

# Faire du neuf avec du vieux

Claude Monneret



© mralien - Fotolia.com

Sachant que le coût de développement moyen d'un médicament est aujourd'hui estimé à un milliard d'euros, que la durée moyenne de la recherche et du développement (R & D) est de quinze ans et qu'enfin très peu de nouveaux médicaments arrivent sur le marché, que faire pour minimiser les frais et le temps ?

La réponse est peut-être dans le fait qu'au moment où l'on ne parle que de traitements ciblés, de molécules innovantes et très coûteuses, les chercheurs redécouvrent parfois les vertus d'un médicament ancien, mais aussi qu'une nouvelle tendance ne soit en train d'émerger : les compagnies pharmaceutiques « revisitent » leurs vieux médicaments, et essaient de leur trouver de nouveaux usages. Un des avantages, c'est que tout nouvel usage peut ainsi passer par-dessus les tests sur la toxicité de ce médicament, puisque celui-ci les a déjà subis. De cette façon, la compagnie épargne environ 40 % des coûts traditionnels.

D'après ce qui précède, on comprendra très vite que dans une telle approche, il y a du bon mais il y a également du moins bon.

Les industriels, pour leur part, ont très vite compris tout l'intérêt de cette approche. Ce repositionnement peut revêtir

diverses formes comme le lancement d'une nouvelle forme galénique. C'est ainsi que le fénofibrate utilisé comme hypocholestérolémiant, initialement développé en 1967 sous forme de tablettes ou de gélules sous le nom de Lipanthyli<sup>®</sup>, a été récemment mélangé avec un agent tensioactif solide co-micronisé pour un effet prolongé, ce qui a conduit au Lipanthyli<sup>®</sup> micronisé, commercialisé par les Laboratoires Fournier en 1990.

Le changement de sel est une autre possibilité d'accéder au marché. C'est le cas de la metformine, un dérivé biguanide très ancien, médicament de base pour le traitement du diabète de type 2. Le sel le plus fréquemment utilisé est le chlorhydrate (Glucophage<sup>®</sup>), mais un autre sel, un embonate ou 4,4'-méthylènebis(3-hydroxy-2-naphthoate), a été développé ultérieurement par le laboratoire Merck Serono sous le nom de Stagid<sup>®</sup> et a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 1996 [1].

Un exemple discutable est celui du Divarius<sup>®</sup> à base de mésylate de paroxétine. En fait, la paroxétine, antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, a été mise sur le marché en 1992 par GlaxoSmithKline. Elle existait alors sous forme de chlorhydrate et était commercialisée sous le nom de Deroxat<sup>®</sup>. Les deux spécialités, Divarius<sup>®</sup> et Deroxat<sup>®</sup>, contiennent la même quantité de paroxétine : 20 mg par comprimé pelliculé sécable. Ce sel mésylate ne semble présenter aucun avantage pharmacologique ou thérapeutique par rapport au chlorhydrate [2].

## L'extension d'indication

Cette procédure, parfois justifiée parfois non, peut être source de dérives comme dans le cas du Mediator préconisé contre le diabète de type 2 mais aussi utilisé, hors cadre légal, comme anorexigène.

En 2010, au moins 29 dossiers ont été déposés à l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour des extensions d'indication et 966 dossiers pour des changements de forme ou de mode d'administration (variations de type II nécessitant une nouvelle autorisation de mise sur le marché).

Ainsi en juin 2009, l'anticancéreux Avastin<sup>™</sup> de Roche a par exemple reçu le feu vert de l'EMA pour une nouvelle indication lui permettant d'être associé à une chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein.

Le 25 janvier 2011, Sanofi Aventis et Bristol Myers Squibb ont obtenu une prolongation de brevet de six mois aux États-Unis pour le Plavix<sup>®</sup>, un antiagrégant plaquettaire, deuxième médicament le plus vendu au monde. Une prolongation accordée grâce à une simple extension d'indication à la pédiatrie.

Le Cymbalta<sup>®</sup>, un psychotrope prescrit dans certains cas d'incontinence, de douleurs et dans la dépression, commercialisé par Eli Lilly, bénéficiait en 2009 d'une extension d'indication dans l'anxiété généralisée, « *malgré des effets indésirables disproportionnés par rapport à une efficacité incertaine* » [3].

Selon un rapport du Leem (Les Entreprises du médicament) datant de 2012 [4], depuis la mise en place du règlement européen sur les médicaments orphelins en 2000, plus de

mille produits ont obtenu un avis favorable pour une désignation orpheline et le nombre de demandes augmente régulièrement chaque année avec 166 dossiers reçus pour la seule année 2011.

En termes d'octroi d'autorisation de mise sur le marché, parmi les médicaments anciens primés en 2014 figuraient l'imatinib (Glivec®) qui apporte un allongement important de la survie chez les enfants atteints d'une forme rare de leucémie aigüe lymphoblastique [5]. La metformine a trouvé une nouvelle indication dans le traitement du syndrome des dystrophies ovariennes micropolykystiques et de ses complications en réduisant le taux de testostérone chez les patientes [6].

## La chiralité

La chiralité est devenue un sujet majeur dans la synthèse, la découverte, le développement et la protection intellectuelle des médicaments. Depuis les années 1980, le nombre de médicaments enregistrés sous forme d'un seul énantiomère s'est considérablement accru. Le développement d'un énantiomère isolé offre des avantages théoriques et cliniques et deux stratégies sont possibles : soit le développer initialement, soit séparer le racémate en ses deux énantiomères. Toutefois, les médicaments énantiomériquement purs proviennent bien souvent d'un racémique sur le marché depuis plusieurs années. Les firmes pharmaceutiques pratiquent ainsi ce que l'on désigne sous le nom de « chiral switching ».

Ainsi le citalopram commercialisé sous le nom de Seropram® est un mélange à proportions égales des formes R et S. Même si l'énantiomère S, l'escitalopram, est deux fois plus puissant, en ce qui concerne la sécurité et les effets indésirables, peu de différences ont été observées entre le Seropram® et l'escitalopram [7]. Néanmoins, ce dernier a été commercialisé avec comme indication complémentaire, le traitement des troubles de l'anxiété généralisée.

Le remplacement de l'oméprazole ou Mopral® par l'ésooméprazole ou Nexium® a permis d'anticiper le développement des génériques. La seule étude significative a consisté à comparer l'ésooméprazole (40 mg) à l'oméprazole (20 mg). Sachant par ailleurs que le mécanisme d'action de cet inhibiteur de pompe à protons implique la formation d'un sulfénamide asymétrique en tant que forme active, on peut à juste titre se demander où est l'intérêt de développer un énantiomère pur. Les indications, les modes d'administration usuels et les risques d'interactions médicamenteuses sont les mêmes. Résultat : là aussi, un coût deux fois plus élevé mais aucun bénéfice clinique avéré [8].

En 2004, le groupe belge UCB Pharma annonçait l'arrêt de la commercialisation en France de la cétirizine ou Zyrtec® en comprimés, un antiallergique remboursé par la Sécurité sociale et vendu au cours de la seule année 2003 à plus de neuf millions de boîtes en France. La même année, UCB Pharma développait la R-cétirizine ou Xyzall®. Selon la Haute autorité de santé (HAS), ce dernier n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à la cétirizine [9].

Il est des cas où la résolution d'un mélange racémique conduit à un gain d'activité. C'est le cas de l'aténolol, un bêta-bloquant, dont seul l'isomère S est l'antagoniste sélectif des récepteurs  $\beta$ -1 qui contribue à la diminution de la fréquence cardiaque [10].

## Les nouvelles indications

D'un autre côté, d'anciens médicaments voient leurs indications étendues ou renouvelées grâce à des criblages à haut

débit sur de nouvelles cibles, tant en milieu universitaire qu'industriel.

C'est sur ce principe qu'en 1999, le professeur Camille Wermuth créait à Strasbourg le laboratoire Prestwick Chemical. Il y assemblait la Prestwick Chemical Library comprenant 1 280 petites molécules, toutes approuvées par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA). La stratégie qu'il proposait porte le nom d'approche SOSA (« selective optimization of side activities ») et se positionne comme une alternative au criblage à haut débit [11]. Elle consiste à soumettre à diverses cibles un nombre limité de molécules « druggables » ayant satisfait aux divers tests de biodisponibilité et de toxicité pour une utilisation chez l'homme. Le but est d'optimiser les touches ou « hits » (au moyen de la chimie médicinale) afin d'augmenter l'affinité pour les nouvelles cibles et de diminuer celle pour les autres cibles. L'un des exemples les plus typiques est celui de la reconversion d'un inhibiteur de recapture de la sérotonine, la fluoxétine, en principe actif agissant vis-à-vis de la candidose [12]. Même constat avec un sulfamide antibactérien conduisant à un antagoniste de récepteur à l'endothéline [13].

Toujours sur ce principe, en 2007, deux chercheurs de l'Université Johns Hopkins (Maryland), évaluaient dix-sept médicaments déjà existants [14]. Ceux-ci étaient issus d'une chimiothèque de l'hôpital composée de 2 687 médicaments, et 24 autres étaient en voie d'être mis sur le marché pour de nouveaux usages – soit davantage que les 20 à 30 nouveaux médicaments que l'industrie pharmaceutique sort au cours d'une année typique aux États-Unis.

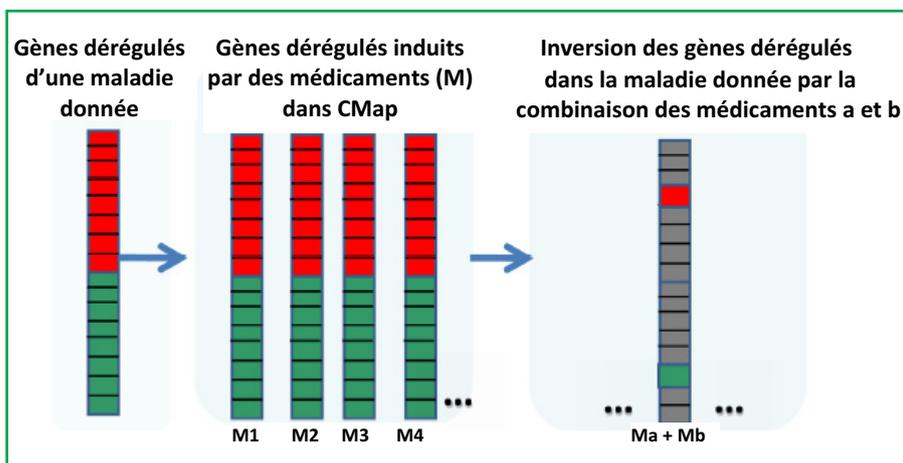
## Approche génétique, la « CMap-based method »

Un programme informatique, qui détermine les effets potentiels de médicaments sur des maladies pour lesquelles ils n'ont pas été initialement créés, a été mis au point par des chercheurs américains. Le professeur Atul Butte et ses collègues de l'Université Stanford expliquent que si une molécule agit sur un certain gène dans le cas d'une maladie, elle peut logiquement avoir un effet thérapeutique contre une autre maladie associée aussi à ce gène [15]. Le programme a ainsi permis de mettre au jour des compatibilités potentielles entre des molécules existantes et des maladies pouvant en bénéficier. Ce ne sont pas moins de 164 médicaments qui pourraient être associés à une centaine de maladies. Parmi ceux-ci, la cimétidine, un médicament contre les ulcères, pourrait être un candidat thérapeutique pour soigner les adénocarcinomes du poumon [16].

C'est sur ce principe qu'une combinaison de Trolox C, un antioxydant analogue de la vitamine E, et de cytosine, un alcaloïde pyridinique utilisé pour le sevrage tabagique, a fait l'objet d'une expérimentation chez la souris diabétique de type 2, diabète induit par la streptozocine [17]. Toutefois, comme le soulignent les auteurs, bien que cette approche puisse représenter potentiellement un nouveau traitement du diabète de type 2, il reste bien du chemin à parcourir.

## Dernier atout, la sérendipité

La sérendipité, découverte inattendue, peut être à la base de nouvelles indications thérapeutiques pour de vieux médicaments. L'un des derniers exemples en date est celui du propranolol, un bêta-bloquant, aujourd'hui préconisé en solution pédiatrique pour soigner les hémangiomes graves du nouveau-né [18].



Principe de l'approche basée sur l'identification de gènes dérégulés (d'après [17]).

Cet article est dédié au **professeur Camille Wermuth**, pharmacien et professeur de chimie thérapeutique, décédé le 22 septembre 2015.

Remerciement au Dr Pierre Roger, associé à cet hommage, pour son aide à la rédaction.

## Références

- [1] Un nouveau sel de metformine proposé dans le traitement oral du diabète : l'embonate (ou pamoate) de metformine, *Journ. Annu. Diabétol. Hotel Dieu*, 1977, p. 382.
- [2] Allain P., Fégenor® et Divarius® : comment faire du neuf avec du vieux, *Pharmacorama.com*, 2003, [www.pharmacorama.com/ezine/fegenor-divarius.php](http://www.pharmacorama.com/ezine/fegenor-divarius.php)
- [3] Duloxétine - Cymbalta® : dans l'anxiété généralisée non plus, *Revue Prescrire*, 2009, 29(303), p. 9.
- [4] [www.leem.org/maladies-rares-medicaments-orphelins-l-engagement-d-aujourd-hui-les-solutions-de-demain](http://www.leem.org/maladies-rares-medicaments-orphelins-l-engagement-d-aujourd-hui-les-solutions-de-demain)
- [5] Schultz K.R. *et al.*, Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in children: new and emerging treatment options, *Expert Rev. Hematol.*, 2010, 3(6), p. 731.
- [6] Nestier J.E., Jakubowicz D.J., Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome, *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, p. 617.
- [7] Jacquot C. *et al.*, Escitalopram et Citalopram : le rôle inattendu de l'énantiomère R, *L'Encéphale*, 2007, 33(2), p. 179.
- [8] Ésoméprazole et oméprazole : bonnet blanc et blanc bonnet, *Revue Prescrire*, 2002, 227, p. 248.
- [9] [www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_537886/fr/xyzall](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_537886/fr/xyzall)
- [10] Stoschitzky K. *et al.*, Stereoselective features of (R)- and (S)-atenolol: clinical pharmacological, pharmacokinetic, and radioligand binding studies, *Chirality*, 1993, 5(1), p. 15.
- [11] Wermuth C.G., Selective optimization of side activities: another way for drug discovery, *J. Med. Chem.*, 2004, 47, p. 1303.
- [12] Silvestri R. *et al.*, Imidazole analogues of fluoxetine, a novel class of anti-Candida agents, *J. Med. Chem.*, 2004, 47, p. 3924.
- [13] Stein P.D. *et al.*, The discovery of sulfonamide endothelin antagonists and the development of the orally active ETA antagonist 5-(dimethylamino)-N-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)-1-naphthalenesulfonamide, *J. Med. Chem.*, 1994, 37, p. 329.
- [14] Chong C.R., Sullivan Jr D.J., New uses for old drugs, *Nature*, 2007, 448, p. 645.
- [15] Sirota M. *et al.*, Discovery and preclinical validation of drug indications using compendia of public gene expression data, *Science Translational Medicine*, 2011, 3(96), p. 96ra77.
- [16] Pantziarka P. *et al.*, Repurposing drugs in oncology (ReDO): cimetidine as an anti-cancer agent, *Ecancermedicalscience*, 2014, 8, p. 485.
- [17] Ling J *et al.*, Drug-repurposing identified the combination of Trolox C and Cytisine for the treatment of type 2 diabetes, *Journal of Translational Medicine*, 2014, 12, p. 153.
- [18] Monneret C., La sérénité, un chemin de traverse à suivre, *L'Act. Chim.*, 2014, 385, p. 7.



### Claude Monneret

est directeur de recherche émérite au CNRS\* et vice-président de l'Académie nationale de pharmacie.

\* Institut Curie, 26 rue d'Ulm, F-75248 Paris Cedex 05.  
Courriel : [claudemonneret@curie.fr](mailto:claudemonneret@curie.fr)



102 avenue Georges Clemenceau - 94700 MAISONS ALFORT  
Tél. : 01 43 53 64 00 - Fax : 01 43 53 48 00  
[edition@edif.fr](mailto:edition@edif.fr) - [www.edif.fr](http://www.edif.fr)