie de contrôle et retour du patient : Existe-t-il un registre des utilisations d'antibiotiques ? Existe-t-il un suivi des patients sous antibiotiques ? Un audit est-t-il réalisé sur la situation de l'hôpital ?

Ce tronc commun de mesures ayant été approuvé en 2015, il n'est pas encore possible d'en exploiter les résultats.

2. Le cas de la France

La France, pour sa part, suit l'évolution de l'antibiorésistance. Depuis 2004, les hôpitaux ont été obligés de prendre en compte ce nouveau critère de performance et ont mis en place différents indicateurs de suivi.

a. Apparition et évolution des indicateurs

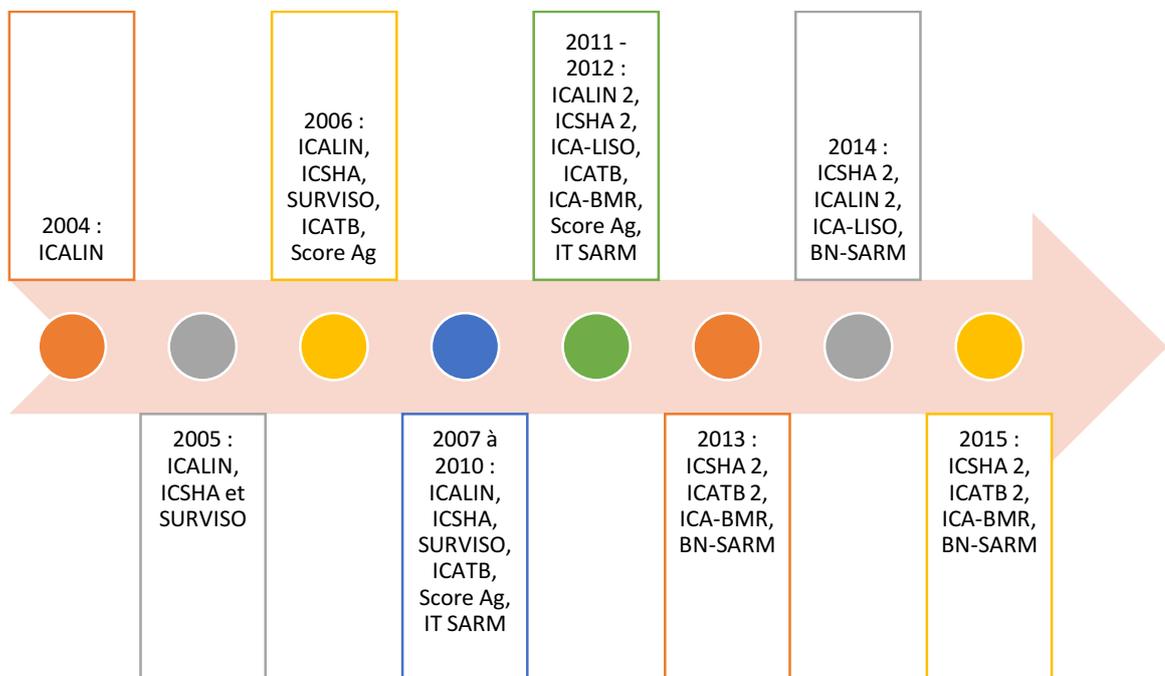


Figure 2: Frise chronologique récapitulant les indicateurs calculés entre 2004 et 2015

Le premier indicateur, l'indice composite d'activités de lutte contre les infections nosocomiales (ICALIN), a été créé en 2004. Il compose, avec quatre autres indicateurs, « le tableau de bord des infections nosocomiales » que le ministère de la santé a décidé de mettre en place. Il s'inscrit dans une logique de transparence présente dans le programme national de lutte contre les infections nosocomiales de 2005-2008⁴. Depuis 2004, d'autres indicateurs ont été créés⁵ et une partie de ceux qui étaient utilisés comme l'ICALIN ont été modifiés.

b. Caractérisation des indicateurs

⁴ <http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport2004-2.pdf>

⁵ http://www.cclin-sudouest.com/wp-content/uploads/2015/07/Outil_AAC_C_Bervas.pdf

Dans un souci de lutte contre les infections nosocomiales et l'antibiorésistance, il existe actuellement plusieurs indicateurs de performance. Ils répartissent les hôpitaux concernés entre cinq classes (A à E) en leur attribuant une note sur 100. Les résultats sont rendus par catégorie d'établissements concernés (CHU, Centres hospitaliers, Cliniques de plus ou de moins de 100 lits, centre anticancéreux...) et en fonction de la taille des établissements de santé. Les bornes des classes A à E (A correspondant aux établissements les plus avancés et E à ceux les plus en retard) ont été établies selon une méthode statistique reposant sur les centiles de distribution de chaque catégorie d'établissement de santé (centile 20 - 40 - 60 - 80) à partir de données antérieures (2010 pour ICALIN.2, ICSHA.2, ICALISO, ICA-BMR, SARM Triennal et 2012 pour ICATB.2). Il a été décidé que ces bornes de classe ne seraient pas modifiées au fil des années, afin de visualiser les changements de classe des établissements d'une année sur l'autre.

Ces indicateurs rendent visible l'engagement de l'établissement dans une démarche d'évaluation et d'amélioration des pratiques et de maîtrise du risque infectieux.

| Indicateur | Nom | Rôle | Fréq. de calcul | Catégories des critères |
|------------|---|---|-----------------|--|
| ICALIN.2 | Indice Composite Des Activités de Lutte contre les Infections Nosocomiales (2eme version) | Evalue l'organisation de la lutte contre les infections nosocomiales | Tous les 2 ans | <ul style="list-style-type: none"> - Organisation (politique et implication de la direction, Equipe Opérationnelle d'Hygiène (EOH), information des usagers et du patient et signalement des infections nosocomiales) - Moyens mis en place (formation du personnel, matériel et personnel de l'établissement) - Actions (prévention et évaluation relatives à la protection du personnel, à l'hygiène, aux précautions mises en place et à l'analyse des événements infectieux graves).⁶ |
| ICA-BMR | Indice Composite De Maîtrise De La Diffusion Des Bactéries Multi-Résistantes | Evalue l'organisation, les moyens et les actions pour la maîtrise de la diffusion des bactéries multi-résistantes | Tous les 2 ans | <ul style="list-style-type: none"> - Organisation (définition d'une politique de maîtrise et de dépistage des BMR) - Moyens (moyens d'information) - Actions (prévention et surveillance des taux)⁷ |
| ICATB.2 | Indice Composite De Bon Usage Des Antibiotiques | Evaluer les mesures mises en place pour préserver l'efficacité des antibiotiques | Tous les 2 ans | - Organisation, Moyens et Actions. En 2013, l'ICATB a été remplacé par l'ICATB.2 avec notamment une augmentation du poids des moyens et des actions qui reflète une approche pragmatique pour contrôler la consommation. Par exemple, il soutient le rôle du référent antibiotique. |
| ICA-LISO | Indice Composite De Lutte Contre Les Infections | Objective l'organisation pour la prévention des infections post-opératoires en chirurgie | Tous les 2 ans | - Organisation (entre les chirurgiens, l'EOH et la Commission Médicale de l'Etablissement (CME)) |

⁶ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/2016_has_fiche_descriptive_icalin_2.pdf

⁷ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/2016_has_fiche_descriptive_ica-bmr.pdf

| | | | | |
|----------------|---|--|----------------|--|
| | Du Site Opérateur | ou en obstétrique, les moyens mobilisés et les actions mises en œuvre. | | - Moyens (en termes de système d'information) - Actions (préventions basées sur des protocoles dans le bloc opératoire, surveillance des taux et évaluation des pratiques) ⁸ |
| ICSHA.2 | Indicateur de Consommation des Solutions Hydro-Alcooliques | Evalue la performance de la mise en œuvre de l'hygiène des mains. | Tous les ans | Il s'exprime en % comme le rapport entre la consommation réelle de PHA sur l'objectif de consommation, les hôpitaux sont tenus de mesurer cet indicateur au global et pour sept grands secteurs d'activités identifiés. ⁹ |
| SARM | Indicateur SARM (Staphylocoque Aureus Résistant à la Pénicilline) | Taux triennal défini par le taux d'incidence des SARM pour 1000 journées d'hospitalisation | Tous les 3 ans | Reflète le nombre de patients porteurs de SARM pris en charge dans l'hôpital, que ces SARM aient été acquis dans l'hôpital ou importés de ville ou d'autres hôpitaux ¹⁰ |

Figure 3: Tableau récapitulatif des indicateurs présents à l'hôpital pour lutter contre les infections nosocomiales et l'antibiorésistance

c. Analyse des données des indicateurs de lutte contre les infections nosocomiales et l'antibiorésistance pour les hôpitaux en France

Les données des indicateurs antibiotiques sont disponibles au grand public. Nous avons repris sur le site Data.gouv.fr une base de données de 2012 à 2014 sur les niveaux des indicateurs antibiotiques pour les établissements de santé français. Nous avons réalisé plusieurs études statistiques pour analyser l'évolution et les comportements des hôpitaux à travers ces indicateurs.

Evolution temporelle

La création de nouveaux indicateurs en 2011 et la modification des précédents, ne permet pas d'étudier leur évolution sur le long terme. Notre exercice se concentre sur les années 2012, 2013 et 2014. Il en ressort que depuis 2012, les hôpitaux ont vu globalement leurs indicateurs (lutte antibiorésistance et infections nosocomiales) s'améliorer, que ce soit par leur score noté sur 100 ou par la classe les désignant (voir figure 4).

La très forte baisse de l'indicateur ICATB (Indicateur concernant l'usage des antibiotiques) – seulement 42% des établissements en 2013 ont A pour cet indicateur alors qu'ils étaient 76% en 2012 – est dû au changement de méthode de calcul de l'indicateur ICATB. Les résultats ne sont plus comparables entre les deux années. Les résultats de l'étude de l'évolution des indicateurs entre 2013 ou 2014 (en fonction des indicateurs) par rapport à 2012 se trouvent dans le tableau ci-dessous. Les pourcentages de chaque critère ont été calculés en prenant à chaque fois tous les hôpitaux concernés par l'indicateur (en excluant ceux qui n'avaient pas répondu à l'enquête).

| Critère | 2014 (pour ICSHA.2, ICALIN.2 et ICA-LISO) par rapport à 2012 | | | | % d'établissements en A en 2012 |
|---------|--|--|--|---|---------------------------------|
| | 2013 (pour ICA-BMR et ICATB) par rapport à 2012 | | | | |
| | % d'hôpitaux dont le score a diminué | % d'hôpitaux dont la classe a régressé | % d'hôpitaux qui ont amélioré leur score | % d'hôpitaux qui ont amélioré leur classe | |
| | | | | | |

⁸ http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_descriptive_-_icaliso_-_2014.pdf

⁹ [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/2016_has_fiche_descriptive_icscha_2.pdf)

[04/2016_has_fiche_descriptive_icscha_2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/2016_has_fiche_descriptive_icscha_2.pdf)

¹⁰ <http://portail-web.aphp.fr/qualite-securite/Comprendre-l-indicateur-SARM.html?article>

| | | | | | |
|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| ICALIN.2 | 34% | 10% | 61% | 21% | 70% |
| ICA-LISO | 45% | 15% | 38% | 19% | 72% |
| ICA-BMR | 26% | 8% | 30% | 27% | 54% |
| ICATB.2 | 59% | 50% | 37% | 5% | 76% |
| ICSHA.2 | 36% | 15% | 64% | 26% | 50% |
| SARM Triennal | N/A | N/A | N/A | N/A | 18% |

Figure 4: Comparaison des scores et classes obtenus par les établissements pour les différents indicateurs entre 2012 et 2014 ou 2013 (en fonction de l'année de calcul de l'indicateur)

Les établissements ont globalement dès 2012 de bons résultats, comme en témoigne la part très importante d'hôpitaux classés A : 72% des établissements de santé concernés par ICALISO (Indicateur reflétant la lutte contre les infections nosocomiales sur le site opératoire) sont en classe A. Selon ce barème, les hôpitaux classés A sont peu incités à améliorer leurs pratiques. On peut éventuellement se demander si ce choix de classement n'est pas trop statique.

De plus, la détermination de ces indicateurs est faite par autoévaluation des établissements. Des efforts ont été réalisés pour garantir la fiabilité des indicateurs, par exemple la HAS met à disposition une grille de recueil et des consignes de remplissage, permettant ainsi de réduire les hétérogénéités d'interprétation entre les établissements de santé. Pour réduire les biais d'estimation, 10% des établissements de santé au niveau national font l'objet d'un contrôle qualité des indicateurs annuellement de la part des Agences Régionales de Santé.

Analyse de la dispersion des indicateurs antibiotiques

Pour étudier la dispersion des indicateurs antibiotiques, nous avons effectué une analyse en composante principale (ACP) sur les données brutes des niveaux des 5 indicateurs (ICATB, ICSHA, ICA-LISO, ICALIN et ICA-BMR) sur tous les hôpitaux français. Cette méthode statistique permet de mieux comprendre la dispersion des données. De cette analyse, nous avons pu tirer deux interprétations.

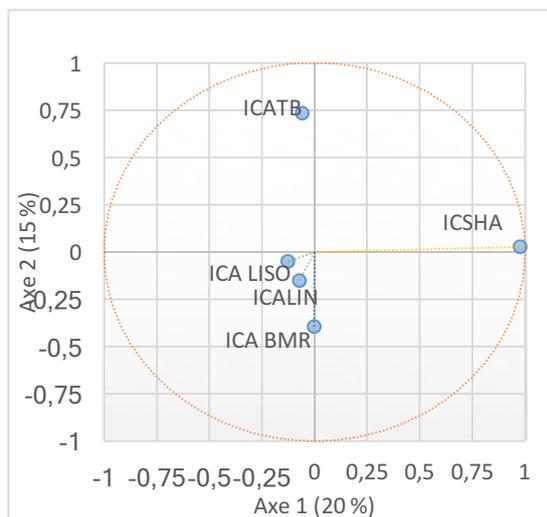


Figure 5: Cercle des corrélations des indicateurs sur 2 axes

Notre première interprétation concerne l'opposition entre d'un côté l'indicateur ICSHA (Utilisation de solution hydro-alcoolique) et de l'autre les indicateurs ICATB, ICA-LISO, ICALIN et ICA-BMR. L'analyse en composante principale a mis en exergue deux axes principaux structurant la base de données. Le graphique ci-dessous est la projection des variables (les indicateurs) sur ces deux axes, c'est-à-dire que les données sont observées au regard de ces deux axes. Sur le graphique, l'axe 1 isole à droite l'ICSHA et regroupe à gauche ICATB, ICA-LISO, ICALIN et ICA-BMR. Autrement dit, les données révèlent un comportement proche des hôpitaux dans les indicateurs ICATB, ICA-LISO, ICALIN et ICA-BMR sans lien statistique avec l'ICSHA. L'indicateur

ICSHA, - qui porte sur l'hygiène, n'apparaît donc pas lié aux quatre autres indicateurs. Quand on regarde plus en détails, on s'aperçoit que de nombreux hôpitaux reportent des résultats ICSHA de 200 (voire plus !) tout en ayant des scores moyens pour les autres. Un niveau d'ICSHA de 300 correspond à une consommation trois fois plus élevée de solution hydro-alcoolique que celle requise par les

pouvoirs publics, soit 120 frictions par jour et par personne pour le service de réanimation. Or, en sachant que la mesure de l'indicateur se fait par la commande réalisée et non pas la consommation – bien plus complexe à mesurer, les résultats de cet indicateur sont à mitiger.

Notre deuxième interprétation est l'opposition dans les données entre les variables ICATB – indicateur reflétant l'usage des antibiotiques - et ICA-BMR, indicateur de lutte contre la propagation des bactéries multi-résistantes. Elle est observable avec deux angles de vue sur les deux graphiques ci-dessous. Sur le graphique de droite, comme dans la première analyse, l'axe 2 isole en haut l'ICATB et en bas l'ICA-BMR. La dispersion des données s'explique donc par des comportements plutôt orientés vers l'ICATB ou plutôt vers l'ICA-BMR. C'est en effet très visible sur le graphique de gauche qui est la projection des hôpitaux sur les deux mêmes axes : la forme du nuage de points est une sorte de triangle dont la pointe est à droite. Les hôpitaux au milieu du nuage de points sont soit au-dessus de l'axe 2 soit au-dessous. Au vu de ces résultats, deux comportements différents apparaissent pour les hôpitaux « moyens » : soit le choix de se focaliser sur ICATB, c'est-à-dire en amont sur les mesures de limitation de consommation d'antibiotiques, soit sur l'ICA-BMR, soit en aval sur les souches multi-résistantes elle-même. Ainsi, ayant un temps et des ressources limitées pour faire face au problème, les hôpitaux choisissent une politique différente, amont ou aval, pour faire face au problème. La pointe droite du triangle agrège les meilleurs hôpitaux, excellent dans tous les domaines, à la fois amont et aval.

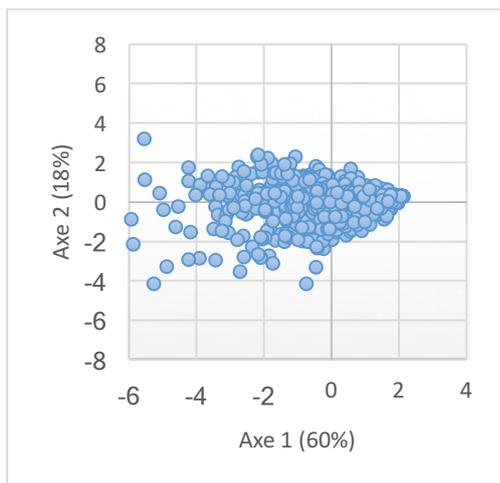


Figure 7: Projection des hôpitaux sur les 2 axes principaux

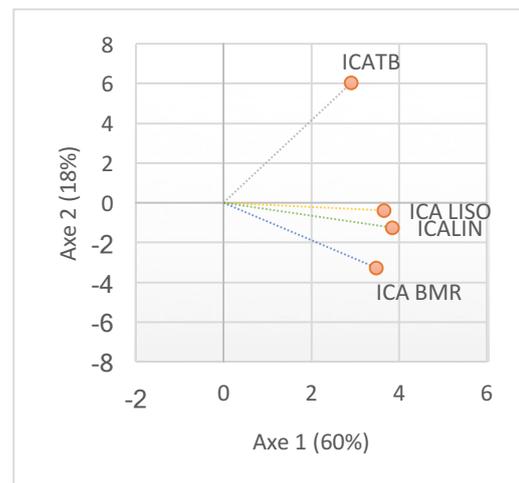


Figure 6: Projection des variables sur les 2 axes

Une interprétation annexe qui corrobore les résultats de l'analyse de l'évolution temporelle est la densité des hôpitaux au centre du nuage de points. De très nombreux hôpitaux se situent à un niveau convenable, mais les valeurs des indicateurs proposés ne discriminent pas les performances des différents hôpitaux.

d. Utilisation des données

Les données récoltées pour lutter contre l'antibiorésistance et les infections nosocomiales sont publiées et peuvent être consultées sur internet grâce, par exemple, au site www.scopesante.fr. On y découvre les classes des services des hôpitaux sur les critères que l'on a vus précédemment mais également sur d'autres critères médicaux comme l'évaluation de la douleur ou la qualité de la prise en charge au sein du service qui nous intéresse dans cet hôpital par exemple.

La publication des indicateurs sur les établissements de santé permet de les mettre en concurrence, par exemple www.scopesante.fr fournit une carte avec tous les établissements répondant aux contraintes de spécialité et géographique sélectionnées auxquels sont associés une couleur (rouge, orange, vert) symbolisant ses performances. Ils permettent aux patients sensibles à ces indicateurs de

choisir dans quel établissement ils souhaitent se faire soigner. Les établissements étant principalement rémunérés à l'acte en France depuis 2004, il leur importe d'attirer le maximum de patients afin d'assurer des recettes et d'obtenir les meilleurs indicateurs possibles.

D'autre part, des journaux comme l'Express, le Point ou Le Figaro élaborent des palmarès des hôpitaux et des cliniques tous les ans. La lutte contre les infections est un paramètre du classement de ces palmarès. Dans le classement du Point, il apparaît dans les classements par spécialité et dans le tableau d'honneur (qui correspond au tableau synthétique).

Enfin, un tel partage de données peut également se faire dans le cadre d'une coopération entre les acteurs public et privé. Pfizer a ainsi développé une plateforme de suivi des hôpitaux : T.E.S.T. (Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial) référencé sur www.testsurveillance.com. Cette plateforme permet à Pfizer de suivre en temps réel la consommation de ses produits par les hôpitaux, ainsi que les taux des bactéries auxquelles répondent ses produits. Cela permet à Pfizer un meilleur suivi de l'emploi et l'efficacité de ses produits dans les laboratoires. Une des limites de cette procédure en est la complexité. En effet, la plateforme T.E.S.T. est propre à Pfizer, et non commune à tous les laboratoires. Les hôpitaux doivent donc interagir avec les plateformes de chaque laboratoire. Cet outil a cependant selon les experts permis de réduire les risques d'iatrogénie.

Il apparaît finalement que la mise en place d'indicateurs dans le milieu hospitalier est cruciale. Une uniformisation des indicateurs utilisés pourrait permettre une plus grande lisibilité de la part du public. Toutefois celle-ci est complexifiée par la grande variété des indicateurs ainsi que la difficulté de mettre en place une collaboration entre hôpitaux, voire entre pays.

B. PRESENTATION DU PROBLEME DE LA SURCONSOMMATION EN VILLE

Le milieu ambulatoire est le principal marché expliquant la surconsommation en France. La ville consomme ainsi 93 % des antibiotiques prescrits en France¹¹.

1. Phénomène de l'antibiorésistance en ville

a. Marché régulé

Le marché de la consommation d'antibiotiques en ville est un marché régulé administrativement avec des mécanismes définis pour l'autorisation de mise sur le marché et la fixation du prix des médicaments. Différents régulateurs (CPAM, ANSM...) interviennent et veillent au bon fonctionnement des règles du marché. Pour plus de détails on se reportera à la partie 3.A.

b. Ampleur du problème en ville (Chiffres, données)

Entre 2000 et 2013, la consommation d'antibiotiques en France a diminué de 10,7%¹², mais elle a de nouveau augmenté de 5,9% depuis 2010. La diminution a été particulièrement spectaculaire (-18,9%) entre 2000 et 2004. Cela correspond à la mise en place du premier plan d'alerte sur les antibiotiques en 2002 (avec la campagne « les antibiotiques, c'est pas automatique »). Aujourd'hui, la consommation tend à augmenter de nouveau, ce qui pousse à se demander si la dynamique engagée ne s'est pas essouffée et ne nécessiterait pas la mise en place de nouvelles actions.

¹¹ Voir Annexe 4 et

http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/131812/471339/version/2/file/plaquette_consommation_antibiotiques_resistance_antibiotiques_France.pdf

¹² Source : ANSM

La surconsommation d'antibiotiques

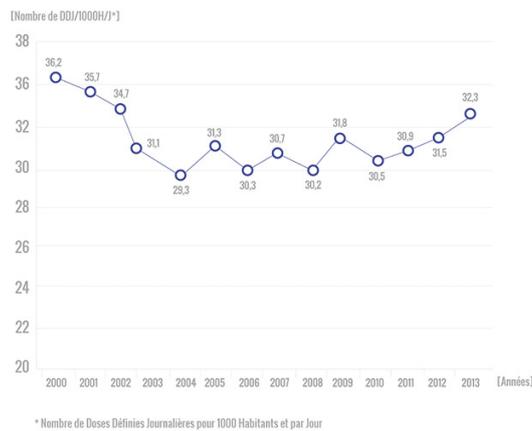


Figure 8: Evolution de la consommation d'antibiotiques en ambulatoire en France

Dans le même temps, sur la période de 2000 à 2009, la consommation d'antibiotiques a diminué de 10,3% en Suède¹³ et la tendance est à la baisse depuis 2007. On peut donc se demander pourquoi la consommation a de nouveau augmenté en France alors qu'il semble en être différemment dans d'autres pays.

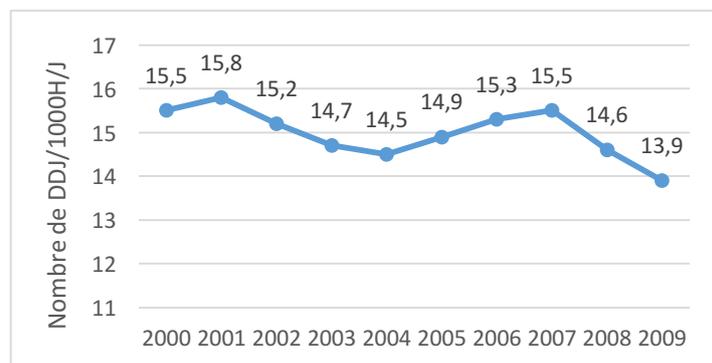


Figure 9: Evolution de la consommation d'antibiotiques en ambulatoire en Suède

2. Un marché d'assurance

Le marché de prescription d'antibiotiques peut être comparé à un marché d'assurance. Le patient est porteur de risque et le médecin est vu comme un assureur.

a. Perception d'un risque par le patient

Le patient présente des symptômes. N'étant pas connaisseur, il ne peut évaluer la cause ni le risque de ces symptômes (oublions l'influence de l'expérience dans cette hypothèse) : il est incapable de s'auto-diagnostiquer. S'il souffre d'une infection, quelle qu'en soit la cause, il craint qu'elle ne dure ou ne s'aggrave. Il décide d'aller voir son médecin pour se prémunir contre ce risque.

b. Demande d'assurance du malade envers le médecin

En allant consulter, le patient attend un diagnostic professionnel de la part d'un « sachant », évaluant la gravité des symptômes et l'étendue du risque, notamment de surinfection bactérienne. L'objectif

¹³ Source : ESAC

du médecin est de minimiser ce risque pour le patient. Par le traitement qu'il préconise, le médecin fait office de fournisseur d'assurance.

c. Processus récurrent de sous-information du marché

Ce mécanisme d'offre et de demande d'assurance via des antibiotiques participe à l'augmentation de l'antibiorésistance en France.

Ce n'est ni la faute du demandeur, ni celle de l'assureur, mais plutôt l'effet d'une information imparfaite du marché en matière de risques de surinfection bactérienne associé à la fonction « assurantielle » des antibiotiques. Celles-ci constituent une sorte d'assurance tout-risque en cas de surinfection.

Cette fonction assurantielle explique probablement le succès des antibiotiques jusqu'aux années 2000. La prise en compte de l'antibiorésistance et de la sur-prescription a conduit, d'un côté au lancement du slogan « les antibiotiques, c'est pas automatique » (2002) afin de casser le réflexe de recours systématique aux antibiotiques, et de l'autre, au développement des tests sur le caractère viral ou bactérien des angines ; autrement dit, à la prise de conscience que l'assurance tout-risque ne devait pas être le seul produit, en particulier quand les causes d'infection n'étaient pas bactériennes. Cette campagne a produit des effets visibles puisqu'elle s'est accompagnée d'une baisse annuelle de 8% dans la consommation des antibiotiques les deux années qui ont suivi la campagne¹⁴.

Néanmoins, pour que cette tendance se poursuive, il aurait fallu que des études épidémiologiques plus sophistiquées que le strepto-test concourent à une meilleure information du marché sur les risques associés à la non-prescription. A défaut, offreur et demandeur se protègent en prenant la police la plus large.

3. Affiner l'offre s'assurance

a. Nécessité d'informer le marché

Une compagnie d'assurance se maintient sur un marché en proposant des prix moins chers que la concurrence car elle parvient à évaluer plus finement les risques de ses assurés. Ceci suppose une information permanente, à partir du portefeuille d'assurés, sur le profil des risques.

Dans notre cas, le marché n'est pas suffisamment informé sur le risque de surinfection bactérienne en cas de non traitement par les antibiotiques. Certes le strepto-test renseigne sur l'origine bactérienne ou virale d'un symptôme, mais il élude le risque de surinfection. Améliorer la capacité de prévoir le risque permettrait d'affiner la prescription et pourrait enclencher un cercle vertueux face au problème.

Dans la phase où la consommation d'antibiotiques décroît, il est possible de mesurer l'efficacité thérapeutique de la non-prescription ainsi que les profils de risque associés à ces pratiques. A défaut, il demeure difficile d'affiner l'offre thérapeutique sans accroître la perception du risque par les agents.

On peut se demander si l'échec de la France à maintenir la tendance à la baisse de la consommation d'antibiotiques, alors que d'autres pays y sont parvenus (les pays Scandinaves notamment) n'est pas dû aux limites de son système d'information épidémiologique, qui pourrait prendre la forme d'une base d'informations sur la fiabilité des traitements non antibiotiques.

¹⁴ Annexe 7 : Rencontre avec le Professeur Christian Brun-Buisson

Nous n'avons pas trouvé, au cours de l'enquête, d'étude systématique des risques de non prescription. Le chiffrage (contestable)¹⁵ des victimes de l'antibiorésistance ne peut se substituer à une évaluation de ces risques. La France aurait pu profiter de la période de baisse suite à la campagne publicitaire pour mesurer le risque de surinfection chez les patients qui consommaient moins. Les difficultés qui nous ont été exposées dans la mesure de la consommation effective d'antibiotiques montrent qu'un tel système d'information requiert une organisation statistique ad hoc. Cette organisation semble aujourd'hui faire défaut.

b. Nécessité de comparateurs

Afin que les études menées et les mesures réalisées prennent sens, il convient de les comparer à des mesures semblables dans d'autres pays ou à d'autres mesures en France. La question est de savoir pourquoi d'autres pays favorisent une gestion du risque de surinfection par d'autres moyens que les antibiotiques.

On pourrait donc :

- Identifier les pratiques des pays qui font figure « d'élèves modèles » et pointer les raisons de leur défaut en France.
- Comparer les systèmes d'information disponibles en France avec ceux des pays à consommation plus faible.

c. Une mise en œuvre difficile

Des mesures et des études épidémiologiques permettraient de mieux cerner le risque. Cependant les mesures apparaissent imprécises : les dernières études de consommation accessibles pour notre enquête dans se basent sur des études réalisées dans les années 2010-2012. En dépit de la régulation stricte du marché, le traçage précis de la consommation et de ses effets s'avère difficile. Des progrès semblent pouvoir être réalisés dans ce domaine.

C. AUTOMEDICATION

Le dernier marché de consommation d'antibiotiques est celui de l'automédication, c'est-à-dire la prise d'antibiotiques sans avis médical au préalable.

De nos entretiens avec les experts médicaux et des recherches complémentaires, nous tirons le constat suivant : la demande d'antibiotiques est supportée par une durée de prescription trop longue et un conditionnement des antibiotiques supérieur à ce qui est prescrit.

D'après la figure 10, 58% des antibiotiques prescrits en ville sont prescrits pour des durées supérieures ou égales à 6 jours¹⁶.

L'intervention du laboratoire Sanofi a appuyé l'idée que la durée de prescription pourrait être réduite sans altérer l'efficacité du traitement. D'après eux, pour certains

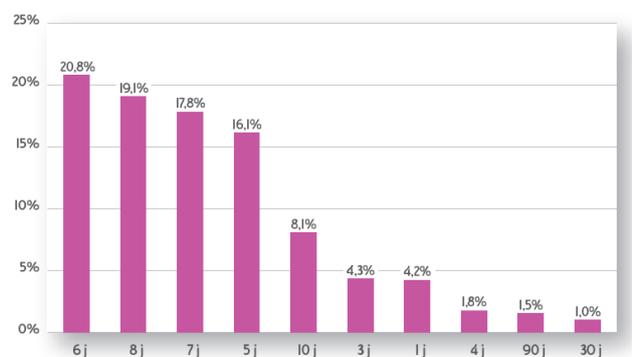


Figure 10: Répartition des prescriptions d'antibiotiques en 2013 selon leur durée

¹⁵ Voir [Rapport Burden](#)

¹⁶ Source : ANSM

antibiotiques, il a été prouvé qu'une durée de seulement 4 jours était suffisante au lieu de 6/7 jours prescrite actuellement. Par ailleurs, un article de La Revue de Médecine Interne, intitulé *Short-course antibiotic regimens : Up-to-date*¹⁷ révèle des études réalisées qui ont confirmé cette hypothèse.

Voici les résultats des analyses de cet article.

| Auteurs | Li et al. 2007 | El Moussaoui et al. 2003 | Chastre et al. 2003 | Étude MASCOT 2002 | Agarwal et al. 2004 |
|------------------------------|--|--|---|--|--|
| Méthodologie | Méta-analyse de 15 études | Essai randomisé multicentrique de non-infériorité, double insu | | | |
| Population étudiée | 2796 adultes | 121 adultes | 401 adultes | 2000 enfants (2 à 59 moi) | 3283 enfants |
| Pathologie/Indication | PAC | PAC | PAVM | PAC non sévères | PAC non sévères |
| Traitement | Monothérapie fluoroquinolone ou bêta-lactamine | Amoxicilline 3 jours vs 8 jours | 8 jours vs 15 jours | Amoxicilline 3 jours vs 5 jours | Amoxicilline 3 jours vs 5 jours |
| Résultats | Pas de différence significative | Non-infériorité démontrée : 93 % dans les 2 groupes | Non-infériorité démontrée : Survie : 18,8 % vs 17,2 % | Non-infériorité démontrée : 21 % vs 20 % | Non-infériorité démontrée : 89,5 % vs 89,9 % |

Figure 11: Analyse issues de l'article *Short-course antibiotic regimens : Up-to-date*

Note : PAC: pneumonie acquise en communauté ; PAVM: pneumonie acquise sous ventilation mécanique

Il y a donc bien une possibilité, du point de vue médical, de réduire la durée des prescriptions sans danger pour le patient. Mais si la durée du traitement est réduite, et que le prix de l'antibiotique reste constant, alors la valeur totale du marché se contracte, ce qui pose problème pour certains acteurs du marché, notamment les industriels et les pharmaciens, qui vont voir leurs revenus diminuer.

De plus, si la durée du traitement est réduite mais que le conditionnement des antibiotiques n'est pas modifié en adéquation, alors le problème d'automédication n'est pas réglé car le patient est toujours en mesure de stocker les surplus d'antibiotiques chez lui.

Ainsi, un antibiotique mieux prescrit (durée de traitement plus courte) et moins gâché (conditionnement adapté à la durée du traitement) assure un service médical rendu supérieur ce qui justifierait une augmentation du prix de l'antibiotique (nous verrons plus en détails le processus de fixation des prix des médicaments en partie 3.A).

La surconsommation d'antibiotiques est liée à de nombreux facteurs. Elle doit être étudiée spécifiquement pour chacun des trois marchés précédents où des solutions adaptées pourront alors être testées. Mais, s'il est clair que la surconsommation a un impact sur la progression de l'antibiorésistance, la résolution de ce problème passe aussi par des approches technico-économiques supposant le maintien sur le marché d'antibiotiques peu demandés, la recherche de nouveaux antibiotiques ou encore la découverte de nouveaux traitements.

¹⁷ *Short-course antibiotic regimens : Up-to-date*¹⁷, écrit par A. Dinha, F. Bouchandb, J. Salomona, L. Bernardc ; publié en juillet 2016

3 Solutions techniques envisageables face au manque de renouvellement de l'arsenal antibiotique

A. FIXATION DES PRIX ET ANTIBIORESISTANCE

Le marché des antibiotiques est un marché régulé, dans lequel les prix sont fixés à l'aide de méthodes utilisant des indicateurs définis par des autorités administratives.

a. Processus de fixation du prix des médicaments

Le processus de fixation de prix commence avec une demande de la part de l'industriel à la Haute Autorité de Santé (HAS). Après examen de la demande la Commission de la Transparence de la HAS évalue deux indicateurs :

- Le Service médical rendu (SMR) qui évalue l'intérêt du traitement et estime s'il est pertinent qu'il soit remboursé par l'État. Son échelle d'évaluation comprend 4 niveaux : important, modéré, faible ou insuffisant
- L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) qui détermine si le médicament apporte un progrès par rapport aux traitements préexistants. Son échelle de notation comporte 5 niveaux : majeur, important, modéré, faible ou insuffisant

Sur la base de cette double évaluation, c'est le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) qui fixe le prix du médicament, en général en concertation avec le producteur.

b. Pas de prise en compte de l'antibiorésistance

Mais ce système ne prend pas en compte l'externalité négative qu'est l'antibiorésistance. Ainsi il n'y a pas de prise en compte de l'évolution future de l'efficacité du produit, ce qui, dans le cas des antibiotiques, revient à sous-estimer le SMR réel des traitements toujours sur le marché. La résistance bactérienne fait sortir du marché des médicaments devenus inefficaces et confère donc aux autres une importance croissante au fil du temps, sans pour autant que leur rémunération soit réévaluée, ouvrant la voie à des soucis d'approvisionnement voire ruptures de stocks si leur rentabilité n'est plus assurée pour le producteur. Ceci soulève la question du maintien sur le marché des antibiotiques, que nous aborderons dans un premier point. Par la suite, nous nous focaliserons donc à la problématique du maintien sur le marché de ces médicaments.

Cette mésestimation de l'utilité des produits conduit à une fixation basse du prix de ces derniers. Le prix des antibiotiques diminue depuis régulièrement dans un contexte de baisse de l'indice des prix publics des médicaments de l'ordre de 16% depuis 2010¹⁸. Le marché est jugé peu attractif par l'industrie pharmaceutique qui investit moins, voire plus, dans la recherche de nouveaux antibiotiques. Nous aborderons, en seconde partie, cette problématique de l'innovation et de la recherche dans le domaine des antibiotiques.

Enfin, le fait d'occulter les externalités négatives induites par l'antibiorésistance des critères de fixation de prix diminue l'attrait du marché de nouveaux traitements. Ces derniers font alors face à une grande incertitude quant aux prix qu'ils pourront négocier, ce qui, là encore, est contre-incitatif. Nous

¹⁸ Source : Insee

étudierons donc dans un dernier temps les problématiques spécifiques au développement de nouveaux traitements.

B. MAINTIEN AU MARCHÉ DES ANTIBIOTIQUES EXISTANTS

a. Mise en évidence du besoin d'intervention publique spécifique aux traitements antibiotiques

Le système administré de fixation du prix des médicaments en France rémunère faiblement les traitements antibiotiques. Évalués une première fois à l'occasion de leur entrée sur le marché, leur prix est généralement revu à la baisse lors de la réévaluation du service médical rendu à l'expiration du brevet. Si cette tendance s'accommode en général avec les exigences de rentabilité des producteurs, certains traitements, pourtant libres de tous brevets, sont absents du portefeuille des génériques.

L'absence de nouveaux traitements depuis une vingtaine d'années fait donc que l'arsenal antibiotique est majoritairement composé d'anciennes formules dont les brevets sont arrivés à expiration. Leur demande fluctuante entraîne des difficultés d'approvisionnement voire des ruptures de stock si le producteur ne trouve plus intérêt à le commercialiser et décide d'arrêter ses chaînes de production. Ce risque de retrait du marché doit être pris en compte par les autorités de santé pour ne pas appauvrir l'arsenal des antibiotiques disponibles.

b. Deux solutions à ce besoin d'intervention publique

L'exemple de l'Extencilline, produit par Sanofi-Aventis est intéressant. Seul antibiotique possédant une Autorisation de Mise sur le Marché pour le traitement de la syphilis, il a été retiré de la vente par son producteur, malgré l'existence d'un besoin. Le manque de rentabilité liée à sa commercialisation suggère donc une mauvaise rémunération du service médical rendu par le traitement. Un premier levier consisterait à simplement rehausser le prix unitaire de vente, par le biais d'une réévaluation de son SMR, intégrant les conséquences de l'antibiorésistance dans la rémunération du producteur, et partageant ainsi des coûts d'internalisation du problème jusqu'ici supportés uniquement par les industriels. Probablement adaptée lorsque les coûts de production ne sont plus couverts par les revenus de commercialisation, une décision de ce type suggère cependant d'éviter les éventuels effets d'aubaine associés à un régime trop généreux pour le fabricant.

A l'inverse, l'autorité publique peut s'immiscer dans le marché et jouer un rôle organisationnel, assurant ainsi l'approvisionnement adéquat du marché d'un côté et la rémunération adaptée du producteur. Si ce type d'action est inédit pour les antibiotiques, il a déjà été partiellement expérimenté en France : en 2010/11 l'épidémie de grippe H1N1 a conduit le gouvernement à commander un important nombre de vaccins afin de s'assurer en cas de demande exceptionnelle. Bien que de nombreuses erreurs aient été stigmatisées à l'époque, cette expérience montre qu'on peut concevoir un système dans lequel l'État signerait avec les producteurs un contrat d'assurance, garantissant la disponibilité des antibiotiques indispensables à l'arsenal médical, et rémunéré par un montant indépendant des quantités effectivement consommées.

c. La question du maintien de l'efficacité des traitements antibiotiques de dernier recours

L'apparition de la résistance bactérienne à un traitement induit pour celui-ci une durée de vie limitée. Du point de vue du producteur d'antibiotiques, cela implique d'adopter une stratégie de production et de commercialisation permettant de maximiser la rentabilité du produit, soit avec des volumes

annuels faibles mais une durée de vente longue, soit à l'inverse, une durée de vie courte compensée par des volumes importants.

L'exclusivité est le meilleur moyen d'inciter des acteurs privés à internaliser le problème pour faire converger les intérêts privés et publics : un monopoliste aura tendance à maximiser la durée d'efficacité du médicament et donc à contrôler les volumes de production et de distribution pour s'assurer que la résistance n'apparaisse pas. Cependant les brevets tombent assez vite. Ceux de la plupart des antibiotiques concernés par la résistance ayant expiré, les traitements sont génériquables : conséquence, chaque producteur sachant que la production de ses concurrents engendre de la résistance au même titre que la sienne, va vouloir tirer la rentabilité maximale de sa version avant que la consommation totale ne rende toutes les versions (y compris la sienne) inefficaces contre des bactéries devenues résistantes.

d. Les défis des mécanismes de delinkage

L'autorité publique peut jouer un rôle dans cette régulation, et structurer le marché des antibiotiques de dernier recours par des commandes publiques. L'Etat a intérêt à passer plusieurs contrats pour un même produit afin ne pas se trouver dans une situation où un seul producteur serait en mesure de fournir : ce dernier jouirait alors d'une situation monopolistique et d'un trop fort pouvoir de marché. La simultanéité des contrats est indispensable pour éviter le désinvestissement des concurrents, et le monopole du dernier acteur restant. L'Etat doit arbitrer entre les inefficacités et redondances du maintien de plusieurs fournisseurs et le risque de dépendance vis-à-vis d'un seul.

Les délais de fourniture doivent être spécifiés. Un délai trop long annule l'intérêt de cette organisation. Un délai trop court pousse les producteurs à produire, stocker et détruire le surstock de médicaments. Les produits de cette destruction peuvent se retrouver dans la nature et induire à leur tour une résistance bactérienne incontrôlée.

Ces mécanismes de délinkage qui visent à rémunérer le producteur indépendamment des volumes de consommation sont nécessaires pour préserver l'efficacité des traitements existants, mais doivent être adaptés pour éviter les excès. Face à des prix peu incitatifs, il faut néanmoins maintenir les capacités de production existantes et favoriser l'investissement dans de nouvelles unités de recherche, de développement et de production, impliquant dans la lutte contre la résistance bactérienne des industriels qui n'y trouvent pas spontanément intérêt.

C. INNOVER ET TROUVER DE NOUVEAUX ANTIBIOTIQUES

Si maintenir les capacités de production des antibiotiques existantes est un problème, l'absence de découvertes de nouvelles familles d'antibiotiques depuis les années 80 – c'est-à-dire d'antibiotiques avec de nouveaux mécanismes d'action – pourrait conduire à des impasses thérapeutiques où notre arsenal perdrait beaucoup de son utilité¹⁹.

1. Pourquoi n'a-t-on pas de nouveaux antibiotiques sur le marché ?

a. Un marché peu attractif

¹⁹ *Consommation d'antibiotiques et résistances aux antibiotiques en France : Nécessité d'une mobilisation déterminée et durable*, Rapport de Novembre 2016, collaboration entre l'ANSES, l'ANSM et Santé Publique France

L'absence de découverte de nouveaux antibiotiques résulte d'un manque d'investissement dans la recherche de la part des industries pharmaceutiques. Le marché des antibiotiques est en effet jugé peu attractif, surtout en comparaison d'autres secteurs comme la cancérologie, la musculo-génétique ou les maladies orphelines²⁰.

Un mécanisme économique pervers

Les prix des antibiotiques sont très bas pour un volume de vente limité, ce qui dissuade les entreprises d'investir dans la recherche de nouvelles molécules. A quoi s'ajoute la durée de vie limitée d'un produit dont la consommation réduit progressivement l'efficacité, et la péremption du brevet ouvrant le marché aux concurrents génériques et entraînant des implications sur le niveau de résistance. Le tout dans un contexte où les politiques publiques encouragent la baisse de la consommation. Malgré la prise de conscience des effets pervers de ces mécanismes, les incitations publiques sont encore limitées, ce qui explique le peu d'investissement dans ce secteur.

b. Cela conduit à une VAN négative

Un prix faible associé à une demande décroissante offre aux firmes pharmaceutiques des revenus futurs limités. Pour illustrer ce phénomène, considérons le taux de retour sur investissement ou la Valeur Actuelle Nette (VAN) qui ramène les revenus futurs actualisés aux dépenses initiales.

Depuis quelques années, en moyenne en Europe, la VAN de la création d'un antibiotique est négative. Comme le montre le schéma ci-contre²¹, les premiers retours sur investissement n'arrivent que 13 ans après le début du processus. Bien que l'aire au-dessus de la courbe soit supérieure à celle qui se trouve en dessous, l'actualisation des coûts et revenus à un taux d'escompte raisonnable donne une VAN négative.

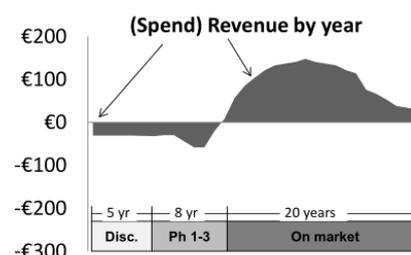


Figure 12: Valeur Actuelle Nette de la création d'un antibiotique

Les prix de marché sont trop bas, et les incitations financières pour investir sont insuffisantes pour que la recherche avance de façon significative.

c. D'autres secteurs sont donc privilégiés

En conséquence, les entreprises pharmaceutiques détournent leurs investissements des antibiotiques pour les orienter sur des marchés plus rentables. Une étude publiée en 2004 dans London School of Economics and Political Science²² affirmait que seulement 1.6% des nouvelles molécules développées par les 15 plus grandes compagnies pharmaceutiques étaient des antibiotiques.

2. Des nouvelles initiatives pour encourager le développement de nouveaux antibiotiques.

De nouvelles incitations sont nécessaires pour encourager le développement de nouveaux antibiotiques. Nous nous intéressons ici aux solutions de delinkage qui découplent le lien entre volume vendu et profit réalisé.

Le développement d'un antibiotique étant très coûteux, il faut des incitations tout le long du cycle de vie du produit. De plus, l'antibiorésistance est un sujet mondial, il faut donc prendre des initiatives à

²⁰ Voir Annexe 14 : Rencontre avec Pfizer et la LEEM

²¹ John H. Rex, MD, On Behalf Of EPPIA And Its Industry Partners, Meeting EMA Nov 8, 2013

²² *Targeting Innovation In Antibiotic Drug Discovery And Development*, De Matthew J Renwick, Victoria Simpkin Et Elias Mossialos

l'échelle internationale car des incitations à l'échelle d'un seul pays peuvent créer du parasitisme (comme pour la lutte contre le réchauffement climatique). Le marché des antibiotiques étant concentré dans les pays membres du G20, ces pays doivent développer collectivement des incitations²³.

a. Élasticité de l'innovation par rapport à la taille du marché visé

Intéressons-nous d'abord à l'élasticité de l'innovation relativement à la taille du marché des médicaments. Dans une publication d'Acemoglu et Linn²⁴, les auteurs tentent d'évaluer la hausse de l'innovation en fonction de l'augmentation de la taille du marché. Leurs calculs basés sur des données américaines, évaluent à 4 l'élasticité de l'innovation : une augmentation de 1% de la taille du marché entraînerait une augmentation de 4% du nombre de médicaments non génériques sur le marché. Une publication de Dubois, Mouzony, Scott-Morton et Seabright²⁵ donne une élasticité moins optimiste (mais plus proche de ce que l'on observe au XXI^{ème} siècle) de l'ordre de 0,25²⁵. Cette élasticité se traduit, en moyenne, par une augmentation de 1,8 milliards de dollars des revenus réalisés pendant l'exploitation d'un médicament pour soutenir le développement d'une nouvelle entité chimique. En 2015, la taille du marché des antibiotiques est d'environ 38 milliards de dollars²⁶ (à titre de comparaison, la taille du marché oncologique est estimée à 79 milliards de dollars, celle des vaccins à 16 milliards de dollars). Une prime d'un milliard de dollars lors de l'entrée sur le marché d'un nouvel antibiotique, comme préconisée dans le rapport O'Neill²⁷, induirait donc une hausse de 2,6% de la taille du marché des antibiotiques. Selon les papiers cités, cette prime entraînerait une augmentation de 0,65% à 10,4% du nombre d'antibiotiques sur le marché. On réalise que, selon le modèle choisi, cette incitation est plus ou moins attractive.

b. Comment limiter les distorsions de marchés liées aux incitations hors marché ?

Le mécanisme de delinkage peut donc être très incitatif. Néanmoins, il peut induire des distorsions. En effet, les incitations hors marché – telles celles concernant les maladies orphelines – suscitent des effets d'aubaine : les producteurs cherchent à y nicher le plus d'investissements possible. Outtersson et Rex²⁸ préconisent d'échelonner la prime attribuée lors de l'entrée sur le marché afin de limiter les incitations perverses et l'effet d'aubaine : accorder une base commune pour tous les nouveaux antibiotiques et des bonus si différents critères tels que la nouveauté du mécanisme d'action ou la priorité des agents pathogènes ciblés sont remplis. Ils recommandent également d'interdire aux industriels de faire la promotion de leurs nouveaux antibiotiques, et de fixer un prix bas aux antibiotiques, ce qui est possible avec la fixation des prix actuels, pour ne pas les inciter à vendre beaucoup de volume et ainsi profiter d'une éventuelle aubaine créée.

c. Incitation en fonction de l'état de la recherche

²³ *Antibiotic Reimbursement In A Model Delinked From Sales: A Benchmark-Based Worldwide Approach*, John Rex, Kevin Outtersson, Avril 2016

²⁴ *Market Size In Innovation: Theory And Evidence From The Pharmaceutical Industry*, Daron Acemoglu and Joshua LINN, *The Quarterly Journal of Economics*, August 2004

²⁵ *Market Size and Pharmaceutical Innovation*, Pierre Dubois, Olivier De Mouzony, Fiona Scott-Morton, Paul Seabright, Octobre 2011

²⁶ *Top 20 Global Therapy Areas 2015*, Ims Health MIDAS®, Décembre 2015

²⁷ *The Review On Antimicrobial Resistance*, chaired by Jim O'NEILL, may 2016

²⁸ *Antibiotic Reimbursement In A Model Delinked From Sales: A Benchmark-Based Worldwide Approach*, John Rex, Kevin Outtersson, Avril 2016

Considérons maintenant un exemple d'incitation pull avec l'Advance Market Commitment utilisé pour le développement du vaccin contre le pneumocoque dans les pays en développement. Dans cet engagement, 5 Etats (Italie, Royaume-Uni, Canada, Russie, Norvège) et la fondation Bill & Melinda Gates²⁹ se sont engagés, en rassemblant 1,5 milliards de dollars, à garantir le prix du vaccin une fois que ce-dernier serait développé. En juin 2009, le projet a officiellement été lancé. En mars 2010, GSK et Pfizer se sont engagés à fournir des vaccins aux pays en développement. En décembre 2010, 18 mois après le début officiel du programme, un vaccin était introduit au Nicaragua. Cet exemple témoigne de l'efficacité d'un Advance Market Commitment. Néanmoins, le contexte du vaccin contre le pneumocoque est très particulier. En effet, le marché mondial des vaccins contre le pneumocoque est évalué à 4 milliards de dollars³⁰. Une prime de 1,8 milliard de dollars représente donc une très grande augmentation de la taille du marché. Ensuite, pour ce vaccin, des travaux étaient déjà dans les pipelines, comme en témoigne la rapidité de la réaction des groupes GSK et Pfizer. Pour les antibiotiques, la situation est différente puisque les laboratoires pharmaceutiques ont réduit leurs dépenses en R&D (à titre d'exemple, seulement 100 des 1600 chercheurs de Sanofi travaillent sur les antibiotiques), et ce depuis longtemps. Il y a donc peu de projets d'antibiotiques en réserve. Pour réamorcer la recherche sur les antibiotiques, une commande publique pourrait être lancée, semblablement à ce qui est fait dans le domaine de l'armement, afin de limiter les risques d'investissement pour les groupes pharmaceutiques (diminuer le taux d'actualisation dans le calcul de la VAN).

D. INCITER LA RECHERCHE DE SOLUTIONS ALTERNATIVES

Face au défi de l'antibiorésistance, un champ d'innovation s'est ouvert, investi par une galaxie d'acteurs de taille modeste. Deux grands champs de recherche se dessinent : le développement de mécanismes support (molécules, technologie, processus) appelés « dispositifs médicaux », utilisés en complément d'antibiotiques pour en réduire les effets négatifs (cas de DaVolterra) ; et la conception de thérapies nouvelles destinées à se substituer aux antibiotiques, comme les phages développés par Pherecydes Pharma. Les mécanismes support ont pour objet d'encadrer l'action d'un antibiotique et pour fonction la mitigation et/ou la limitation de l'antibiorésistance. Les nouvelles thérapies visent à substituer l'antibiotique et pour but l'élimination partielle ou totale de l'antibiorésistance.

Pourtant, ces deux champs de recherche ne font pas le poids face au pouvoir de marché des antibiotiques car aucune contrainte ou incitation économique n'existe pour optimiser la consommation de ces derniers. Les dispositifs médicaux et les substituts se heurtent donc aux mêmes barrières à l'entrée que les antibiotiques (démarches protocolaires de longue durée, essais cliniques et autorisations administratives) sans pour autant que leur utilité soit valorisée (limitation ou diminution de l'antibiorésistance).

Afin de valoriser cette utilité, il conviendrait dans les deux cas de prendre en compte l'économie de résistance qu'ils permettent de réaliser dans l'évaluation du service médical rendu (SMR). Par ailleurs, deux mécanismes économiques pourraient être mis en place :

- Pour les dispositifs médicaux : définir de nouvelles normes sanitaires destinées à stimuler leur développement, par l'instauration d'un suivi et d'une évaluation d'un certain nombre

²⁹ Site internet www.gavi.org

³⁰ *Sanofi Pasteur S'allie À Sk Chemicals Co. En Corée Du Sud Pour Un Vaccin Conjugué Contre Le Pneumocoque*, 19 mars 2014

d'indicateurs (rejet d'antibiotiques dans l'environnement, durée d'exposition du microbiote aux antibiotiques, transmission de souches bactériennes résistantes à l'hôpital, chronicité d'infections bactériennes, etc.). Il s'agit d'améliorer la qualité de l'ensemble des processus existants et de leurs conséquences. Par exemple, les produits de DaVolterra permettraient d'atteindre les niveaux exigés par une telle norme : utilisé en association avec un traitement antibiotique, le DAV132 permet de réduire les dommages causés sur le microbiote intestinal par les antibiotiques, diminuant de fait les risques de génération de résistance, sorte de « pot catalytique » (de même que la technologie automobile associée permet de réduire l'émission de particules).

- Pour les substituts : établir une « prime à l'achat » analogue aux primes d'émission existant dans le secteur automobile pour favoriser le développement de produits moins polluants. Il s'agit de stimuler le développement et l'utilisation de produits alternatifs. Par exemple, les produits de Pherecydes Pharma bénéficieraient d'une telle prime : le recours aux phages est une méthode nouvelle, substitut aux antibiotiques, par définition peu ou moins fortement générative de résistance (phénomène dynamique traité par un autre phénomène dynamique).

4 CONCLUSION

Face au problème complexe qu'est l'antibiorésistance nous avons choisi une analyse économique du sujet. De nombreuses questions se sont alors posées et nous avons décidé de nous concentrer d'une part sur les problématiques liées à la surconsommation, puis sur les difficultés rencontrées lors du développement de solutions techniques.

Afin de traiter de la surconsommation sur le marché français, nous avons divisé notre analyse selon les trois sous marchés de consommation. Dans le milieu hospitalier, l'analyse des indicateurs monitorant l'antibiorésistance a permis de mettre en avant les différents comportements des hôpitaux face à cette évaluation. Certains choisissent de se focaliser sur des mesures de limitation de la consommation d'antibiotiques en amont, alors que d'autres se focalisent sur le traitement en aval des souches multi résistantes. Par la suite, nous avons analysé le marché ambulatoire en tant que marché d'assurance, où le médecin est l'assureur face au risque de maladie que perçoit le patient. Cette étude a montré l'impact de la sous-information des acteurs concernant l'antibiorésistance, et ce malgré les différentes campagnes d'information. Enfin, l'examen des données sur les tailles et durées de prescription a conduit à la conclusion que l'automédication pourrait être limitée en mettant en place une prescription et un conditionnement plus adaptés et cohérents, à l'aide notamment d'une augmentation du prix des antibiotiques (réévaluation de l'ASMR).

Dans un second temps, il nous est apparu lors de nos entretiens que la recherche de solutions techniques visant à combattre l'antibiorésistance était rendue difficile par la structure même du marché régulé des médicaments, et notamment à travers les mécanismes administratifs de fixation des prix : ceux-ci limitent l'attrait pour le marché des antibiotiques du point de vue des industriels.

Par ailleurs, la lutte contre l'antibiorésistance crée un plafonnement de la demande (limitation de la consommation). Celui-ci conduit, dans le cas des antibiotiques déjà présents sur le marché, à un défaut d'offre lié à la difficulté de maintenir certains antibiotiques sur le marché pour des raisons économiques. Une double solution visant à régler le défaut de demande à l'aide par exemple de delinkage, et le défaut d'offre avec une réévaluation de l'ASMR, semble donc opportune.

Au-delà des antibiotiques existants, ce sont aussi les futurs antibiotiques qui pâtissent du manque d'incitations. Le retour sur investissement de la recherche dans ce domaine est bien moins attractif que pour d'autres marchés. De nombreuses mesures peuvent alors être envisagées ; incluant à la fois des initiatives de type « Push » pour diminuer le montant d'investissement nécessaire en amont, ainsi que des outils de soutien de marché – initiatives de type « Pull » (dont le delinkage).

Par ailleurs, le développement de l'antibiorésistance a créé un nouveau champ d'innovation à travers le marché des substituts et des mécanismes de support des antibiotiques. Toutefois, malgré la nécessité de développement de ce secteur, celui-ci souffre du manque d'incitations. Une réévaluation du SMR tenant compte de l'antibiorésistance, ainsi que la définition de normes et de primes (type prime lors de l'achat d'un véhicule propre) seraient des incitations fortes pour le développement de ces marchés.

5 ANNEXES

1. Indicateurs principaux du programme de lutte contre l'antibiorésistance TATFAR

Source : www.cdc.gov, Summary the modified Delphi process for common structure and process indicators for hospital antimicrobial stewardship programs

Final Set of Core and Supplemental Indicators for Hospital Antimicrobial Stewardship Programs

| CORE INDICATORS for hospital antimicrobial stewardship programs | | |
|--|-----|--|
| Infrastructure | C1 | Does your facility have a formal antimicrobial stewardship program accountable for ensuring appropriate antimicrobial use? |
| | C2 | Does your facility have a formal organizational structure responsible for antimicrobial stewardship (e.g., a multidisciplinary committee focused on appropriate antimicrobial use, pharmacy committee, patient safety committee or other relevant structure)? |
| | C3 | Is an antimicrobial stewardship team available at your facility (e.g., greater than one staff member supporting clinical decisions to ensure appropriate antimicrobial use)? |
| | C4 | Is there a physician identified as a leader for antimicrobial stewardship activities at your facility? |
| | C5 | Is there a pharmacist responsible for ensuring appropriate antimicrobial use at your facility? |
| | C6 | Does your facility provide any salary support for dedicated time for antimicrobial stewardship activities (e.g., percentage of full-time equivalent (FTE) for ensuring appropriate antimicrobial use)? |
| | C7 | Does your facility have the IT capability to support the needs of the antimicrobial stewardship activities? |
| Policy and Practice | C8 | Does your facility have facility-specific treatment recommendations based on local antimicrobial susceptibility to assist with antimicrobial selection for common clinical conditions? |
| | C9 | Does your facility have a written policy that requires prescribers to document an indication in the medical record or during order entry for all antimicrobial prescriptions? |
| | C10 | Is it routine practice for specified antimicrobial agents to be approved by a physician or pharmacist in your facility (e.g., pre-authorization)? |
| | C11 | Is there a formal procedure for a physician, pharmacist, or other staff member to review the appropriateness of an antimicrobial at or after 48 hours from the initial order (post-prescription review)? |
| Monitoring and Feedback | C12 | Has your facility produced a cumulative antimicrobial susceptibility report in the past year? |
| | C13 | Does your facility monitor if the indication is captured in the medical record for all antimicrobial prescriptions? |
| | C14 | Does your facility audit or review surgical antimicrobial prophylaxis choice and duration? |
| | C15 | Are results of antimicrobial audits or reviews communicated directly with prescribers? |
| | C16 | Does your facility monitor antimicrobial use by grams [Defined Daily Dose (DDD)] or counts [Days of Therapy (DOT)] of antimicrobial(s) by patients per days? |
| | C17 | Has an annual report focused on antimicrobial stewardship (summary antimicrobial use and/or practices improvement initiatives) been produced for your facility in the past year? |

C = Core Indicator

| SUPPLEMENTAL INDICATORS for hospital antimicrobial stewardship programs | | |
|--|-------------|--|
| Infrastructure | NA | S1. Does your facility have a named senior executive officer with accountability for antimicrobial leadership? |
| | C3 | Is an antimicrobial stewardship team available at your facility (e.g., greater than one staff member supporting clinical decisions to ensure appropriate antimicrobial use)? S2. If YES, Is an infection preventionist or hospital epidemiologist involved in stewardship activities? S3. If YES, Is a microbiologist (laboratory staff) involved in stewardship activities? S4. Is clinical infectious disease (ID) consultation available at your facility? |
| | C4 | Is there a physician identified as a leader for antimicrobial stewardship activities at your facility? S5. If YES, are stewardship duties included in the job description and/or annual review? S6. If YES, has this physician had specialized training in infectious diseases, clinical microbiology and/or antimicrobial stewardship? |
| | C5 | Is there a pharmacist responsible for ensuring antimicrobial use at your facility? S7. If YES, has this pharmacist had specialized training in infectious disease management or stewardship? |
| Policy and Practice | C9 | Does your facility have facility-specific treatment recommendations based on local antimicrobial susceptibility to assist with antimicrobial selection for common clinical conditions: S8. If YES, for surgical prophylaxis ? S9. If YES, for community-acquired pneumonia ? S10. If YES, for urinary tract infection ? S11. If YES to any of the clinical conditions above, are these treatment recommendations easily accessible to prescribers on all wards (printed 'pocket guide' or electronic summaries at workstations)? |
| | C11, C12 | Are any of the following actions implemented in your facility to improve antimicrobial prescribing? S12. Standardized criteria for changing from intravenous to oral antimicrobial therapy in appropriate situations? S13. Dose optimization (pharmacokinetics/pharmacodynamics) to optimize the treatment of organisms with reduced susceptibility? S14. Discontinuation of specified antimicrobial prescriptions after a pre-defined duration ? |
| | NA | S15. Does your facility measure the percentage of antimicrobial prescriptions that are consistent with the local treatment recommendations for either UTI or CAP? |
| Monitoring | C15 | Does your facility audit or review surgical antimicrobial prophylaxis choice and duration? S16. If YES, are antimicrobial prescriptions for surgical prophylaxis compliant with facility-specific guidelines in >80% of sampled cases in your facility? |

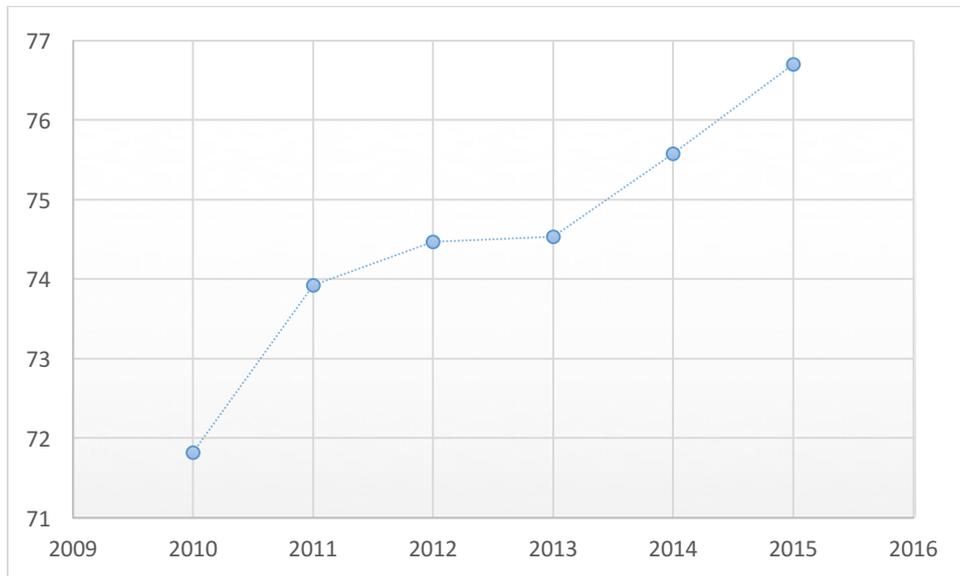
C = Core Indicator

S = Supplemental Indicator

NA = Not applicable to a specific Core Indicator

2. Evolution du budget des hôpitaux publiques

Source : <http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche22-4.pdf>



| Année | Budget (Md €), actualisé avec l'inflation | CAGR Budget |
|-------|---|-------------|
| 2015 | 76,7 | 1,3% |
| 2014 | 75,58 | |
| 2013 | 74,53 | |
| 2012 | 74,47 | |
| 2011 | 73,92 | |
| 2010 | 71,82 | |

Figure 13: Evolution du budget des hôpitaux publiques français

3. Bactéries et Humains : de la cohabitation à l'infection avec Céline Feger

Céline FEGER – Médecin, a travaillé dans l'industrie pour développer des antibiotiques (pendant 10 ans), puis oncologie chez Sanofi, puis développement de dispositif médicaux à Grenoble, maintenant accompagnement de start-up développant des médicaments chez EMIBiotech

Résistance aux antibiotiques – Signifie résistance des bactéries aux antibiotiques

Identification des bactéries – Identification par sa taille 0.5 à 5 micro, sa forme, sa physiologie (i.e. aérobie ou anaérobie), capacité à sporuler i.e. protéger leur matériel génétique dans un spore très résistant), composition

Définition d'une bactérie

- Être unicellulaire à structure simple entouré d'une membrane, pas de noyau,
- Développement rapide (certaines bactéries cycle de 20min), reproduction par scissiparité (division cellulaire pour avoir deux cellules filles), conjugaison (échanges de plasmides : à l'aide d'un pilus, échange de gènes par exemple les gènes de résistance) notamment lorsqu'il y a une pression de l'environnement

Anatomie d'une bactérie – Pas de noyaux (tout est en vrac), molécule d'ADN circulaire, ribosomes traduisant l'ADN en protéines, plasmide (fragment d'ADN sous forme circulaire), parfois flagelle (pour se déplacer)

Archaeobacteria – Bactérie « de l'extrême », composition particulière, peuvent vivre dans des milieux extrêmes (haute température, forte pression, marécage, intestins de certains animaux)

Eubacteria – Bactéries des milieux plus « normaux », 10^{14} bactéries en moyenne chez l'être humain, certaines profitent de nous (bactéries saprophytes), certaines pathogènes et certaines opportunistes (i.e. deviennent pathogènes en cas d'immunodépression par exemple).

Les bactéries chez l'homme – La plupart des bactéries dans le tube digestif mais aussi dans toutes les surfaces exposées à l'environnement. Chaque être humain a un profil microbiotique (nuance de bactéries chez chacun), diffère en fonction hygiène/alimentation/environnement. Le microbiote évolue jusqu'à l'âge adulte puis stable. Le microbiote a un rôle positif : mieux digérer, synthèse de vitamines, de glucides (notamment les glucides lents de façon générale sont d'abord digérés par les bactéries), dans le système immunitaire (flore de barrière : protection contre l'invasion de bactéries pathogènes potentielles), implication dans les pathologies auto-immunes

Microbiote intestinal – Situé au début de l'intestin grêle, avec essentiellement des bactéries anaérobies (qui ne supportent pas l'oxygène), rôle de barrière et de prédigestion, 100 milliards de bactéries par gramme de contenu colique.

Autres microbiotes – Ont souvent un rôle de flore de barrière : buccale (aide à la digestion, production d'un biofilm sur les dents responsables de la plaque dentaire et du tartre), vaginale (rôle de flore de barrière importante), séminale (facilite la mobilité des spermatozoïdes, et flore de barrière), cutanée (responsable de notre odeur, et barrière).

Utilisations positives des bactéries – Digestion, traitement des effluents de raffineries de pétrole, préparation laitière, industrie chimique et pharmaceutique, dans le textile pour fixer la teinture, maroquinerie pour faciliter le tannage, fermentation par des bactéries

Dérèglements de la cohabitation et infection – Conflit entre une bactérie qui cherche à s'implanter et notre système immunitaire. Existence aussi de bactéries dites toxiques qui ne sont pas dans notre corps :

ex le tétanos qui se met sur une plaie et crache une toxine qui crée des paralysies notamment respiratoires. Certaines bactéries appartiennent à notre système mais peuvent profiter d'une fatigue de notre système ou d'un changement pour devenir infectieuse : echirechacolie. D'autres sont invariablement pathogènes et peuvent être très dangereuses même avec un système immunitaire résistant : on a donc besoin d'outils pour combattre ces infections bactériennes

Définitions

- Pathogénicité : mécanismes permettant à la bactérie de provoquer une infection (ex : staphylocoque est doué pour creuser le tissu)
- Virulence : notion quantitative, # d'outils dont ils disposent pour provoquer une invasion
- Bactéries opportunistes : bactéries pouvant devenir pathogènes lorsque notre système immunitaire est perturbé (ex : femme enceinte car tolérance du système immunitaire pour ne pas rejeter le fœtus, lors d'un cancer le système immunitaire s'habitue aux cellules cancéreuses et il faut le réhabituer à lutter contre ces cellules)
- Portage : on peut porter des bactéries sans développer une infection, not des bactéries résistantes (ex : après un voyage en Inde, on est presque sûr d'avoir récupéré des bactéries multi-résistantes)

De la pénétration à l'infection – Les bactéries sont présentes sur nos interfaces avec l'environnement, elles peuvent pénétrer (brèches), ou se multiplier en se collant à un paroi (ex dans l'orifice urétrale, des bactéries vont remonter jusqu'à la vessie et créer une infection urinaire). Jusqu'à l'infection du sang (septicémie) pour continuer le processus d'invasion dans les organes d'échanges (ex : foie avec hépatites B ou des abcès, poumons avec pneumocoque, infection cérébrale not méningite).

Le système immunitaire est une foule d'interactions : réponses non spécifiques (phagocytes, monocytes et macrophages), cellules spécifiques : lymphocytes B (production d'anticorps contre les bactéries) et T (tuent les cellules infectées) couplés avec un système mémoire (principe du vaccins)

Dynamique d'une infection – Colonisation de la porte d'entrée, adhésion avec un biofilm protecteur et sécrétion de toxines bactériennes (toxi infection pour le tétanos), puis dissémination (par voies sanguines : si passage seulement bactériémie, sinon septicémie) ; autre exemple : implantation sur du matériel étranger comme les prothèses

Dissémination par voies sanguines – Bactériémie, septicémie. Pour lutter contre ces infections, il ne faut pas « casser » les bactéries trop rapidement pour ne pas risquer un trop grand relargage de toxines dans notre sang. On risque un choc septique avec une baisse de la pression

Prévention des infections – Il faut préserver la flore de barrière mais avec de l'hygiène, prévention avec les vaccins, le contrôle de l'environnement (circuit d'eaux usées, processus industriels de fabrication contrôlés).

Traitement des infections – Nettoyage des plaies, retirer les abcès/intervention chirurgicale, phagothérapie, traitement antiseptique et les antibiotiques (substances naturelles ou synthétique, par exemple certaines bactéries créent des substances antibiotiques et y sont donc résistante). Plusieurs types d'antibiotiques : bactéricides (tuent) ou bactériostatiques (inhibant la croissance) donc nécessite système immunitaire

Histoire des antibiotiques – Flemming en 1928 travaillait sur des staphylocoques, après son retour de vacances, il retrouve ses boites de pétrie avec une certaine inhibition de la croissance bactérienne. Il purifie ce qu'il appelle la pénicilline. Sous forme stable et purifiée en 1941, production en masse dès 1943. Successions de découvertes rapides par la suite : streptomycine (1943), bacitracine (45), semi-

synthétique dès 1965, antibiotique totalement synthétique en 2000. A ce moment l'industrie pharmaceutique a estimé que suffisamment d'antibiotiques sur le marché, faible retour sur investissement et fort investissement => pas intéressant

Antibiotique pour traiter une infection – Problème de tolérance, choix de l'antibiotique : en fonction de la cible, de la capacité de l'antibiotique à atteindre la cible, possibilité d'administrer l'antibiotique au patient infecté (voie d'administration, pas de sur traitement – on peut commencer par un spectre large, puis le réduire au bout de 48h quand on sait, on se focalise sur la bactérie concernée, pas de contre-indication, disponibilité, observance du patient – en fonction de la capacité du patient de suivre son traitement, coût)

Antibiogramme pour mesure l'activité des antibiotiques – Boite de pétri avec un disque antibiotique au milieu sur une culture bactérienne, on calcule ainsi la concentration minimale anti biométrique (CMI), on choisit les antibiotiques en cherchant à avoir une concentration locale > CMI. Les bactéries s'organisent parfois et se protègent d'un biofilm difficile à pénétrer pour les cellules de notre système immunitaires – présent par exemple sur les cathéters, très problématique lorsqu'on installe un cathéter central (ex : réanimation)

Lutte ciblée et antibiorésistance – Certaines bactéries produisent des antibiotiques et donc y sont résistantes, elles peuvent partager leur gène de résistance grâce au processus de conjugaison, elles restent dans notre système suite à l'élimination des autres bactéries à cause des antibiotiques, elles peuvent également muter (enzymes pour dégrader l'antibiotique, changement de récepteurs pour ne pas se faire reconnaître) puis transfert du fragment d'ADN résistant via un plasmide (transmission horizontale). Le problème de l'antibiorésistance réside dans le fait que lorsqu'on prend un antibiotique, noter flore bactérienne s'adapte puis transmet cette résistance à d'autres bactéries, même extérieure à nous -> la résistance se propage donc.

Problème de la durée de survie des antibiotiques – Lorsque la prise d'antibiotique est régulée (ex pays nordiques), résistance peu présente. A contrario en Chine ou en Inde, la prise d'antibiotique est moins régulée ce qui conduit à une forte antibiorésistance. Pour améliorer l'efficacité, on associe souvent deux antibiotiques car les bactéries ont plus de mal à lutter.

4. Antibiorésistance : épidémiologie et conséquences avec le Professeur Jean Carlet

Professeur Jean Carlet – Président de l’alliance contre le développement des bactéries multi-résistances et président du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques en 2015

50% de la population française pense que les antibiotiques marchent sur les virus = un des problèmes majeurs pour baisser la consommation des antibiotiques.

Phénomène très ancien – Les antibiotiques sont présents dans l’environnement. Un équilibre complexe s’est créé entre les bactéries, les phages et les gènes de résistance. Cet équilibre fragile n’a pas résisté à la mise en circulation à grande échelle des antibiotiques. Les souches résistantes à la pénicilline sont apparues quelques années après la commercialisation de la pénicilline. Cette résistance a augmenté au cours des années avec une accélération au début des années 2000, qui a marqué le début de la sensibilité et de l’inquiétude. Tout s’est accéléré en particulier parce que des bactéries jusqu’à présent non touchées par une certaine classe d’antibiotique (les antibiotiques « leaders » tels que la céphalosporine) se sont mises à être résistantes à ces antibiotiques. Il a fallu pour les traiter utiliser des antibiotiques réservés aux infections très résistantes.

Pas de nouveaux antibiotiques depuis des années – les firmes se sont arrêtées de produire des antibiotiques car les taux de rentabilité interne sont trop faibles puisque le traitement, en plus d’être peu onéreux pour les consommateurs, se prend sur une durée courte. Par ailleurs, la consommation des antibiotiques a pour vocation de diminuer pour combattre cette antibiorésistance.

Enquête nationale de prévalence en 2012 – 1950 hôpitaux : 17% des malades étaient sous antibiotique ce jour-là, et 25% pour ceux de court séjours, 50% pour les malades en réanimation

France vs Europe – Si on compare le coût de l’antibiorésistance en France par rapport à la moyenne européenne ou par rapport aux 12 pays avec le PIB le plus élevé ou encore par rapport aux 4 pays les plus vertueux en matière d’antibiorésistance, on se rend compte qu’il est possible d’économiser beaucoup de ressources qui pourront permettre par la suite de pouvoir financer des actions de lutte contre l’antibiorésistance.

Différences entre pays – Il existe des différences très importantes en termes de résistance entre les pays : par exemple, dans les pays nordiques, la résistance est basse ainsi que la consommation. => Il faut donc envisager des actions personnalisées en fonction des pays.

- Il existe différences considérables entre pays mais aussi entre les unités de réanimation et les hôpitaux.
- Il y a une relation directe entre la résistance et la consommation (relation admise par tout le corps médical et de santé public). Le poids de la consommation dans la résistance est très important, mais l’hygiène intervient aussi beaucoup.
- Le problème principal des 15 dernières années est l’apparition de résistances chez les entérobactéries. Le microbiote se transmet d’un individu à l’autre, au sein de familles par exemple.

La surconsommation provient de la prescription d’antibiotiques pour :

- Le sur traitement des colonisations urinaires (différent des infections)
- Les infections respiratoires qui sont dans la grande majorité des cas virales
- Idem pour l’angine, bronchite, sinusites, otites : qui sont souvent virales.
 - o Pour les angines, il existe un test pour détecter s’il s’agit d’une angine virale ou bactériennes.

- Pour les bronchites, un test serait plus difficile car le poumon n'est pas facile à atteindre.

Surconsommation chez l'animal – utilisation d'antibiotiques comme facteur de croissance des animaux, car ceux-ci permettent d'augmenter le poids des animaux. Cette pratique est interdite en Europe depuis 2006, mais elle est encore largement utilisée aux US où les lobbys font pression.

Absence d'innovation – Un des problèmes majeurs est l'absence de nouveaux antibiotiques innovant du point de vue du mécanisme d'action. Les nouveaux antibiotiques qui sortent sont des nouvelles versions d'anciens antibiotiques. Il est nécessaire d'avoir des nouveaux mécanismes d'actions pour limiter l'apparition de résistance.

Action en France – 3 plans successifs depuis 2001. La célèbre campagne marketing des « antibiotiques, c'est pas automatique » a coûté 22m€. Le résultat a été que les gens vont moins chez le médecin au moindre symptôme depuis la campagne. Une nouvelle campagne est prévue en 2016.

Les actions recommandées par le groupe de travail sont les suivantes :

- Création d'un comité interministériel avec le 1^{er} ministre
- Plan national de recherche
- Statut particulier des antibiotiques
- Etre reconnue comme grande cause nationale définie par le 1^{er} ministre

Médecins de villes – Cible très importante au regard de cette surconsommation liée à une sur prescription (80% de la consommation d'antibiotiques). Cependant, difficile à joindre, à motiver car ils ne réalisent pas la pression de sélection globale et son influence sur la résistance. Le malade sous-estime l'effet de la surconsommation. Le patient pense minimiser son risque en prenant des antibiotiques et le docteur veut contenter son patient : c'est une imperfection de marché.

Actions recommandées

- Financier des équipes multidisciplinaires dans les établissements
- Cibler et suivre les gros prescripteurs
- Pas d'actions coercitives proposées telles que des permis de prescrire des antibiotiques

Association WAAAR – World Alliance Against Antibiotic Resistance, créée en 2011, 740 personnes, 55 pays, soutenus par 145 sociétés savantes. Très gros lobbying auprès des politiques il y a quelques années qui a permis la création de textes officiels sur ce thème, et la présence de référents dans tous les hôpitaux, news letters, publication d'un livre par an.

Rôle du référent – Donner des conseils au médecin lambda qui connaît très mal en sortie d'étude les antibiotiques, les mécanismes de résistance. Il guide la décision au départ, suit le traitement quand on reçoit les résultats microbiologiques et réévalue le traitement si besoin (désescalade). La plupart des référents sont peu formés à l'infectiologie. De plus, il n'y en a pas assez. Enfin, c'est une tâche qu'ils doivent faire en plus. Il faut donc améliorer ce système de référents.

Alternatives & autres solutions – Les alternatives aux antibiotiques sont des sujets qui intéressent les start-up (exemple, les phages). Le traitement à l'unité dans les pharmacies est testé en France (reconditionnement des médicaments par les médecins en pharmacie).

5. Évolution de la consommation d'antibiotiques en France depuis 2001 avec Laurence Watier de l'Institut Pasteur

Constat en 2001 en France – France : pays européen où on consomme le plus d'antibiotiques (70 millions de prescriptions pour 30 millions d'individus), où la résistance du pneumocoque à la classe des bêta-lactamines est la plus élevée (53%), des prescriptions antibiotiques sont inutiles (prescrites pour des infections virales)

Réaction en Novembre 2001 – Mise en place du plan national « *pour préserver l'efficacité des antibiotiques* ». Action principale : campagne menée par l'assurance maladie pour réduire le mésusage des antibiotiques en sensibilisant les médecins et le public. Causes du mésusage : prescription à tort, mauvaise posologie prescrite, antibiotiques qui ne sont pas consommés immédiatement après la prescription.

Dès 2002, débuts des travaux de recherche de Laurence Watier en collaboration avec la CNAMTS et le RSI afin d'évaluer l'efficacité de la campagne.

- Données utilisées : Données de l'assurance maladie en ville, pas de données hospitalières.
- Indicateur : Nombre hebdomadaire de prescriptions antibiotiques remboursées.
- Critique des données :
 - o Un remboursement n'implique pas nécessairement une consommation d'antibiotique.
 - o Biais de recrutement : CNAMTS et RSI, seulement 80% de la population française, ne prend en compte ni les étudiants ni les fonctionnaires.
 - o Biais temporel : décalage entre date de prescription et date de délivrance des antibiotiques
 - o Néanmoins, les biais sont stables au cours du temps

Résultats – Après 5 ans de campagne (2002-2007) :

- -26% de prescriptions d'antibiotiques dans la population générale (baisse significative de 10% dès 2003) et -30% chez les enfants de moins de 6 ans mais peu d'effets sur les personnes de plus de 60 ans (on observe même une augmentation des prescriptions pendant l'été)
- On observe toujours des pics de prescriptions et de mésusage durant les périodes épidémiques en hiver (les médecins généralistes disent qu'ils cherchent à éviter les risques de surinfection)
- Quinolones : retour rapide au niveau pré-campagne en hiver, augmentation en été ; Pénicillines : retour au niveau pré-campagne après 5 ans en hiver, augmentation en été
- Les médecins généralistes, cibles de la campagne, ont prescrit 81% des antibiotiques en ville de 2006 à 2011. Aucune variation n'a été observée.

Principales difficultés rencontrées durant ses travaux de recherche

- Mesurer la consommation : On n'a pas accès directement à la consommation. Données disponibles : données de ventes et de remboursements.
- Obtenir des données : Démarches administratives très longues pour obtenir des données (demande d'extraction Sniiram en avril 2013 et données de la période 2006-2015 extraites en juin 2016). Recommandations :
 - o Utiliser les données de la Sniiram pour l'étude de la France
 - o Utiliser les données de ventes pour les comparaisons inter-pays
- Définir une mesure de la consommation : Deux mesures principales au sein de l'UE : la boîte et la DDJ. La boîte n'est pas une mesure pertinente puisqu'il n'y a pas de normes communes pour le conditionnement des médicaments. Les boîtes semblent plus petites en France qu'en Belgique, pourquoi ?

6. Règles du remboursement des médicaments, cas des antibiotiques avec Catherine Rumeau-Pichon de la HAS

Processus d'entrée d'un médicament sur le marché

- Etude clinique (plusieurs phases de test)
- Autorisation de mise sur le marché (EMA/ASNM)
- Evaluation du service attendu ou rendu (HAS)
- Fixation des prix (CEPS)

Deux missions pour la HAS – Autorisation de mise sur le marché (qualité, efficacité, sécurité) et accès au remboursement (service médical rendu et progrès thérapeutique). Pour qu'un médicament soit remboursé en France, il faut qu'il soit inscrit sur une des listes (prise en charge à l'hôpital ou sécurité sociale). Le remboursement concerne les médicaments dès l'obtention de l'AMM.

Les prix sont régulés – Fondés sur l'estimation du progrès et de la population cible, le cas échéant avec un avis d'efficacité, définis par le comité économique des produits de santé (CEPS)

La Commission de la Transparence (CT) – Organisme dans la HAS, qui a pour mission de rendre un avis sur les demandes soumises par les industriels. Il n'y a pas de représentant de l'industrie pharmaceutique dans la commission de la transparence.

Trois critères pour déterminer le taux de remboursement

- Service médical rendu (SMR) : Le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt clinique pour être pris en charge par la sécu ? Le SMR revêt seulement un avis consultatif. Trois critères sont pris en compte
 - o Gravité de l'affection
 - o Efficacité
 - o Nombre de concurrents
- Avec 3 taux de remboursement sur la base du niveau de SMR :
- o Important : 65% de remboursement
 - o Modéré : 30%
 - o Faible : 15%
- Amélioration du service médical rendu (ASMR) : Le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux traitements disponibles ? Si oui, il est quantifié à l'aide de cinq classes de progrès
 - o Majeur : ASMR 1
 - o Important : ASMR 2
 - o Modéré : ASMR 3
 - o Mineur : ASMR 4
 - o Inexistant : ASMR 5

Le niveau d'ASMR influe directement sur le prix du médicament

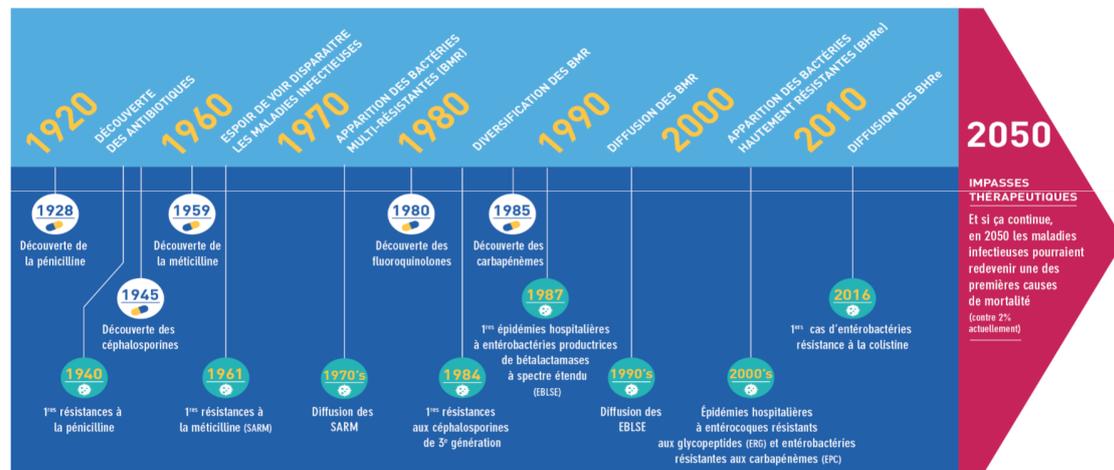
- Intérêt de santé publique (ISP) : Quelle est la réponse du médicament au besoin de santé publique ? Ce critère est placé dans le SMR et calcule l'impact sur l'état de santé de la population à partir du fardeau de la maladie, de l'impact du médicament par rapport au traitement de référence à réduire ce fardeau en termes d'événements évités (mortalité, morbidité, handicap/séquelles, et qualité de vie)

Les antibiotiques en CT – Il y a eu 17 demandes sur ~600 avis par an, 26 indications, 17 SMR importants, mais 14 ASMR 5. La qualité de la preuve apporté joue beaucoup ainsi que le nombre d'alternatives disponibles. Depuis octobre 2013, 53 avis rendus, aucun antibiotique

⇒ Très peu d'innovation dans le secteur des antibiotiques

7. Surveillance en France et rôle des pouvoirs publics avec le délégué ministériel à l'antibiorésistance avec le professeur Christian Brun-Buisson

Evolution de l'antibiorésistance :



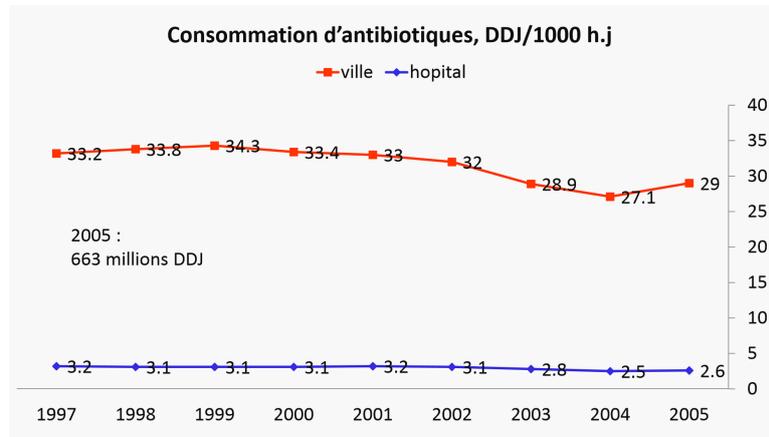
3 plans successifs – L'objectif est de rationaliser la prescription d'antibiotiques

- 2001-2005 : 1^{er} plan national pour « préserver les antibiotiques »
- 2007-2010 : 2^{ème} plan national pour « préserver les antibiotiques »
- 2010-2016 : plan d'alerte sur l'antibiorésistance

Premier plan – 7 axes :

- **Axe 1** : Informer le public et les professionnels. Notion que les antibiotiques sont une catégorie de médicaments unique car s'attaquent à des êtres vivants, les bactéries
- Résultats forts avec -20% de prescription i.e. 100m€ économisés par an. Impact surtout chez les enfants (population avec importante proportion d'infection virale qui ne peut donc pas être traitée par des antibiotiques)
- **Axe 2** : Diffuser l'utilisation d'outils d'aide aux professionnels permettant à diagnostiquer l'origine des infections (ex : TROD, le test rapide d'orientation diagnostique). A usage principalement des angines (9 millions d'angines /an en médecine de ville dont seulement 2 millions nécessiteraient un traitement antibiotique). Mais le test est jugé trop long (5 à 7 min de test à comparer à 10-15min de temps de consultation moyen). Idée d'une solution par le vaccin. Importance de ce problème : 80% des antibiotiques prescrites en médecine de ville utilisées pour des maladies type angine
- **Axe 3** : Améliorer le bon usage des antibiotiques à l'hôpital
- **Axe 4** : Améliorer l'échange d'information entre hôpital et ville avec mise en place à titre expérimentale de centres de conseil en antibiothérapie
- **Axe 5** : Améliorer la formation
 - o Formation initiale des professionnels de la santé
 - o Intégrer le bon usage des antibiotiques dans les programmes de formations en continue des médecins
- **Axe 6** : Améliorer la surveillance de la consommation des antibiotiques et de la résistance
- **Axe 7** : Améliorer la coordination des actions avec notamment la mise en place d'un comité de suivi de l'antibiorésistance

Effets de la campagne « Les antibiotiques c'est pas automatique » sur la consommation d'antibiotique en France. Baisse sur la consommation en ville les deux années suivantes, mais pas d'effet sur le long terme.



Vaccin contre la grippe – Sert non seulement à ne pas avoir la grippe mais évite l'infection bactérienne post grippe. Utilité aussi au niveau de la communauté du vaccin (à cause des personnes porteuses). Mais grande méfiance des vaccins en France. Le vaccin contre certaines bactéries pourrait pourtant être une solution. Mais difficile à développer, et méfiance du public -> idée de le rendre obligatoire semble difficile à mettre en place.

Actions en cours

- Expérimentation de distribution à l'unité des antibiotiques des pharmaciens
- Nouvelle forme de prescription spécifique aux médecins – l'idée est de faire comprendre qu'un antibiotique n'est pas un médicament comme les autres

Depuis 2007, pas de diminution de la consommation d'antibiotiques (voir l'inverse) alors que certaines résistances diminuent car plusieurs paramètres influent -> difficile de comprendre exactement les raisons de ce phénomène. Surconsommation typiquement française parfois difficile à expliquer

8. Surveillance en Europe avec le docteur Dominique Monnet de l'ECDC

ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control, agence de l'Union Européenne qui assume la responsabilité de la surveillance des maladies infectieuses pour le compte d'un territoire regroupant l'Europe des 28, ainsi que l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège. L'organisme se situe sur le campus de Karolinska, à Stockholm en Suède. C'est une agence particulièrement jeune, créée 2004, qui vise à surveiller l'évolution et à communiquer sur les risques infectieux.

Antibiorésistance en général – Le terme d'AMR ne met pas en lumière le problème réel qui est celui de l'adaptation des bactéries faces aux traitements antibiotiques (mutations et transferts de gènes résistants). Les résistances se transmettent entre les bactéries de microbiotes humaines, animaux ou simplement présentes dans l'environnement. Ces échanges sont la source de la diffusion de l'antibiorésistance. Deux éléments se détachent comme étant les facteurs de risque principaux : le mésusage et l'hygiène défailante. Le terme reste confus car il regroupe plusieurs types d'infections, dues à des bactéries diverses résistantes a de nombreux médicaments.

Traitement de l'AMR – Chaque année, on estime à 25.000 le nombre de patients victimes directes de la multi-résistance des bactéries (il compare ce nombre aux accidents de la route, ou encore au nombre de passagers dans deux A320 pour chaque semaine de l'année). Il faut aussi noter que les 6 plus grandes bactéries antibiorésistantes sont un fardeau plus lourd que toutes les autres infections transmissibles réunies.

Consommation animale – Rapporté à la biomasse, les animaux et les humains consomment des antibiotiques dans des ordres de grandeur comparables. Il faut tout de même noter une grande variation d'un pays à l'autre : jusqu'à un facteur 3 pour les humains, 10 pour les animaux. Il apparait cependant de manière claire qu'il existe une corrélation entre consommation animale dans une région et résistance bactérienne dans celle-ci (humaine ou animale). On voit une relation approchée par un polynôme d'ordre 2 (E. coli, étude 2012). Aux Pays-Bas, pourtant reconnus pour leur usage modéré chez l'homme, est pointé du doigt sur son bétail : on observe une corrélation entre concentration des animaux et résistance au MRSA chez les porcs et les veaux en raison de l'usage de des tétracyclines dans l'élevage.

Consommation chez l'homme – En procédant à un test en double aveugle, il est observé qu'après une prise unique d'antibiotiques, entre 80 et 85% des preneurs d'antibiotiques présentent des souches résistantes au traitement en question. Cette proportion est toujours autour de 40% 6 mois après la prise, quand la proportion reste fixe à 20% chez les preneurs de placebo.

Deux rapports sont publiés annuellement depuis une quinzaine d'années, et désormais sous la responsabilité de l'ECDC : EARS-Net : European Antimicrobial Resistance Surveillance Network ESAC-Net : European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network

Corrélation consommation et résistance – Corrélation observée, dans la plupart des pays européens, la tendance de la consommation est à la baisse. Il faut cependant remarquer que les différences de système de santé s'expriment de manière claire : en France, il est illégal de délivrer la plupart des antibiotiques en volume inférieur à la boîte alors qu'aux Pays-Bas, au Royaume-Uni, aux US c'est l'inverse. Les tendances de consommation s'y retrouvent alors, en raison de la possibilité de l'automédication. On pense aussi à faire une exception pour les antibiotiques dans les règles de délivrance des médicaments.

Consommation à l'hôpital – Aux Pays-Bas, on observe un taux de résistance aux MRSA de l'ordre d 1%, contre plus de 50% en Roumanie. En France, on est autour de 10-25%. En règle générale, on observe

une baisse de ces taux depuis 5 ans pour les bactéries Gram-positif. A l'inverse, la résistance chez les bactéries Gram-négatif, la tendance est à la hausse sur les 5 dernières années (principalement en raison de la consommation d'antibiotiques à spectre larges et la consommation animale). Par exemple chez E.Coli, il y a un réel clivage Nord / Sud en Europe. Les carbapenems utilisés comme alternatives à des traitements ciblés contre *Klebsiella pneumoniae* (infection du sang dont le patient ne peut guérir seul) présentent des résistances croissantes similaires ; la situation était critique en Grèce, en Italie, en Europe de l'Est en 2013, et cela s'est généralisé à toute l'Europe en 2 ans. 33% en moyenne des patients d'un hôpital sont sous antibiotiques. Cette proportion monte à 80% en services de réanimation. Pour comparer, ce chiffre est de 3% pour la population totale.

Environnement – Source de contamination à l'hôpital en plus des transmissions directes. 39 % des prélèvements de l'environnement en situation épidémique présentait la bactérie résistante (Turquie, 1999). En 2013 à Brooklyn, on retrouvait des souches dans un rayon de 0.5 mile autour de l'hôpital. 16 % des smartphones au Royaume-Uni présentent E. Coli.

Transferts de patients – Entre hôpitaux, pays, continents est un facteur important de transfert de bactéries, ce qui justifie la mise en quarantaine préventive (ex : Pays-Bas, pays nordiques). Les voyages internationaux contribuent également à ces introductions : responsabilité individuelle.

Arsenal antibiotique – Il est indispensable d'avoir des antibiotiques actifs pour maintenir notre qualité de soin. On a découvert en novembre 2015 un gène *mcr-1* de résistance à la colistine, considéré comme un traitement de dernier recours. Parti de Chine, il est aujourd'hui présent un peu partout dans le monde. Même en Europe, la toto-résistance n'est plus qu'un fantasme (exemple à Athènes Sept.-Nov. 2011, ou on a observé des malades résistants à tout l'arsenal antibiotique). La médecine moderne nécessite en permanence des antibiotiques efficaces pour les transplantations, la réanimation, les chirurgies, la pose de prothèses, les césariennes, ...

Manque de recherche – De moins en moins d'entreprise pharmaceutiques font de la recherche pour de nouveaux antibiotiques. Cette branche de la recherche est désormais animée par de petites structures qui n'ont pas forcément les moyens de financer le processus jusqu'à la mise sur le marché.

Solutions – Le respect des normes basiques d'hygiène est indispensable, mais aussi l'accompagner par l'identification des porteurs à l'hôpital. Il faut aussi mettre en œuvre un usage plus prudent des antibiotiques. Au Danemark, le pays a supprimé les remboursements pour les antibiotiques pour réduire la consommation : ça a bien marché tant que les antibiotiques étaient chers. Dès que les médicaments tombaient dans le domaine public, l'usage de génériques remontait.

En France – En accompagnement de la campagne "Les antibiotiques c'est pas automatique", l'Assurance Maladie a mené des discussions avec les médecins haut prescripteurs, ce qui a contribué à la diminution de la consommation. A terme, la communication doit aussi amener à une situation comparable à celle des pays nordiques, ou il y a moins de consultations médicales (90% des consultations mènent à une prescription en moyenne ne France). L'usage généralisé de tests, comme aux Pays-Bas et au Danemark fait également partie des pistes à mettre en œuvre.

Industrie pharmaceutique – L'industrie pharmaceutique a changé dans son mode de fonctionnement et ses attentes de ROI depuis 10 ans. Les estimations de retour sur un antibiotiques aujourd'hui (0.5-1 G\$) sont bien inférieures aux 5-7 G\$ attendues par les firmes. Une commercialisation à des prix plus élevés est envisageable, mais le problème c'est que les pays qui ont besoin de ces nouveaux antibiotiques sont aussi les pays les plus pauvres ... Il faut trouver un moyen pour décorrélérer revenu et prix de vente.

Manque d'innovations – Il n'y a pas de nouvelles familles d'antibiotiques approuvées récemment, uniquement des combinaisons d'antibiotiques anciens avec des inhibiteurs aujourd'hui. Le mécanisme de protection de ces nouveaux médicaments est différent : en Suède, il est possible de s'en procurer aujourd'hui, auprès de la compagnie. Les Etats payent alors probablement beaucoup pour pouvoir traiter les quelques patients potentiels, puisque les négociations portent sur un nombre de traitement que la compagnie doit être en mesure de fournir, en échange de paiements fixes, à la manière d'une assurance ; il se peut que les traitements contractés ne soient pas utilisés.

9. Tarification des médicaments en France avec Jean-Patrick Sales du CEPS

Fixation du prix en France – Trois organismes de taille différente interviennent :

- L'ANSM (environ 1050 personnes) a l'expertise scientifique et est en charge des autorisations, contrôles, indications, des essais cliniques et des ATU et RTU
- La HAS (environ 400 personnes), possède aussi une expertise scientifique et est responsable de déterminer le Service Médical Rendu (SMR – Indications remboursées), l'Amélioration de Service Médical Rendu (ASMR) ainsi que les comparateurs, la population et les conditions d'utilisation du médicament. La HAS décide si le médicament sera remboursé.
- Le CEPS (19 personnes) ne fait pas d'expertise scientifique. Il est en charge de la négociation avec les industriels. Ils négocieront le prix ainsi que les remises et clauses pratiquées pour les médicaments remboursables de ville et pour une partie de ceux utilisés en hôpital. Les médicaments remboursés sont publiés au journal officiel. Le prix du médicament sera renégocié à intervalle régulier par le CEPS. Aujourd'hui le CEPS n'a pas le droit de clôturer un dossier et il est contraint d'arriver à un prix.

Notons que l'on décide de rembourser le médicament avant de savoir à quel prix il sera vendu.

A l'étranger – Dans la plupart des pays, les médicaments de prescription ambulatoires financés par le système public sont remboursés alors que l'automédication et les médicaments administrés à l'hôpital ne sont pas régulés. Quelques exceptions existent (Mexique et Canada notamment) où les prix de tous les médicaments sous brevet sont régulés. Aux Etats-Unis, en Suède et au Royaume-Uni, les prix ne sont pas directement régulés.

- ⇒ Il est important de suivre la fixation des prix à l'étranger car pour négocier les prix, le CEPS étudie les prix pratiqués en Allemagne, au Royaume-Uni, en Italie et en Espagne. La France quant à elle sert de référence pour 20 pays.

Le CEPS dispose d'autres instruments pour fixer le prix

- *Le référencement thérapeutique* : le prix est déterminé en fonction des prix des médicaments existant ayant la même indication, il y aura un avantage de prix si le produit apporte un bénéfice thérapeutique par rapport aux produits existants.
- *L'évaluation médico-économique* : elle est utilisée pour savoir si le produit est coût efficace (ce qui correspond à une régulation indirecte du prix).
- Il existe également des accords spécifiques confidentiels (remise sur le prix facial) qui peuvent être inscrits dans le contrat.

Benchmark international – Méthode la plus utilisée, mais objectifs différents entre les pays. Le prix facial est essentiel pour les industriels car c'est lui qui sera publié par les Etats et qui servira de base de comparaison lors de l'entrée du produit sur le marché. Il a un impact majeur sur la stratégie de lancement des produits mais sa pertinence est compromise par les rabais qui eux sont confidentiels.

Asymétrie d'information – Pour des organismes tels que le CEPS, il y a une double asymétrie d'information car personne ne connaît les mécanismes de remise et les spécificités du contrat alors que l'industriel dispose de ces informations sur tous les marchés.

- ⇒ Le CEPS, qui a été créé en 1993 pour éviter tout risque important en termes de sécurité juridique et politique, est souvent critiqué pour l'opacité sur le processus de fixation du prix.

La loi donne quatre critères au CEPS pour fixer les prix (qui est pour 5 ans)

- Valeur ajoutée thérapeutique du produit (ASMR pour les médicaments)
- Prix de produits comparables

- Conditions prévisibles d'utilisation (=volume de ventes)
- Avis médico-économiques de la CEESP

Néanmoins, on ne s'est jamais interrogé sur la valeur monétaire de la vie pour fixer le prix du médicament. En France, on a beaucoup de difficultés à intégrer la dimension médico-économique dans les études. Deuxièmement, gros problèmes quant à la définition du volume de ventes car certains industriels jouent sur cette notion (ex : molécule pour traiter un cancer ne touchant que peu de personnes, donc prix élevé, puis molécule utilisée pour soigner d'autres maladies, le volume augmente alors sans changement de prix)

Il existe trois cadres de négociation

- ASMR I à III : Garantie de prix européen sous condition d'efficience
- ASMR IV : Pas de surcoût global
- ASMR V : Economie pour les dépenses d'assurance maladie

Déroulement typique d'une négociation pour la fixation des prix

- Les négociations sont encadrées par des délais réglementaires
- Dépôt dossier d'admission au remboursement par l'entreprise (médicotechnique pour la CT (Commission de la transparence), économique pour le CEPS)
- Après avis de la CT, début des négociations entre le CEPS et l'entreprise
- Délibération du CEPS et proposition – plusieurs itérations avec l'entreprise peuvent être nécessaires
- Décision du CEPS prise à la majorité des membres, si égalité, président tranche

En cas d'échec, deux solutions – CEPS peut fixer le prix unilatéralement (rare, ministres peuvent s'y opposer sous 15 jours et proposent un prix) ou l'entreprise ne commercialise pas le produit (Plus courant)

Les clauses conventionnelles qui explicitent les contraintes imposées aux industriels :

- Remise à la première boîte
- Coût du traitement
- Volumes
- Performance
- Caping (correspond à verser un montant d'argent par année à l'industriel indépendant du nombre de boîtes fournies)
- ⇒ Concernant les contrats de performance (la performance sera réévaluée ultérieurement lorsque l'industriel aura plus de preuves concernant son efficacité), situation d'échec actuellement car difficile de juger de la performance lors du round de renégociation des prix après (demande également un gros travail de la part du CEPS pour se replonger dans le dossier) et les preuves de performance ne semblaient pas toujours très bonnes
- ⇒ Concernant les capings, situation plutôt compliquée pour les industriels

Spécialités propres aux antibiotiques – Accord cadre 2015 : Garantie de prix européen pour les médicaments antibiotiques à base d'une nouvelle substance active ayant obtenu une ASMR IV. Mais il n'existe pas de moratoire sur les antibiotiques dans l'accord cadre, rien ne les singularise des autres produits

Problématique des antibiotiques qui ne peuvent plus être maintenus sur le marché par les industriels :

- Médicaments indispensables, conditions des hausses de prix, Article 16 de l'accord cadre :

Lorsqu'une entreprise envisage un arrêt de production ou de commercialisation pour une de ses spécialités pharmaceutiques répondant à un besoin thérapeutique qui ne serait plus couvert en cas de disparition du marché, l'entreprise s'engage, à peine de suppression des avoirs sur remises octroyés au cours de l'année de l'arrêt de production ou commercialisation, à ouvrir une discussion avec le Comité sur les conditions économiques de son maintien sur le marché. En outre, lorsque, pour une spécialité répondant à un besoin thérapeutique qui n'est couvert par aucune autre spécialité moins coûteuse, l'entreprise qui l'exploite demande une hausse du prix justifiée par les conditions financières d'exploitation de cette spécialité [...]. Dans l'hypothèse où une hausse de prix est accordée, l'entreprise s'engage à fournir le marché français avec cette spécialité sous peine d'annulation de la hausse de prix.

- Produits très anciens avec découvertes dans les dernières 20 années très rares

Marché des antibiotiques (pour 2013) :

- En quantité : 3^{ème} rang (138 Millions de boîte)
- En valeur : Ville : 12^{ème} range (587 Millions d'€, -5%)
- Hôpital : 8^{ème} rang (154 Millions d'€, +5%)

10. Autorisation de mise sur le marché avec Alban Dhanani de l'ANSM

Alban Dhanani – Directeur adjoint de la direction produits des médicaments anti-infectieux. L'antibiorésistance couvre un ensemble de problèmes techniques, réglementaires et économiques. La mission globale de l'ANSM est la régulation des médicaments.

Origine et mécanismes de l'antibiorésistance – On estime à 1,5 milliard euros par an le coût de l'antibiorésistance en Europe. Plusieurs cibles sont visées par un antibiotique : la membrane de la bactérie et la synthèse de l'ADN. Deux modes d'action principaux : bactéricide et bactériostatique (tuer vs. Stopper la croissance).

Recherche en antibiothérapie – Rencontre un problème de taille : il n'y a pas eu de découverte de nouvelle famille depuis 1990. Le nombre de labos qui maintiennent une activité de recherche en antibiothérapie a chuté depuis 1990.

Prolifération des bactéries résistantes – Tient au phénomène dit de « pression de sélection » : l'antibiotique détruit les bactéries pathogènes et les bonnes bactéries, sauf les bactéries résistantes (en raison de mutations génétiques aléatoires) qui vont alors se développer et prospérer. L'antibiorésistance n'est donc fondamentalement rien d'autre que la manifestation de la sélection naturelle (l'ampleur et la vitesse dépendant de facteurs externes). Les différents antibiotiques ont des pressions de sélection plus ou moins fortes. Un médicament « classique » corrige un phénomène physiologique qui ne fonctionne plus ; un antibiotique est censé s'attaquer à la cause en l'éliminant, la spécificité étant que la cause est un organisme vivant avec ses propres mécanismes de défense et sa dynamique de prolifération. Un antibiotique n'évolue pas à la différence des bactéries. C'est donc la tension entre le caractère dynamique de la cible et le caractère statique de l'arme qui empêche en partie de contrôler l'antibiorésistance : le manque de recherche pour adapter ces antibiotiques pose donc problème.

Différents modes de résistance – La résistance naturelle vs. la résistance acquise, parmi lesquelles on trouve le désarmement (sécrétion d'enzymes par les bactéries pour détruire les molécules antibiotiques), le blindage, le camouflage (libération de leurres).

Notion de bactérie multi-résistante – On appelle bactérie multi-résistante (BMR) une bactérie sensible à moins de trois familles d'antibiotiques. Une augmentation de la consommation d'antibiotiques entraîne mécaniquement une augmentation de la résistance en vertu de processus darwinien de sélection. Similairement, une diminution de la consommation entraîne aussi mécaniquement une diminution de la résistance car les bactéries résistantes disparaissent (en tout cas ne se multiplient pas au-dessus d'un seuil de prolifération car la flore microbienne reprend le dessus). Il est extrêmement difficile de déloger une BMR car l'arsenal thérapeutique est presque totalement épuisé.

Derniers recours – En France, il existe une politique de sauvegarde consistant à préserver des ATB de dernier recours (famille des carbapénèmes), en limitant au maximum leur utilisation. Parmi les pays présentant la plus grande consommation d'antibiotiques, on trouve la Grèce et la Roumanie, puis la France et la Belgique, pays où l'on trouve également les plus forts taux de prévalence de BMR. Par exemple, 25 % des souches d'E. coli sont résistantes en France.

Consommation d'antibiotiques – Il s'est produit une sensible décroissance de la consommation d'ATB en France au début des années 2000. « Les antibiotiques, c'est pas automatique ». La campagne publicitaire provoque une prise de conscience à usage préventif et une sensibilisation accrue, mais la pression n'a pas été maintenue après coup, donc on observe une tendance à la reprise de la consommation depuis 2010. Le message de prévention est accompagné de mesures prises à l'hôpital.

50 % des ATB prescrits en ville sont des prescriptions non justifiées ou non effectuées correctement (posologie, durée de traitement). Pour combattre la résistance, il faut utiliser plus longtemps et plus d'ATB. Il est possible de récupérer de l'efficacité sur bon nombre d'ATB grâce à une diminution de la consommation. Il existe des demandes de labos d'AMM pour des ATB sans prescription. Les médecins généralistes (MG) sont les premiers prescripteurs d'ATB en France. Le recyclage des ATB non consommés est nécessaire pour éviter de générer des résistances dans les déchets et les eaux usées. 93 % de la consommation d'ATB provient du secteur de ville. 85 % des consommations d'ATB en ville sont des génériques (ne coûtent quasiment rien).

Recherche de nouveaux antibiotiques – Il y a une pénurie de nouveaux ATB, pas de recherche, pas de nouvelles classes. 7 ATB autorisés en Europe depuis 2011 (même pas de nouvelles classes). Pourquoi un tel désengagement des grands labos pharmaceutiques ? Le risque industriel est trop important en regard du retour sur investissement, le modèle économique est considéré déficitaire. Les taux de succès dans le développement des ATB sont faibles : 10 % des molécules testées au départ aboutissent à une molécule valable (pas forcément viable en raison d'effets indésirables possibles non prévus). Différence entre un Rafale et un ATB : sur un Rafale, il est possible de changer une pièce quand elle dysfonctionne, pour les ATB il faut recommencer tout depuis le départ car la réglementation du médicament ne valide qu'une molécule définitive (les tests préalables sont invalidés) + financements publics pour le développement du Rafale.

Raison de l'absence de recherche – L'autorité de santé demande aux labos pharmaceutiques de surtout en vendre le moins possible une fois sur le marché. Les prix des ATB ne sont pas très élevés, mais en plus il ne faut pas les utiliser sous peine de développer des résistances (durée courte, population restreinte). Maladie orpheline : moins de 2000 personnes touchées par une pathologie donnée. Il est envisagé de classer certains ATB dans le traitement de maladies orphelines pour inciter à la recherche et développement. ANSM ne comprend toujours pas comment les prix du médicament sont fixés par le CEPS. Les vieux ATB ne coûtent rien, encore moins s'ils sont génériques. Limitation des prescriptions -> volume faible -> production faible, prix faible, facilement générique. Les prix des ATB faibles car concernent énormément de gens potentiellement, en plus perte des vieux ATB qui ne deviennent plus rentables. Récemment, perte d'un carbapénème à cause d'un marché insuffisant.

Incitations possibles à la recherche – Incitations de type PUSH (financement R&D), PULL (réglementation / incitations, exemple élargissement de la durée de protection du brevet, ou augmentation de la durée de protection du dossier AMM, demander des conseils gratuitement), DELINKAGE (dissocier volume des ventes du prix des ATB et paiement des labos de recherche pour compenser les volumes de vente), TAXES (lors de l'utilisation des ATB pour favoriser programmes de recherche). En cas d'augmentation des prix pour revaloriser les ATB, les pharmaciens hospitaliers vont râler (dégradent leurs comptes). Possible de vendre l'AMM, investissement sur la production mais pas sur la recherche. 6 mois à 1 an pour obtenir une AMM, accélération pour les ATB ; extension de la durée de protection ; réduction des redevances (280k € pour déposer une demande d'AMM actuellement auprès des institutions européennes) ; accompagnement gratuit. Insuffisant aux Etats-Unis mais a incité un certain nombre de labos à réinvestir dans la recherche en antibiothérapie.

Solutions contre la surconsommation – Programmes de lutte contre maladies nosocomiales ou antibiorésistance provoquent une diminution de l'antibiorésistance (données disponibles). Pas d'autre solution que d'arrêter de consommer des ATB. Conditionnement pas vraiment régulé, premiers tests de dispensation d'ATB à l'unité, d'adaptation à la durée moyenne de traitement, message d'information sur le conditionnement, limitation de la prescription à 7 jours, ordonnance spécifique pour prescrire un ATB, contrôle sur les antibiogrammes (antibiogrammes ciblés pour utiliser graduellement les ATB efficaces), pourquoi pas donner une carotte aux MG qui prescrivent le moins

d'ATB (pareil que pour les génériques). Tests rapides mais 14 min de durée moyenne de consultation chez le MG : 5 min / 14 min, pas utilisé suffisamment, pourquoi pas revaloriser le prix de la consultation pour justifier l'utilisation de tests de diagnostic rapide. Auto-tests : qualité des tests pas forcément garantie et acte médical nécessaire pour accompagner le patient. « Il faut foutre la pétoche aux gens ». « Le staph il est dans l'os c'est mort, on n'arrive plus à le déloger ».

Méthodes alternatives – Phagothérapie en Europe de l'Est, existe en France sous le manteau pour l'instant, recherche en cours, virus détruit la bactérie (l'un et l'autre évoluent ensemble). Certains phages vont vivre en symbiose avec les BMR et les multiplier en transmettant les gènes. Organisation et structure de la recherche, pas suffisamment de partage de l'information.

11. Approches économiques du dossier avec Pierre Le Coz de la DGS

Intro et données – Il est difficile de recueillir des données fiables au niveau mondial concernant l'antibiorésistance. Beaucoup d'études sont partielles et sous-estiment les coûts de la menace. Cependant, les données mises à disposition révèlent que le niveau des coûts économiques et sanitaires en France surpasse ceux que l'on peut observer en Europe et aux Etats-Unis. On estime que 158 000 personnes sont contaminées par des bactéries résistantes dans l'hexagone, et que 12 500 d'entre elles meurent chaque année.

Vision de l'OMS – Le risque lié à la résistance bactérienne aux antibiotiques a été classé par l'OMS parmi les trois risques sanitaires les plus importants. Ce phénomène touche les pays pauvres comme les pays développés, et d'ici 35 ans, il pourrait coûter la vie à plus de 300 millions de personnes chaque année, assortis de 100 milliards de dollars de coût économique. La prise de conscience de la gravité d'une éventuelle ère post-antibiotique provoque une réaction internationale.

Un phénomène naturel qui devient problématique – La présence des bactéries et les mécanismes de résistance n'ont rien de grave, ils sont tout à fait naturels et sont nécessaires à l'équilibre. Le problème vient de l'activité massive et parfois inappropriée exercées par l'homme. L'utilisation massive d'antimicrobiens dans l'agriculture, la santé, la pollution des milieux de vie et la forte mobilité des personnes exacerbent l'antibiorésistance engendrée. Sa surveillance, ainsi que le bon usage des antimicrobiens sont des enjeux majeurs pour contrer l'aggravation de ce phénomène naturel.

Le marché et ses imperfections – Le marché des antibiotiques est colossal, il représente 5% du marché pharmaceutique mondial en termes de valeur. Néanmoins, l'industrie pharmaceutique abandonne complètement la recherche de solutions nouvelles, avec 1,6% de son chiffre d'affaire alloué en R&D. Le nombre d'antibiotiques arrivés sur le marché a fortement chuté ces trente dernières années.

Action de l'Etat – Il est tout naturel que l'action de l'Etat soit en partie focalisée sur les antibiotiques, ils ont permis une augmentation de l'espérance de vie à la naissance et la sécurisation de techniques médicales modernes. L'amélioration de la santé des populations en fait également une révolution sociale. L'Etat doit aujourd'hui faire face à un projet d'envergure qui est de corriger les imperfections de marché dues aux antibiotiques.

Corriger les imperfections – Nous avons à notre disposition plusieurs vecteurs pour lutter contre l'antibiorésistance :

- L'utilisation des antibiotiques eux-mêmes et toute autre solution thérapeutique qui s'attaquent à l'infection.
- Des produits additifs, utilisés en association à un traitement.
- Des produits de prévention (renforcement des défenses immunitaires)
- Des outils de diagnostic pour confirmer la pertinence de la prescription.

Manque d'innovation – Un problème important du marché des antibiotiques et qu'il est aujourd'hui extrêmement non-attractif. Plusieurs facteurs sont à l'origine de ce manque d'attractivité :

- La découverte initiale est très coûteuse, et peut prendre beaucoup de temps
- À cause des exigences de sécurité, des effets indésirables de nouvelles molécules, le passage de la phase I à la phase II est très difficile
- Un pricing qui ne tient pas compte des bénéfices à long terme pour la société
- Une exploitation compromise par l'évolution de l'environnement du produit (occurrence de la résistance, concurrence d'une molécule générique, etc)

Incitations – Des incitations réglementaires et économiques semblent être possibles. Un système hybride qui favorise le push et le pull est à favoriser, dans lequel on peut à la fois partager les risques (rendre moins réticents les investisseurs), mais aussi augmenter les incitations.

- Renforcer le financement : Il est nécessaire d'encourager les investissements R&D par des cofinancements public-privé, et d'en réduire le coût par une fiscalité avantageuse.
- Améliorer l'accès au marché : IL faut pour cela accélérer l'accès des patients aux produits en cours de développement, mais par-dessus tout accélérer le processus de développement.
- Changer l'équation économique : Par un meilleur pricing qui tient compte de la spécificité du secteur (ex : Fiscalité, durée de protection, etc.)

Les politiques mises en place

USA

- GAIN Act : produits qualifiés (QIDP) bénéficiant d'incitations réglementaires (fast track) et économiques (+5 années d'exclusivité)
- BARDA : fonds de financement (rewards) et d'achat (procurement) pour le développement de nouveaux produits
- Investissement total depuis 2015 : 1,7 milliards \$

Europe

- Innovative Medicine Initiative (IMI) : fonds de développement (ND4BB) financé par la Commission Européenne et l'industrie pharmaceutique
- Commission Européenne : projets AMR (Joint-Action, incitations industrielles SME, H2020)
- EMA : programme PRIME (Fast-track européen)
- Drive-AB : plusieurs modèles proposés pour revaloriser le modèle économique des antibiotiques (grants, non-profit ATB developer, diagnosis confirmation model, insurance licenses)

12. Présentation de Sanofi avec Mohamed Khelifa et Marion Servier

Quelques chiffres sur Sanofi :

- 4Mds investis en R&D
- 100 chercheurs en infectiologie
- 16000 chercheurs au total
- En France : 1 sur 6 antibiotique est Sanofi
- 36 antibiotiques : 23 princeps et 13 génériques
- 10 ATB particulièrement générateurs de résistance bactérienne
- 5 ATB de dernier recours

En France – On compte aujourd’hui 80 antibiotiques, dont seulement 20 mécanismes d’action différents

Problème autour des vieux antibiotiques – ASMR n’avait pas été faite à l’époque, - car elle n’existait pas. Or aujourd’hui certains de ces médicaments sont prescrits à 4000 personnes par an. Sanofi veut les retirer du marché ; mais l’Etat s’y oppose : c’est le seul antibiotique disponible.

Les difficultés de développement des antibiotiques – Le développement d’un nouveau médicament se déroule en 3 phases : phase I, phase II et phase III qui est de loin la plus difficile et au cours de laquelle les échecs sont les plus nombreux. Le taux de succès des de développement des antibiotiques est seulement de 10% ! A la différence des autres médicaments, les ATB se caractérisent par des volumes de vente limités en raison de : l’antibiorésistance et des durées de prescription courte.

30% du CA des ATB sont à spectre général et donc particulièrement générateurs de résistances

Durée du traitement – pour certains ATB, il a été prouvé qu’une durée de seulement 4 jours était suffisante au lieu de 6/7 jours. Or, malgré les campagnes de communication auprès des médecin, ces ATB sont toujours prescrits pour des durées de 6-7 jours. En effet, les comportements sont souvent long à changer et le conditionnement (taille des boîtes) n’a pas été modifié.

Travail de prévention auprès des médecins – Nécessaire pour leur donner les arguments de communication pour qu’il soit capable d’expliquer à leurs patients pourquoi les antibiotiques ne sont pas pertinents dans tous les cas.

13. Présentation de Pherecydes Pharma avec Jérôme Gabard

M. Jérôme Gabard – Travaille chez Pherecydes Pharma qui possède une biotechnologie innovante : les bactériophages contre les infections.

Bactériophages – Virus naturels, que l'on peut trouver aisément dans l'environnement (peau, intestins, terre, égouts de Paris, etc.). Ces virus sont inoffensifs pour les êtres vivants (êtres humains, animaux, plantes) et ne s'attaquent qu'aux bactéries.

Pherecydes, une entreprise innovante – Pherecydes est une société créée en 2006, dont la stratégie est d'investir dans l'innovation dans le domaine médical, notamment dans la lutte contre l'antibiorésistance. La société possède 3,9 Millions d'euros de fonds, pour un total de 16 employés en septembre 2016. L'entreprise possède 3 brevets pour protéger un ensemble de bactériophages. Ces phages sont considérés comme des médicaments.

Leur travail s'oriente autour de 3 axes

- Création d'une bibliothèque de phages
- Outils de diagnostics
- Personnalisation de cocktails pour un patient

Coût de R&D pour l'intégration d'un produit sur le marché :

- Entre 500 et 850 Millions d'euros pour une grosse entreprise pharmaceutique
- Entre 50 et 130 Millions d'euros pour une PME.

Mode d'action des phages – Le phage entre en contact avec la bactérie cible. Il perce l'enveloppe externe de la bactérie et injecte son matériel génétique (enzyme), cela a pour conséquence une reproduction du phage à l'intérieur de la bactérie hôte. Les phages « nouveau-nés » sortent de la bactérie et recommencent ce cycle, tout en tuant la bactérie cible.

Coût du traitement – Ce type de traitement à un coût : entre 10 000 et 20 000 € / traitement. Ce prix élevé peut décourager les patients, en comparaison aux prix d'un traitement par les antibiotiques, qui est connu pour son prix extrêmement bas. La volonté de Pherecydes est de lancer des essais cliniques pour tester la biotechnologie des bactériophages. Cependant, les centres hospitaliers ont peu de personnel qualifié pour réaliser ces essais cliniques.

Dossier à l'EMA – D'autre part, il s'avère très difficile de monter un dossier pour l'EMA (European Medicines Agency) afin de faire valider une nouvelle biotechnologie : l'entreprise doit se confronter à de très grosses contraintes, avec notamment beaucoup d'éléments à justifier. Cette complexité dans la procédure représente un obstacle conséquent dans la volonté de R&D d'une PME en biotechnologie.

14. Présentation du travail de l'OCDE avec Michele Cecchini

L'antibiorésistance : une menace globale – L'OCDE part du constat que le problème de l'antibiorésistance est en grande partie dû à l'action humaine, que ce soit à cause :

- D'un mésusage pour l'homme (dû à de mauvaises pratiques de certains médecins quant à la prescription des antibiotiques ou la consommation d'antibiotiques restant dans les placards par certains patients (automédication))
- D'une surconsommation dans l'élevage où en plus d'être utilisés pour soigner les bêtes, les antibiotiques sont utilisés dans certaines zones du monde pour faire croître les animaux plus rapidement (ce qui n'est plus le cas en Europe depuis 2006)
- D'un manque d'hygiène dans les hôpitaux
- D'un risque de transmission de la résistance accru du fait de la globalisation des échanges et du grand nombre de voyages (d'affaires ou de vacances)

Problème d'innovation – Aucun nouvel antibiotique ne soit apparu depuis plus d'une dizaine d'années et que la R&D en antibiothérapie soit bien inférieure à ce qu'elle a pu être, laissant l'homme sans nouvelles façons de traiter ce problème. Alors même que dans l'état actuel des choses, la médecine moderne et la chirurgie ne sont pas imaginables sans les antibiotiques.

Relation consommation et antibiorésistance – L'OECD a mis en avant une relation largement répandue et acceptée entre la consommation d'antibiotiques et la résistance des bactéries aux antibiotiques : une plus grande consommation d'antibiotiques entrainerait ainsi une plus grande résistance des bactéries aux antibiotiques (ainsi de la France où la consommation est la plus élevée avec 35 DDD/1000 personnes/an et la résistance à la pénicilline est la deuxième plus élevée avec plus de 40% de bactéries *Streptococcus pneumoniae* y étant résistantes, tandis que l'Espagne 2nde consommatrice avec 30 DDD/1000 personnes/an et un taux de résistance de 50% des bactéries *Streptococcus pneumoniae*).

Question économique – L'OECD s'intéresse au phénomène de l'antibiorésistance essentiellement pour les questions économiques que ce problème soulève :

- Le coût élevé pour les systèmes de santé
- Les retombées négatives sur l'économie dans son ensemble

Coût élevé pour les systèmes de santé – Un patient hospitalisé avec des infections bactériennes résistantes aux antibiotiques représente un coût additionnel se chiffrant entre 10 et 40k USD. Ceci représenterait des dépenses de santé additionnelles de 23 Md USD par an pour l'Europe et l'Amérique du Nord. L'antibiorésistance augmente également les coûts de santé hors des hôpitaux :

- En effet les patients qui développent une pneumonie par exemple peuvent avoir besoin de médicaments avec une action plus forte et donc plus chers
- Il est aussi connu que les médecins généralistes qui vivent dans des zones avec des niveaux d'antibiorésistance particulièrement élevés sont plus enclins à prescrire des médicaments de deuxième ligne (qui sont plus chers) indépendamment du fait que le patient ait ou non une infection résistante aux antibiotiques.

Retombées négatives sur l'économie dans son ensemble – L'antibiorésistance représente une perte de productivité évaluée à 38k USD par patient. En effet les patients atteints d'infections résistantes aux antibiotiques encourrent des coûts plus élevés :

- Ils passent plus de temps éloignés du travail ce qui implique souvent une perte de productivité et donc une diminution des revenus pour leur entreprise
- Ils peuvent avoir besoin de soins informels prodigués par leur famille ou leurs amis

A l'horizon 2050 – l'antibiorésistance pourrait causer 2,1 millions de décès parmi la population en âge de travailler. Les effets combinés de l'antibiorésistance (y compris l'augmentation des dépenses de santé) représenteraient à l'horizon 2050 :

- Une diminution de 0,2% du PIB mondial au taux de résistance actuel (2,9 trillions USD pourraient ainsi être perdus par les pays membres de l'OCDE via une réduction de la main d'œuvre)
- Une diminution de 0,8% du PIB mondial sous une hypothèse d'un taux de résistance de 100% (la perte s'élèverait cette fois à près de 14,6 trillions USD)

Sous un scénario de résistance de 100% – Les systèmes de santé tels que nous les connaissons aujourd'hui pourraient devenir bien moins efficaces avec des coûts difficiles à évaluer. Le commerce et l'agriculture sont parmi les secteurs les plus susceptibles d'être sévèrement touchés par l'augmentation des taux de résistance. Plus tôt dans l'année, les ventes de poulet en Norvège ont chuté de près de 20% pour certains distributeurs à la suite de l'annonce de la découverte d'une souche résistante d'*Escherichia coli* dans de la viande de poulet.

Actions de l'OCDE pour aider les Etats dans leurs efforts pour combattre l'antibiorésistance – OCDE a développé quatre axes de travail pour accompagner les Etats dans leur tâche :

- Revue des plans nationaux et des politiques mises en place dans les pays pour identifier des écarts et des faiblesses
- Identification des meilleures pratiques (« best practices ») et des facteurs contribuant à leur succès
- Mise en place d'analyses économiques pour identifier les politiques efficaces et rentables
- Apport de statistiques comparables sur des dimensions associées à l'antibiorésistance

Mise en place de politiques afin de promouvoir une utilisation rationnelle des antibiotiques dans l'OCDE – Les différentes initiatives mises en œuvre sont notamment :

- Test de diagnostic rapide
- Feuilles de conduite pour un usage rationnel des antibiotiques
- Mise en place de programmes de gestion (Stewards hip program)
- Suivi du système actuellement en place pour la consommation d'antibiotiques

Une idée proposée pourrait consister à donner une amende aux docteurs qui font partie du Top 10% des prescripteurs d'une zone donnée.

Contexte culturel – Un fait notable est l'absence de différences particulières entre les décisionnaires politiques des différents membres de l'OCDE, ceux-ci reconnaissent l'existence du problème et la nécessité d'agir. Il n'en est en revanche pas de même dans leur pays quand ils essaient de mettre en place les actions sur lesquelles ils se sont mis d'accord en groupe. Il y a ainsi une différence quant à la façon d'approcher et de percevoir le problème entre les politiques, les docteurs et la population (parmi lesquels on trouve tant des gens informés du problème que d'autres qui ne le sont pas). Et au sein même d'une classe telle que celle des médecins, on trouve différents courants de pensée.

- ⇒ La question se pose de savoir si un lien peut être fait entre la capacité des pays à mieux internaliser de telles externalités négatives et le fait qu'ils soient plus développés. Les pays clés pour la lutte contre l'antibiorésistance et son évolution sont : le Royaume-Uni (très actif sur le sujet), les pays d'Europe du Nord, les Pays-Bas, l'Europe ainsi que les Etats-Unis.

Tentatives dans les différents pays – Différentes tentatives et mesures ont été prises dans les pays de l'OCDE dont quelques-unes seront mentionnées ci-dessous :

- Le principe de Naming & shaming

- Des programmes de gestion (stewardship programs)
- Des campagnes médiatiques de masse en France et en Belgique
- La vaccination des saumons en Norvège
- L'envoi de lettres aux médecins anglais qui prescrivent beaucoup avec à la clé des résultats positifs déjà observés
- Des incitations particulières ont été mises en place pour éviter les prescriptions dans les hôpitaux au Japon
- Chipotle pour sa part (chaîne de fast food) a décidé de ne se fournir qu'avec du poulet et de la viande élevés sans usage d'antibiotiques (tout du moins pas à usage pour leur croissance)

Exemple de la Slovénie – En Slovénie, la fluoroquinolones ne peut être prescrite pour des infections urinaires qu'à la suite d'un Test Rapide de Diagnostic. La Slovénie a ainsi mis en place des mesures administratives restrictives depuis le début des années 2000. L'usage de la fluoroquinolones et d'autres antibiotiques de deuxième ligne ne peut se faire qu'en cas de résistance à des antibiotiques de première ligne ou du recours à un Test Rapide de Diagnostic. Dans les 3 ans qui ont suivi la mise en place de cette mesure, le recours au Test Rapide de Diagnostic a ainsi drastiquement augmenté. De 2000 à 2007, la consommation d'antibiotiques avec un accès plus restreint a également diminué d'un peu moins d'un tiers. Dans le même temps, la résistance aux antibiotiques de certains pneumocoques a diminué.

15. Presentation of DaVolterra avec Florence Séjourné

Da Volterra – entreprise de biotechnologie basée à Paris. Elle a été créée en 2000 par le professeur Antoine Andremont dont les recherches se focalisent sur l'impact des antibiotiques sur la flore intestinale. C'est un leader autour des thématiques d'antibiorésistance et un pionnier dans l'élaboration de stratégies visant à réduire ce phénomène grandissant directement à la racine.

Mode d'action unique – DAV132 est un produit administré oralement en association avec n'importe quel traitement antibiotique, ayant pour objectif de protéger les patients des dommages causés au microbiote intestinal résultant du fait de leur usage. Da Volterra est la seule entreprise au monde qui développe une solution préventive qui protège l'intestin de tous les traitements antibiotiques oraux ou intraveineux.

Le Concept – DAV132 est un traitement prophylactique visant à prémunir le développement des infections causées par les *Clostridium difficile*, résultant de l'ancrage et la neutralisation des antibiotiques les plus communs. De manière plus générale, le DAV132 préserve l'intégrité du microbiote intestinale lors de traitements antibiotiques. Ce procédé a deux objectifs :

- Prévenir le développement et la répétition des infections causées par les *C. difficile* chez les patients à risque recevant des traitements antibiotiques comme les fluoroquinolones par voie orale ou parentérale ainsi que les céphalosporins
- Diminuer significativement la perturbation du microbiote intestinal pour les patients bénéficiant de traitements antibiotiques.

Impacts de la prise d'antibiotiques – La majorité des antibiotiques administrés oralement ne sont que partiellement absorbés et pour certains d'entre eux, une part significative du médicament reste intacte dans le circuit intestinal. Le résultat est similaire pour les traitements intramusculaires ou intravasculaires qui sont recyclés par le biais hépatobiliaire, depuis le sang jusqu'au petit intestin. Après la prise d'antibiotiques, les résidus actifs, progressant dans le colon, sont présents avec des doses plus importantes en magnitude que la CIM (concentration inhibitrice minimale) pour la plupart des bactéries commensales. Ces résidus provoquent de sérieux dégâts collatéraux au sein de la flore intestinale du patient. L'équilibre du microbiote s'en trouve perturbé : plusieurs populations bactériennes sont écrasées alors que certaines souches prolifèrent - le microbiote du patient prendra des mois à se régénérer. Dans le même temps, *Clostridium difficile* prolifère, causant les infections qui leur sont propre.

Mécanisme d'action – La DAV132, en protégeant le microbiote d'altérations antibiotiques, est construit de telle manière à protéger l'émergence et la récurrence d'infections *Clostridium difficile*. La DAV132 est un adsorbant non spécifique qui capture de manière irréversible les antibiotiques dans le late ileum, le caecum et le colon avant qu'ils ne puissent altérer le microbiote significativement. Il est encapsulé dans un système d'administration du médicament breveté par Da Volterra qui permet une administration précise dans le circuit gastro-intestinal, ceci étant fait afin d'éviter toute interaction avec l'absorption d'un médicament qui se ferait dans le petit intestin.

Statuts de développement – Trois essais cliniques de DAV132 ont déjà été réalisés avec succès. Le prochain essai, visant les patients à risque souffrant *C.difficile* est en préparation. DAV132 n'est pas encore commercialisée.

Le *Clostridium difficile* – L'infection *C.difficile* et surtout la récurrence de CDI chez les patients à haut risque est un problème médical mondial qui ne cesse de se développer: *C.difficile* Acute Diarrhea (CDAD) est observée dans les hôpitaux (infection acquise dans les milieux hospitaliers) mais aussi dans les sphères communautaires, particulièrement dans les maisons de repos. La quantité et la sévérité

des récurrences (morts incluses) des infections *C. difficile* ne font qu'augmenter. Les CDI sont les cas les plus sévères des diarrhées associées à la prise d'antibiotiques. Tous les antibiotiques peuvent aboutir au CDAD, mais les clindamycines, céphalosporins et fluoroquinolones sont considérés comme les facteurs de risque principaux. Ces antibiotiques sont très souvent utilisés pour les patients, d'autant plus pour les personnes âgées, afin de traiter les infections des voies urinaires ou respiratoires.

Menace urgente – En 2013, le Centre pour le Contrôle et la Prévention des Maladies (CDC en anglais) qualifie l'infection *C. difficile* (CDI) de menace urgente. Aux États-Unis, les dernières estimations disponibles ont fait lieu de 453,000 infections par an, requérant une hospitalisation ou affectant des patients déjà hospitalisés, et ayant pour conséquence plus de 29,000 décès. Pour 1000 patients passant une journée à l'hôpital, il y a plus ou moins quatre cas de CDI. Le CCPM a également souligné que les décès provoqués par les infections *C. difficile* ont augmenté de 400% entre 2000 et 2007, en partie entraînés par l'émergence de nouvelles souches hyper-virulentes.

L'impact significatif des CDI – sur le système de santé américain, aussi motif d'inquiétude en raison du coût supplémentaire engendré par chaque cas, estimé à \$11,000 par patient hospitalisé, en sachant que ces estimations ne reflètent pas la perte de revenus consécutive suite aux séjours prolongés à l'hôpital et l'impossibilité de travailler. Une récente analyse de plus de 45 études a constaté que les coûts des CDI s'établissaient entre \$8,911 et \$30,049 par patient hospitalisé. Dans le même temps, Quimbo et al. ont estimé que ce coût additionnel serait de \$31 800 pour les patients immunodéficients, allant jusqu'à \$115,600 pour les patients souffrant de troubles rénaux. De plus, une étude parue en 2012 indique que les CDI auraient déjà engendré \$4.8 milliards de dépenses excédentaires pour les établissements de soin américain en analysant des données datées de post-2008.

Le fardeau économique des CDI – aussi lourd en Europe. En 2006, une étude réalisée par le Centre Européen de Prévention et de Contrôle des Maladies (ECDC) estime que le coût potentiel des CDI serait de €3 milliards par an dans l'Union Européenne (EU), un chiffre qui pourrait doubler dans les quatre prochaines décennies. De plus, le coût encore plus important des cas de récurrence des CDI doit également être pris en compte: les coûts d'hospitalisation relatifs aux récurrences des CDI ajouteraient £20,249 en plus des £13,146 estimés. Avec la surconsommation et le mésusage des antibiotiques alimentant la monnaie des CDI et l'émergence de souches résistantes, ces infections deviendront sans aucun doute une menace sanitaire publique majeure, non seulement aux États-Unis et en Europe, mais dans le monde entier.

16. Présentation de Nosopharm avec Philippe Villain-Guillot

Constat en France – La résistance aux antibiotiques est un processus darwinien. Jusqu’aux années 1980, nous étions en avance sur l’antibiorésistance. Aujourd’hui, il y a une résistance très marquée aux antibiotiques. En France, la plus grande inquiétude concerne *Klebsiella pneumoniae*, une entérobactérie à Gram négatif (bactérie avec deux parois) résistante aux antibiotiques de dernière ligne : les *Carbapenem*. Le développement de cette résistance est notamment dû à une surconsommation d’antibiotiques dans beaucoup de pays et notamment en Inde, usine mondiale où de nombreux antibiotiques (*Carbapenem* notamment) sont vendus en pharmacie. Et même si l’hygiène est un axe central pour endiguer l’antibiorésistance, ce seul levier ne suffira pas pour lutter contre ce phénomène qui nécessitera une action conjointe entre les pays. Le développement de nouveaux antibiotiques est un autre axe central.

Marché de l’industrie pharmaceutique en 2014 – 1057 Milliards \$ de ventes en 2014, 50 Milliards \$ de dépenses en R&D : 18% des recettes, énorme par rapport à d’autres marchés. Coût total pour développer un antibiotique : > 1 Milliard \$ quand on tient compte des projets abandonnés en cours.

- 1 antibiotique sur 30 qui est en phase préclinique entre sur le marché.
- Très peu de nouvelles classes d’antibiotiques ces dernières années.
- Difficulté de mener des essais cliniques dans les hôpitaux à cause d’une expertise scientifique sur les antibiotiques qui est en train de se perdre.

3 Barrières de la R&D pour les antibiotiques

- Recherche : difficulté scientifique.
- Réglementaire : source de risque pour l’industriel qui risque en effet de se voir refuser l’entrée sur le marché, il devra alors reprendre toutes ses recherches pour remonter un dossier.
- Marché : peu attractif.

Nosopharm – Jeune Entreprise Innovante (7 employés) fondée en 2009 veut rentrer sur le marché avec une nouvelle classe d’antibiotique qui a un fort potentiel pour traiter les infections nosocomiales multirésistantes. Leur produit est une molécule synthétisée à partir d’une bioressource microbienne originale : les genres bactériens *Xenorhabdus* et *Photorhabdus*. Ils ont levé 2M€ auprès d’un business angel français et 2 M€ auprès des pouvoirs publics. Ils ambitionnent de finir la Phase I de l’étude en 2018 pour se faire racheter entre 50 et 100 M€ par un gros groupe pharmaceutique.

Nouveau schéma de l’innovation – Dans l’industrie pharmaceutique, les grands boîtes pharma ont du mal à innover toutes seules. Elles alimentent donc leur portefeuille de produits en développement avec des produits innovants faits par des biotechs.

17. Table ronde pharmaceutique avec Pfizer et la LEEM représentée par Clémentine Body

Présentation des acteurs

- Le LEEM est une association des entreprises pharmaceutiques opérant en France destinée à défendre les intérêts de ces entreprises avec les pouvoirs publics français. Le LEEM est financé par les cotisations des entreprises membres. Servier est un absent majeur de l'association.
- Pfizer est une multinationale américaine avec 80.000 collaborateurs. 160 spécialités sont vendues en France. La R&D est notamment basée sur de la croissance externe (acquisitions). Pfizer consacre 15% de son CA en R&D interne.

Quand et comment l'antibiorésistance a été perçue par le groupe Pfizer ? Quels impacts sont apparus sur les programmes de recherche ?

Pfizer a une longue histoire dans le développement d'antibiotiques. Pfizer fut le plus gros producteur de pénicilline dans les années 40, puis resta à la pointe des antibiotiques et antifongiques par la suite. La recherche a ralenti dès les années 80. La résistance au SARM fut la première observée et a ouvert un grand travail de R&D.

Les producteurs d'antibiotiques doivent faire face à deux difficultés. Les antibiotiques étant des produits révolutionnaires, ils furent largement consommés et leurs prix ont rapidement chuté avec le développement de génériques. Les réglementations sur la sécurité des antibiotiques est également très lourde, notamment par rapport aux anticancéreux, ce qui explique leur faible développement.

La lutte contre l'antibiorésistance se fait notamment dans les hôpitaux, qui constituent le premier client de Pfizer en France. En tant que lieux fermés, concentrant des traitements antibiotiques, les hôpitaux sont des lieux privilégiés pour le développement de résistances. Pfizer intervient en hôpital afin de sensibiliser à l'utilisation raisonnée des antibiotiques. Un des grands mouvements est « l'antibiotique stewardship », ou « programme de gérance des antibiotiques » pour que les hôpitaux prennent en charge le suivi des antibiotiques. Dans ce cadre, Pfizer a développé une plateforme de suivi des hôpitaux : T.E.S.T. (Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial) référencé sur www.testsurveillance.com. La grande attention portée sur les hôpitaux veille à conserver l'efficacité de l'antibiotique développé par Pfizer.

Le LEEM développe aussi une communication groupée sur le bon usage des antibiotiques et sur les risques de l'iatrogénie.

Quels sont les outils disponibles pour créer des opportunités de R&D pour les antibiotiques ?

Les partenariats public-privé peuvent promouvoir l'innovation. Différentes incitations de push et pull ont été débattues. Les questions du financement est centrale : La banque Mondiale ? Des fonds internationaux ? La crainte est que le fond soit alimenté par les industriels eux-mêmes. La Suède souhaite mettre en place un fond financé par une taxe sur les antibiotiques et les consommateurs d'antibiotiques. Une autre idée face à laquelle le LEEM se bat est une taxe sur les laboratoires ne développant pas d'antibiotiques : Play or Pay.

Conditionnement des boites, nombre de gélules : quelle politique adopter ?

Décision prise par l'ANSM, L'agence Nationale de la Sécurité du Médicament et adaptée aux recommandations de traitement des sociétés savantes de médecine. Le système de distribution doit être modifié en profondeur pour lutter contre l'automédication. Une hypothèse est la délivrance à l'unité.

18. Glossaire

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu, indicatif sur le progrès apporté par le médicament par rapport aux traitements déjà disponibles, noté de 1 (progrès majeur) à 5 (progrès mineur)

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BMR : Bactéries multi-résistantes, i.e. sensibles à au moins trois familles d'antibiotiques

CEPS : Comité économique des produits de la santé, en charge de la négociation des prix des médicaments et des clauses associées avec les industriels

CMI : Concentration minimale anti biométrique

CNAMTS : Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés, au niveau national, définit la politique de l'assurance maladie en France et pilote les organismes chargés de la mettre en œuvre

CT : Comité de Transparence, organisation de la HAS en charge de rendre son avis lors de demandes d'industriels

ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control, agence de l'UE responsable de la surveillance des maladies infectieuses en Europe

EMA : European Medicines Agency

HAS : La Haute Autorité de Santé

ISP : Intérêt de Santé Publique, critère incluse dans le SMR, évaluant l'impact du médicament sur la société dans son ensemble

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques, organisation internationale d'études économiques, dont les pays membres ont en commun un système de gouvernement démocratique et une économie de marché.

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

TROD : Test rapide d'orientation du diagnostic, permet de déterminer l'origine (virale ou non) d'une infection, notamment utilisé pour les angines

SMR : Service Médical Rendu, calculé en fonction de la gravité de l'infection, de l'efficacité du médicament, du nombre de traitements disponibles

WAAAR : World Alliance Against Antibiotic Resistance, alliance internationale créée en 2011, soutenue par 145 sociétés savantes dans 55 pays