

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 13 Juin 2024
Par Madame DUCOULOMBIER-BECCARIA Manon**

**REPOSITIONNEMENT DE MEDICAMENTS : DU COMPOSE CHIMIQUE AU
DEVELOPPEMENT D'ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Benoît Deprez, Professeur des Universités, Docteur en chimie médicinale, Responsable de l'unité de recherche U1177 de l'INSERM, Université de Lille et Directeur Scientifique de l'Institut Pasteur de Lille.

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur Pascal Dao Phan, Professeur Associé à la Faculté de Pharmacie de Lille et Directeur des Opérations Cliniques chez Bayer Pharmaceuticals France à Lille.

Assesseur(s) : Madame Violette Sterin, Docteur en Pharmacie, Chef de Projet France chez Bayer Pharmaceuticals France à Lille.

A la mémoire de ma Grand-mère, Marie-France Delannoy, qui m'a tant apporté durant les premières années sur les bancs de la faculté et qui aurait tant aimé lire cette thèse.

Continue de veiller là-haut sur ceux qui t'ont aimé ...

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86

M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85

Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87

Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86

M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86

M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Remerciements

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Benoît Deprez, je suis honorée que vous ayez accepté de présider ce jury de thèse et je tiens à vous en remercier. Merci pour votre soutien pédagogique et scientifique pendant toutes mes études de pharmacie. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

Monsieur Pascal Dao-Phan, merci de me faire l'honneur de diriger cette thèse et de m'avoir offert l'opportunité d'intégrer ton équipe au sein de Bayer dès la 4^{ème} année de pharmacie. Une période peu commune dû au confinement déclaré par la Covid-19, le maître mot a été de « s'adapter » puisque j'étais totalement novice au domaine de la recherche clinique. Aujourd'hui « pur produit Bayer », je te suis grandement reconnaissante de la confiance que tu m'as accordé pour découvrir ce beau métier et des opportunités que tu m'as offertes. Merci pour ta disponibilité et ta bienveillance sans faille, pour le partage de tes connaissances en tant que professeur à la faculté de pharmacie et responsable des Opérations Cliniques. Flexibilité, adaptabilité, anticipation guident ton quotidien et permet de nous faire évoluer, tant humainement que professionnellement. Merci de créer un environnement de travail où il fait bon d'échanger, de collaborer et pour ce que tu insuffles quotidiennement au sein de ton service. J'ai de la chance d'avoir pu intégrer ton équipe et d'évoluer sous tes responsabilités, apprendre et comprendre que rien n'est impossible pour celui qui s'en donne les moyens. Tu es un modèle de management et d'humilité, merci.

Madame Violette Sterin, quel honneur de te compter parmi mon jury de thèse. Merci de prendre le temps de juger ce travail. Une collègue devenue amie et surtout une source d'inspiration dans de nombreux domaines. Une personne inspirante, professionnelle, bienveillante, drôle. Tout semble facile avec toi, tant sur le plan professionnel que personnel. Merci pour tes conseils et ton soutien lors des moments plus difficiles, pour ces moments partagés et cette confiance grandissante. Je te souhaite beaucoup de bonheur et d'épanouissement dans tes futurs projets et nul doute que cela te réussira. Nos chemins se sont croisés et de merveilleux moments nous attendent.

Aux professionnels rencontrés lors de mes études,

Albane et François Seidlitz et toute l'équipe de la Pharmacie du Bailliage, merci de m'avoir si bien accueillie pour ce premier stage de 6 semaines où je découvrais les notions pharmaceutiques. Merci de m'avoir guidé et donné les armes pour acquérir en confiance, grâce à vous j'ai découvert et apprécié ce beau métier riche de sens.

François Le Tallec, Arnaud Grardel et toute l'équipe de la Pharmacie du Beffroi, merci pour ces innombrables samedis matin à la pharmacie, ces moments de partages et surtout cette formation continue qui m'a fait gagner en autonomie et en responsabilité au comptoir. Je vous suis reconnaissante de la formation apportée durant ces trois années à vos côtés.

Eve, Julie et Ingrid, mes managers Bayer et sans qui je ne serais pas celle que je suis aujourd'hui. Vous jouez un rôle essentiel dans mon développement professionnel. Merci pour vos conseils et votre vision qui me stimulent, me forment et sont des moteurs pour mon évolution. Merci de me faire confiance, c'est une chance de travailler à vos côtés.

À **mes collègues Bayer** avec qui j'ai la chance de collaborer sur différents projets. Merci pour vos partages et cette belle collaboration sur tant de projets différents.

À mes proches,

Mes parents, à qui je dois la personne que je suis et le parcours qu'ils m'ont offert. Je vous suis amplement reconnaissante de tout ce que vous m'avez apporté, depuis ma petite enfance et encore aujourd'hui. Merci de m'avoir transmis les valeurs de courage, de travail, de respect et pour votre soutien inconditionnel tout au long de ces études. Rien n'aurait été si facile sans vous. Vous avez été facilitateurs au quotidien et m'avez permis de me focaliser sur la réussite de mes études, en vous occupant du reste. Je vous remercie profondément de la confiance que vous m'avez accordé dans un domaine qui vous était pourtant inconnu. Votre écoute, votre réconfort et vos encouragements ont été des piliers solides tout au long de ce chemin parfois long et difficile. Je vous aime.

Mon frère, l'unique, ce boute-en-train où aucun jour ne se ressemble. Tu es la preuve vivante qu'avec de la détermination et de la persévérance, tout mène à la réussite et que les échecs sont des opportunités pour rebondir et progresser. Même si tu profitais de mes petits muscles pour me mettre K.O lors de nos indénombrables "chasses à l'homme", sache que tu m'as énormément apporté. Merci pour tes petits mots de soutien lorsque je passais des heures à réviser, très discrets mais sincères. Je suis fière d'être ta petite sœur.

Mes grands-parents, merci pour votre bienveillance et vos encouragements qui ont été sources précieuses de réconfort et de motivation. Merci pour les valeurs et l'éducation que vous m'avez en partie inculquées durant mon enfance. Je suis reconnaissante d'avoir eu la chance de grandir à vos côtés et d'avoir bénéficié de votre amour, vous êtes mon guide pour toute la vie. Mamie Marie-France, je sais que tu aurais aimé assister à cette thèse. Durant les deux premières années à la faculté, nos discussions étaient sources de réconfort et même si tu n'es plus là, tes mots m'apportent encore beaucoup aujourd'hui. Je sais que les clémentines épluchées chaque matin avant de prendre le bus contribuent grandement à ma réussite ! J'espère que tu reposes en paix et que tu es fière de ce que l'on est devenus, Merci.

Hugo, mon cher Mari dont la philosophie de vie est que les seules limites sont celles que l'on se fixe. Quand tu as une idée en tête, n'importe quel moyen te mènera au bout ! Merci pour cette énergie débordante que tu apportes dans notre foyer, de me faire relativiser lorsque je m'attarde sur trop de détails. Depuis la « colloc' » à Lille et nul doute pour les années à venir, tu resteras la part de moi qu'il me manque : foncer sans hésiter, le reste on verra après ! Notre plus grand point commun ? Notre sensibilité et notre hyperactivité ! Le travail, les plaisirs sont nos deux « chevaux de bataille » et nous permet un bon équilibre de vie. Avec toi, on ne s'ennuie jamais ! Merci d'être ma source de bonheur constante, mon pilier et surtout de me supporter dans les moments où les émotions prennent le dessus. La vie nous réserve plein de belles choses, alors partons à l'aventure et ne s'endormons jamais fâchés ! Je t'aime.

Mes beaux-parents pour leur soutien immense et leur conseils avisés. Merci de m'avoir accompagné durant toutes ces années universitaires, de m'avoir soutenu durant les périodes de révisions intenses et pour votre humble bienveillance au quotidien. Vous êtes la positivité incarnée, la preuve qu'il ne faut jamais baisser les bras et que chaque moment de la vie est à embrasser. Merci d'être si accueillants et arrangeants, vous m'apportez beaucoup.

Mes **beaux-frères et belles-sœurs, mes petites nièces et Maxence, mon filleul adoré**, vous êtes une belle-famille merveilleuse, comme beaucoup en révérait ! Merci pour ces moments de rires, de joies, de partage et surtout pour cette belle complicité. J'ai une chance inouïe d'avoir intégré votre famille et c'est toujours un immense plaisir de se retrouver tous ensemble, ces moments si précieux de la vie.

Virginie, à qui je dédie en partie la réussite de ce parcours. Du lycée à la première année de médecine où tu as été ma « prépa » personnalisée. Merci infiniment pour ces innombrables heures passées à me faire réciter les cours et pour ces cartes mentales qui rythment encore mes pensées ! Ta disponibilité, ton dévouement et ta patience durant cette année fatidique auront à jamais ma reconnaissance. Tu es une belle personne, merci.

Thierry et Francis, pour cette expérience humanitaire unique à Madagascar. Une belle leçon de vie qui m'accompagne encore aujourd'hui lors des moments d'hésitation : rien n'est impossible (même la douche froide et le lit en béton), il suffit juste de s'en donner les moyens !

Hélène, merci pour ce soutien indéfectible durant une période plus difficile de ma vie. Vous êtes la délicatesse et la bienveillance incarnée. Merci pour votre professionnalisme, d'avoir été une oreille attentive et de m'avoir si bien accompagnée. Je vous souhaite pleine réussite dans vos projets et beaucoup de bonheur avec votre petite famille et votre nouvelle petite conquête Vasco !

Mes chères et tendres « **Pharmameufs** », une amitié née sur les bancs de la faculté, qui n'a cessé d'évoluer et qui vaut de l'or aujourd'hui ! Vous êtes mon plus beau souvenir de fac, mes meilleures copines. Merci pour ces soirées et week-ends mémorables, pour nos discussions interminables, pour votre soutien, pour ces nombreux fous rires. Merci de toujours faire partie de ma vie aujourd'hui plus que jamais. Mention spéciale à toi **ma Léa**, mon binôme de choc, mon témoin de mariage, ma chère amie, merci pour ces TP's endiablés, ces cours partagés, cette entraide unique. Merci pour tout, tout aurait été si différent sans toi (sans le WEI aussi !).

Mélinda, deux mots échangés avant d'entrer en ELC et cela a suffi pour faire naître une amitié devenue aujourd'hui si précieuse à mes yeux. Merci pour ta présence et ton soutien inconditionnel durant les études. Ta personnalité remarquable est une source constante d'inspiration pour moi. Petite femme dotée d'une énergie débordante, ta positivité, ta

capacité d'écoute et ta patience sont d'un réconfort unique dans les moments de doute. Tu m'épateras toujours ! Le hasard fait que nos thèses se terminent à quelques jours d'écart et je suis convaincue que tu brilleras autant que tu l'as toujours fait. Je te souhaite le meilleur dans ta vie professionnelle et personnelle. J'ai hâte de ce que l'avenir nous réserve !

Léa, Quentin, merci pour cette précieuse amitié. Léa, la force tranquille de la nature, quelle enfance mémorable à tes côtés, tu es comme une sœur pour moi ! Merci pour ce que tu m'apportes depuis notre plus jeune âge, tu es celle qui me connaît par cœur et la capacité à avoir les mots justes pour me rassurer. Tu as réussi à rendre cette année de P1 diabolique en un joli souvenir à tes côtés ! Hasard ou pas, Quentin et Hugo ont l'air de former un bon duo de choc aussi !

Mes amis de collège et de lycée, Augustine, Camille, Julie, Agnès, Marine, Sylvain, Geoffrey, Marion, Margot. On dit souvent que les amis d'enfance sont nos piliers et c'est bien vrai. Merci pour ces moments partagés et ces souvenirs magiques. Merci d'être toujours là aujourd'hui et pour votre amitié inconditionnelle.

L'équipe de Lille, Merci pour cette si belle amitié. Avec vous on ne s'ennuie jamais, des amis en or et toujours motivés pour tout ! Notre line-motiv : profiter. On se déplace en bande mais toujours parfaitement organisés, désormais rodés comme une famille nombreuse ! Merci pour ces soirées endiablées, ces week-ends et vacances de rêves. Merci pour cette si belle amitié.

Mes chères collègues, devenues amies : Aline, Amandine, Céline, Inès, Mathilde, Natacha (Tea time !), Nathalie, merci d'illuminer ces journées de travail et nos afterworks. Prendre la direction du bureau est toujours un réel plaisir ! Merci pour ces « Tea time » de qualité qui nous boostent au quotidien.

Et enfin, **ma Trompette**, pour ses heures passées à me regarder écrire la thèse. Tu ne pourras pas la lire ni m'entendre la soutenir mais tu es celle qui pourrait la réciter sur le bout des coussinets ! Merci de nous transmettre ton énergie débordante et ta douceur au quotidien, nos interminables balades sont pour moi le meilleur moyen de rester « focus » en alliant travail et plaisir. Merci d'être une chienne remarquable et merveilleuse : un petit bijou !

Table des matières

I.	Le repositionnement de médicament.....	29
A.	Contexte, définition et portée	29
B.	Les acteurs du repositionnement.....	30
1.	Les acteurs directs.....	30
2.	Les autres acteurs.....	38
C.	Les approches du développement par repositionnement.....	40
1.	Types d'approches	40
2.	Approche computationnelle.....	41
3.	Approche expérimentale	45
II.	Développement du candidat-médicament – Méthode traditionnelle et par repositionnement	47
A.	Recherche de la cible thérapeutique	48
B.	Identification et acquisition du composé	48
1.	Développement traditionnel.....	48
2.	Développement par repositionnement	49
C.	Développement préclinique et clinique.....	51
1.	Développement traditionnel.....	51
2.	Développement par repositionnement	52
D.	Enregistrement et Autorisation de Mise sur le Marché.....	54
E.	Exemples de médicament repositionnés	56
1.	Exemples de repositionnements pour les pathologies neurologiques.....	56
2.	Autres exemples de repositionnement	61
III.	Aspect économique et réglementaire du candidat au repositionnement.....	64
A.	Analyse financière du candidat-médicament	64
1.	Les différents modèles économiques existants	64
2.	Financement du développement d'un nouveau médicament.....	68
3.	Calcul de la rentabilité : comparaison entre un médicament traditionnel et un médicament repositionné.....	73
B.	Réglementation du candidat-médicament.....	77
1.	Enregistrement du médicament et autorisation de mise sur le marché	77
2.	Propriété intellectuelle du médicament.....	79
3.	Exemples.....	82
C.	Commercialisation du médicament repositionné	84
1.	Fixation du prix et du remboursement	84

2.	Pharmacovigilance et suivi de sécurité post-commercialisation	85
IV.	Avantages, défis et limites du repositionnement.....	87
A.	Avantages du développement par repositionnement	87
B.	Enjeux liés au développement par repositionnement.....	90
1.	Enjeux liés à la molécule candidate	90
2.	Enjeux réglementaires et financiers	91
3.	Enjeux techniques	92
4.	Enjeux liés aux acteurs du repositionnement.....	93
C.	Perspectives d'amélioration pour le repositionnement de médicament	94
1.	Les dispositifs d'accompagnement existants	94
2.	Quelles recommandations pour le développement par repositionnement ?.....	96
3.	Le futur des médicaments repositionnés : vers un avenir en croissance ?.....	98
	Conclusion.....	100

Liste des abréviations

A

ACH : Acétylcholine

ADMET : Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination, Toxicité

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AEC : Autorisation aux Essais Cliniques

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

APP : Protéine Précurseur de l'Amyloïde

ARN : Acide ribonucléique

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

B

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

C

CAT: Choline Acetyltransferase

CETSA: Cellular ThermoStability Assay

cGMP: Guanosine Monophosphate Cyclique

CoC: Cost Capital

COSS: Clinical Outcome Search Space

COX-1 : Cyclo-oxygénase 1

COX-2 : Cyclo-oxygénase 2

CT : Cycle Time

CTD : Common Technical Document

E

EMA : Agence Européenne du Médicament

ENF: Enchevêtrement Neurofibrillaire

F

FDA: Food and Drug Administration

G

GWAS: Genome Wide Association Study

H

HAS : Haute Autorité de Santé

I

IA : Intelligence Artificielle

IHI : Innovative Health Institute

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

L

LCM : Life Cycle Management

LEEM : Les Entreprises du Médicaments

M

MA: Maladie Alzheimer

mTOR: mammalian Target of Rapamycine

N

nAChR : Récepteurs nicotiques de l'Acétylcholine

NCATS: National Center for Advanced Translational Sciences

NIH: National Health Institute

NMDA: N-Méthyl-D-Aspartate

NME : Nouveau Médicament Expérimental

O

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P

p(TS): probability of Technical Success

PA : Principe Actif

PDE5 : Phosphodiesterase de type V

PI : Propriété intellectuelle

PS : Plaques Séniles

PUMA : Paediatric-Use Marketing Autorisation

PIP : Plan d'investigation pédiatrique

PDCO : PaeDiatric COmmittee

R

R&D : Recherche et Développement

RANK-L: Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand

S

SMR : Service Médical Rendu

T

TKI: Inhibiteur de Tyrosine Kinase

TNF- α : Tumor Necrosis Factor de type α .

TNFSF11: Tumor Necrosis Factor Super Family Member 11

TRI: Taux de Rendement Interne

Tuft CSDD: Tufts Center for the Study of Drug Development

U

UE : Union Européenne

V

VAN : Valeur Actuelle Nette

VIH : Virus de l'Immunodéficience humaine

W

WIP: Work In Progress

Liste des figures

1. **Figure 1** : Description des différentes méthodes computationnelles
2. **Figure 2** : Description des différentes méthodes expérimentales
3. **Figure 3** : Comparaison des facteurs temps, succès et coûts d'un développement traditionnel versus par repositionnement
4. **Figure 4** : Comparaison du process de développement de médicament traditionnel et par repositionnement
5. **Figure 5** : Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.
6. **Figure 6** : Pharmacologie de la galantamine dans le traitement de la MA
7. **Figure 7** : Pharmacologie de l'amantadine dans le traitement de la MP
8. **Figure 8** : Mécanisme d'action de l'aspirine
9. **Figure 9** : Modèle du « Social Impact Bound »
10. **Figure 10** : Coûts de R&D d'un nouveau médicament basé sur le modèle de Steven M Paul et tiré de la publication « *How to improve R&D productivity : the pharmaceutical industry's grand challenge* »
11. **Figure 11** : Illustration du modèle de productivité R&D de Steven M Paul pour un nouveau médicament par David M Kauppi et Stephen Naylor.
12. **Figure 12** : Illustration du modèle de productivité R&D pour le repositionnement de médicament par David M Kauppi et Stephen Naylor.
13. **Figure 13** : Représentation des avantages du développement par repositionnement

Liste des tableaux

1. Tableau 1 : Description des acteurs principaux du développement par repositionnement et exemples associés.
2. Tableau 2 : Exemples de chimiothèques utilisées pour l'identification de composés
3. Tableau 3 : Exemples de médicaments repositionnés
4. Tableau 4 : Valeurs de la VAN et du TRI déterminées pour les revenus annuels des médicaments allant de 100 millions à 2 milliards d'euros.

Introduction

L'impératif d'innovation et les besoins médicaux non satisfaits placent les acteurs du médicament au centre de défis majeurs. D'une part, celui de développer des médicaments avec le meilleur rapport bénéfice/risque, tout en étant pratiques à utiliser et économiquement accessibles. D'autre part, depuis les années 1990, l'escalade des coûts de développement, la rentabilité en décroissance due à une concurrence accrue et à l'augmentation des contraintes réglementaires, sont autant de facteurs que doivent prendre en compte les acteurs du médicament pour survivre et qui ont un impact direct sur le délai de développement d'un médicament.(1),(2)

Dans ce contexte, les industries pharmaceutiques cherchent à diversifier l'offre thérapeutique par la gestion du cycle de vie du médicament, notion à multiple facette intégrant des innovations galéniques ou cliniques telles que la diversification des formes pharmaceutiques, la mise au point de différents dosages, les associations de médicaments à doses fixes et, de manière significative, la recherche de nouvelles indications thérapeutiques pour des médicaments existants, démarche communément appelée le « repositionnement de médicament ».(3),(4)

Le repositionnement de médicament est une stratégie d'identification de nouvelles indications pour des médicaments déjà existants. Cette pratique est devenue de plus en plus populaire, offrant une alternative prometteuse pour accélérer l'accès à des thérapies efficaces, réduire les coûts et minimiser les risques associés au développement traditionnel. Ce paradigme offre un potentiel considérable pour l'optimisation de l'utilisation des molécules existantes, en ouvrant la voie à des solutions thérapeutiques innovantes pour les patients et les systèmes de santé.(5)

Nous pouvons ainsi nous interroger sur la notion du repositionnement de médicaments et en quoi cette alternative permet d'élargir les solutions thérapeutiques actuelles ?

Cette thèse vise à apporter des éléments de réponses et de réflexions par l'exploration des aspects scientifiques, réglementaires et économiques du repositionnement de médicaments. Les opportunités et défis de cette approche seront également étudiés.

En premier lieu, nous aborderons les généralités du repositionnement en détaillant les différents acteurs et les types d'approches utilisées.

Nous confronterons dans une seconde partie le développement par repositionnement avec le développement traditionnel, de la phase de recherche à la mise sur le marché du candidat-médicament et illustrerons cette notion à partir de quelques exemples.

La troisième partie sera consacrée à l'aspect économique et réglementaire du développement par repositionnement, incluant une analyse financière des modèles utilisés par les entreprises pharmaceutiques. Notre objectif étant d'évaluer comment le repositionnement de médicaments peut contribuer à la durabilité économique de l'industrie pharmaceutique, tout en répondant de manière plus efficace aux besoins médicaux non satisfaits.

La dernière partie sera dédiée à l'analyse des avantages, freins et limites de cette approche novatrice et quelles sont les perspectives d'amélioration que nous pourrions envisager.

I. Le repositionnement de médicament

A. Contexte, définition et portée

La découverte traditionnelle de médicaments est un processus long, laborieux, très coûteux et risqué. Malgré des investissements colossaux de la part des industries pharmaceutiques, le nombre de nouveaux médicaments commercialisés par an n'a pas augmenté de manière significative depuis 1950. L'une des explications est le coût important de la Recherche et Développement (R&D) qui tarde à se rentabiliser. Effectivement, ces dépenses ont considérablement augmenté, multipliées par 25 entre 1980 et 2015. De même pour le délai de développement, qui a augmenté de 7,4% en moyenne entre 1990 et aujourd'hui. Il est donc important que l'industrie pharmaceutique se renouvelle, reste attentive et adapte ses stratégies pour continuer à développer de nouveaux traitements pour les patients.(6),(7)

Ces constats ont incité les acteurs pharmaceutiques à proposer de nouvelles alternatives pour leur stratégie de R&D. La gestion du cycle de vie du médicament s'impose alors comme une nécessité, intégrant plusieurs approches innovantes concernant la galénique ou la clinique et dont l'une s'impose aujourd'hui réellement comme une innovation : le repositionnement de médicament. Ce concept relativement récent est défini comme le processus d'identification de nouvelles indications pharmacologiques à partir de molécules déjà existantes et tire parti du fait que de nombreux médicaments sont laissés dans les « tiroirs » de l'industrie, considérés comme une ressource inexploitée.

Cette notion s'applique à plusieurs types de médicaments :

- Médicament en cours de développement
- Médicaments déjà sur le marché et prescrit pour une indication approuvée (sous brevet ou générique)
- Médicaments ayant échoué durant leur développement
- Médicaments retirés du marché

D'où la notion de repositionnement tire son origine ? Il faut savoir que les maladies ont entre-elles de nombreuses similarités, par exemple la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer partagent 48 gènes et 4 voies de signalisations. Aussi, un médicament peut avoir plusieurs cibles, elles-mêmes présentes dans différentes pathologies. Un médicament

donné est donc potentiellement efficace dans plusieurs pathologies si celles-ci partagent la même cible. C'est ainsi la démarche du développement par repositionnement : étudier les interactions complexes entre les maladies, les médicaments et les cibles thérapeutiques en utilisant plusieurs types d'approches afin de sélectionner le meilleur candidat-médicament pour un repositionnement. (8)

De ce fait, cette approche valorise les médicaments existants en élargissant leur application thérapeutique, y compris dans des pathologies rares ou peu étudiées. Également, elle permet de gagner du temps, soit environ 5 à 7 ans sur le processus de développement traditionnel, de réduire le coût d'environ 50 % tout en optimisant les ressources de R&D, de faciliter l'accès aux soins, tout cela grâce aux technologies de pointe utilisées pour ce développement. Le repositionnement stimule également la collaboration interdisciplinaire et peut offrir des réponses rapides lors de crises sanitaires. Globalement, il promet de révolutionner le développement et la distribution des médicaments en améliorant l'efficacité et en s'adaptant aux évolutions du marché et des besoins.(9)

B. Les acteurs du repositionnement

La concurrence et la compétitivité du secteur pharmaceutique incitent les acteurs du médicament à se concentrer sur de nouveaux horizons et à trouver de nouvelles stratégies pour se démarquer tout en restant compétitif. De tout temps, les firmes pharmaceutiques ont la mainmise sur le cycle de vie de leurs produits ; appelé « *Life Cycle Management* » (LCM). Il n'est donc pas surprenant qu'elles se soient rapidement tournées vers le repositionnement comme stratégie d'exploitation, faisant naître des acteurs directement concernés par cette approche. A partir des années 1990, cette notion a séduit d'autres acteurs qui jouent aujourd'hui un rôle majeur. Cette partie est dédiée à l'analyse de chacun de ces acteurs et des exemples sont détaillés dans le Tableau 1. (10)

1. Les acteurs directs

Les acteurs directs du repositionnement sont les pionniers de la stratégie et l'utilisent comme ligne directrice de leur développement. Parmi eux, les grandes firmes pharmaceutiques appelées « Big Pharmas », les petites entreprises spécialisées « start-ups » ou « biotechs », certains organismes gouvernementaux ou organismes à but non lucratif. Tous

peuvent fonctionner individuellement mais la collaboration entre chacun de ces acteurs accentue le succès d'un projet de repositionnement.

D'abord, les grands groupes pharmaceutiques, « **Big Pharmas** » adoptent la stratégie du repositionnement pour ses nombreux avantages et en particulier celui de la réduction du coût de développement. En effet, ils considèrent le repositionnement comme un élément majeur de la gestion du cycle de vie des molécules issues de leur pipeline. Le LCM s'applique tout au long du développement mais est le plus utile lors des dernières étapes du développement et pendant la commercialisation car il agit comme un avantage concurrentiel pour assurer la rentabilité et conserver la part de marché à l'approche de l'expiration du brevet. Ainsi, les Big Pharmas font face à la complexité croissante et aux défis techniques du développement de nouveaux produits. Ces acteurs adoptent des modèles de repositionnement multiples et variés : soit ils développent en interne une de leur molécule dont ils sont déjà propriétaires, soit ils en octroient son brevet ou ils peuvent aussi réaliser des partenariats avec d'autres entreprises pour l'exploiter. (11)

En effet dans la majeure partie du temps, les Big Pharmas s'organisent par aire thérapeutique et non par indication donc pour un grand nombre d'entre elle, développer un repositionnement signifie « recycler » un médicament qui a déjà échoué, d'où la réticence d'investir dans un tel actif. Pour cette raison, certaines dédient des unités spécifiques au repositionnement ou établissent des partenariats leur permettant de limiter le risque et les investissements réalisés.

Une grande partie de l'impulsion donnée au développement par repositionnement provient aussi des **biotechs**. Toutes ont un modèle commercial bien spécifique selon leur expertise, vision et capacité. Ces entreprises privées génèrent des bénéfices en fournissant soit des services liés à leur expertise telle que l'évaluation de composés, l'analyse de chimiothèques, le développement de médicaments issus de leur pipeline, voir même peuvent être à l'origine du développement de plateformes technologiques. Cependant, leur expertise les restreint parfois à un manque de ressources, notamment pour la partie réglementaire, ce qui impacte fortement leur projet. Ressource, mais aussi budget. En effet, le manque de fonds de ces structures ne leur permet pas toujours de mener à bien les essais cliniques du candidat-médicament qui est l'étape la plus coûteuse du développement. Ainsi, ces structures s'adaptent et mettent en place des stratégies : ils réalisent des partenariats avec d'autres

entreprises pour l'utilisation de leur plateforme, proposent à la vente une molécule issue de leur pipeline, tout en profitant de l'expertise de l'autre entreprise. Dans ce cas, la rémunération se diversifie et permet d'être une source de nouveaux projets. (11)

Les **organismes gouvernementaux** sont également impliqués dans le repositionnement de médicament et fournissent des financements, des ressources, des directives réglementaires et des infrastructures de soutien pour la recherche et le développement de nouvelles indications thérapeutiques. Ils jouent également un rôle dans la surveillance de la sécurité et de l'efficacité des médicaments tout au long du développement. Ces organismes varient selon les pays mais comprennent généralement les agences de régulation des médicaments, les organismes de financement de la recherche et les départements de santé publique. Les agences réglementaires se basent sur les critères d'évaluations tels que l'efficacité et l'innocuité pour approuver une molécule à la commercialisation. Elles apprécient le travail effectué dans le secteur du repositionnement car cette stratégie satisfait le développement dans des maladies rares et orphelines tout en apportant une réponse aux besoins médicaux non satisfaits.(11), (12)

Enfin, les **organismes à but non lucratif** développent de nouvelles thérapies notamment là où il existe un réel besoin, un besoin non couvert par les autres acteurs dû au manque de retour sur investissement, notamment pour ce qui concerne les maladies rares et orphelines.(11), (13), (14)

Types d'acteurs	Modèle	Entreprises	Exemples
Big Pharmas	Partenariats + octroi de brevet	Roche X Broad Institute	Roche a fourni au Broad Institute (organisme à but non lucratif) ± 300 principes actifs (PAs) ayant échoué dans leur développement afin d'étudier leur potentiel au repositionnement.(15)
	Partenariats	AstraZeneca ; BMS ; Eli Lilly	Exemples d'entreprises qui ont collectivement rendus disponibles des composés abandonnés pour le repositionnement.
	Développement en interne	Novartis	Mobilisation de ressources internes et création d'une unité spécialisée dans le repositionnement « <i>New Indications Discovery Unit</i> ». (11)
	Extension d'indication	Bayer	<p>Aspirine = inhibiteur COX-1 (action antiagrégant plaquettaire) et COX-2 (action anti-inflammatoire)</p> <p><u>Indication primaire</u> : analgésique indiqué en cas de douleur et inflammation</p> <p><u>Nouvelle indication</u> : antiagrégant plaquettaire (à faible dose) utilisé dans la prévention des événements cardiovasculaires</p> <p><u>Circonstance découverte du repositionnement</u> : Effet secondaire (augmentation des saignements) observés pendant la commercialisation.</p>

	Développement en interne	Pfizer	<p>Sildénafil = inhibiteur de la phosphodiesterase de type V (effet vasodilatateur et antiagrégant plaquettaire)</p> <p><u>Indication primaire</u> : anti-hypertenseur en cours de développement (améliore le flux sanguin au niveau des artères coronaires)</p> <p><u>Nouvelle indication</u> : troubles érectiles puis hypertension artérielle pulmonaire</p> <p><u>Circonstance découverte du repositionnement</u> : Effet secondaire (érection pénienne) observé lors des essais cliniques.</p>
Biotechs		Centre de Découvertes du Médicament de l'Institut Pasteur de Lille (16)	<p><u>Description</u> : Structure intégrant différentes biotechs (avec des domaines d'expertises différents); mise sur l'interdisciplinarité entre les biotechs pour la conception / l'optimisation des molécules.</p> <p><u>Approche</u> : propriétaire de 2 technologies : une plateforme de criblage automatisée et unique en France et la 1ère chimiothèque d'Europe (environ 200 000 molécules).</p> <p><u>Domaines thérapeutiques étudiés</u> : résistance aux antibiotiques, douleur, diabète de type 2, certains types de cancers, immunothérapie</p>
	Plateforme de criblage + médecine personnalisée + chimiothèque	APTEEUS	<p><u>Description</u> : Entreprise spécialisée dans la recherche individualisée et le développement de thérapies pour les maladies monogéniques.</p> <p><u>Approche</u> : réalisation de partenariats avec des associations de patients, professionnels de santé et partenaires académiques ; réalisation de tests sur des cellules collectées spécifiquement chez les patients atteints ; propriétaire de 3 technologies :</p>

			<ul style="list-style-type: none"> - Operando[®] : un programme de recherche biomédicale pour collecter des biopsies de peau chez les patients et isoler les cellules cibles de la pathologie - EvidenceFactory[®] : plateforme de criblage <i>in vitro</i> basée sur l'imagerie cellulaire et la spectrométrie de masse pour mesurer les défauts causaux des symptômes sur lesquels sont testées plusieurs milliers de molécules. - TEELibrary[®] : collection de molécules approuvées chez l'Homme, repositionnables et testées à chaque nouveau criblage sur la plateforme. (17) <p><u>Domaine thérapeutique étudié</u> : médecine personnalisée, maladies monogéniques et pathologies rares. Actuellement, APTEEUS mène 3 programmes de repositionnement pour des pathologies rares et orphelines.</p>
		BioVista(11)	<p><u>Description</u> : Entreprise spécialisée dans l'identification d'effets secondaires et de repositionnement via leur plateforme.</p> <p><u>Approches</u> : Propriétaire de la plateforme COSS (« <i>Clinical Outcome Search Space</i> ») qui croise plusieurs types de données : banques de principes actifs, mécanismes d'action, effets indésirables et cibles thérapeutiques.</p> <p>Réalisation de partenariats avec des Bigs Pharmas (Pfizer, Novartis) ou des organismes gouvernementaux comme la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis pour étudier le potentiel de repositionnement des molécules mises à disposition. Détient son propre pipeline de 8 molécules candidates.</p> <p><u>Domaine thérapeutique étudié</u> : oncologie, système nerveux central.</p>

<p>Organismes gouvernementaux</p>	<p>Partenariats avec les entreprises pharmaceutiques</p>	<p>France : INSERM, ANSM</p> <p>Europe : IHI</p> <p>Etats-Unis : NIH</p>	<p><u>Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM)</u> : Organisme divisé en unités de recherches toutes spécialisées dans un domaine spécifique soutenant la recherche dont le repositionnement dans les maladies rares et orphelines. L'INSERM contribue au développement du repositionnement notamment durant les essais cliniques.</p> <p><u>Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM)</u> : organisme qui évalue et autorise la mise sur le marché des médicaments en France y compris pour de nouvelles indications de médicaments déjà existants. L'ANSM joue un rôle facilitateur et conseille les firmes pharmaceutiques dans leur développement. (18)</p> <p><u>Innovative Health Institute (IHI)</u> : organisme européen dont le rôle est de traduire la recherche et l'innovation dans le domaine de la santé en avantages pour les patients et la société. Cela permet à l'Europe de rester à la pointe de la recherche en matière de santé et que cette pratique soit interdisciplinaire, durable et centrée sur le patient. L'IHI établie des partenariats entre l'Union Européenne (UE) et l'industrie pharmaceutique et vise à améliorer le processus de développement de médicaments par repositionnement. (19), (20)</p> <p><u>NIH</u> : organisme divisé en 27 instituts, dont le « <i>National Center for Advanced Translational Sciences</i> » (NCATS) pour le développement de nouvelles technologies et la recherche de</p>
--	--	---	---

			nouveaux traitements. Approche basée sur l'analyse des médicaments en cours de développement ou qui ont été abandonnés pour des raisons d'efficacité et toxicité. Des collaborations ont été réalisées avec certaines bigs pharma (Novartis, Pfizer, GSK) pour partager leur médicaments et molécules en développement.
Organismes à but non lucratif		Fondation Cure Duchenne	La fondation CureDuchenne est un organisme orienté vers le repositionnement par approche computationnelle. Il concentre ses recherches sur la dystrophie musculaire de Duchenne, une maladie génétique rare qui provoque une faiblesse musculaire progressive. Cette approche leur permet d'analyser de grands ensembles de données et identifier les candidats au repositionnement avant de les tester en phase clinique. (21)

Tableau 1 : Description des acteurs principaux du développement par repositionnement et exemples associés.

2. Les autres acteurs

Du fait de ses multiples bénéfices, la stratégie du repositionnement est de plus en plus remarquée et s'élargit à de nombreux autres acteurs. Parmi eux, les professionnels de santé, le patient, les scientifiques et analystes de données, les payeurs, les réseaux collaboratifs et un acteur devenu majeur dans divers domaines : l'intelligence artificielle.

- **Le patient**

Due à l'évolution vers une médecine plus personnalisée et la frontière de plus en plus mince entre patients et consommateurs, les attentes des patients envers les médicaments se sont accrues. Le patient souhaite des médicaments accessibles rapidement, à moindre coût, efficaces et avec un minimum d'effets secondaires. Le repositionnement de médicaments apporte ainsi des solutions pour des pathologies rares ou délaissées par les industries pharmaceutiques mais reste un domaine peu connu pour les patients. (11)

- **Les professionnels de santé**

Les soignants évaluent les traitements selon leur efficacité, leur toxicité et leur disponibilité pour optimiser la prise en charge des patients. En l'occurrence, le repositionnement favorise l'émergence de médicaments orphelins, ce qui est crucial pour les professionnels de santé qui y voient une option thérapeutique pour traiter leurs patients. (11)

- **Les organismes « payeurs »**

Pour les organismes de financement, le coût est un critère essentiel dans le choix d'un médicament, sans devoir négliger l'efficacité. Un payeur est prêt à investir dans un médicament coûteux s'il permet des économies à long terme, comme la réduction des hospitalisations. Ainsi, ces acteurs recherchent le meilleur rapport qualité/prix et reconnaissent que les coûts de développement influent sur le prix final du médicament. Ils perçoivent donc les médicaments repositionnés comme un avantage économique. (22)

- **Scientifiques et analystes de données**

À l'ère du big data et de l'intelligence artificielle (IA), les scientifiques, informaticiens et analystes de données deviennent des acteurs cruciaux dans le repositionnement de médicaments. Leur capacité à analyser de vastes ensembles de données afin de découvrir de nouvelles applications aux médicaments existants est une de leur expertise très convoitée.

- **Réseaux collaboratifs et consortiums**

Ces entités regroupent différents acteurs mentionnés précédemment qui collaborent pour partager des données, des ressources et des expertises, facilitant ainsi les initiatives de repositionnement de médicaments.(23)

- **L'intelligence artificielle (IA)**

L'IA, bien que concept large, s'adapte parfaitement au repositionnement de médicaments car offre un éventail d'avantages à la R&D, notamment pour l'accès à des données massives et leur analyse pour juger de la pertinence du projet. Bien qu'aucune molécule découverte par l'IA n'ait encore atteint le marché, l'IA promet de réduire les délais et les risques, tout en accélérant le développement et en augmentant les possibilités de cibler plusieurs pathologies. (24),(25)

Ces nombreux acteurs ont tous une expertise différente, ce qui fait leur force et les différencie entre eux. Le nombre d'acteurs croissant confirme que le repositionnement de médicament est une stratégie de plus en plus prisée par le secteur pharmaceutique. Toutefois, le cadre délimitant le succès d'un repositionnement est strict et précis, ce qui force chaque acteur à s'adapter et respecter les jalons qu'impose le développement par repositionnement.

C. Les approches du développement par repositionnement

1. Types d'approches

Avant les années 2000, le repositionnement de médicament dans de nouvelles indications était généralement issu du fruit du hasard, de la recherche fondamentale ou de découverte par sérendipité. Depuis, le repositionnement s'est développé et la recherche est plus cadrée. Il existe plusieurs approches distinctes. Nous citerons ici toutes les approches existantes et détaillerons les deux approches les plus utilisées par les acteurs du repositionnement.

La première approche est **empirique**, basée sur l'observation clinique. Les professionnels de santé peuvent remarquer des effets bénéfiques non intentionnels lors de l'utilisation d'un médicament pour une condition donnée, ce qui conduit à son repositionnement pour une nouvelle indication. Cette méthode, bien que souvent fortuite, a conduit à des découvertes significatives dans le passé. C'est par exemple le cas du repositionnement du Sildénafil.(9),(26),(27),(28)

La deuxième approche est **rationnelle** et repose sur la compréhension des mécanismes d'action des médicaments et de la physiopathologie des maladies. Les chercheurs utilisent des connaissances scientifiques approfondies pour identifier des cibles biologiques communes entre différentes maladies et les médicaments susceptibles d'agir sur ces cibles. (9),(26),(27),(28)

Une troisième voie est l'approche **computationnelle**, qui tire parti des avancées en bio-informatique et en analyse de données. Des algorithmes sophistiqués et des modèles d'apprentissage automatique sont utilisés pour analyser de vastes ensembles de données biologiques et chimiques, afin de prédire de nouvelles indications. (9),(26),(27),(28),(29)

Ensuite, il y a l'approche **expérimentale** qui implique des études de laboratoire et des tests précliniques pour valider l'efficacité d'un médicament dans de nouvelles indications. Ces expérimentations peuvent inclure des études *in vitro* sur des cultures cellulaires ou *in vivo* sur des modèles animaux. (9),(26),(27),(28)

L'approche **mixte** combine les méthodes computationnelles et expérimentales, exploitant à la fois les vastes ressources de données disponibles et les essais en conditions réelles pour identifier et valider des candidats au repositionnement. (9),(26),(27),(28)

Enfin, l'approche **collaborative** met en avant le partage des connaissances et des ressources entre les acteurs académiques, industriels et gouvernementaux. Les consortiums et les partenariats sont formés pour faciliter le repositionnement des médicaments, en capitalisant sur les forces et l'expertise de chaque entité. (9),(26),(27),(28)

Parmi ces différents types, les deux approches les plus utilisées sont l'approche computationnelle et l'approche expérimentale que nous allons analyser ci-après.

2. Approche computationnelle

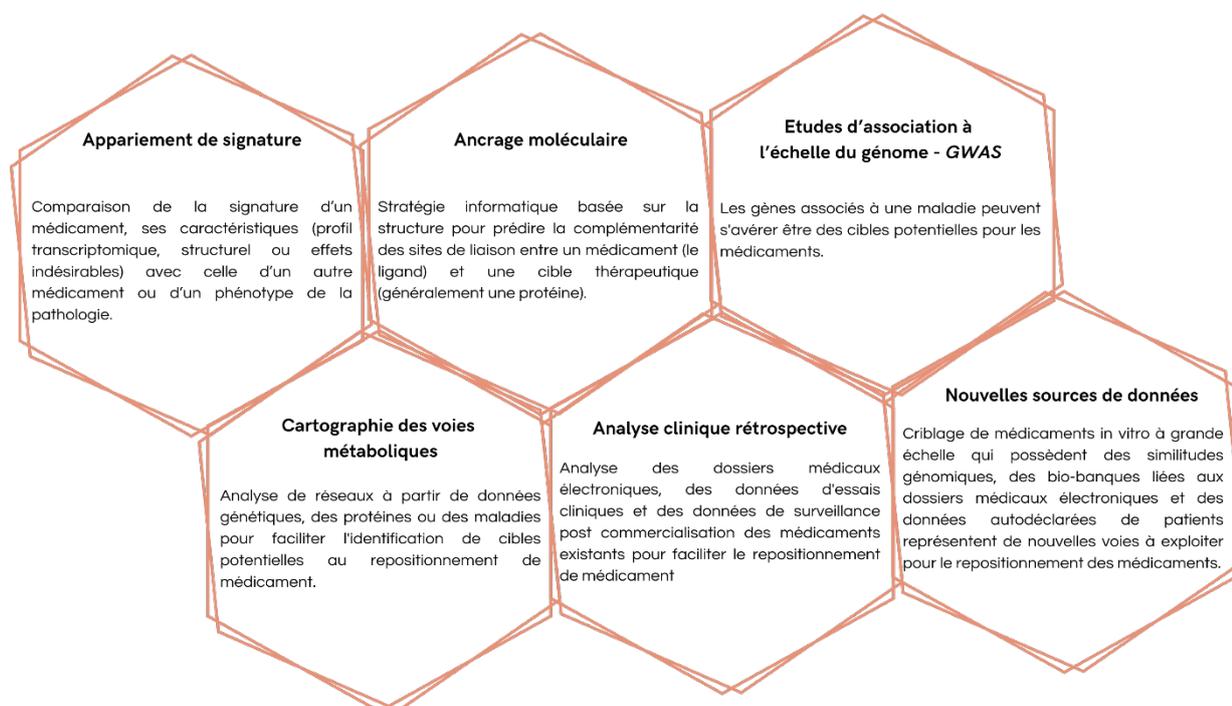


Figure 1 : Description des différentes méthodes computationnelles

Cette approche utilise l'informatique et est axée en grande partie sur les données. Il s'agit d'une analyse systématique de données à partir de l'expression génétique, la structure chimique et les données protéomiques des molécules. Il existe une multitude d'approches computationnelles et les plus largement utilisées aujourd'hui sont brièvement détaillées dans la **figure 1**. Parmi elles, l'appariement de signatures, l'ancrage moléculaire, les études

associées à l'échelle du génome « *Genome Wide Association Study* » (GWAS), la cartographie des voies et l'analyse clinique rétrospective. Nous citerons aussi les nouvelles sources d'études.(30),(31),(32)

Appariement de signature

L'appariement de signature est une technique de repositionnement qui se base sur les caractéristiques chimiques des molécules, leur « signature » (données transcriptomiques, protéomiques/métabolomiques et les profils chimiques) afin de les comparer entre elles ou à des pathologies. Cette approche implique donc des comparaisons médicament-maladie et médicament-médicament. (30),(31),(32),(33)

La comparaison **médicament-maladie** compare les profils d'expressions géniques avant et après le traitement avec un médicament, puis les résultats sont comparés pour un profil sain par rapport au profil d'expression associé à une maladie. Si un médicament induit des changements d'expressions géniques opposés à ceux observés dans la maladie (par exemple, des gènes surexprimés dans la maladie sont réprimés par le médicament), alors le médicament a un potentiel effet pharmacologique dans cette maladie. Cette méthode a permis le repositionnement d'anticancéreux résistants à certaines signatures.

La comparaison **médicament-médicament** identifie des médicaments ayant des modes d'actions similaires mais qui diffèrent par leurs structures chimiques afin de créer des réseaux basés sur les mêmes caractéristiques chimiques qui permettent le traitement de pathologies. Cela permet aussi de prédire de nouvelles cibles. Un exemple notable est la Rapamycine (un inhibiteur de la protéine mTOR) dont le profil est sensible aux glucocorticoïdes. Il a été démontré que son action inversait la résistance aux glucocorticoïdes dans les cellules de la leucémie lymphoblastique aigüe. (30),(31),(32)

Ancrage moléculaire

L'ancrage moléculaire est une technique qui prédit la manière dont un médicament (ligand) se lie à son récepteur cible. Elle repose sur le concept de la serrure et de la clé, où le médicament (la clé), doit trouver la bonne orientation pour s'adapter à son récepteur (la serrure). Le processus implique de prédire la conformation du ligand en termes de position

et d'orientation au sein de la cible et d'évaluer l'affinité de liaison. Cette méthode est utile pour identifier de nouvelles interactions entre les cibles et les molécules candidates au repositionnement.

Toutefois, l'ancrage moléculaire fait face à des défis. Parfois, les cibles protéiques peuvent être indisponibles dû à un manque de référence dans les bases de données ou les algorithmes utilisés peuvent être discutables. Combiner les approches computationnelles lors du criblage est ainsi recommandé pour augmenter la pertinence du choix de la cible. (30),(31),(32)

Études d'Association à l'Échelle du Génome (*Genome Wide Association Studies - GWAS*)

Les études d'association à l'échelle du génome examinent le génome à la recherche de petites variations génétiques appelées polymorphismes de nucléotide unique (SNP) chez des individus atteints d'une maladie spécifique pour associer ces variants spécifiquement à la pathologie. Cela nécessite d'accéder à de larges bases de données génétiques comme DrugBank, Therapeutic Target Database ou PharmGKB.(34)

Par exemple, la méthode GWAS a permis de découvrir les variations du gène TNFSF11, qui code pour la protéine RANK-L, la cible thérapeutique du Denosumab dans l'ostéoporose post ménopausique. Ainsi, initialement développé pour cette indication, le Denosumab a ensuite été identifié comme candidat au repositionnement dans la maladie de Crohn. (29),(34)

Toutefois, les GWAS rencontrent des limites telles que l'absence de détail pour certaines données physiopathologiques et un manque d'études fonctionnelles sur les effets des variants génétiques. Par conséquent, il est donc là aussi important de combiner les approches lors de la prédiction de cible pour le repositionnement.

Cartographie des voies métaboliques

La cartographie des voies métaboliques implique l'analyse de réseaux de médicaments ou de maladies basée sur des modèles d'expression génique, la physiopathologie des maladies et les interactions protéiques. Cette analyse fournit des

informations cruciales pour exploiter les opportunités de repositionnement en identifiant des gènes qui sont en amont ou en aval de la cible associée aux GWAS et qui pourraient révéler de nouvelles possibilités en tant que cible thérapeutique. La particularité de cette approche est ainsi d'être utilisée en combinaison avec la technique GWAS, notamment lorsque les cibles trouvées ne sont pas directement accessibles par des thérapies. (27),(31)

Analyse clinique rétrospective

L'analyse clinique rétrospective est basée sur l'analyse des données cliniques déjà émises dans le passé afin d'évaluer la pertinence d'un développement par repositionnement. Ces données sont intégrées dans des sources variées : les dossiers de santé électroniques, les données de surveillance post-commercialisation et les données d'essais cliniques. Plus précisément, il existe des bases de données comme EudraVigilance de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), le système de déclaration des événements indésirables de la FDA, et la base de données mondiale de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour les réactions indésirables aux médicaments (VigiBase). En Europe, il existe le « *Swiss Institute of Bioinformatics* » ou le « *European Bioinformatics Institute* » gère des banques de données biologiques (ADN-ARN, protéines, structures 3D). (31),(35),(36)

Cependant, cette technique présente des défis éthiques et légaux qui limitent l'accès aux données pour des raisons commerciales ou de confidentialité, d'où la difficulté d'extraire des informations structurées. Il y a tout de même une volonté croissante des autorités de santé d'ouvrir l'accès à ces richesses. Par exemple, depuis octobre 2016, l'EMA fournit un accès public direct aux données d'essais cliniques soumises par les entreprises pharmaceutiques, utile et accessible pour l'analyse par les instituts publics.

Nouvelles sources de données pour le repositionnement de médicaments

Les avancées scientifiques ont fait apparaître de nouvelles sources de données utiles au développement de médicament par repositionnement.

C'est le cas du Big Data qui a particulièrement révolutionné l'utilisation et l'analyse de données massives afin d'améliorer la compréhension des maladies et le développement de nouvelles thérapies.

Cette vaste notion est désormais largement appliquée dans tous les domaines et les exemples de nouvelles ressources sont multiples : (25),(33),(37),(38)

- Les **biobanques d'ADN** liées aux dossiers électroniques sont utiles pour évaluer les cibles géniques directement via le dossier du patient.
- Les **technologies de séquençage** permettent de collecter de grandes quantités de données génomiques utiles pour le repositionnement.
- L'**auto-déclaration des patients** en ligne offre des avantages comme une collecte de données plus rapide et un coût réduit, mais comporte des risques en termes de biais.

Toutefois, le défi majeur de cette stratégie est l'écart croissant entre notre capacité à générer de grandes données biomédicales et notre capacité à les intégrer, les analyser et les interpréter en un minimum de temps car celles-ci sont disparates et hétérogènes, ce qui rend l'intégration des données extrêmement difficile.

3. Approche expérimentale

Cette approche utilise des méthodes scientifiques reposant sur des études *in vitro*, des modèles animaux, des essais cliniques et d'autres techniques pour déterminer le potentiel du médicament dans une nouvelle indication. La figure 2 décrit brièvement les deux types d'approches expérimentales les plus utilisées.

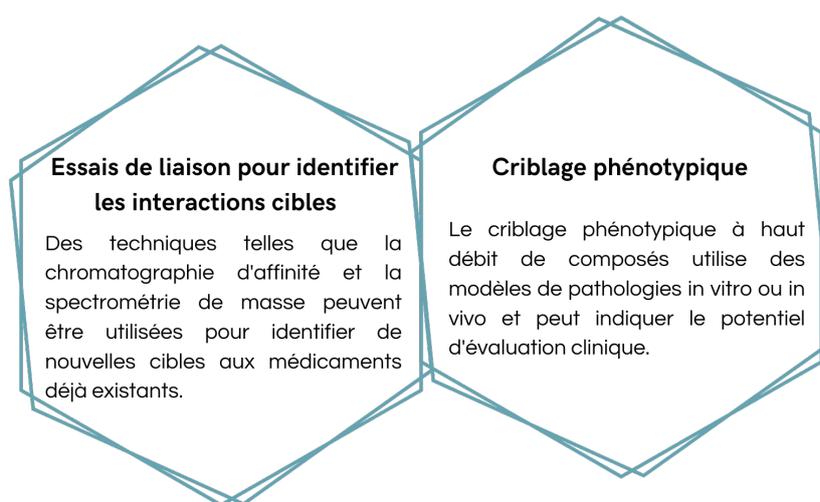


Figure 2 : Description des différentes méthodes expérimentales

Essais de liaison pour identifier les interactions cibles

Des techniques protéomiques telles que la chromatographie d'affinité et la spectrométrie de masse permettent d'identifier le type de liaisons de médicaments à leur cible. Ainsi, cela permet de mettre en évidence les liaisons cibles et « hors cibles ». (9),(31)

Par exemple, la technique Cellular ThermoStability Assay (CETSA) a été introduite comme un moyen de cartographier l'engagement des cibles dans les cellules en évaluant la stabilisation thermique des protéines cibles par des ligands-médicament qui possèdent l'affinité cellulaire appropriée. C'est par cette approche qu'a été repositionné le Crizotinib, un inhibiteur de tyrosine kinase (TKI) initialement développé dans le lymphome à grande cellule, désormais indiqué dans le cancer du poumon non à petites cellules car il a démontré une activité sur une tyrosine kinase à localisation multiple. (39)

Criblage phénotypique

Le criblage phénotypique permet d'identifier des composés qui montrent des effets pertinents pour la maladie dans des modèles établis et sans avoir connaissance de la cible. Par exemple, le Disulfirame, un médicament utilisé pour traiter l'addiction à l'alcool, a été identifié comme un agent antinéoplasique, indication pour laquelle il a été validé et commercialisé. (9),(31)

Ces différentes approches montrent qu'il est essentiel d'étudier de façon approfondie la façon dont un projet de repositionnement est engagé. En effet, c'est le point de départ qui identifie le potentiel thérapeutique de la molécule pour la nouvelle indication, essentiel à la réussite du projet.

II. Développement du candidat-médicament – Méthode traditionnelle et par repositionnement

Les entreprises pharmaceutiques déterminent leurs axes de recherche en fonction des progrès de la recherche fondamentale, des besoins médicaux identifiés et des stratégies internes propres à l'entreprise. Généralement, le développement traditionnel d'un médicament implique 5 étapes successives : la découverte de la cible et de la molécule candidat-médicament, la phase préclinique où est principalement évaluée la sécurité, les phases cliniques, l'examen du dossier pour approbation par les autorités de santé, la commercialisation et la surveillance post-commercialisation. Il s'agit d'un processus long (10 à 15 ans), coûteux (en moyenne 2,4 milliards d'euros) et qui présente un risque élevé d'échec (taux de succès inférieur à 10%). **(Figure 3)** (9),(28),(33)

Dans le cas du repositionnement d'un médicament, le développement se déroule en quatre étapes : l'identification et l'acquisition du composé, le développement et la surveillance post-commercialisation. Ce processus est plus rapide (3 à 12 ans), moins coûteux (300 millions d'euros) et moins risqué (30% à 75% de succès). **(Figure 3)**. Au cours de cette seconde partie, nous détaillerons les différentes étapes des deux développements et comparerons leurs différences.(9),(28),(31),(33)

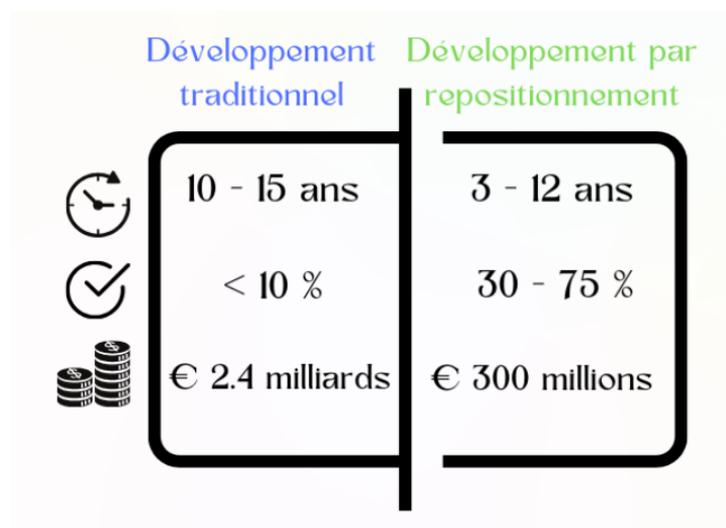


Figure 3 : Comparaison des facteurs temps, succès et coûts d'un développement traditionnel versus par repositionnement

A. Recherche de la cible thérapeutique

Le ciblage thérapeutique repose sur l'identification et la validation d'une molécule biologique spécifique qui joue un rôle dans la pathogenèse d'une maladie ou d'un trouble. Le médicament interagit avec cette cible pour la moduler et rectifier le processus anormal. Il existe une grande variété de cibles thérapeutiques : des protéines telles que les enzymes, récepteurs, facteurs de transcription et aussi des acides nucléiques comme l'ADN ou l'ARN. (9),(40),(41),(42)

Pour le développement traditionnel, les chercheurs se concentrent d'abord sur le mécanisme moléculaire et cellulaire de la pathologie afin d'avoir un maximum d'éléments pour le développement du candidat-médicament. À cette étape, les chercheurs identifient d'abord une cible potentielle et la valident à travers différentes études *in vitro* et *in vivo* pour confirmer son importance et poursuivre le développement. Une cible idéale possède des caractéristiques jugées essentielles telles que la pertinence biologique, être "druggable", c'est-à-dire accessible et capable de se lier à un médicament pour produire l'effet clinique souhaité, être modulable, accessible, spécifique et sélective. Bien souvent, le délai pour valider une cible est de 2 à 3 ans. (41),(42),(43)

Pour le repositionnement, l'étape d'identification de la cible n'est pas nécessaire, cela confère un gain de temps et d'argent au processus. L'objectif des chercheurs est d'identifier le composé qui peut interagir avec une cible déjà connue pour qu'il puisse la moduler afin de produire l'effet thérapeutique souhaité. (32),(44)

B. Identification et acquisition du composé

1. Développement traditionnel

Dans le cadre du développement traditionnel de médicament, les chercheurs identifient les composés en analysant des chimiothèques. Ces chimiothèques sont des bases de données contenant des informations sur les principes actifs et qui aident à identifier les molécules biologiquement actives pour la cible spécifiée. Les chimiothèques référencent de nombreux types d'informations et quelques exemples sont cités dans le tableau 2.

Chimiothèque	Description
PubChem	Référencement de l'activité biologique de > 60 millions de composés
ChEMBL	Base de données référençant l'activité des composés contre les gènes cibles
CMap	Profil d'expression des lignées cellulaires cancéreuses traitées par des médicaments
PharmGKB	Ressource les connaissances sur l'impact des variations génétiques sur la réponse aux médicaments
DailyMED	Liste de médicaments et informations relatives aux étiquettes de médicaments

Tableau 2 : Exemples de chimiothèques utilisées pour l'identification de composés

Grâce à l'utilisation de ces chimiothèques et d'autres outils technologiques, les chercheurs mesurent les interactions entre le principe actif et la cible afin d'identifier les molécules actives les plus spécifiques appelées "hits". En parallèle, les caractéristiques physico-chimiques de ces "hits" sont optimisées pour améliorer leur puissance, leur biodisponibilité et stabilité, leur sélectivité pour la cible, leur efficacité et réduire leur toxicité. Ces "hits" optimisés deviennent alors des "leads" et sont utilisés pour la suite du développement, notamment pour des tests dans des modèles expérimentaux qui simulent le dysfonctionnement au niveau moléculaire ou cellulaire. (43),(44),(45)

Dès cette étape, les entreprises pharmaceutiques commencent à envisager le produit final en réfléchissant aux aspects pratiques : quelle sera la future forme galénique et la voie d'administration du médicament, la future formulation du médicament, sa facilité d'utilisation et sa faisabilité de production.

Pour un développement traditionnel, la phase de découverte de médicaments comprend l'identification de la cible, l'identification des composés et leur synthèse. Cette étape dure environ 1.5 à 4 ans et est réalisée sur 10 000 composés en moyenne (**Figure 4**). (44)

2. Développement par repositionnement

Dans le cadre du développement par repositionnement, les cibles sont généralement déjà connues. Par conséquent, l'identification et l'acquisition du composé deviennent les premières étapes du processus. L'objectif est de se rapprocher le plus possible du candidat-médicament "idéal" au repositionnement. Le médicament doit avoir un bon profil

de sécurité et un bon profil pharmacocinétique, une bonne biodisponibilité, une formulation bien connue et un processus de fabrication être bien établi pour faciliter la production.

Comme pour le développement traditionnel, cette identification repose sur le criblage des bases de données. Toutefois, l'optimisation de la molécule n'est pas nécessaire et toutes les données pharmacologiques, pharmacocinétiques, toxicologiques, cliniques et de formulation ont déjà été établies. La première nécessité est donc d'obtenir un accès à la molécule d'intérêt et de disposer des données associées. (44)

L'accès aux données des molécules existantes peut se faire de plusieurs façons : (9), (27)

- Si la **molécule est protégée par un brevet ou en phase de développement**, elle est soumise à la propriété intellectuelle (PI) et il peut être difficile d'y accéder. En effet, son utilisation nécessitera des discussions avec le propriétaire pour obtenir l'accès qui peut se faire soit par son achat, soit via un partenariat. Outre les aspects financiers, l'acceptation d'un risque supplémentaire non prévu dans le plan de développement initial est une problématique à prendre en compte avant d'envisager la demande d'accès aux données du médicament.
- Si le **médicament est un générique** dont l'effet bénéfique potentiel a été établi pour la nouvelle indication et si sa forme galénique est appropriée, il est possible d'y accéder sous réserve du financement *ad hoc* pour poursuivre le développement.
- Si le **médicament est indisponible** (en France, en Europe ou à l'échelle mondiale), par exemple parce qu'il est trop ancien et n'est plus fabriqué, il faudra relancer un processus de fabrication conforme aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour poursuivre le développement. Ce scénario pose des problèmes financiers majeurs, d'autant plus que les autorités de santé ne feront aucune concession sur la qualité pharmaceutique du médicament dans la nouvelle indication.

Pour un grand nombre de médicaments, les données peuvent être extraites du dossier pharmaceutique « *Common Technical Document* » (CTD) qui compile toutes les caractéristiques du produit. Cependant, ces données devront être complétées avec celles obtenues au cours du développement par repositionnement. Ces dossiers sont référencés et disponibles dans les archives des industriels ou des autorités de santé. En France, l'ANSM

ou l'organisation des entreprises du médicament (LEEM) peuvent faciliter l'accès pour les organismes publics ou les petites entreprises qui se lancent dans un tel développement.

Cette étape dure entre 1 et 4 ans, soit un gain de temps d'environ 40% pour atteindre le même stade de développement qu'un développement traditionnel (**Figure 4**).

C. Développement préclinique et clinique

1. Développement traditionnel

L'objectif de la phase préclinique consiste à affiner d'avantage la sélection des molécules qui seront utilisées par l'Homme. Cela passe par la réalisation d'études en laboratoire visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de la molécule. Les modèles utilisés sont cellulaires (études *in vitro*) et animaux (études *in vivo*).

Ces évaluations reposent sur plusieurs types d'études : (16),(45)

- Les **études pharmacologiques** permettent de valider le mécanisme d'action et de tester l'efficacité de la molécule. Ces études sont réalisées *in vitro* et *in vivo*.
- Les **études pharmacocinétique** permettent de comprendre le comportement de la molécule dans l'organisme. Ces études sont basées sur l'évaluation des paramètres d'Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination, Toxicité (ADMET).
- Les **études toxicologiques** permettent d'évaluer les effets indésirables de la molécule en déterminant quels sont les organes cibles et les doses toxiques du médicament.

Les essais cliniques visent à déterminer l'efficacité et l'innocuité du futur médicament et sont strictement encadrés par la loi. Ils ne peuvent commencer qu'une fois l'autorisation accordée par les autorités de santé. En Europe, l'EMA délivre l'Autorisation aux Essais Cliniques (AEC). Lors du développement d'un nouveau médicament, le processus suit une procédure rigoureuse afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque du candidat-médicament.(46) Les patients recrutés pour ces essais doivent répondre à des critères très stricts. Les essais se déroulent en trois phases : (**Figure 4**) (47), (48), (49), (50)

La phase I évalue la tolérance, les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du médicament dans l'organisme à faibles doses chez environ 10 à 30 volontaires sains. Cette phase dure en moyenne 1,5 an.

La phase II évalue l'efficacité et détermine la dose optimale en termes d'efficacité et de tolérance du médicament sur un plus grand nombre de patients, entre 20 à 100, selon la pathologie et les critères d'évaluations. Une molécule est souvent testée dans une phase 2a dite de preuve de concept et sur un nombre limité de patients, puis dans une phase 2b, qui peut éventuellement être "pivotale". Cette phase dure en moyenne 2,5 ans.

La phase III évalue le rapport efficacité/tolérance sur une population plus large, généralement plusieurs centaines voire milliers de patients. Il s'agit le plus souvent d'études comparatives entre le médicament candidat et le traitement de référence de la pathologie et/ou un placebo pour lequel le traitement doit démontrer au minimum une équivalence. Cette étude sert de référence pour la rédaction de la notice, afin d'assurer le bon usage du médicament une fois commercialisé. Cette phase dure environ 2,5 ans.

Enfin, la phase IV commence une fois l'autorisation du médicament obtenue pour l'indication de référence. Elle assure une surveillance post-commercialisation, c'est à dire de surveiller les performances du médicament dans la population générale et de signaler tout événement indésirable durant la commercialisation du médicament.

Le développement clinique dure généralement entre 4 à 7 ans pour un médicament initial. Au cours de la phase préclinique, seulement 250 composés issus des 10 000 initiaux seront testés et le nombre s'amenuisent encore lors du passage aux essais cliniques avec seulement 5 à 10 composés restants (**Figure 4**).

2. Développement par repositionnement

D'abord, le développement préclinique dans le cadre d'un repositionnement n'est pas obligatoirement requis si les données préliminaires du médicament initial sont disponibles. Toutefois, celles-ci pourront être utilisées uniquement si le développement pour la nouvelle indication respecte certains critères : que le candidat-médicament soit identique à celui d'origine, avec la même forme galénique, la même voie d'administration et le même

dosage. Si la voie d'administration est différente de celle utilisée dans le dossier d'enregistrement initial, les études précliniques sont requises avec la bonne formulation, selon la nouvelle voie d'administration. De même, si le médicament repositionné utilise une nouvelle formule galénique ou de nouveaux dosages, une étude de bioéquivalence, qui est une étude clinique de phase I sur un petit panel de patients est requise avant de poursuivre le développement. (44),(51),(52),(53)

Le développement clinique d'un médicament par repositionnement diffère quelque peu du développement traditionnel.

La phase I évalue la tolérance du médicament à faibles doses chez un petit panel de patients sains et n'est pas à reconduire si cela a déjà été fait pour l'indication d'origine et que les critères d'exigences réglementaires sont identiques.

Les phases II et III évaluent l'efficacité ainsi que le rapport bénéfice/risque du candidat médicament dans l'indication d'intérêt. Ces études doivent être obligatoirement reconduites pour la nouvelle indication.

Comme pour le médicament traditionnel, la phase II est composée de la phase IIa ou « preuve de concept », puis la phase IIb dite « pivotale ». C'est à cette étape que le risque d'échec est le plus élevé, notamment car deux obstacles peuvent intervenir : un manque d'efficacité ou un problème lié à la toxicité.

C'est par exemple le cas du Rimonabant (Acomplia®), un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes qui agissait en bloquant les récepteurs cannabinoïdes dans le cerveau, ce qui pouvait réduire l'appétit et favoriser la perte de poids. La molécule présentait des résultats prometteurs durant les essais cliniques et avait obtenu une AMM en 2006 pour le traitement des patients obèses ou en surpoids avec facteurs de risque associés, tels que diabète de type 2 ou dyslipidémie, en association au régime et à l'exercice physique. Toutefois des effets indésirables à tendances dépressives ont été observés chez les patients. En janvier 2007, son remboursement a été limité aux patients obèses et diabétiques et insuffisamment contrôlés par metformine ou sulfamide. En 2008, un nouvel avis a été émis rendant le médicament non éligible au remboursement, ce qui a poussé l'EMA à suspendre l'AMM d'Acomplia® dû au rapport bénéfice / risque du produit

considéré comme défavorable dans son indication. En raison de ces problèmes de sécurité et d'effets secondaires, le repositionnement du Rimonabant pour le traitement de l'obésité et des troubles métaboliques n'a pas abouti. Le médicament a finalement été retiré du marché et n'est plus disponible pour ces indications. (54)

De même, si les données préliminaires auxquelles le médicament repositionné fait référence sont obsolètes, ou si elles laissent à présager une toxicité sévère, alors cela peut être la cause d'un échec en phase II du repositionnement. Par exemple, la combinaison Bupropion-Naltrexone, respectivement indiqués pour le traitement de la dépression et de l'addiction aux opioïdes, avait pour but de réguler l'appétit dans l'obésité. Néanmoins, la FDA a rejeté la combinaison pour des problèmes de toxicité cardiovasculaires.(55), (56)

Quant à elle, la phase III reste inchangée par rapport au développement traditionnel et permet de confirmer l'efficacité et d'évaluer la balance bénéfice/risque du médicament sur un grand nombre de patients. Elle permet aussi l'observation des effets secondaires éventuels et de confronter le bénéfice du traitement à ce qui existe déjà sur le marché pour la nouvelle indication. (44), (51), (52)

La phase IV reste inchangée également et permet de collecter des informations additionnelles du médicament en vie réelle comme des effets indésirables non connus ou des effets annexes non observés durant le développement clinique.

Pour un médicament repositionné, le développement clinique peut durer 1 à 7 ans selon les phases à reconduire et de la disponibilité des données initiales (**Figure 4**). (57)

D. Enregistrement et Autorisation de Mise sur le Marché

Pour le développement traditionnel, une fois les essais cliniques du médicament réalisés, l'entreprise en charge du développement soumet aux autorités de santé le dossier technique CTD qui contient l'intégralité des données issues de la fabrication jusqu'aux essais cliniques du médicament (caractéristiques chimiques et galénique de la molécule, procédé de fabrication, pharmacocinétique, toxicité *in vitro* et *in vivo* et résultats cliniques). Les autorités de santé compétentes du pays où la demande d'enregistrement est réalisée évaluent les données puis rendent leur décision. Si l'avis est favorable, le médicament obtient une

autorisation de mise sur le marché. Il faut compter environ 1 à 2 années pour la revue du dossier par les autorités de santé (**Figure 4**). (52)

Pour un médicament repositionné, le processus réglementaire utilisé est souvent plus simplifié de celui pour un médicament traditionnel. En effet, il exploite généralement les données de sécurité déjà existantes, se concentre sur le mécanisme d'action pour la nouvelle indication, et peut impliquer des voies accélérées ou des exigences de données réduites par rapport au processus réglementaire pour un nouveau médicament. Cependant, les spécificités peuvent varier en fonction de la nature du repositionnement et des exigences réglementaires des différents pays. En l'occurrence, la demande pour un Nouveau Médicament Expérimental (NME) devra être mise à jour avec les données et nouvelles normes de la nouvelle indication si le composé initial est trop ancien.

Si l'indication primaire est encore en cours de développement, alors la demande pour la nouvelle indication pourra être réévaluée par une autre division réglementaire en fonction de l'indication et de la complexité de l'étude. (9), (40)

Souvent, un NME doit être soumis à la division réglementaire concernée et avec la mise à jour des sections spécifiques pour la nouvelle indication. Une référence croisée au programme de développement principal devra figurer dans le dossier.

Aussi, un nouveau dossier est nécessaire si les études pour la nouvelle indication doivent avoir lieu dans un pays différent de celui de l'indication principale. Dans ce cas, une bonne coordination doit être établie entre les deux programmes et les organismes de réglementation, ainsi que la documentation des actions menées en cas d'effets inattendus.(58)

A l'issue de ce stade, seulement 1 composé sera approuvé sur les 10 000 testés initialement. En fin de compte, bien que le développement de médicaments repositionnés soit plus rentable et plus rapide que le développement traditionnel, il nécessite une planification, une exécution et une réglementation soigneuse pour garantir la sécurité des patients et l'efficacité du traitement. (38)

Cycle de vie du médicament

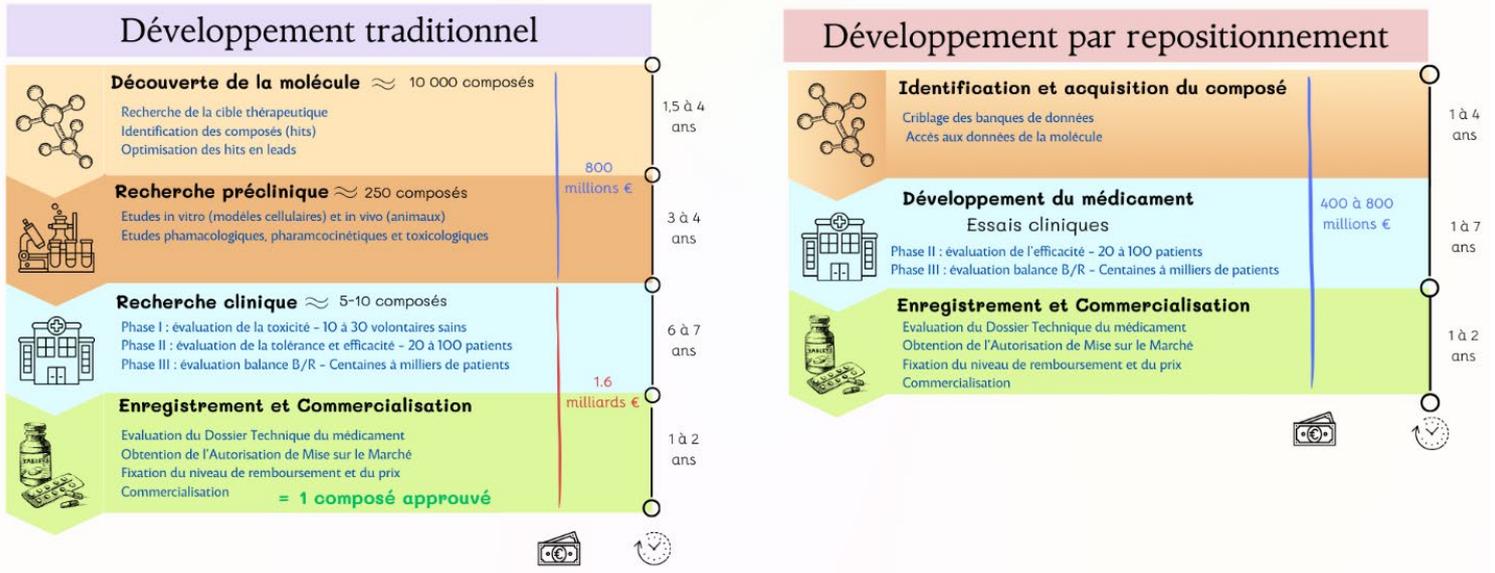


Figure 4 : Comparaison du process de développement de médicament traditionnel et par repositionnement

E. Exemples de médicament repositionnés

1. Exemples de repositionnements pour les pathologies neurologiques

Maladie d'Alzheimer (MA)

La maladie d'Alzheimer a été décrite pour la première fois en 1907 par un psychiatre allemand, Alois Alzheimer. Cette pathologie se traduit par l'existence de deux types de lésions dans le cerveau des patients atteints : (**Figure 5**) (59)

- Les **plaques séniles** (PS) représentées par des dépôts extracellulaires composés de peptides β -amyloïde (peptides A β) et formés par la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) présente à la surface des neurones.
- Les **enchevêtrements neurofibrillaires** (ENF) intracellulaires causés par une phosphorylation anormale de la protéine tau.

Dans des circonstances normales, l'APP est décomposée par des enzymes à la surface des neurones et libère la protéine β -amyloïde. Dans la MA, ces protéines β -amyloïdes sont anormales et s'agrègent pour former des plaques extracellulaires, plaques amyloïdes, ou

plaques séniles, principaux marqueurs étiologiques de la MA et responsable de la dégénérescence neuronale.

Également, lorsque les neurones communiquent, les signaux sont transmis du soma à la synapse grâce aux microtubules qui sont stabilisés par des protéines tau normales. Au cours de la MA, la protéine tau est hyperphosphorylée, sa structure devient anormale donc ne permet plus d'assurer leur rôle physiologique de stabilisation du microtubule. La protéine Tau devient libre et s'agrège en formant des amas de filaments intracellulaires responsables de la dégénérescence neurofibrillaire. Les connexions synaptiques sont alors perdues et les neurones finissent par mourir. **(Figure 5)**. (33),(59)

La coexistence de ces deux lésions est nécessaire à l'apparition de la MA, mais leur ordre d'apparition est encore à élucider.

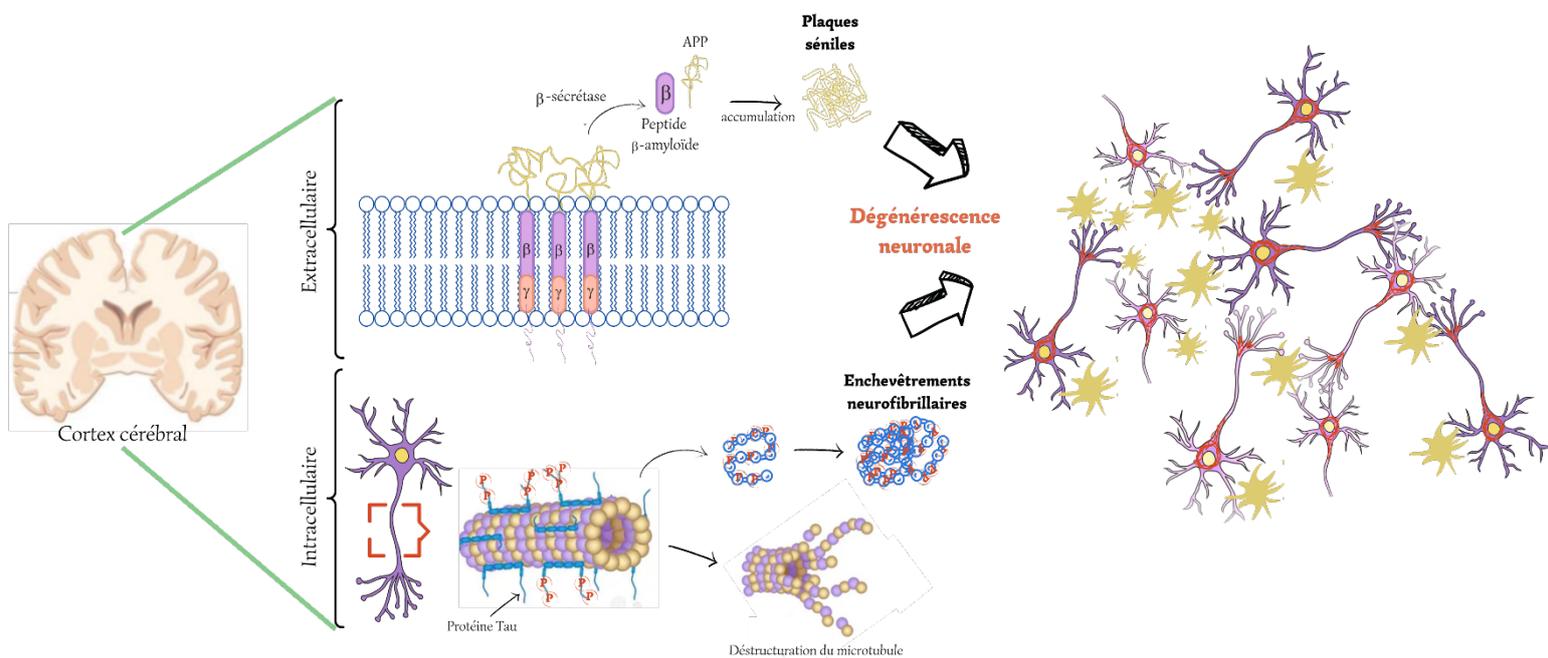


Figure 5 : Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.

Un autre mécanisme de la MA est la diminution de l'acétylcholine (ACh), un neuromédiateur synthétisé par l'action de la choline acétyltransférase (CAT) sur l'acétyl-CoA et la Choline au niveau du neurone présynaptique des neurones cholinergiques **(Figure 6)**.(58), (60)



L'ACh est normalement libéré dans la fente synaptique et recapturé par le neurone post-synaptique grâce aux récepteurs nicotiques, pour permettre la bonne transmission du flux nerveux entre les neurones. L'acétylcholinestérase (AChE), une enzyme de dégradation de l'ACh, est essentielle à la transmission de ce flux nerveux. Dans la MA, il apparaît une diminution de la choline, de la CAT et de l'ACh, ce qui affecte directement les fonctions cognitives (mémoire, jugement...), considérablement diminuées dans la MA (**Figure 6**). (58),(60)

Bien qu'il existe quelques traitements approuvés pour la MA, cette pathologie progresse rapidement et reste un besoin médical majeur actuellement non satisfait. La recherche de nouveaux composés est largement étudiée par les acteurs du médicament et dans ce contexte, le repositionnement de médicament peut-être une solution afin de mettre à disposition une molécule avec des délais plus rapides.

En l'occurrence, l'un des cas les plus représentatifs de repositionnement de médicament dans les maladies neurologiques est celui de la galantamine. La galantamine est un alcaloïde phénanthridine isolé du *galanthus caucasicus* en 1947 et a été principalement utilisée comme inhibiteur de la cholinestérase dans les années 1960 pour le traitement de la poliomyélite et de l'atrophie musculaire. Toutefois, la capacité de synthèse extrêmement faible de la galantamine a poussé les chercheurs à se tourner vers d'autres analogues, ce qui a entravé son développement. Dès lors, dans les années 1990, il a été démontré que la galantamine améliorait le dysfonctionnement de la mémoire chez les souris et un projet de développement par repositionnement dans la MA a été initié. La galantamine possède une action double : (**Figure 6**)(61)

- **Inhibition de l'AChE** : la galantamine se lie spécifiquement au site actif de l'AChE, ce qui inhibe son action et empêche la dégradation de l'ACh dans la fente synaptique.
- **Modulation des récepteurs nicotiques de l'ACh (nAChR)** : ces récepteurs sont situés sur les neurones cholinergiques pré et post synaptiques. La galantamine se lie sur le nAChR en complément de l'ACh et renforce l'activation du récepteur, ce qui favorise la libération de neurotransmetteurs jouant un rôle essentiel dans la mémoire.(58)

L'action polypharmacologique de la galantamine améliore ainsi la transmission cholinergique des neurones et les capacités cognitives des patients atteints de MA (**Figure 6**).

De ce fait, la FDA a approuvé en 2001 l'utilisation de la galantamine dans le traitement de la MA légère à modérée. (58)

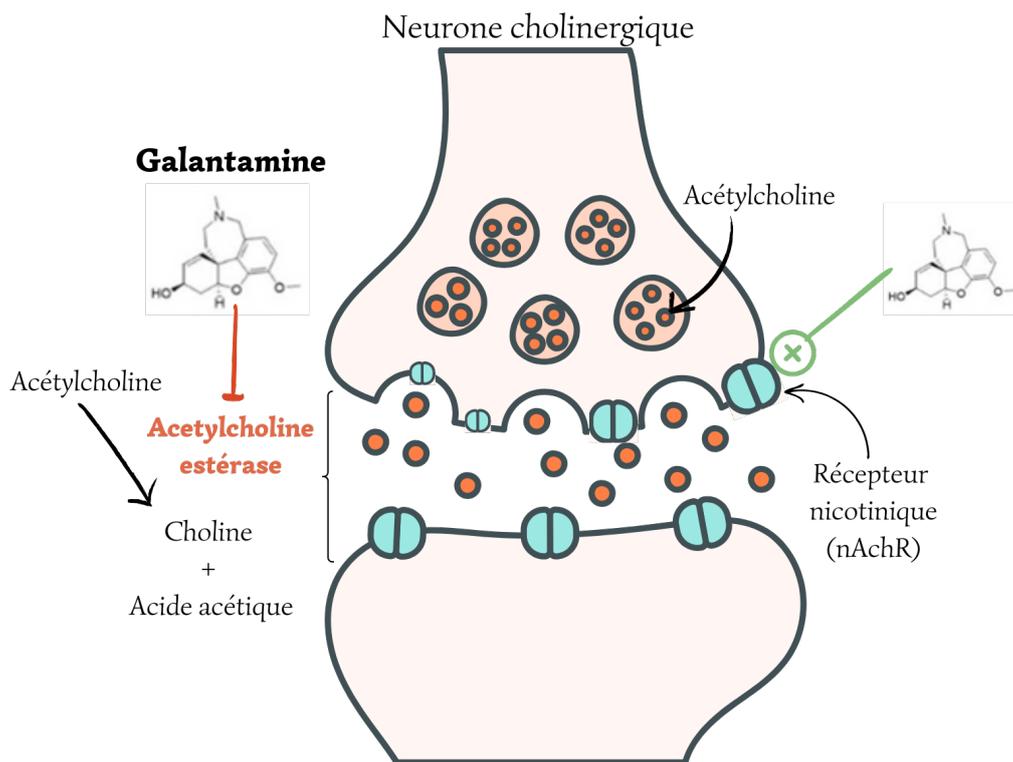


Figure 6 : Description de l'action de l'Acétylcholine dans la MA et mode d'action de la galantamine

D'autres médicaments sont en cours de développement ou ont obtenu l'approbation pour le repositionnement dans la MA. Par exemple, la carmustine, un agent alkylant initialement approuvé par la FDA pour le traitement du cancer du cerveau, s'est avérée efficace dans la MA via son action régulatrice de l'APP qui permet de réduire l'agrégation du peptide A β dans les cellules neuronales. (62)

De même, l'imatinib est un TKI sélectif développé initialement pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique et les tumeurs stromales gastro-intestinales. Des études ont montré que l'imatinib pouvait être utilisé pour traiter la MA en diminuant la phosphorylation de la protéine tau dans les neurones de l'hippocampe. La stratégie de reconversion est également liée à la polypharmacologie du médicament. Cependant, il a été prouvé que l'imatinib réduisait efficacement la production d'A β *in vitro* et *in vivo* mais cela n'est pas aussi efficace chez l'homme, d'où la nécessité de poursuivre les recherches.(62)

Malade de Parkinson

Un deuxième exemple est celui de l'amantadine, un antiviral synthétisé dans les années 1950 et indiqué initialement pour le traitement des maladies infectieuses. Par la suite, l'amantadine a été développée pour le traitement des troubles neurologiques et notamment dans la maladie de Parkinson (MP). L'effet de l'amantadine a été découvert accidentellement en 1968 lors de l'observation d'un patient traité pour une infection au virus de la grippe. Des données expérimentales ont lié son mécanisme d'action à l'effet antagoniste du sous-type N-méthyl-d-aspartate (NMDA) des récepteurs au glutamate.(63)

La MP est une pathologie neurodégénérative causée par la perte de neurones dopaminergiques, ce qui entraîne une diminution des niveaux de dopamine, cause principale de la MP. La dopamine est le fruit d'une cascade enzymatique réalisée dans le neurone pré-synaptique à partir de la tyrosine. (63)

Tyrosine --- *Tyrosine Hydroxylase* ---> **L - DOPA** --- *L-DOPA décarboxylase* ---> **Dopamine**

La dopamine synthétisée est libérée dans la fente synaptique grâce au récepteur NMDA situé sur le neurone pré-synaptique qui est aussi responsable de sa recapture. L'une des causes principales de la MP étant la baisse du niveau de dopamine, l'objectif thérapeutique est donc d'augmenter les concentrations en inhibant sa dégradation dans la fente synaptique ou sa recapture par le neurone pré-synaptique. Ainsi, l'amantadine agit comme un antagoniste non compétitif du récepteur NMDA. Son action stimule la libération de dopamine en empêchant sa recapture par le neurone pré-synaptique (**Figure 7**). Une autre activité de l'amantadine est de moduler l'activité des voies corticostéroïdes glutamatergiques, limitant la dyskinésie dans la maladie de Parkinson. En 1973, l'amantadine a été le premier médicament approuvé par la FDA pour le traitement de la MP. En 2017, la formulation à libération prolongée a été approuvée pour le traitement de la dyskinésie. Le médicament n'est actuellement utilisé qu'aux Etats-Unis pour le traitement de la MP. Ce cas de repositionnement abouti satisfait un besoin thérapeutique réel et constitue une nouvelle stratégie de traitement en matière de polypharmacologie. (58),(64)

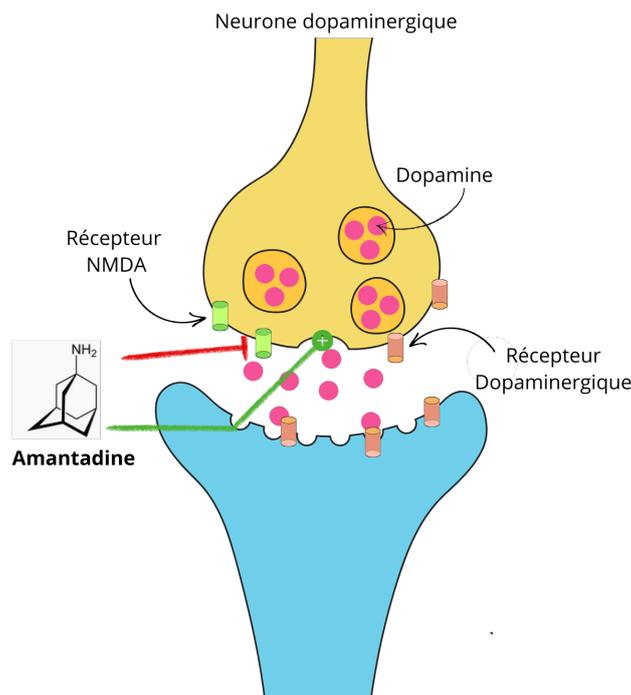


Figure 7 : Physiopathologie de la MP et mécanisme d'action de l'amantadine dans le traitement de la MP

2. Autres exemples de repositionnement

Aspirine

L'aspirine, ou acide acétylsalicylique, est un anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) initialement développé par Bayer dans les années 1890 et commercialisé pour ses activités antipyrétiques, analgésiques et anti-inflammatoires. (65)

Afin de comprendre l'action de l'aspirine, il est utile de connaître le métabolisme qui mène à la fièvre, la douleur et l'inflammation. D'abord, l'acide arachidonique est synthétisé à partir des phospholipides membranaires sous l'action de la phospholipase A₂. L'acide arachidonique est ensuite dégradé en prostaglandines G₂ sous l'action de la cyclo-oxygénase 1 (COX-1), constitutive, puis la COX-2, inducible. Les prostaglandines G₂ sont dégradées en prostaglandines H₂ grâce à l'action de la peroxydase. Les prostaglandines H₂ seront à leur tour dégradées en prostanoides (thromboxane A₂, prostacyclines et prostaglandines) qui permettent le maintien de l'homéostasie cellulaire. La COX-1 est présente dans les plaquettes, l'estomac, l'endothélium vasculaire et dans les tissus du système nerveux. Son activation est physiologique et aboutie à la synthèse de thromboxane A₂, responsable de l'activation et de

l'agrégation plaquettaire, de la protection de la muqueuse gastro-intestinale ; et à la synthèse de prostacyclines responsables de la cytoprotection rénale, utérine et nerveuse. La COX-2 est localisée dans les cellules inflammatoires, cellules rénales et autres tissus vasculaires. Son activation se fait en réponse à un facteur externe comme un agent pro-inflammatoire et permet la synthèse de prostaglandines responsables de l'inflammation, douleurs et de la fièvre ainsi que de la vasoconstriction. **(Figure 8)**. (66)

A faible dose (< 300mg/j), l'aspirine inhibe de manière irréversible la COX-1 et agit comme un anti-agrégant plaquettaire et provoque une vasodilatation des vaisseaux. A plus forte dose, elle inhibe la COX-2 donc permet une action analgésique, anti-inflammatoire et antipyrétique **(Figure 8)**.(66)

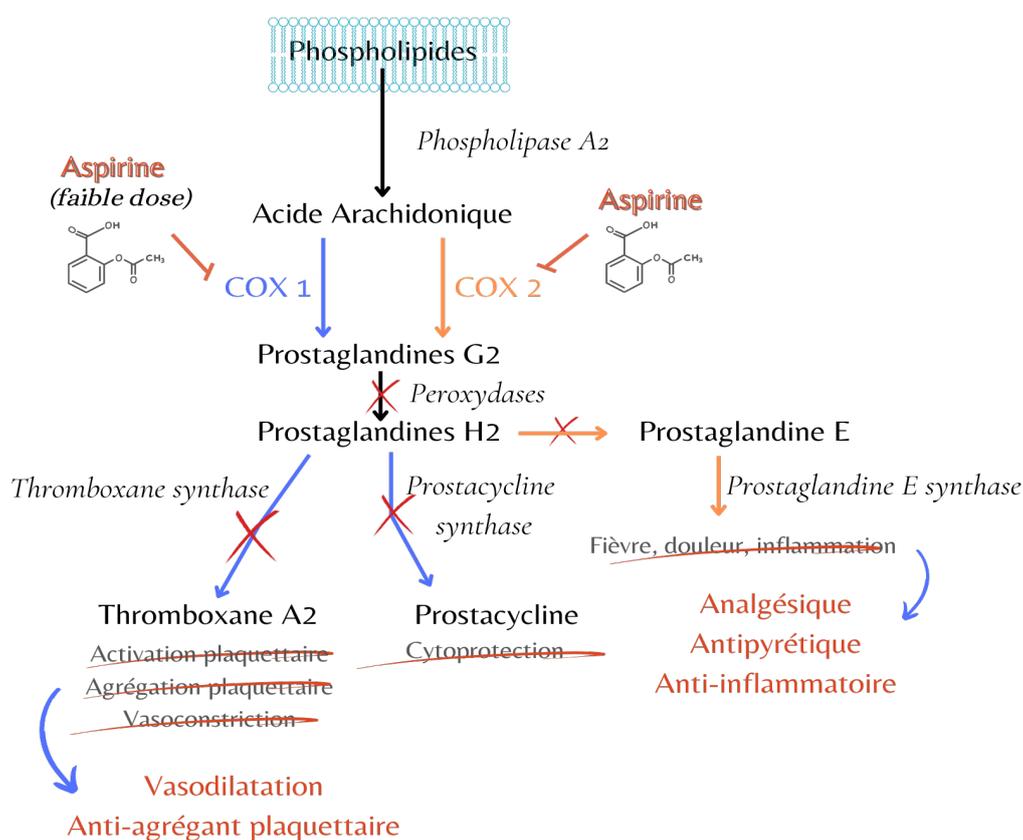


Figure 8 : Mécanisme d'action de l'aspirine

Aujourd'hui, le brevet de l'aspirine est tombé dans le domaine public mais cette molécule est encore largement utilisée comme anti-agrégant plaquettaire pour prévenir les événements cardiovasculaires. Cet effet à faible dose est issu d'une observation fortuite par le Dr Lawrence Craven, médecin généraliste au Glendale Memorial Hospital en Californie, qui

avait observé que l'aspirine, administrée comme analgésique à ses patients ayant subi une amygdalectomie, avait pour effet indésirable d'augmenter les saignements.(67)

L'aspirine pourrait bientôt être à nouveau repositionnée, cette fois en oncologie. En effet, Gasic et al. ont signalé le rôle possible de l'aspirine dans le traitement du cancer. Ils ont découvert que l'activité antiplaquettaire chez des souris porteuses de tumeurs était associée à une réduction de 50 % des métastases pulmonaires. Une étude récente a également indiqué que la prise quotidienne du médicament (75 mg) produisait un effet bénéfique significatif contre les cancers gastro-intestinaux, œsophagiens, pancréatiques, cérébraux, de la prostate et du poumon. Cet effet protecteur résulterait de l'inhibition de la COX-1, bloquant ainsi l'effet anti-apoptotique de la COX-1 dans les cellules malignes et favorisant leur mort par apoptose. Toutefois, son bénéfice global est à discuter car est associé à de nombreux effets indésirables donc son utilisation pourrait être recommandé que pour les patients de plus de 40 ans présentant un risque accru de maladie cardiovasculaire et de cancer colorectal.(68)

Autres exemples

Plus largement, de nombreux médicaments de toutes classes thérapeutiques ont été repositionnés, comme en témoigne les exemples décrits dans le tableau 3. (11)

Molécule	Classe thérapeutique	Indication initiale	Indication repositionnée
Thalidomide	Immunomodulateur	Nausées, vomissements	Lèpre, myélome multiple
Sildénafil	Antihypertenseur Inhibiteur de la Phosphodiesterase type 5 (PDE5)	Angine de poitrine	Troubles de l'érection, hypertension pulmonaire
Nelfinavir	Inhibiteur de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	SIDA	Multiple cancers
Duloxétine	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et noradrénaline	Dépression	Incontinence urinaire, fibromyalgies
Sunitib	Inhibiteur de tyrosine kinase	Carcinome rénal	Tumeurs pancréatiques
Minoxidil	Antihypertenseur	Hypertension artérielle	Chute de cheveux
Infliximab	Inhibiteur du Facteur de Nécrose Tumoral (TNF- α)	Maladies auto-immunes	Maladie de Crohn
Bromocriptine	Agoniste dopaminergique	Maladie de Parkinson	Diabète de type II

Tableau 3 : Exemples de médicaments repositionnés

III. Aspect économique et réglementaire du candidat au repositionnement

A. Analyse financière du candidat-médicament

Nous avons vu que la stratégie de repositionnement confère de nombreux avantages au développement, notamment une réduction considérable du coût par rapport au développement traditionnel. Dans cette partie, nous décrirons différents modèles économiques utilisés par les trois principaux acteurs du repositionnement : les entreprises spécialisées ou biotechs, les industries pharmaceutiques et les organismes à but non lucratif. Puis nous opposerons l'analyse financière d'un développement traditionnel par rapport au développement par repositionnement.(69)

1. Les différents modèles économiques existants

Le modèle économique, communément appelé « business model » décrit précisément l'ensemble des mécanismes qui permettent la création de valeur à partir de laquelle l'entreprise pourra générer du profit afin d'assurer sa pérennité. Il existe autant de modèles économiques que de types d'entreprises. (70)

D'abord, les **entreprises spécialisées** basent souvent leur expertise sur leur plateforme technologique. Leur stratégie est de proposer un service à d'autres structures sous la forme de partenariat en facturant des frais de services liés à l'utilisation de leur technologie (42). Par exemple, BM System, une entreprise parisienne, mets à disposition sa plateforme CADI™ par le biais de collaborations. Cette technologie permet l'identification de nouvelles cibles et le développement des protocoles thérapeutiques innovants dans de nombreuses aires thérapeutiques. En la proposant à ses partenaires, ceux-ci peuvent utiliser cette technologie temporairement sans devoir investir dans cette solution. (71),

D'autres vendent leur technologie sous la forme d'un produit. Par exemple, Seachange Pharma a créé un progiciel, SEAware™, qui prédit les effets des médicaments, explore de nouvelles utilisations thérapeutiques pour des médicaments connus, leur mécanisme d'action, leurs effets secondaires et l'activité polypharmacologique potentielle. Ce progiciel est un logiciel sous licence accessible en 2 versions : académique et commerciale, pour un coût compris entre \$495 et \$4 395 en fonction des besoins. (11),(72)

Les entreprises possédant un pipeline de molécules identifient les candidats potentiels pour le repositionnement et débutent le développement afin de vendre le produit ou réaliser un partenariat avec une industrie pharmaceutique. L'objectif de cette stratégie est de pallier les coûts élevés du développement clinique en « passant la main » aux plus grandes structures qui ont la capacité d'assurer financièrement ces phases coûteuses. Les plus petites entreprises génèrent alors des revenus plus rapidement et peuvent se focaliser sur d'autres programmes de recherches. (52)

Les **organismes à but non lucratif** sont très friands de la stratégie de repositionnement de médicament au vu de ses nombreux avantages. Bien souvent, ces organismes orientent leur démarche dans le développement de nouveaux traitements pour les maladies rares ou sans options thérapeutiques. En effet, chaque année, seulement une vingtaine de médicaments accèdent sur le marché pour ces pathologies et sont destinés à un faible nombre de patients. Le coût de ces thérapies est donc très élevé. En Europe et aux Etats-Unis, cela impacte directement le coût des soins médicaux et la prise en charge qui s'avère être compliquée pour ces patients. L'objectif des organismes à but non lucratif est de démontrer l'efficacité du médicament repositionné dans l'indication thérapeutique ciblée par le biais d'études pilotes afin élargir l'utilisation du traitement. Pour trouver les fonds nécessaires au développement, ces organisations s'intègrent dans des modèles économiques bien particuliers.

Par exemple, les Etats-Unis et le Royaume-Uni ont mis en place un système de financement appelé le « Contrat à Impact Social » ou « Social Impact Bound » en anglais, qui s'adresse à tout type d'acteurs et pas seulement ceux du domaine de la santé, pour permettre le financement d'actions sociales publiques par des fonds privés sur une période déterminée afin de répondre à une problématique sociétale. (13)

Ce modèle repose sur l'interaction entre quatre types d'acteurs : les investisseurs privés, les agences gouvernementales (ou autres payeurs), les prestataires de service et l'organisme à but non lucratif qui est au centre du système et articule les flux monétaires. Dans notre exemple, l'organisme à but non lucratif est « Cure Within Reach » (CWR) (**Figure 9**). (14)

En premier lieu, CWR s’entoure de réseaux composés de chercheurs et de médecins et identifient ensemble des projets de repositionnement prometteurs pour répondre à des problématiques d’intérêts publics (par exemple les maladies rares et orphelines ou les épidémies). En parallèle, CWR collecte des fonds par le biais des investisseurs privés pour permettre le financement du projet désigné avec les prestataires. Une fois le projet identifié, CWR discute avec les agences gouvernementales pour connaître leur intérêt et les inciter à participer au projet. Les agences gouvernementales et CWR définissent ensuite un objectif atteignable concernant les études à entreprendre et les critères d’efficacité à atteindre pour que le projet soit pertinent. Dans le cadre d’un repositionnement de médicament, c’est le projet du développement d’une nouvelle indication qui est mené par les chercheurs et médecins, en relation avec CWR.(14)

Un comité indépendant évalue les résultats du projet au global et rendent aux agences gouvernementales un rapport sur le gain dégagé par le projet. Les agences gouvernementales évaluent précisément le total des coûts de soins économisés grâce au nouveau traitement commercialisé. Le montant équivalent aux économies réalisées est ensuite versé à l’organisation à but non lucratif, CWR dans notre cas, qui le redistribue aux investisseurs sous forme d’action ou pour d’autres projets (**Figure 9**). (14)



Figure 9 : Modèle du « Social Impact Bound »

Concernant les **Big Pharmas**, leur modèle économique est de générer des revenus en partie grâce à la vente de médicaments, qu'ils soient issus du développement traditionnel ou par repositionnement. Nous savons maintenant que le développement par repositionnement nécessite une approche transversale. Or, les industries pharmaceutiques sont généralement organisées par aire thérapeutique et cela n'est pas optimal pour s'engager dans un projet de repositionnement pour une autre indication voire une autre aire thérapeutique. Toutefois, cette stratégie intéresse fortement ces acteurs. Par exemple, Bayer a développé l'Aspirine®, Pfizer le Viagra® et Celgene le Thalidomide, des molécules qui aujourd'hui ont toutes prouvées leur efficacité dans d'autres indications. (42),(52)

Aujourd'hui, trois types d'approches de repositionnement sont utilisées par les Big Pharmas :

- Recherche et développement interne : certaines industries allouent des ressources internes pour travailler sur le repositionnement des molécules issues de leur pipeline. C'est le cas de Bayer avec la création du « *Common Research Mechanism Group* » ou Novartis avec l'unité « *New Indications Discovery* ». (11), (73)
- Partenariats : d'autres optent pour le partage de leur molécule candidate avec d'autres acteurs. Nous pouvons citer l'exemple récent du partenariat entre Pfizer et BioNTech, pour le développement et la distribution d'un vaccin contre la COVID-19. Les deux entreprises ont collaboré pour développer un vaccin à base d'ARNm, connu sous le nom de Comirnaty (BNT162b2), qui a été autorisé pour un usage d'urgence dans de nombreux pays et a joué un rôle significatif dans les efforts mondiaux de vaccination contre la COVID-19. Le partenariat tire parti de l'expertise de Pfizer dans le développement et la fabrication de vaccins, ainsi que de l'expertise de BioNTech dans la technologie de l'ARNm. Cette collaboration a abouti au développement et à la distribution réussis d'un vaccin efficace contre la COVID-19, visant à contrôler la propagation du virus. (74)
- Achat de brevet ou de biotechs : L'achat d'entreprises innovantes ou de brevets de molécules par les grands groupes pharmaceutiques n'est pas une nouveauté et s'intensifie depuis les années 2000. Par exemple, Bayer a acquis en mars 2024 les droits de commercialisation exclusifs d'Acoramidis en Europe, un traitement expérimental indiqué pour l'amylose cardiaque et développé initialement par BridgeBio, une biotech américaine. (75), (76)

Ces modèles économiques décrivent le cadre des différentes stratégies économique utilisées par les différents acteurs, mais s'engager dans un développement de médicament nécessite des fonds réels. La partie suivante est donc consacrée à l'analyse du financement d'un développement de médicament traditionnel puis par repositionnement.

2. Financement du développement d'un nouveau médicament

Le financement d'un projet de développement d'un nouveau médicament est une notion complexe pour laquelle de nombreux facteurs entrent en jeu et il est important d'en saisir l'intégralité afin de contrôler au mieux le risque global du projet. Cette partie est focalisée sur l'analyse financière d'un développement en se basant sur une analyse effectuée par le « *Tufts Center for the Study of Drug Development* » (Tufts CSDD), un centre de recherche indépendant, universitaire et à but non lucratif de l'université de Tufts à Boston, aux Etats-Unis. Ce groupe de recherche fait une analyse comparative pour un médicament traditionnel par rapport à un médicament issu du repositionnement, en se basant sur les paramètres de la Valeur Actuelle Nette (VAN) et du Taux de Rendement Interne (TRI). (73),(77),(78),(79),(80)

Analyse pour le médicament traditionnel

Depuis les années 1980, le coût de R&D d'un nouveau médicament ne cesse d'augmenter. Ce coût se calcule à partir de deux facteurs : les coûts directs et les coûts indirects, dits coûts d'endettements : (81)

$$\text{Coût de R\&D} = (\text{coûts directs}) + (\text{coûts d'endettements})$$

Les coûts directs sont directement attribués à la recherche et au développement du produit ou du service. Ce sont par exemple les salaires, les matériaux, l'équipement et les services externes.

Les coûts indirects sont les coûts d'endettements qui vont au-delà des dépenses associées pour la création du produit. Ce sont l'ensemble des éléments annexes et nécessaires aux activités quotidiennes de l'entreprise. Cela se réfère en partie à la propriété intellectuelle comme les brevets et les droits d'auteur, les frais généraux, l'administration et

l'amortissement. Ils peuvent également provenir d'autres sources comme un financement interne ou externe, ou une collaboration avec d'autres organisations. Ce coût d'endettement comprend un cout fixé par les investisseurs appelé le « coût de capital » ou en anglais « Cost Capital » (CoC).(82)

Le Tuft CSDD a effectué une analyse basée sur les coûts de développement de 106 médicaments provenant de 10 industries pharmaceutiques sur la période de 1995 à 2007. Les résultats montrent que le coût de R&D, au départ estimé à 413 millions d'euros, a dépassé le milliard d'euros vers les années 2000 pour aujourd'hui atteindre 2.6 milliards d'euros. Ces chiffres sont uniquement pour le développement et ne comprennent pas l'estimation de 300 millions d'euros alloués à la gestion du cycle de vie du médicament, des études cliniques de phase IV et le suivi de la pharmacovigilance après le développement. (83)

L'analyse révèle que les 2,6 milliards d'euros comprennent une estimation de 1,4 milliard d'euros en coûts directs et 1,2 milliard d'euros en coûts d'endettements. Ce montant de R&D est en parti expliqué par les coûts et le risque d'échec élevé des études cliniques. Ici, le CoC ajouté au coût d'endettement et fixé par les investisseurs est de 11%. (84), (85)

Les analyses financières des industries pharmaceutiques sont rarement rendues publiques donc sont difficiles d'accès. Il est donc compliqué de faire une analyse représentative du coût de R&D pour un nouveau médicament. C'est pourquoi David M. Kauppi et le Dr Stephen Naylor suggèrent de se concentrer sur l'étude de Steven M. Paul "*How to improve R&D productivity : the pharmaceutical industry's grand challenge*" qui analyse le coût de la R&D d'un nouveau médicament. (78)

Dans son étude, Steven M Paul et al. considèrent que la productivité (P) de la R&D dépend de plusieurs facteurs : (78)

$$P \propto \frac{WIP \times p(TS) \times V}{CT \times C}$$

WIP (Work In Progress) : le nombre de candidats moyen nécessaire par étape pour obtenir un médicament sur le marché.

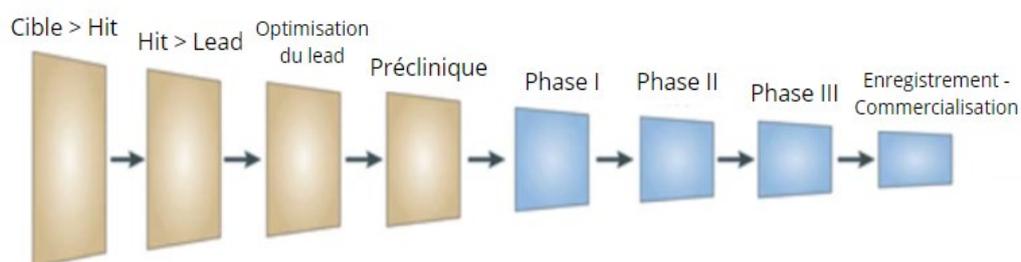
P(TS) (probability of Technical Success) : la probabilité de succès par étape de développement

V (Value) : la valeur du médicament, quantifiable selon les critères tels que la diminution de mortalité, de morbidité ou le nombre d'hospitalisations.

CT (Cycle Time) : la période nécessaire par étape de développement

C (Cost) : le coût nécessaire par étape de développement

Steven M Paul a lui-même établi un modèle basé sur des données issues de 13 industries pharmaceutiques fournies par le "Pharmaceutical Benchmarking Forum" et le laboratoire Eli Lilly. Ces données mentionnent un coût total de R&D pour un nouveau médicament de €1,778 milliard d'euros, soit €873 millions d'euros pour les coûts directs (« out of pocket ») et €905 millions d'euros pour les coûts d'endettements (« capitalized »). Un cout de capital de 11% a été appliqué pour une durée de développement de 13,5 ans **(Figure 10)**. (78), (82)



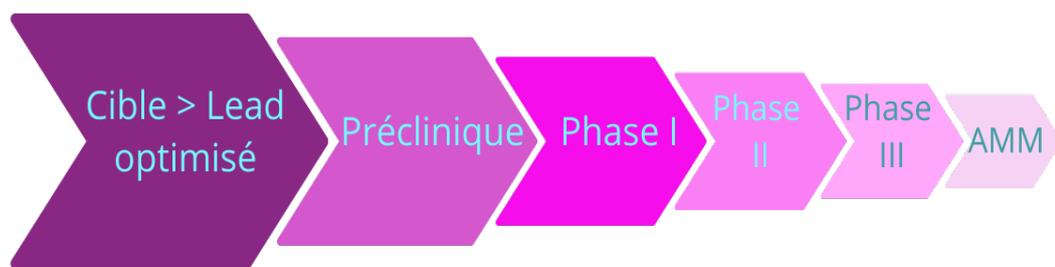
P(TS) %	80 %	75 %	85 %	69 %	54 %	34 %	70 %	91 %	
WIP	24,3	19,4	14,6	12,4	8,6	4,6	1,6	1,1	1
CT (ans)	1	1,5	2	1	1,5	2,5	2,5	1,5	
Coûts directs (milliards €)	0,24	0,49	0,146	0,62	0,128	0,185	0,235	0,44	0,873
Coût total / molécule (%)	3%	6%	17%	7%	15%	21%	27%	5%	

Coût total (milliards €)	0,94	0,166	0,414	0,150	0,273	0,319	0,314	0,48	1,778
-------------------------------------	------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	------	-------

Figure 10 : Coûts de R&D d'un nouveau médicament basé sur le modèle de Steven M Paul et tiré de la publication « How to improve R&D productivity : the pharmaceutical industry's grand challenge »

Cette analyse montre que les probabilités de succès sont de 54% pour la phase I, 34% pour la phase II et 70% pour la phase III soit les taux de succès les plus faibles parmi toutes les étapes de développement confondues. Également, nous constatons le nombre moyen de molécule considérable dès l'initiation du développement (24,3), pour finalement l'approbation d'une seule molécule en « fin de course ». (78),(82)

Concernant les coûts relatifs au développement clinique, de la phase I à la phase III, ceux-ci représentent 906 millions d'euros soit environ 63% des dépenses en coûts directs et environ 50% des dépenses en coûts total. Les coûts de développement d'un nouveau médicament sont essentiellement impactés par les essais cliniques et l'échec pour un médicament intervient majoritairement durant les études cliniques, qui est une étape tardive mais cruciale et surtout la plus coûteuse du développement (**Figure 11**). (78),(82)



P(TS) %	75 - 85	69	54	34	70	91
WIP	14 – 24	12,4	8,6	4,6	1,6	1,1
Coût total (millions €)	674	150	273	319	314	48
CT (ans)	4,5	1	1,5	2,5	2,5	1,5

Figure 11 : Illustration du modèle de productivité R&D de Steven M Paul pour un nouveau médicament par David M Kauppi et Stephen Naylor.

Analyse pour le médicament repositionné

David M. Kauppi et le Dr Stephen Naylor ont également adapté le modèle de Steven M. Paul au repositionnement de médicament. Pour cela, ils ont consulté des entreprises spécialisées dans le repositionnement. Ils sont partis du principe que les données du médicament à repositionner sont disponibles et nombreuses, donc ont attribué une probabilité de succès de 100% pour l'étape d'identification jusqu'à la phase préclinique et un coût estimé à 1 million d'euros pour ces étapes. (78),(82),(86)

Les probabilités de succès ($p(TS)$) pour les essais cliniques ont été empruntées à Ann M. Thayer qui a rédigé un article sur le sujet dans le magazine « *Chemical & Engineering news* ». Le pourcentage de succès ($p(TS)$) pour les essais cliniques de phase II est de 54% et de 91% pour les essais de phase III. Ainsi, le ratio « WIP/launch » ; c'est-à-dire le nombre de candidats moyen nécessaire par étape pour obtenir un médicament sur le marché, est inférieur dans le cadre d'un repositionnement. Cela explique donc pourquoi le coût engagé par étape de développement l'est tout autant, donc que les coûts moyens sont nettement inférieurs pour les essais cliniques de phase II et III dans le cas du repositionnement. En effet, les essais de phase II sont estimés à 161 millions d'euros pour le repositionnement versus 319 millions d'euros pour le médicament traditionnel. Les essais de phase III représentent 262 millions d'euros pour un repositionnement versus 314 millions d'euros pour le développement traditionnel. (78),(82)

Enfin, selon leur analyse, le coût total estimé pour un repositionnement de médicaments est de 470 millions d'euros, calculé avec un taux de coût de capital identique à celui d'un développement traditionnel soit 11%. **(Figure 12)**. (78),(82),(86)

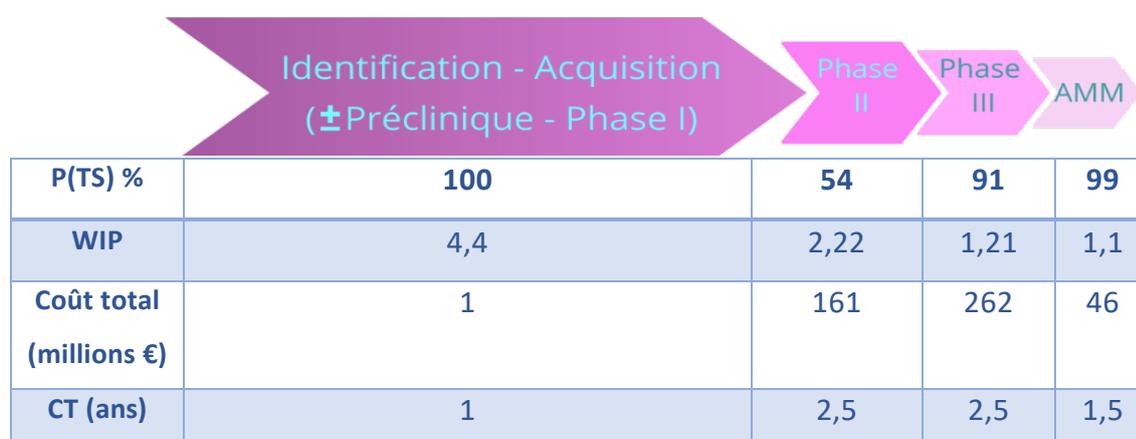


Figure 12 : Illustration du modèle de productivité R&D pour le repositionnement de médicament par David M Kauppi et Stephen Naylor.

Ainsi, la comparaison financière des deux modèles de développement, illustrés par David M Kauppi et Stephen Naylor, montre une productivité de développement supérieure dans le cas du repositionnement. Cela est expliqué par le taux d'échec qui est moindre à chaque étape de développement, ce qui se traduit par une diminution du nombre de candidats nécessaires à chaque étape de développement, donc qui explique les coûts plus faibles engagés pour chaque étape. De même, le délai de développement dans le cas d'un repositionnement est réduit de moitié, soit 7,5 ans, ce qui confère un gain d'argent considérable **(Figure 12)**. (78),(82),(86)

Toutefois, certaines données sont à nuancer car le modèle de repositionnement utilisé suppose que la phase de recherche, les études précliniques et clinique de phase I n'ont pas à être reconduites. Ce cas peut être différent si la formulation, le dosage, la forme galénique du candidat au repositionnement diffère du médicament traditionnel, ce qui supposerait de devoir reconduire certaines étapes du développement. Également, la reproductibilité des résultats issus de ces modèles peut être discutée.

Malgré tout, le modèle de Steven M. Paul pour la R&D d'un nouveau médicament, et l'adaptation de ce modèle dans le cas du repositionnement par David M. Kauppi et Stephen Naylor nous offrent une illustration comparable des deux approches en utilisant un même modèle d'analyse. Ces données concrètes nous montrent donc qu'un développement par repositionnement pour une nouvelle indication confère des avantages significatifs en termes de coût, de durée et un taux d'échec moindre qu'un médicament traditionnel. (78),(82),(86)

3. Calcul de la rentabilité : comparaison entre un médicament traditionnel et un médicament repositionné

Comme étudié précédemment, le coût de développement d'un médicament par repositionnement est nettement inférieur à celui d'un développement traditionnel. Ainsi, nous pourrions nous interroger sur la rentabilité d'un tel produit, qu'en est-elle ? Un médicament repositionné est-il plus rentable qu'un médicament traditionnel ?

Le calcul de la rentabilité d'un produit est basé sur la comparaison des recettes estimées qu'il générera durant sa commercialisation et l'investissement nécessaire pour son

développement. C'est le « Return Of Investment » (ROI). Son calcul est primordial et permet de savoir s'il est pertinent de se lancer dans un tel projet : (78),(82)

$$\{ROI\} = \frac{\text{Bénéfice net du médicament repositionné}}{\text{Coût d'investissement}} \times 100$$

Ce calcul est basé sur plusieurs facteurs cruciaux tels que le besoin médical, la taille de la population cible, la concurrence, la pertinence des données cliniques disponibles du candidat-médicament. La valeur du médicament se base également sur ses paramètres de sécurité, efficacité, tolérance, la propriété intellectuelle et la protection par brevet de la molécule, l'estimation des coûts associés au développement notamment pour les essais cliniques et le dépôt réglementaire. Le calcul de sa rentabilité nécessite d'évaluer le risque d'échec et aussi de comprendre l'environnement de remboursement pour la nouvelle indication car cela pourrait impacter directement le succès du repositionnement.

Pour illustrer cette notion de rentabilité, nous pouvons reprendre le même modèle d'analyse de Steven M. Paul pour le développement traditionnel et le modèle adapté au repositionnement de David M. Kauppi et Stephen Naylor. Ces modèles sont basés sur le calcul de deux paramètres : la Valeur Actuelle Nette (VAN) et le Taux de Rentabilité Interne (TRI) (*Tableau 4*). (78)

La VAN représente l'ensemble des coûts et profits du projet et tient compte du taux de rentabilité exigé par les investisseurs. Si la VAN est positive, alors le projet est viable et peut être entrepris. Aussi, cette notion tient compte de la valeur de l'argent dans le temps. Par exemple, si l'entreprise investit 50 millions d'euros la première année, alors elle ne verra pas de retour sur son investissement avant que le médicament ne génère du profit, soit environ 13,5 ans plus tard. A ce moment, la valeur initiale de l'argent investie aura évolué et le coût ne vaudra plus ce qu'il valait 13,5 ans auparavant. (79)

Le Taux de Rentabilité Interne (TRI) ou est un outil de décision à l'investissement. Son calcul permet de comparer l'investissement réalisé pour le développement traditionnel par rapport à celui par repositionnement. Pour que le projet démarre, le TRI doit être supérieur au taux

d'intérêt fixé par les investisseurs. Il permet d'évaluer la rentabilité du projet en fonction de la durée du développement et des ventes futures estimées. Son calcul tient compte du coût de capital fixé par les investisseurs, qui est le taux de retour sur investissement.

Dans cette analyse, les durées de développement sont estimées à 13,5 ans pour le développement traditionnel et à 7,5 ans dans le cas du repositionnement. Les ventes futures estimées varient entre 100 millions et 2 milliards d'euros par an. Concernant la durée estimée des ventes, les auteurs se sont basés sur les temps d'exclusivité accordés par la propriété intellectuelle et l'ont fixé à 10 ans pour un médicament traditionnel et à 13 ans dans le cas du repositionnement (*Tableau 4*). (78), (82)

En partant du principe que la VAN intègre la notion de temps et qu'un coût de capital de 10% est appliqué pour ce modèle, la VAN du projet est de 2,6 millions d'euros. Dans les cas où la VAN est négative, le projet n'est pas rentable donc doit être arrêté ou modifié. Quant à lui, le TRI permet d'évaluer le taux à partir duquel le projet atteint les objectifs. (78), (82)

Revenu annuel généré par la molécule (VAN et TRI)	Développement traditionnel	Développement par repositionnement
€ 100 millions (VAN)	- € 340,12	€ 43,58
€ 100 millions (TRI)	- € 2	€ 12
€ 200 millions (VAN)	- € 215,53	€ 308,20
€ 200 millions (TRI)	€ 4	€ 22
€ 300 millions (VAN)	- € 90,94	€ 572,82
€ 300 millions (TRI)	€ 8	€ 28
€ 500 millions (VAN)	€ 158,24	€ 1 102,06
€ 500 millions (TRI)	€ 13	€ 37
€ 750 millions (VAN)	€ 469,72	€ 1 763,61
€ 750 millions (TRI)	€ 17	€ 44
€ 1 milliards (VAN)	€ 781,20	€ 2 425,16
€ 1 milliards (TRI)	€ 20	€ 50
€ 2 milliards (VAN)	€ 2 027,23	€ 5 071,35
€ 2 milliards (TRI)	€ 27	€ 61

Tableau 4 : Valeurs de la VAN et du TRI déterminées pour les revenus annuels des médicaments allant de 100 millions à 2 milliards d'euros.

Pour un développement traditionnel, le modèle montre que pour des ventes annuelles estimées à € 100 millions d'euros sur 10 ans, la VAN est négative de € 340 millions d'euros et le TRI est négatif de 2%, ce qui représente une perte d'argent.

En revanche, pour le développement d'un médicament par repositionnement basé sur la même estimation en termes de vente annuelle et sur une durée de 13,5 ans, la VAN est positive (€ 43,58 millions d'euros) et le TRI (+12 %) est supérieur au taux fixé par les investisseurs (10%). Ainsi, pour une estimation de vente similaire des deux molécules, le médicament issu du repositionnement semble être plus rentable que pour le médicament traditionnel. (*Tableau 4*). (78), (82)

Ce n'est qu'à partir de € 375 millions d'euros de ventes annuelles sur une période de 13,5 ans qu'un développement traditionnel atteint le seuil de rentabilité minimal de 10% fixé par les investisseurs pour le coût du capital. Si les ventes sont inférieures à € 375 millions d'euros sur 13,5 ans, alors le médicament n'est pas rentable. (78), (82)

Dans la même logique, le médicament par repositionnement atteint le seuil minimal de rentabilité de 10% à partir de € 85 millions d'euros de ventes annuelles pour une période de 13,5 ans. Comme nous pouvons le constater dans ce modèle, le TRI pour des ventes annuelles estimées à € 1 milliard d'euros par an est de 20% dans le cas du développement traditionnel mais de 50% dans le cas du développement par repositionnement, soit plus du double (*Tableau 4*). (78), (82)

Ces chiffres prouvent donc qu'un développement par repositionnement présente un intérêt financier majeur pour l'entreprise qui s'engage dans ce processus. Cependant nous le rappelons, les données de la littérature sur l'analyse financière des entreprises pharmaceutiques sont rarement rendues publiques et sont difficilement accessibles. Par conséquent, ces données sont issues d'une interprétation et comparer la rentabilité de deux développements en se basant sur un même modèle d'analyse est une option qui permet d'avoir une idée sur la rentabilité générée pour ce type de projet.

Toutefois, même si l'entreprise établit un plan de financement, analyse le marché et la rentabilité potentielle du projet, d'autres facteurs comme l'aspect réglementaire sont importants à prendre en compte pour la réussite du projet.

B. Réglementation du candidat-médicament

1. Enregistrement du médicament et autorisation de mise sur le marché

Le médicament traditionnel ou issu du repositionnement doit obtenir une AMM afin d'être commercialisé. Cette procédure est la même quel que soit le développement. Si nous nous basons sur le médicament repositionné, le dossier CTD pour la nouvelle indication doit être enregistré auprès des autorités de santé. En Europe, les textes principaux pour l'enregistrement d'un médicament repositionné sont détaillés dans la Directive 2004/27/EC. (52)

Il existe trois types de procédures possible pour l'enregistrement d'un médicament dans plus d'un état membre de l'Union Européenne : (87), (88)

La procédure de reconnaissance mutuelle

Cette procédure concerne les médicaments qui ont déjà obtenu une AMM dans un des Etats membres de l'UE selon une procédure nationale. Cet état membre est l'état membre de référence (ou RMS) et celui qui pilote la procédure. Le demandeur désigne les nouveaux pays dans lesquels il souhaite commercialiser son médicament. Les AMM sont délivrées par les autorités compétentes des Etats membres concernés et sont valables dans ces mêmes états. La procédure se déroule en deux étapes :

- **Phase nationale** : La demande est d'abord soumise dans l'Etat membre choisi comme RMS. L'évaluation dure 210 jours, l'Etat membre de référence a 90 jours pour préparer le rapport d'évaluation (ER).
- **Phase Européenne** : Les Etats membres concernés étudient le rapport d'évaluation dans un délai de 90 jours. S'ils sont d'accord, l'AMM est accordée dans les 30 jours qui suivent.

La procédure centralisée

Cette procédure permet d'obtenir une seule AMM valable dans tous les Etats Membres de l'UE. L'AMM est délivrée par la Commission européenne et est valable pour l'ensemble des Etats membres, mais le demandeur peut faire le choix de ne commercialiser son médicament que dans un certain nombre de pays.

Pour certaines classes de médicaments, cette procédure est obligatoire : c'est le cas pour les médicaments de thérapie innovante, les médicaments issus des biotechnologies, les médicaments innovants contenant une nouvelle substance active et ceux permettant de traiter certaines affections (VIH, cancer, maladies neurodégénératives, diabète, maladies auto-immunes et maladies virales) ainsi que pour les médicaments orphelins indiqués dans le traitement des maladies rares.

La revue du dossier se fait en plusieurs étapes et dans un délai de 300 jours maximum :

- Une **pré-soumission** est déposée au moins 6 mois avant la soumission. Le CHMP (Comité des médicaments à usage humain) désigne un rapporteur et un corapporteur
- **L'évaluation du dossier** par le CHMP commence une fois la soumission déposée
- Le **demandeur reçoit l'avis** du CHMP dans les 120 jours après la soumission
- Le demandeur renvoie si nécessaire les réponses et le CHMP émet un avis définitif.

Une fois l'avis obtenu, la Commission européenne peut octroyer une AMM et un nom de marque unique valable dans tous les Etats membres, avec un Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), une notice et un étiquetage unique.

La procédure décentralisée

Cette procédure permet l'autorisation d'un nouveau médicament dans plusieurs états membres européens en même temps. Le principe est similaire à la procédure de reconnaissance mutuelle, seules deux différences sont à noter :

- Aucune AMM sur la molécule ne doit avoir été accordée dans l'UE
- Un des Etats membres est choisi par le demandeur et les états membres concernés pour agir en tant qu'EMR qui évaluera le dossier d'enregistrement. L'état qui possède l'AMM initiale ne pilote pas la procédure.

La procédure se déroule en trois phases :

- **Phase nationale** : l'évaluation nationale par l'EMR doit se faire dans les 120 jours à l'issue desquels il rédige un rapport d'évaluation et des propositions de RCP, notice et étiquetage. Cette phase contient une phase d'arrêt pouvant durer 3 à 6 mois.

- **Phase européenne** : évaluation du dossier par les autres états membres sous un délai de 90 jours.
- **Phase d'octroi de l'AMM** par les Etats concernés de 30 jours.

Si un consensus n'est pas obtenu à l'issue de la procédure (120 + 90 jours), une phase de pré-arbitrage et d'arbitrage peuvent avoir lieu.

En résumé, une fois l'AMM est obtenue, le médicament peut être commercialisé dans un ou plusieurs états membres en fonction de la procédure suivie. À la suite de cela, des procédures réglementaires existent pour réguler la commercialisation des médicaments. En l'occurrence, la partie suivante permet d'analyser ces différentes procédures en détail.

2. Propriété intellectuelle du médicament

Dès les phases initiales du développement, les chercheurs se focalisent sur un composé qui soit le plus sûr pour une nouvelle indication, toutefois d'autres paramètres, comme l'aspect réglementaire, sont importants à considérer. En effet, la propriété intellectuelle (PI) est cruciale pour la commercialisation d'un médicament et se décline en deux parties : (86), (89), (90)

- Le brevet
- L'exclusivité réglementaire : la protection des données et la protection de marché

Le brevet

D'abord, il est important de noter que selon les lois sur la PI et les brevets, il n'existe pas de dispositions relatives à la protection de la PI pour un médicament issu du repositionnement. Celui-ci est soumis aux mêmes règles que le médicament traditionnel. (91)

Le brevet est le moyen standard d'obtenir l'exclusivité commerciale du produit de façon temporaire et sur un territoire déterminé, en contrepartie de la publication de l'innovation. L'obtention d'un brevet repose sur la preuve de trois critères :

- La nouveauté,
- L'activité inventive
- L'application industrielle.

Les brevets sont des protections qui peuvent être annulées comme le souligne le code de la PI. Il existe plusieurs types de brevet en fonction du produit mais le brevet du médicament, appelé brevet du principe actif est le brevet le plus fort et il paraît très difficile de l'annuler. Le brevet du PA concerne son procédé de fabrication, son utilisation ou sa formulation. Toute demande de nouveau brevet peut être effectuée si la molécule subit une modification de la dose ou de la voie d'administration, ou parce qu'une combinaison à une autre molécule déjà brevetée est effectuée. (92), (93)

La période d'exclusivité du brevet dure 20 ans à compter de la date de délivrance, temps durant lequel le propriétaire détient l'unique droit d'utilisation et empêche d'autres personnes de pratiquer l'invention. Or, le développement d'un médicament traditionnel dure en moyenne 13,5 ans avant qu'il ne puisse accéder au marché, ce qui laisse moins de 7 ans à l'industriel pour rentabiliser les coûts engagés une fois le produit commercialisé.

Dans le cadre d'un repositionnement, la période pour rentabiliser les coûts de développement est plus longue (13 ans en moyenne) due aux délais de développement plus courts.

Toutefois, quel que soit le type de développement, les acteurs du médicament sont parfois amenés à ne jamais commercialiser le produit car la validité du brevet est trop courte par rapport aux revenus qu'il générera durant sa commercialisation. Les investissements réalisés pour le projet ne seront donc pas rentabilisés, dans ce cas le développement est stoppé.

Pour cette raison, l'UE a mis en place des solutions pour prolonger la durée du brevet et faire face à la difficulté de rentabilité du produit :

- **Certificat Complémentaire de Protection (CCP)** : prolonge de 5 ans maximum la durée de protection du brevet. La demande est à faire dans les 6 mois de la date d'obtention de l'AMM. Ce certificat permet de compenser les délais d'obtention de l'AMM.(94)
- **Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP)** : prolonge de 6 mois le CCP et est applicable uniquement si l'indication est destinée à la population pédiatrique. Cette extension a été mise en place dans le but d'inciter au développement des médicaments pédiatriques. (95)

Au-delà du brevet de produit, il est aussi astucieux de déposer de nouveaux brevets comme les brevets de procédé ou de formulation qui octroient une protection supplémentaire.

Exclusivité réglementaire : la protection de données et la protection de marché

Le développement d'un médicament est une activité coûteuse et à haut risque. Comme déjà étudié, il est nécessaire de prévoir une durée d'exclusivité commerciale suffisante pour obtenir un retour sur investissement proportionnel aux risques élevés. Deux moyens existent pour y parvenir : la protection des données et la protection de marché.

La protection des données est la période durant laquelle le propriétaire du brevet a l'exclusivité d'accès aux données de la molécule et dure 8 ans. Pendant cette période, les autorités de santé ne peuvent ni divulguer, ni s'appuyer sur les données établies pour accorder une AMM à une autre société pour un même principe actif. (96)

La protection de marché est la période durant laquelle les données du produit breveté sont publiées et rendues accessibles à toutes personnes ou entité souhaitant les consulter uniquement. Durant cette période de 2 ans, les données sont disponibles pour information mais ne peuvent être utilisées. Par exemple, si un acteur souhaite développer un générique ou un biosimilaire, il aura accès aux données de la molécule pour les analyser mais ne pourra pas commercialiser de produit basé sur les mêmes données avant 2 ans. Par exemple, les entreprises spécialisées dans les génériques peuvent accéder aux données de la molécule initiale et les analyser mais ne pourront pas mettre sur le marché la molécule générique avant la fin de la période de protection de marché. (97)

Pour le médicament repositionné, il existe deux cas de figure pour utiliser les données existantes :

- Soit la PI du composé initial est détenue par une autre entreprise : dans ce cas un accord peut être conclu entre les deux parties pour exploiter la molécule. Cela peut être une licence d'utilisation, ou un rachat de la molécule.
- Soit le brevet de la molécule est expiré : dans ce cas le repositionnement peut s'appuyer sur la réalisation d'un nouveau protocole, ou sur un brevet d'utilisation. Toutefois, il n'est pas rare de constater que les médecins prescrivent des traitements hors AMM pour une autre indication si celle-ci est approuvée.

Une fois l'AMM obtenue, les protections de données et de marché offrent 10 ans d'exclusivité pour le médicament. Ainsi, si une entreprise pharmaceutique possède un médicament dont le brevet expire, elle peut étendre la protection du brevet si elle découvre

une nouvelle indication dans les 8 premières années de protection de l'indication d'origine. Le projet de repositionnement et la demande de brevet doivent donc être lancés suffisamment tôt dans le développement pour profiter des bénéfices d'un brevet.

Si une nouvelle indication thérapeutique est accordée, une année supplémentaire de protection pourra être accordée. Il existe trois différents cas pour cette protection supplémentaire : (90)

- +1 an de protection de marché : pour une nouvelle indication thérapeutique qui apporte des bénéfices par rapport aux thérapies existantes.
- +1 an de protection de données : pour une nouvelle indication thérapeutique concernant une substance bien connue, qui fournit des études précliniques ou cliniques en relation avec la nouvelle indication.
- +1 an de protection de données : pour un changement de classe thérapeutique d'un médicament sur les bases de tests précliniques et cliniques.

Par conséquent, les agences réglementaires reconnaissent de plus en plus la stratégie de repositionnement et accordent des périodes d'exclusivité réglementaire qui sont hautement appréciables par les acteurs du médicament pour un projet de repositionnement.

3. Exemples

Il peut être intéressant d'illustrer la notion de propriété intellectuelle par le biais d'exemples concrets de médicaments repositionnés.

Médicament repositionné à partir d'un médicament initial commercialisé et dont le brevet est en cours de validité

L'Imatinib (Glivec[®]) initialement développé et commercialisé par Novartis pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique a été repositionné dans le traitement des syndromes myéloprolifératifs dont l'AMM a été obtenue en 2002 ou pour le traitement des leucémie aigues lymphoblastiques dont l'AMM a été obtenue en 2013. En Europe, les enregistrements des nouvelles indications de Glivec[®] ont toujours été réalisés via la procédure centralisée. (98), (99)

Médicament repositionné à partir d'un médicament initial commercialisé et dont le brevet a expiré (médicament générique)

Initialement développé par Bayer en 1899 comme analgésique et antipyrétique, l'Acide Acétylsalicylique (Aspirine®) a été repositionnée pour une variété d'indication notamment pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux dû à ses effets anticoagulants observés une fois le médicament commercialisé. Aujourd'hui encore, des entreprises pharmaceutiques s'emparent du produit, dont le brevet est tombé dans le domaine public, pour étudier son utilisation dans d'autres types de pathologies, comme certaines formes de cancers. Toutefois, si le médicament désormais générique est repositionné dans une nouvelle indication, le médicament ne sera pas éligible à une exclusivité de marché en Europe. En effet, la protection des données est envisageable en Europe seulement lorsque l'approbation d'une nouvelle indication intervient dans les 8 premières années de protection de l'indication d'origine. (65),(66)

Médicament repositionné à partir d'un médicament initial en cours de développement

Le Sildénafil (Viagra®) développée par Pfizer pour l'angine de poitrine a échoué en phase I et a été repositionné dans le traitement des dysfonctions érectiles à la suite d'une observation de priapisme, due au hasard. En Europe le médicament a été enregistré via une procédure centralisée pour un nouveau médicament auprès de l'EMA. Le Viagra® a obtenu une protection de 10 ans, dont 8 ans de protection de données et 2 ans de protection de marché pour cette indication. (98),(100)

Ces exemples montrent que la protection de données et de marché pour un médicament varie en fonction du moment où le repositionnement a lieu dans le cycle de vie du médicament. Toutefois cela représente une solution pour les entreprises pharmaceutiques qui s'engagent dans le repositionnement de médicament.

C. Commercialisation du médicament repositionné

1. Fixation du prix et du remboursement

Le niveau de remboursement et le prix du médicament sont établis de la même façon pour un médicament traditionnel ou issu du repositionnement et sont définis après l'obtention de l'AMM. Ces notions complexes nécessitent une approche globale. En effet, l'approbation de la molécule repositionnée au niveau européen ne garantit pas un remboursement adéquat ou un prix approprié à son offre thérapeutique.

En France, c'est la Commission de la Transparence (CT), un comité de la Haute Autorité de Santé (HAS) qui détermine le prix et le remboursement selon deux paramètres : le Service Médical Rendu (SMR) qui indique le niveau de remboursement et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) qui indique la fixation du prix.

Pour cela, la CT s'appuie sur une doctrine, un outil de travail visant à donner des repères et de la visibilité sur les principaux critères d'évaluations des médicaments en vue d'une recommandation sur leur prise en charge. (101)

Le SMR détermine le niveau de remboursement du médicament en évaluant la qualité de ce que démontre le médicament versus son comparateur, si celui-ci existe. Pour cela, elle tient compte de la pertinence clinique du comparateur et des données générées durant le développement du repositionnement. La détermination du SMR implique des échanges avec les payeurs tels que les programmes de santé gouvernementaux, les compagnies d'assurances privées et d'autres payeurs de soins de santé pour aligner les performances réelles du médicament repositionné. L'évaluation implique souvent une revue complète des données cliniques, des analyses de rentabilité et la prise en compte de l'impact du médicament sur le système de santé. (101)

L'ASMR détermine le prix du médicament qui est directement influencé par le niveau de remboursement préalablement fixé. C'est le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) qui est chargé de fixer les prix des médicaments. Pour cela, plusieurs facteurs sont pris en compte, notamment le coût de développement, la taille potentielle du marché, la valeur perçue du médicament dans la nouvelle indication, sa position concurrentielle et l'estimation de sa rentabilité ainsi que le prix des traitements existants dans la même aire thérapeutique. (101)

Pour illustrer ces notions, nous pouvons prendre l'exemple de la dexaméthasone utilisée dans le traitement du myélome multiple. La dexaméthasone a reçu une évaluation ASMR IV, alors qu'elle permettait d'éviter au patient la consommation de 80 comprimés de dexaméthasone dosés à 0,5 mg pour des effets thérapeutiques similaires. En conséquence, le prix accordé pour ce médicament était inférieur à celui des 80 comprimés, ce qui était en deçà du prix de revient industriel. Cette situation a donc conduit à une certaine réticence de la part des industriels à se lancer dans des projets de repositionnement de médicaments. Cette problématique existe dans plusieurs pays européens, où la négociation du prix des médicaments repositionnés reste particulièrement difficile. (102)

En somme, le processus d'approbation réglementaire du médicament repositionné peut influencer la tarification et le remboursement en fonction des indications approuvées, du profil de sécurité et des données d'efficacité incluses dans l'étiquetage du médicament. Également, les processus pour déterminer le remboursement et le prix du médicament peuvent varier considérablement entre les pays en raison des différences dans les systèmes de santé, les cadres réglementaires et les préférences des payeurs. Ces notions exigent donc de tenir compte des facteurs cliniques, économiques et de marché, ainsi qu'une interaction efficace avec les autorités réglementaires et les payeurs pour garantir l'accès des patients au médicament.

2. Pharmacovigilance et suivi de sécurité post-commercialisation

La surveillance des médicaments, également connue sous le nom de pharmacovigilance, est un processus continu de collecte, d'évaluation et de suivi de la sécurité qui permet d'établir une relation causale entre un événement indésirable et un médicament. Que le médicament soit issu du développement traditionnel ou par repositionnement, ce processus de pharmacovigilance reste le même. Cette notion commence dès le développement du médicament, dès la première administration chez l'homme durant les essais cliniques et se poursuit durant toute la commercialisation du médicament. En effet, durant les essais cliniques, les effets indésirables sont collectés et transmis à la pharmacovigilance pour analyse et intégration dans le dossier technique de la molécule. La surveillance peut se faire de différentes façons : (103), (104)

- **Signalement spontané/volontaire de cas** : Les professionnels de santé et les patients peuvent signaler les effets indésirables des médicaments à des organismes de réglementation tels que l'ANSM en France. Ces signalements aident à identifier des tendances ou des problèmes émergents associés au médicament.
- **Surveillance active** : les essais cliniques permettent de détecter des effets indésirables qui surviennent chez les patients inclus dans les études. Cela est une façon d'explorer de manière proactive les effets indésirables et les interactions médicamenteuses. Dans tous les cas, tout événement est analysé par les équipes de pharmacovigilance et remonté aux autorités de santé selon la gravité de l'événement et son imputabilité au traitement.
- **Études post-commercialisation** : Ces études, communément appelées « études de phase IV » peuvent être volontaires ou requises par les agences réglementaires. Elles comprennent des études observationnelles qui utilisent des bases de données de soins de santé pour examiner les effets à long terme des médicaments, ainsi que des essais cliniques randomisés menés après la commercialisation du médicament. L'objectif principal de la surveillance post-commercialisation est d'identifier les effets indésirables et positifs qui n'avaient pas été détectés durant le développement clinique. Ces études sont cruciales dans la détermination de l'efficacité, de la sécurité et d'autres aspects pharmacologiques du médicament dans un environnement réel car elles fournissent des informations supplémentaires sur la performance du médicament en dehors de l'environnement contrôlé des essais cliniques. (105)

Par conséquent, la pharmacovigilance englobe une portée très large, incluant la sécurité post-commercialisation, mais couvre également l'ensemble du cycle de vie d'un médicament, tandis que la sécurité post-commercialisation se concentre spécifiquement sur la surveillance des médicaments après leur autorisation de mise sur le marché.

IV. Avantages, défis et limites du repositionnement de médicament

A. Avantages du développement par repositionnement

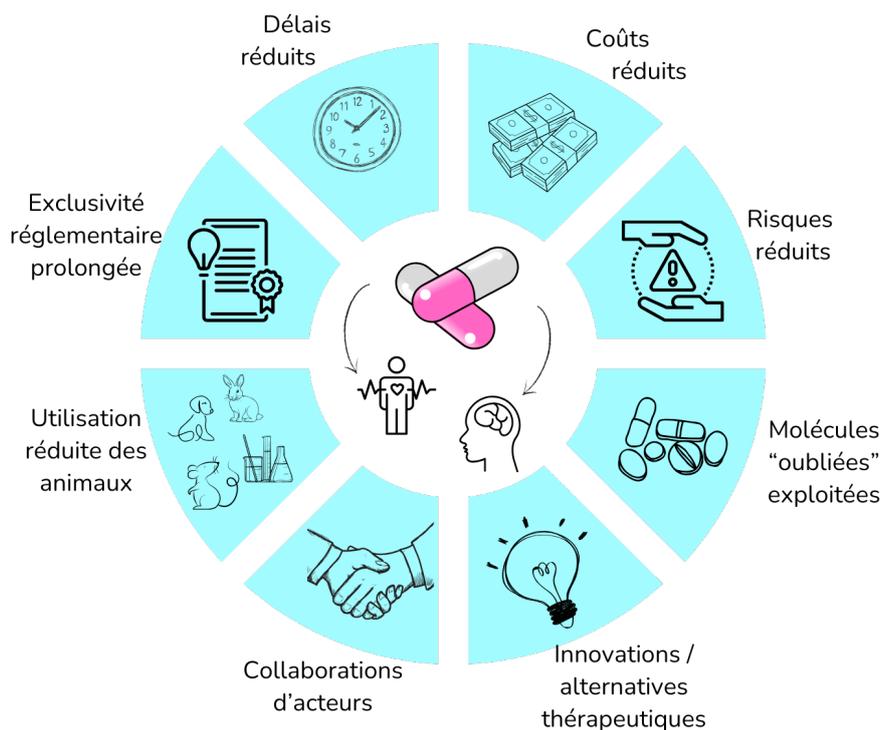


Figure 13 : Représentation des avantages du développement par repositionnement

Le repositionnement des médicaments est une technique très prometteuse qui a attiré l'attention des entreprises pharmaceutiques et des agences gouvernementales en raison de son rôle clé dans le processus de développement de médicaments. Cette stratégie offre de nombreux avantages aux entreprises spécialisées dans le repositionnement, au cycle de vie de la molécule et aux pathologies émergentes **(Figure 13)**. (28),(106),(107)

Coûts, délais et risques

D'abord, comme le prouvent les analyses économiques abordées en partie III.A, le développement par repositionnement apporte des avantages majeurs. En effet, il permet une réduction considérable du coût, environ 50 à 60 % de moins que pour le développement traditionnel et des délais (7 ans versus 13,5 ans). Cela d'autant plus lorsque la molécule étudiée a déjà franchi les étapes préliminaires comme les tests précliniques ou les essais cliniques de phase I. En effet, lorsqu'elles sont disponibles, les données de sécurité et tolérance dispensent l'entreprise de devoir les recollecter et ce qui confère un gain de temps et d'argent considérable au développement. Le risque d'échec global est aussi plus faible.

En effet, 30% des médicaments issus du repositionnement obtiennent une AMM contre seulement 10% pour des médicaments traditionnels. Ces éléments incitent donc les entreprises à s'orienter davantage vers cette stratégie. (28),(57), (106),(107)

Utilisation des ressources de R&D

Également, le repositionnement permet aux entreprises d'exploiter pleinement leur bibliothèque existante de composés, ce qui optimise l'utilisation des ressources de R&D déjà investies dans la découverte de médicaments. Il s'agit ici de redonner vie à des molécules « oubliées » lorsque le développement initial n'a pas abouti. Dans la même idée, en ayant plusieurs indications pour un seul médicament, cela permet à l'entreprise de diversifier son portefeuille pour atténuer les risques financiers si un ou plusieurs produits sous-performent sur le marché. Au global, ces arguments sont importants pour analyser la pertinence du projet avant de s'engager dans le développement d'une nouvelle indication.(28),(57), (106),(107),(108)

Alternatives thérapeutiques pour les maladies rares et/ou situation d'urgence

A ce jour, Il existe plus de 6 000 maladies rares qui ne bénéficient pas de traitement approprié et seulement 5 % d'entre elles font l'objet de recherches. C'est le cas des maladies auto-immunes, certaines infections bactériennes, les formes rares de cancers ou les cancers pédiatriques, qui représentent un vaste marché potentiel à explorer. Le repositionnement est donc très utile pour l'innovation thérapeutique où le besoin médical est non satisfait en raison de l'absence de thérapies standard. En parallèle, cela offre l'opportunité d'élargir les connaissances et proposer des solutions innovantes dans un domaine concurrentiel. (28),(57),(106),(107)

Mais le repositionnement est aussi utile dans les situations d'urgence sanitaire (épidémies et/ou pandémie) pour identifier rapidement des traitements potentiels. Pendant la pandémie de COVID-19, plusieurs médicaments ont été réaffectés dans le cadre d'une autorisation d'urgence, notamment le Remdesivir, un antiviral développé comme traitement contre Ebola pour réduire la réplication du virus, et la Dexaméthasone, un stéroïde largement utilisé qui réduit la mortalité chez les patients hospitalisés. (18), (109)

Réduction de l'utilisation des animaux

L'utilisation d'animaux de laboratoire est nécessaire pour mener les phases précliniques du développement et permettent de comprendre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du médicament. Comme le développement par repositionnement exclue ses phases lorsque les données sont disponibles, cela limite les essais menés sur les animaux. (28),(57),(106),(107)

Opportunités de collaborations

Quant à elles, les opportunités de collaborations entre deux ou plusieurs entreprises permettent d'exploiter la molécule de façon exhaustive tout en faisant bénéficier aux différentes parties des avantages majeurs tels que l'expertise et le gain financier. (28),(57),(106),(107)

Période d'exclusivité réglementaire

Le repositionnement prolonge aussi la durée d'exclusivité commerciale d'un médicament, en particulier lorsque le brevet d'origine est sur le point d'expirer. En effet il est possible de trouver de nouvelles indications et les breveter de manière à prolonger la période avant l'arrivée concurrentielle du générique. Même si l'obtention d'un brevet pour une nouvelle indication reste un enjeu majeur (détaillé en partie III. B), cela permet aux entreprises d'accéder à de nouveaux marchés et de bénéficier d'avantages réglementaires et commerciaux tels que des examens prioritaires ou des exclusivités de marché, d'obtenir des crédits d'impôts et des stratégies de tarification flexible, avec des coûts de développement plus bas. Les entreprises ont donc une plus grande flexibilité dans la fixation du prix de leurs médicaments, ce qui peut les rendre plus compétitives et accessibles, tout en restant rentables. Par exemple aux Etats-Unis, de nombreuses incitations politiques soutiennent les efforts de R&D pour le repositionnement de médicaments. En effet, des allègements fiscaux et des procédures réglementaires accélérées et prioritaires de la part de la FDA ont été suggérés pour inviter les entreprises à s'orienter vers cette stratégie. (28),(57),(106),(107)

En résumé, le repositionnement de médicaments est un levier stratégique pour l'industrie pharmaceutique, favorisant à la fois l'innovation thérapeutique et la durabilité

réglementaire et économique dans un marché exigeant et en constante évolution. Toutefois, il présente tout de même de nombreux risques et défis importants à prendre en compte tout au long du processus de repositionnement.

B. Enjeux liés au développement par repositionnement

Le repositionnement des médicaments a récemment attiré l'attention des acteurs pharmaceutiques notamment pour ses nombreux avantages par rapport au développement traditionnel, toutefois cela reste un processus complexe et non dénoué de risques impliquant de multiples facteurs tels que la technologie, les modèles commerciaux, les brevets, les investissements et les variations du marché. De l'identification du candidat à son approbation, chaque étape a son lot de risques qui l'entoure, et ce de façon croissante lorsque le développement arrive en « fin de course ». Cette partie sera consacrée à la présentation des différents enjeux liés au développement.

1. Enjeux liés à la molécule candidate

Même s'il a été approuvé dans une nouvelle indication, un médicament repositionné peut être moins efficace qu'il ne l'était pour l'indication initiale ou ne pas présenter d'amélioration notable de l'efficacité par rapport aux traitements déjà existants. En effet, démontrer que le médicament est efficace et bien toléré comme ce qui avait été prédit par l'analyse des données disponibles peut s'avérer être compliqué car cela sous entend de disposer des données complètes et fiables de la molécule initiale, ce qui peut constituer un enjeu majeur. (31),(78),(107),(110)

Également, l'association de deux médicaments peut augmenter l'efficacité thérapeutique, parfois des recherches sont effectuées en ce sens mais les résultats ne sont pas ceux escomptés. Ainsi même si la combinaison est efficace pour la pathologie étudiée, elle peut ne pas être celle qui était attendue. Dans ce cas, le traitement sera moins efficace et aura un impact financier direct ce qui peut même, à l'extrême, pousser l'entreprise à arrêter le développement car jugé trop risqué. (31),(78),(107),(110)

Enfin, la surveillance de l'utilisation réelle des médicaments repositionnés et l'obtention de données post-commercialisation complètes pour ces nouvelles indications peuvent être un défi, en particulier lorsqu'on considère des populations de patients diverses et des contextes de soins de santé variés. (31),(38),(78),(107),(110)

2. Enjeux réglementaires et financiers

Au vu des nombreuses difficultés rencontrées par le passé avec certains médicaments, le cadre réglementaire a évolué et est désormais de plus en plus strict. Ainsi, comme pour le développement traditionnel, obtenir une AMM auprès d'agences réglementaire pour le médicament repositionné peut constituer un obstacle. En effet, la disponibilité des données préliminaires des molécules, comme leur profil de sécurité, permet aux médicaments repositionnés d'être plus facilement approuvés mais des difficultés subsistent.

En effet, lorsque ces données sont disponibles, les essais précliniques ne sont pas à reconduire mais les essais cliniques de phase II/III sont nécessaires pour démontrer l'efficacité et la sécurité dans la nouvelle indication cible. De plus, l'ampleur de ces essais varient en fonction de l'indication cible au repositionnement. Par exemple, les critères d'évaluations sont plus stricts pour des indications pédiatriques, ce qui représente un enjeu pour le développement. Dans le cas des maladies rares, l'enjeu est de trouver suffisamment de patients pour mener un essai statistiquement significatif. (31),(38),(78),(107),(111)

Le cadre juridique et la notion de PI représentent également un enjeu majeur. Comme mentionné dans le chapitre II.B., l'obtention d'un brevet est basée sur la preuve de trois éléments : que le produit soit innovant, inventif et non évident. Cela signifie que pour obtenir une protection par brevet, le médicament repositionné doit prouver qu'il diffère du médicament initial soit par la formulation, par son utilisation pour une nouvelle indication, un nouveau dosage, ou une association avec d'autres molécules. En fonction de cela, un type de brevet sera attribué. Or, le brevet du principe actif est le plus « haut » mais le principe actif du médicament repositionné a déjà une structure connue, ainsi obtenir un brevet basé sur la composition du principe actif n'est pas possible. Dans ce cas, un brevet d'utilisation pour la nouvelle indication peut être déposé mais ils sont généralement plus faibles que les

brevets du principe actif et donc n'offrent pas les mêmes avantages en termes d'exclusivité réglementaires. (31),(38),(78),(107),(110)

Par exemple, les molécules peuvent être prescrites « hors AMM », pour des indications ne figurant pas dans la notice du produit et qui n'ont pas reçu d'approbation réglementaire dans l'indication prescrite ou la population ciblée. C'est le cas d'un médicament générique qui peut être prescrit à la place du repositionnement. Il existe de nombreuses molécules dont le repositionnement a été développé une fois que le médicament soit tombé dans le domaine public. Les deux exemples les plus connus sont le Sildénafil ou le Thalidomide. Pour réduire ces risques d'utilisations non approuvées, les entreprises pharmaceutiques sont interdites de faire la promotion sur ses usages mais pour autant, les médecins sont informés des preuves d'efficacité clinique ce qui peut les pousser à prescrire pour ces pathologies. Cela représente donc un enjeu majeur pour les acteurs du repositionnement et impacte directement leurs bénéfices potentiels en réduisant le retour sur investissement. (31)

Également, le dépôt d'un brevet pour une nouvelle indication peut ouvrir des discussions avec d'autres parties prenantes car au vu des données de la littérature, l'utilisation dans la nouvelle indication aurait pu être prévisible, donc hors champs d'application pour obtenir le brevet. Ces enjeux peuvent être néanmoins compensés par certains avantages accordés aux entreprises spécialisées dans le repositionnement de maladies orphelines (comme APTEEUS) tels que des réductions de taxes et une période garantie d'exclusivité commerciale. (17), (102)

L'enjeu financier est aussi un élément majeur à considérer. En effet, définir et mettre en œuvre des essais cliniques demande un apport financier colossal, ce qui être compliqué pour les petites entreprises qui n'ont pas assez de fonds pour un tel investissement. Une solution est le rachat de la molécule par une autre entreprise mais cela sous entends que les données collectées soient fiables, propres et prometteuses, ce qui peut être un enjeu majeur.

3. Enjeux techniques

Durant le développement et notamment lors de l'identification des molécules candidates au repositionnement, les entreprises utilisent des techniques diverses et variées qui les exposent donc à des risques non négligeables.

Un des premiers enjeux est le volume et la précision des données. En effet, les techniques utilisées pour le repositionnement nécessitent l'accès à des volumes considérables de données comme les bibliothèques de composés, les données issues des brevets, les données pharmacologiques. Toutefois plus les données sont issues de différents horizons, plus la probabilité d'erreurs et d'incohérence augmente. Certains ensembles de données peuvent être limités par des problèmes de confidentialité et de sécurité, des exigences réglementaires ou sont juste inaccessibles. Or, les données manquantes impactent directement les résultats. (31),(38),(78),(107),(110)

De plus, les types de données nécessaires pour soutenir le projet de repositionnement sont variées et proviennent de sources multiples. Celles-ci peuvent être biologiques, chimiques ou d'autres types et ces données sont souvent stockées sous différents formats. L'hétérogénéité des données pose donc d'importants problèmes d'intégration, d'analyse et de gestion. (31),(38),(78),(107),(110)

Enfin, les données sont destinées à être analysées par les plateformes techniques. Ces techniques sont basées sur des méthodes de calculs très puissantes afin de collecter, stocker, traiter, gérer et analyser les données à mesure que les volumes et les sources augmentent. La performance de ces techniques nécessite donc des opérateurs expérimentés pour la création et l'analyse des modèles, l'analyse des interactions entre les cibles et les médicaments. Si l'entreprise est basée uniquement sur le dispositif technique, alors ces éléments peuvent constituer un enjeu majeur pour l'entreprise. (31),(38),(78),(107),(110)

4. Enjeux liés aux acteurs du repositionnement

L'aspect organisationnel peut souvent être un enjeu majeur pour les entreprises spécialisées dans le repositionnement. En effet, développer une nouvelle indication peut-être hors du domaine d'expertise ce qui oblige l'entreprise à élargir ses ressources par le biais de collaborations ou d'internalisation de ressources. Par conséquent, cela impacte le personnel et le financement nécessaire au développement du repositionnement. (31),(38),(78),(107),(110)

C. Perspectives d'amélioration pour le repositionnement de médicament

Même si le développement par repositionnement est une stratégie de plus en plus adoptée par les entreprises pharmaceutiques pour ses avantages multiples et qu'une molécule repositionnée peut obtenir un prix plus élevé que pour l'indication d'origine, certains acteurs jugent que cette stratégie n'est pas assez porteuse à cause de l'expertise requise et des enjeux multiples. Des recommandations peuvent alors être suggérées aux acteurs pour faciliter la mise en œuvre de cette stratégie.

1. Les dispositifs d'accompagnement existants

Désignation de « médicament orphelin »

Pour les acteurs souhaitant s'engager dans le repositionnement des maladies rares, l'Europe dispose d'un dispositif spécifique et gratuit, la désignation de « médicament orphelin » (*Orphan Drug Designation*), applicable uniquement pour les traitements des pathologies rare (dont la prévalence est inférieure à 5/10 000), d'évolution sévère voire fatale et sans issue thérapeutique disponible. Ce dispositif permet à la fois d'accéder à des conseils scientifiques, notamment pour la préparation des protocoles d'essais cliniques et de bénéficier à terme d'avantages relatifs à l'exploitation du médicament repositionné. (102),(112),(28)

Aide au repositionnement de médicament pour les pathologies rares

La désignation de médicaments orphelins est souvent difficile d'accès pour certains acteurs comme les structures académiques ou les organismes à but non lucratifs. Ainsi, en 2019, un dispositif pilote a été mis en place pour les accompagner dans leurs projets de repositionnement en leur offrant l'opportunité d'une aide scientifique, d'une dispense de frais ainsi que d'un accompagnement jusqu'à la prise en main du projet par un industriel. Ce dispositif est plus large car il couvre toutes les pathologies faisant l'objet d'un besoin thérapeutique non ou insuffisamment couvert. Ce dispositif étant encore au stade « pilote », il faudra attendre le bilan de cette première phase et d'éventuels ajustements avant d'envisager la reconduction de ce dispositif. (28),(102),(112)

Repositionnement de médicaments à visée des pathologies pédiatriques

L'EMA dispose d'un autre dispositif intéressant mais sans doute insuffisamment exploité : l'AMM pour les médicaments pédiatriques (*Paediatric-Use Marketing Authorisation, PUMA*). Le PUMA est un dispositif pour l'obtention d'une AMM couvrant l'indication et la formulation appropriée d'un médicament développé exclusivement pour l'enfant. Ce dispositif concerne tous les médicaments commercialisés sur le marché et qui ne sont plus protégés par un brevet. Néanmoins ce dispositif doit s'inscrire dans la suite d'un plan d'investigation pédiatrique (PIP) qui fait l'objet d'une validation par le comité pédiatrique de l'EMA (*Paediatric COmmittee, PDCO*). (112)

Accès précoce et usage compassionnel

La France dispose également d'un dispositif de demande d'accès précoce pour les médicaments innovants et n'ayant pas encore obtenu l'AMM. Il consiste à autoriser ces médicaments et à les financer à une phase précoce de leur développement ou en attendant que leur niveau de remboursement soit défini. L'accès précoce est valable jusqu'à ce que le traitement obtienne l'AMM et que son niveau de remboursement soit fixé. C'est la HAS qui délivre ce dispositif sur avis de l'ANSM. Ainsi, un médicament en phase de repositionnement et prometteur dans la nouvelle indication mais qui n'aurait pas encore obtenu l'AMM pour sa nouvelle utilisation pourrait bénéficier de ce dispositif pour en faire bénéficier les patients dans le besoin. Ce dispositif répond à la volonté des pouvoirs publics de simplifier et d'accélérer l'accès à l'innovation pour des médicaments sans alternatives et utilisés dans des pathologies rares, graves ou invalidantes. L'objectif est de vérifier le plus tôt possible si les bénéfices attendus le sont grâce au recueil des données en vie réelle, et ainsi améliorer la prise en charge et la sécurité des patients qui n'ont recours à aucun traitement disponible ni être inclus dans un essai clinique. (102)

Projet REMEDI4ALL

Lancé en septembre 2021, le projet REMEDI4ALL est basé sur la mise en place d'une plateforme visant à incorporer des projets de recherche portés par des équipes académiques ou des cliniciens qui ne disposent pas des ressources nécessaires pour mener à bien des

projets de repositionnement. Ils pourront rejoindre la plateforme à différents stades de leur développement et être accompagnés sur une ou plusieurs étapes. Les 24 partenaires du projet apporteront chacun leurs compétences sur une des étapes du développement : réglementation, études précliniques, accès au marché. L'ambition est qu'à terme cette infrastructure ressemble à une entreprise publique proposant une plateforme de services. La Commission Européenne participe au financement du projet à hauteur de 23M€ sur une période de 5 ans (programme Horizon Europe). (113)

2. Quelles recommandations pour le développement par repositionnement ?

Au regard de l'ensemble des points discutés précédemment, la stratégie de repositionnement peut parfois être compliquée alors qu'elle est censée réaliser des économies et un gain de temps considérable pour mettre à disposition un traitement souvent très attendu sur le marché. Des recommandations valent donc la peine d'être établies pour remédier aux points bloquants du processus. (26),(31),(58),(107)

La première d'entre elle serait d'optimiser l'utilisation des bases de données. En effet, l'accès aux bases de données est un élément fondamental dans la stratégie de repositionnement. Il serait alors pertinent de faciliter l'accès et l'utilisation des grandes bases de données de santé tels que le SNDS, le HDH ou les entrepôts de données de santé des hôpitaux. Également, il serait utile que les acteurs partagent entre eux les bases de données pharmacologiques afin d'optimiser la recherche. Enfin, il s'agirait d'optimiser l'accessibilité aux dossiers pharmaceutiques des médicaments tombés dans le domaine public. Tout cela serait possible en favorisant le partage entre les acteurs publics, privés et les agences réglementaires, tout en respectant les contraintes réglementaires. (27)

La seconde recommandation serait de mieux prendre en compte les enjeux de PI qui peuvent constituer des freins dans le cadre d'un projet de repositionnement. En effet, le dialogue entre les structures publiques et privées est souvent difficile tant pour les convaincre du bien-fondé du projet que pour trouver une entente sur les modalités de valorisation et de partage de la PI. Pour cela, il conviendrait d'harmoniser les activités de chaque acteur et de réduire le nombre d'interlocuteurs et être plus efficient. Il est aussi nécessaire de mieux

former l'ensemble des acteurs, y compris les investisseurs, aux différents aspects de la valorisation du médicament.

Anticiper les impératifs précliniques et cliniques est une recommandation majeure. En effet, ceux-ci peuvent être différents selon le projet de repositionnement. Même s'il existe des dispositifs de conseils au niveau des agences réglementaires, il est nécessaire de renforcer les outils ou structures à même d'apporter des conseils, et ce très en amont du projet afin d'anticiper la faisabilité réelle du projet, les moyens financiers et humains à déployer ou le temps nécessaire pour conduire le projet à son terme.

Une autre recommandation est l'amélioration des processus d'accès au marché. Nous savons qu'il existe plusieurs procédures d'accès au marché, toutes dépendantes de l'obtention d'une AMM et le plus souvent déployées au niveau européen. Toutefois, l'accès au marché national dépend quant à lui d'autres dispositifs totalement indépendants et en France, il serait opportun de faire évoluer la doctrine de la Commission de la transparence au sujet de la méthodologie des essais cliniques et de l'évaluation du comparateur cliniquement pertinent. Cela faciliterait notamment l'accès des traitements dans le domaine de l'oncologie ou des maladies rares. Concernant la fixation du prix, le CEPS pourrait optimiser la revue de l'ensemble des paramètres et tenir compte des investissements réalisés et du coût de production du médicament repositionné.

La dernière recommandation serait la création de structures d'accompagnements au niveau européen qui soit à même de gérer les aspects les plus complexes des projets de repositionnement. Cette structure pourrait regrouper des acteurs publics et privés, disposer de moyens financiers dédiés et apporter l'expertise nécessaire à toutes les étapes du projet, voire d'être le porteur de l'AMM dans le cas où un industriel n'apporterait pas son support dans la demande. Il existe déjà une structure de ce type appelée « *Innovative Health Initiative* » (IHI), basée sur le partenariat entre la Commission Européenne et la fédération européenne des industries pharmaceutiques dans le but de faciliter le développement de nouveaux traitements en proposant de financer des projets de recherche, mais celle-ci ne concerne pas encore le domaine du repositionnement. Nous pourrions alors espérer une évolution de son domaine d'activité pour inclure les projets de repositionnements.

3. Le futur des médicaments repositionnés : vers un avenir en croissance ?

L'approche du repositionnement des médicaments offre une réduction significative des coûts de R&D, de plus grandes chances de succès, un temps de recherche plus court et un risque d'investissement plus faible. Autant d'éléments qui rendent cette stratégie attrayante et pérenne pour les années futures. De plus, il est facile de constater qu'aujourd'hui, le marché des médicaments devient de plus en plus concurrentiel car les progrès scientifiques avancent rapidement et des solutions thérapeutiques ont déjà été trouvées pour les pathologies où le besoin est très grand, notamment les pathologies métaboliques ou cardiovasculaires. Toutefois, le développement d'un médicament reste un processus long, et même si le délai de mise à disposition d'un médicament repositionné est plus court, les maladies émergent plus rapidement que les solutions thérapeutiques. C'est pourquoi il est important d'anticiper et de gagner du temps sur la mise à disposition d'un traitement sûr et efficace et avec un moindre risque. En l'occurrence, le repositionnement de médicament répond à ces attentes et est prometteur pour le marché pharmaceutique. Aussi, les maladies rares constituent un vaste marché potentiel à explorer et le repositionnement réponds tout à fait aux besoins accrus dans ce type de pathologie. Cela présage un futur en croissance pour ce domaine. (69), (107)

De plus, à l'ère de la médecine de précision, la stratégie de repositionnement est devenue très utile pour établir le mécanisme d'action des médicaments en explorant de nouvelles voies pathologiques et convient aussi à l'exploration des troubles génétiques. Ainsi, il conviendrait parfaitement pour répondre aux besoins thérapeutiques qui émergeront dans le futur.

Aussi, nous avons pu constater dans ce manuscrit que les acteurs du repositionnement apportent chacun leurs expertises. En effet, les big pharma basent leur expertise sur la découverte et le développement de médicament et possèdent une connaissance approfondie pour les aspects réglementaires, commerciaux et de propriété intellectuelle. Contrairement aux biotechs qui sont de plus petites structures et fournissent des technologies innovantes pour identifier les meilleurs candidats au repositionnement. Pour ces raisons, le développement de partenariats entre les grandes entreprises pharmaceutiques et les petites structures constituent un potentiel prometteur pour le développement de thérapies futures.

Enfin, les discussions entre les agences gouvernementales et les acteurs du repositionnement sont de plus en plus fréquentes et aboutissent à des opportunités financières et réglementaires, ce qui ouvre la perspective pour le repositionnement de médicament et l'orientation croissante d'acteurs dans ce domaine.

Conclusion

Le repositionnement est une approche innovante qui permet de trouver de nouvelles utilisations aux médicaments déjà existants, que ceux-ci soient déjà commercialisés ou en phase de développement. Cette stratégie offre de nombreux avantages, dont une réduction des coûts, des délais et des risques associés au développement jusqu'à l'approbation de la molécule pour la nouvelle indication. Mieux encore, cette stratégie permet de répondre à des besoins thérapeutiques non satisfaits et offre des solutions aux pathologies rares et orphelines de toutes aires thérapeutiques jusqu'alors non traitées.

Cette stratégie offre à chacun de ces acteurs des bénéfices considérables. Petites entreprises spécialisées, industries d'envergures internationales ou structures publiques, tous prospèrent grâce aux opportunités que leur offre le repositionnement. Par exemple, les innovations technologiques ont permis la découverte de molécules prometteuses pour de nouvelles indications et sont devenues pour certains acteurs la force principale de leur modèle d'entreprise. Cette stratégie assure alors à ses acteurs un retour sur investissement important, leur permettant de réallouer leur ressource sur d'autres projets. Les partenariats permettent aux acteurs de profiter de l'expertise de chacun et de bénéficier des meilleures conditions pour assurer le développement du repositionnement jusqu'à sa commercialisation.

Toutefois, le repositionnement de médicaments ne se limite pas à l'exploitation des molécules déjà existantes. En effet, l'avenir de cette approche réside dans la personnalisation des médicaments, où les traitements sont adaptés aux caractéristiques génétiques et phénotypiques individuelles des patients. Cette approche, connue sous le nom de médecine personnalisée, a le potentiel de maximiser l'efficacité du traitement pour un patient donné tout en minimisant les effets secondaires. Dans ce contexte, l'intelligence artificielle joue un rôle crucial. Les techniques d'IA peuvent être utilisées pour analyser de grandes quantités de données génomiques et cliniques, identifiant ainsi des cibles de repositionnement potentielles et prédisant la réponse individuelle d'un patient à un médicament spécifique.

Finalement, le repositionnement de médicaments est une mine d'or dont les limites sont immenses, ce qui rends cette stratégie prometteuse pour l'avenir du marché des médicaments, en améliorant considérablement l'accès aux soins pour les patients.

Bibliographie

1. Bilan économique des Entreprises du Médicament - édition 2017 [Internet]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/010917-BilanEco2017-HDsans_13.pdf
2. Inserm [Internet]. Développement du médicament · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/medicament-developpement/>
3. Commissioner O of the. Summary of NDA Approvals & Receipts, 1938 to the present. FDA [Internet]. 11 août 2023; Disponible sur: <https://www.fda.gov/about-fda/histories-fda-regulated-products/summary-nda-approvals-receipts-1938-present>
4. Torlotin G. Amélioration continue et optimisation des processus de sous-traitance, dans le cadre de la production de médicaments expérimentaux.
5. Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) [Internet]. Qu'est-ce que le repositionnement de médicaments ? - FRM. Disponible sur: <https://www.frm.org/fr/actualites/repositionnement-de-medicaments>
6. Shim JS, Liu JO. Recent Advances in Drug Repositioning for the Discovery of New Anticancer Drugs. *Int J Biol Sci*. 10 juin 2014;10(7):654-63.
7. PhRMA - Biopharmaceuticals Research Industry - 2020 Profile [Internet]. Disponible sur: https://www.phrma.org/-/media/Project/PhRMA/PhRMA-Org/PhRMA-Org/PDF/G-I/Industry-Profile-2020_1.pdf
8. Pharmacologie médicale : VUE D'ENSEMBLE - Les différents types de cibles [Internet]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacologie-medicale-vue-d-ensemble/32-differents-types-de-structure-sur-lesquelles-agissent-les-medicaments/57-les-points-essentiels>
9. Jourdan JP, Bureau R, Rochais C, Dallemagne P. Drug repositioning: a brief overview. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 10 août 2020;72(9):1145-51.
10. Delahaye-Duriez A, Réda C, Gressens P. Identification de cibles thérapeutiques et repositionnement de médicaments par analyses de réseaux géniques. *Med Sci (Paris)*. juin 2019;35(6-7):515-8.
11. Team DDW. Drug Discovery World (DDW). 2014. Therapeutic Drug Repurposing, Repositioning and Rescue Part I: Overview. Disponible sur: <https://www.ddw-online.com/therapeutic-drug-repurposing-repositioning-and-rescue-part-i-overview-1463-201412/>
12. Murteira S, Millier A, Ghezaiel Z, Lamure M. Drug reformulations and repositioning in the pharmaceutical industry and their impact on market access: regulatory implications. *J Mark Access Health Policy*. 29 janv 2014;2:10.3402/jmahp.v2.22813.
13. Reboot Rx [Internet]. Social impact bonds could fund drug repurposing clinical trials. Disponible sur: <https://rebootrx.org/blog/social-impact-bonds>

14. High-Level Panel on Access to Medicines [Internet]. 2016. Bruce Bloom, CURES WITHIN REACH. Disponible sur: <http://www.unsgaccessmeds.org/inbox/2016/2/26/r1sxxg9euc10iftiyadeym0fcw7lxxw>
15. Levin J. Roche and the Broad Institute Collaborate to Identify Novel Uses for Advanced Compounds | Fierce Biotech [Internet]. 2012. Disponible sur: <https://www.fiercebiotech.com/biotech/roche-and-broad-institute-collaborate-to-identify-novel-uses-for-advanced-compounds>
16. La découverte de nouveaux médicaments [Internet]. Institut Pasteur de Lille. Disponible sur: <https://pasteur-lille.fr/centre-de-recherche/thematiques-de-recherche/decouverte-nouveaux-medicaments/>
17. APTEEUS - Health science for all of us, each of us [Internet]. APTEEUS. 2024. Disponible sur: <https://apteus.fr/qui-sommes-nous/>
18. Low ZY, Farouk IA, Lal SK. Drug Repositioning: New Approaches and Future Prospects for Life-Debilitating Diseases and the COVID-19 Pandemic Outbreak. *Viruses*. 22 sept 2020;12(9):1058.
19. Wadman M. US translational-science centre gets under way. *Nature*. 1 janv 2012;481(7380):128-128.
20. CARE | IHI Innovative Health Initiative [Internet]. 2020. Disponible sur: <http://www.ihieurope.eu/projects-results/project-factsheets/care>
21. ashley. CureDuchenne, Muscular Dystrophy Association, and Parent Project Muscular Dystrophy Announce Collaborative Project to Focus on Re-Dosing Gene Therapy in Duchenne Muscular Dystrophy [Internet]. CureDuchenne. 2023 [cité 14 mai 2024]. Disponible sur: <https://cureduchenne.org/press-release/cureduchenne-muscular-dystrophy-association-and-parent-project-muscular-dystrophy-announce-collaborative-project-to-focus-on-re-dosing-gene-therapy-in-duchenne-muscular-dystrophy/>
22. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2024. FDA-TRACK: Agency-wide Program Performance. Disponible sur: <https://www.fda.gov/about-fda/performance-data/fda-track-agency-wide-program-performance>
23. Apteeus A. 8.8 million euros for accelerated drug repurposing for rare neurological disorders [Internet]. APTEEUS. 2023. Disponible sur: <https://apteus.fr/en/8-8-million-euros-for-accelerated-drug-repurposing-for-rare-neurological-disorders/>
24. Alcimed. Alcimed. 2021. L'intelligence artificielle au service du repositionnement des médicaments ? Disponible sur: <https://www.alcimed.com/fr/insights/lintelligence-artificielle-au-service-du-repositionnement-des-medicaments/>
25. Zhou Y, Wang F, Tang J, Nussinov R, Cheng F. Artificial intelligence in COVID-19 drug repurposing. *Lancet Digit Health*. déc 2020;2(12):e667-76.
26. Xue H, Li J, Xie H, Wang Y. Review of Drug Repositioning Approaches and Resources. *Int J Biol Sci*. 13 juill 2018;14(10):1232-44.

27. Rudrapal M, Khairnar SJ, Jadhav AG, Rudrapal M, Khairnar SJ, Jadhav AG. Drug Repurposing (DR): An Emerging Approach in Drug Discovery. In: Drug Repurposing - Hypothesis, Molecular Aspects and Therapeutic Applications [Internet]. IntechOpen; 2020. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/chapters/72744>
28. Drug Discovery from Technology Networks [Internet]. Drug Repurposing Strategies, Challenges and Successes. Disponible sur: <http://www.technologynetworks.com/drug-discovery/articles/drug-repurposing-strategies-challenges-and-successes-384263>
29. Li J, Zheng S, Chen B, Butte AJ, Swamidass SJ, Lu Z. A survey of current trends in computational drug repositioning. *Brief Bioinform.* janv 2016;17(1):2-12.
30. Park K. A review of computational drug repurposing. *Transl Clin Pharmacol.* juin 2019;27(2):59-63.
31. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov.* janv 2019;18(1):41-58.
32. Keiser MJ, Setola V, Irwin JJ, Laggner C, Abbas A, Hufeisen SJ, et al. Predicting new molecular targets for known drugs. *Nature.* 12 nov 2009;462(7270):175-81.
33. Kulkarni VS, Alagarsamy V, Solomon VR, Jose PA, Murugesan S. Drug Repurposing: An Effective Tool in Modern Drug Discovery. *Russ J Bioorg Chem.* 2023;49(2):157-66.
34. Lau A, So HC. Turning genome-wide association study findings into opportunities for drug repositioning. *Comput Struct Biotechnol J.* 12 juin 2020;18:1639-50.
35. Iorio F, Rittman T, Ge H, Menden M, Saez-Rodriguez J. Transcriptional data: a new gateway to drug repositioning? *Drug Discov Today.* avr 2013;18(7-8):350-7.
36. Repurposing of authorised medicines: pilot to support not-for-profit organisations and academia | European Medicines Agency [Internet]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/repurposing-authorised-medicines-pilot-support-not-profit-organisations-and-academia>
37. Object object. A systematic pathway-based network approach for in silico drug repositioning. [cité 16 mai 2024]; Disponible sur: <https://core.ac.uk/reader/374289350>
38. Jarada TN, Rokne JG, Alhajj R. A review of computational drug repositioning: strategies, approaches, opportunities, challenges, and directions. *J Cheminform.* 22 juill 2020;12:46.
39. Alshareef A, Zhang HF, Huang YH, Wu C, Zhang J, Wang P, et al. The use of cellular thermal shift assay (CETSA) to study Crizotinib resistance in ALK-expressing human cancers. *Scientific Reports.* 19 sept 2016;6.
40. Drug Repurposing Basics [Internet]. Disponible sur: <https://www.iqvia.com/blogs/2022/05/drug-repurposing-basics>

41. Halip L, Avram S, Curpan R, Borota A, Bora A, Bologna C, et al. Exploring DrugCentral: from molecular structures to clinical effects. *J Comput Aided Mol Des.* 2023;37(12):681-94.
42. Nosengo N. Can you teach old drugs new tricks? *Nature.* 1 juin 2016;534(7607):314-6.
43. 5 Things You Didn't Know about Researching and Developing a New Medicine [Internet]. Disponible sur: <https://phrma.org/Blog/5-things-you-didn-t-know-about-researching-and-developing-a-new-medicine>
44. Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov.* août 2004;3(8):673-83.
45. La recherche cognitive, aux origines de tout [Internet]. Disponible sur: <https://www.leem.org/la-recherche-cognitive-aux-origines-de-tout>
46. ANSM [Internet]. Médicaments – Demander une autorisation pour un essai clinique. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/demander-une-autorisation-pour-un-essai-clinique-pour-des-medicaments-categorie-1>
47. Parcours du médicament [Internet]. Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/parcours-du-medicament>
48. Recherche et développement [Internet]. Disponible sur: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
49. ANSM [Internet]. Nos missions - Encadrer les essais cliniques. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/faciliter-laces-a-linnovation-therapeutique/p/encadrer-les-essais-cliniques>
50. Research C for DE and. FDA. FDA; 2024. Investigational New Drug (IND) Application. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/investigational-new-drug-ind-application>
51. Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov.* août 2004;3(8):673-83.
52. Team DDW. Drug Discovery World (DDW). 2015. Therapeutic Drug Repurposing, Repositioning and Rescue Part III. Disponible sur: <https://www.ddw-online.com/therapeutic-drug-repurposing-repositioning-and-rescue-part-iii-market-exclusivity-using-intellectual-property-and-regulatory-pathways-1239-201508/>
53. Li YY, Jones SJ. Drug repositioning for personalized medicine. *Genome Medicine.* 30 mars 2012;4(3):27.
54. Criscuolo E, De Sciscio ML, De Cristofaro A, Nicoara C, Maccarrone M, Fezza F. Computational and Experimental Drug Repurposing of FDA-Approved Compounds Targeting the Cannabinoid Receptor CB1. *Pharmaceuticals.* déc 2023;16(12):1678.
55. Thomas B, Lindblad AJ, Luu T, Paige A. La naltrexone et le bupropion pour la perte pondérale. *Can Fam Physician.* sept 2023;69(9):e179-80.

56. Sherman MM, Ungureanu S, Rey JA. Naltrexone/Bupropion ER (Contrave). *P T. mars* 2016;41(3):164-72.
57. Jourdan JP, Bureau R, Rochais C, Dallemagne P. Drug repositioning: a brief overview. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 10 août 2020;72(9):1145-51.
58. Hua Y, Dai X, Xu Y, Xing G, Liu H, Lu T, et al. Drug repositioning: Progress and challenges in drug discovery for various diseases. *Eur J Med Chem*. 15 avr 2022;234:114239.
59. García-Morales V, González-Acedo A, Melguizo-Rodríguez L, Pardo-Moreno T, Costela-Ruiz VJ, Montiel-Troya M, et al. Current Understanding of the Physiopathology, Diagnosis and Therapeutic Approach to Alzheimer's Disease. *Biomedicines*. déc 2021;9(12):1910.
60. Chen ZR, Huang JB, Yang SL, Hong FF. Role of Cholinergic Signaling in Alzheimer's Disease. *Molecules*. 10 mars 2022;27(6):1816.
61. Ethnopharmacological Approaches for Dementia Therapy and Significance of Natural Product and Herbal Drugs [Internet]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/326259051_Ethnopharmacological_Approaches_for_Dementia_Therapy_and_Significance_of_Natural_Products_and_Herbal_Drugs/html
62. Araki W. Potential repurposing of oncology drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *BMC Med*. 26 mars 2013;11:82.
63. Kouli A, Torsney KM, Kuan WL. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: Stoker TB, Greenland JC, éditeurs. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2018. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536722/>
64. Hernández-Parra H, Cortés H, Avalos-Fuentes JA, Del Prado-Audelo M, Florán B, Leyva-Gómez G, et al. Repositioning of drugs for Parkinson's disease and pharmaceutical nanotechnology tools for their optimization. *J Nanobiotechnology*. 15 sept 2022;20:413.
65. Aspirine [Internet]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/aspirine>
66. Angiolillo D, Prats J, Schneider D, Scheiman J, Kimmelstiel C, Steg P, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of a Novel Phospholipid Aspirin Formulation. *Clinical Pharmacokinetics*. 20 janv 2022;61.
67. Does an Aspirin a day keep the doctor away? Acetylsalicylic acid for the primary prevention of cardiovascular disease | British Columbia Medical Journal [Internet]. Disponible sur: <https://bcmj.org/articles/does-aspirin-day-keep-doctor-away-acetylsalicylic-acid-primary-prevention-cardiovascular>

68. Langley RE, Burdett S, Tierney JF, Cafferty F, Parmar MKB, Venning G. Aspirin and cancer: has aspirin been overlooked as an adjuvant therapy? *Br J Cancer*. 11 oct 2011;105(8):1107-13.
69. Tobinick, E.L. The value of drug repositioning in the current pharmaceutical market. *Drug News & Perspectives*. 2009;22(1):119.
70. Business model de l'entreprise : de quoi s'agit-il et comment le construire ? [Internet]. Disponible sur: <https://business-builder.cci.fr/guide-creation/le-business-model/comprendre-le-business-model>
71. Understanding Disease Mechanisms | Bmsystems.org | France [Internet]. Collaborative. Disponible sur: <https://www.bmsystems.org/collaborative-research>
72. SeaChange Releases SEAware™, Software for Predictive Matching of Drugs with Disease and Toxicity Targets [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://www.businesswire.com/news/home/20130911005412/en/SeaChange-Releases-SEAware%E2%84%A2-Software-for-Predictive-Matching-of-Drugs-with-Disease-and-Toxicity-Targets>
73. Naylor S, Kauppi M, Schonfeld JM. Therapeutic drug repurposing, repositioning and rescue: Part II: Business review. *Drug Discovery World*. 1 mars 2015;16:57-72.
74. Won JH, Lee H. The Current Status of Drug Repositioning and Vaccine Developments for the COVID-19 Pandemic. *Int J Mol Sci*. 21 déc 2020;21(24):9775.
75. BridgeBio | BridgeBio Pharma and Bayer Announce European Licensing Agreement for Acoramidis in ATTR-CM [Internet]. Disponible sur: <https://investor.bridgebio.com/news-releases/news-release-details/bridgebio-pharma-and-bayer-announce-european-licensing-agreement/>
76. Bayer strengthens pharma portfolio with new cardiology drug acoramidis [Internet]. Bayer strengthens pharma portfolio with new cardiology drug acoramidis. Disponible sur: <https://www.bayer.com/media/en-us/bayer-strengthens-pharma-portfolio-with-new-cardiology-drug-acoramidis/>
77. Therapeutic Drug Repurposing, Repositioning and Rescue Part IV: Financial model and analysis [Internet]. Disponible sur: <https://www.ddw-online.com/media/32/therapeutic-drug-repurposing-part-iv.pdf>
78. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov*. mars 2010;9(3):203-14.
79. Calcul de la Valeur Actuelle Nette (VAN) : Définition, utilité.. [Internet]. Disponible sur: <https://www.l-expert-comptable.com/a/6272-calcul-de-la-valeur-actuelle-nette-van-definition-utilite.html>
80. Nalo [Internet]. Taux de rendement interne - TRI. Disponible sur: <https://blog.nalo.fr/lexique/taux-de-rendement-interne-tri/>

81. Chadderton - Therapeutic drug.qxp_Layout 1.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.ddw-online.com/media/32/therapeutic-drug-repurposing-part-iv.pdf>
82. Chadderton M. Therapeutic drug.qxp_Layout 1. Drug Discovery.
83. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*. mai 2016;47:20-33.
84. Mullard A. New drugs cost US\$2.6 billion to develop. *Nature Reviews Drug Discovery*. 1 déc 2014;13(12):877-877.
85. R&D cost estimates - MSF response to Tufts CSDD study on cost to develop a new drug | Médecins Sans Frontières Access Campaign [Internet]. Disponible sur: <https://www.msfaccess.org/rd-cost-estimates-msf-response-tufts-csdd-study-cost-develop-new-drug>
86. Chemical & Engineering News [Internet]. Drug Repurposing. Disponible sur: <https://cen.acs.org/articles/90/i40/Drug-Repurposing.html>
87. La Réglementation du Médicament [Internet]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/Reglementation-01.pdf>
88. ANSM [Internet]. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>
89. Presentation data exclusivity market protection orphan and paediatric rewards [Internet]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-data-exclusivity-market-protection-orphan-and-paediatric-rewards-s-ribeiro_en.pdf
90. FDA - Patents and exclusivity [Internet]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/92548/download>
91. INPI.fr [Internet]. 2015. Cas particulier : les produits pharmaceutiques. Disponible sur: <https://www.inpi.fr/comprendre-la-propriete-intellectuelle/le-brevet/cas-particulier-les-produits>
92. Murteira S, Millier A, Ghezaiel Z, Lamure M. Drug reformulations and repositioning in the pharmaceutical industry and their impact on market access: regulatory implications. *J Mark Access Health Policy*. 29 janv 2014;2:10.3402/jmahp.v2.22813.
93. (PDF) Therapeutic drug repurposing, repositioning and rescue: Part III: Market exclusivity using Intellectual Property and regulatory pathways [Internet]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/282996863_Therapeutic_drug_repurposing_repositioning_and_rescue_Part_III_Market_exclusivity_using_Intellectual_Property_and_regulatory_pathways
94. European Commission - European Commission [Internet]. Certificat complémentaire de protection pour les médicaments: Questions fréquemment posées. Disponible sur: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/MEMO_18_3908

95. ANSM [Internet]. Plan d'investigation pédiatrique. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/plan-dinvestigation-pediatrique>
96. La protection des données soumises pour l'homologation pharmaceutique [Internet]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/SOULEAU_Maria.pdf
97. Presentation-data-exclusivity-market-protection-orphan-and-paediatric-rewards [Internet]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-data-exclusivity-market-protection-orphan-and-paediatric-rewards-s-ribeiro_en.pdf
98. Li YY, Jones SJ. Drug repositioning for personalized medicine. *Genome Medicine*. 30 mars 2012;4(3):27.
99. Druker BJ. Imatinib as a Paradigm of Targeted Therapies. In: *Advances in Cancer Research* [Internet]. Academic Press; 2004. p. 1-30. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065230X04910019>
100. Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(8):689-702.
101. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024. La fixation des prix et du taux de remboursement. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>
102. Deplanque D, Fetro C, Ferry A, Lechat P, Beghyn T, Bernard C, et al. Repositionnement des médicaments : de la découverte d'un effet pharmacologique utile à la mise à disposition du traitement pour le patient. *Therapies*. 1 janv 2023;78(1):1-9.
103. Comment le médicament est-il surveillé après sa commercialisation ? [Internet].. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/69_pap.pdf
104. ANSM [Internet]. Bonnes pratiques de pharmacovigilance. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance>
105. Powell GE, Seifert HA, Reblin T, Burstein PJ, Blowers J, Menius JA, et al. Social Media Listening for Routine Post-Marketing Safety Surveillance. *Drug Saf*. mai 2016;39(5):443-54.
106. Unlocking hidden potential: advancements, approaches, and obstacles in repurposing drugs for cancer therapy | *British Journal of Cancer* [Internet]. Disponible sur: <https://www-nature-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/articles/s41416-023-02502-9#Sec9>
107. Pillaiyar T, Meenakshisundaram S, Manickam M, Sankaranarayanan M. A medicinal chemistry perspective of drug repositioning: Recent advances and challenges in drug discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 1 juin 2020;195:112275.

108. Elder D, Tindall S. The many advantages of repurposing existing drugs. *European Pharmaceutical Review*. juin 2020;25(3):34-7.
109. Haute Autorité de Santé [Internet]. VEKLURY (remdésivir) - COVID-19. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3403611/fr/veklury-remdesivir-covid-19
110. Novac N. Challenges and opportunities of drug repositioning. *Trends in Pharmacological Sciences*. mai 2013;34(5):267-72.
111. Krishnamurthy N, Grimshaw AA, Axson SA, Choe SH, Miller JE. Drug repurposing: a systematic review on root causes, barriers and facilitators. *BMC Health Services Research*. 29 juill 2022;22(1):970.
112. Presentation-data-exclusivity-market-protection-orphan-and-paediatric-rewards [Internet]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-data-exclusivity-market-protection-orphan-and-paediatric-rewards-s-ribeiro_en.pdf
113. REMEDI4ALL veut faciliter le repositionnement de médicaments - actualités [Internet]. Pharmaceutiques. Disponible sur: <https://pharmaceutiques.com/actualites/en-vue/remedi4all-veut-faciliter-le-repositionnement-de-medicaments/>

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2023 / 2024

Nom : DUCOULOMBIER-BECCARIA

Prénom : Manon

Titre de la thèse : Repositionnement de médicament : du composé chimique au développement d'alternatives thérapeutiques

Mots-clés : Repositionnement de médicament, développement de médicament, traitements expérimentaux, nouvelle indication, rentabilité d'une molécule, acteurs du médicaments, criblage de molécules.

Résumé : Le repositionnement de médicaments désormais une stratégie intéressante pour optimiser le cycle de vie des médicaments et offre une approche complémentaire au développement de nouveaux médicaments. Cette stratégie vise à découvrir de nouvelles indications thérapeutiques pour des médicaments existants, tout en tenant compte des nombreux facteurs comme le besoin médical, les facteurs réglementaires et la nécessité de rentabilité, éléments majeurs pour mener à la réussite du développement. Il existe différents types d'acteurs pour cette stratégie novatrice et autant de techniques utilisées pour le développement de médicaments repositionnés. Toutefois, le but commun est d'apporter des innovations thérapeutiques aux patients. Les avantages du repositionnement sont nombreux, dont une réduction considérable des couts, délais et risques par rapport au développement traditionnel, ce en partie grâce à la réutilisation des données disponibles des molécules existantes comme les données toxicologiques, précliniques et cliniques de phase I. Néanmoins, certains principes réglementaires sont importants à prendre en compte et peuvent parfois présenter des limites au développement, mais les sociétés évoluent et proposent des solutions innovantes et bénéfiques en tenant compte des enjeux et des besoins sociétaux.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Benoît Deprez, Professeur des Universités, Docteur en chimie médicinale, Responsable de l'unité de recherche U1177 de l'INSERM, Université de Lille et Directeur Scientifique de l'Institut Pasteur de Lille.

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur Pascal DAO PHAN, Professeur Associé à la Faculté de Pharmacie de Lille et Directeur des Opérations Cliniques chez Bayer Pharmaceuticals à Lille.

Assesseur(s) : Madame Violette Sterin, Docteur en Pharmacie, Chef de Projet France chez Bayer Pharmaceuticals France à Lille.