

La découverte de nouvelles solutions thérapeutiques pour le traitement de pathologies de la peau

D'après la conférence de Claire Bouix-Peter

Claire Bouix-Peter dirige la chimie médicinale des laboratoires Galderma¹.

L'objectif de ce chapitre est de montrer comment les chimistes médicaux conçoivent de nouveaux médicaments pour traiter des pathologies cutanées, en expliquant les différences et les spécificités d'une administration par voie orale

comparée à une administration par voie topique localisée sur une (des) lésion(s) dermatologique(s).

Un exemple de projet est présenté avec deux indications d'intérêt : l'acné et une maladie rare, l'ichthyose lamellaire.

1. www.galderma.fr

1 La conception d'un nouveau médicament administré par voie orale

Le *Drug Design* est la conception de nouvelles molécules comme candidats médicaments. Le chimiste médicamenteux en charge de ces activités de *Drug Design* a la possibilité de contrôler *via* la structure chimique le chemin d'une molécule, du moment où elle est administrée chez l'homme jusqu'à ce qu'elle ait atteint sa cible biologique pour conduire à une efficacité thérapeutique.

1.1. La voie orale

Prenons l'exemple, par voie orale, d'une molécule médicament appelée CD99999 (*Figure 1*) contenue dans une

formule, une gélule, un comprimé, un sirop... Quand elle est absorbée, elle passe la *barrière gastro-intestinale*, atteint la *circulation sanguine*, passe par le cœur et est finalement distribué dans les *tissus*, et en particulier la *peau*. Dans la peau, elle rencontre sa *cible biologique*, mais elle rencontre aussi tout au long de ce trajet d'autres cellules, et entre autres, des noyaux d'ADN.

En plus d'être active sur sa cible biologique et non toxique, de nombreuses autres propriétés sont attendues pour la molécule médicament telles que la solubilité aqueuse, la perméabilité à travers des membranes physiologiques et la stabilité métabolique (*Figure 2*).

Figure 1

Le devenir d'une molécule (un principe actif) dans l'organisme.

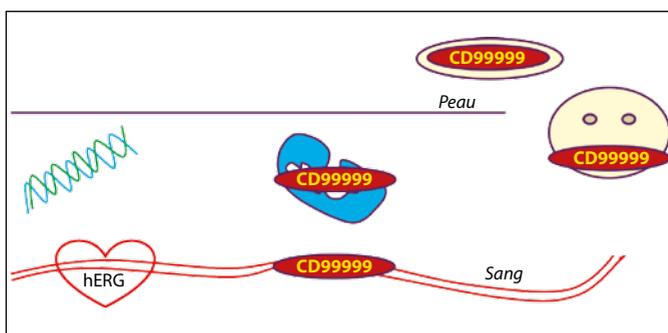
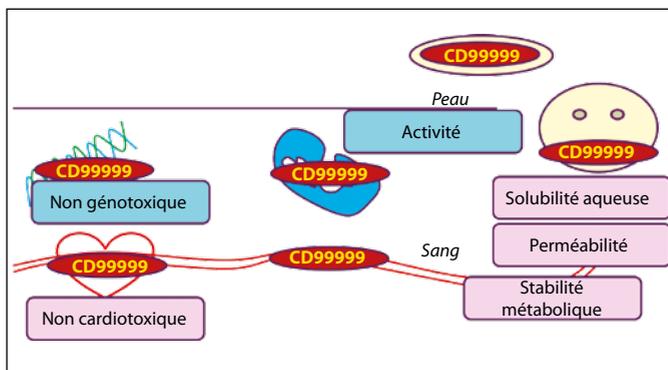


Figure 2

Propriétés physico-chimiques, toxicologiques et fonctionnelles attendues d'une molécule administrée par voie orale pour garantir une efficacité clinique.



1.2. L'optimisation de l'activité de la molécule médicament

1.2.1. Interactions de la molécule avec la cible biologique

L'activité de la molécule médicament est due à des interactions moléculaires très spécifiques entre cette molécule et sa cible biologique (**Figure 3**). Ainsi, il s'agit dans un programme de Drug Design d'identifier les motifs structuraux essentiels à l'activité d'une première génération de molécules appelées têtes de série (hits) dans le but d'entreprendre les modifications structurales judicieuses à l'amélioration de l'activité des molécules.

Plusieurs interactions chimiques peuvent être utilisées pour améliorer l'activité des molécules, comme par exemple des liaisons hydrogène, ou des interactions entre des noyaux aromatiques. Une des technologies très utiles pour rationaliser et comprendre ces interactions

entre une molécule et une cible biologique est la *crystallographie des protéines*. Elle permet d'obtenir la structure tridimensionnelle et de comprendre les interactions clés au niveau atomique.

1.2.2. La lipophilie et l'hydrophilie d'une molécule

La lipophilie d'une molécule est un critère extrêmement important. La lipophilie est un paramètre (log D) qui permet de savoir si la molécule a plus tendance à être hydrophile, à aimer l'eau, ou plus tendance à être lipophile et à aimer ce qui est gras. Cette lipophilie est capitale pour de nombreuses propriétés, notamment les molécules trop lipophiles ont beaucoup plus de chances d'être instables métaboliquement, d'avoir des problèmes de toxicité, d'avoir des problèmes de faible solubilité aqueuse et de cardiotoxicité (**Figure 4**). À l'inverse, une molécule trop hydrophile aura d'autres problèmes comme par exemple une faible perméabilité des

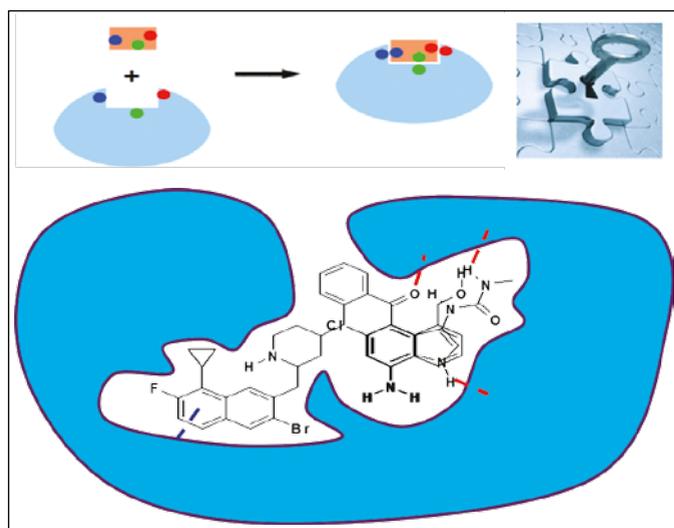
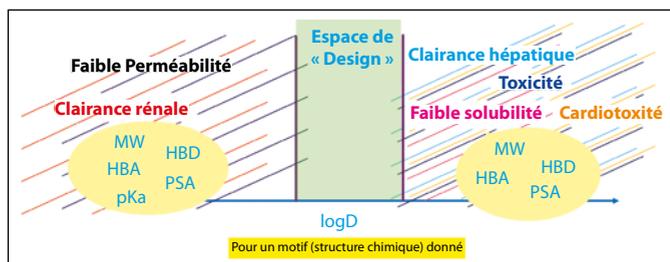


Figure 3

Activité : interactions molécule (ligand)-cible biologique (protéine).

Figure 4

Importance de la lipophilie dans la conception d'un futur candidat médicament.



membranes, et elle sera sujette à une élimination rénale.

De ce fait, il faudra que le chimiste médicinal comprenne, pour un type de structure donnée, quel est l'espace de lipophilie qui lui permet de trouver le meilleur compromis pour conserver des propriétés adéquates pour une molécule active.

D'autres facteurs interviennent, comme le poids moléculaire, sur lequel nous reviendrons.

1.2.3. La perméabilité gastro-intestinale et la solubilité aqueuse

Supposons que dans l'exemple précédent la molécule soit une molécule très active à l'échelle picomolaire, mais que la perméabilité dans un modèle *in vitro* de prédiction de passage de la barrière gastro-intestinale et la solubilité aqueuse s'avèrent

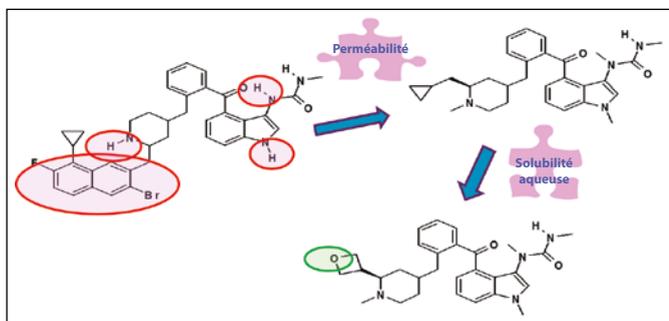
très faibles. Il faudra donc, par exemple pour augmenter la perméabilité, diminuer le poids moléculaire et diminuer le nombre de liaisons hydrogène (Figure 5). Pour la solubilité aqueuse, on peut par exemple introduire des hétéroatomes, comme l'atome d'oxygène de la Figure 5, qui fait baisser la lipophilie et augmente la solubilité aqueuse. Toutes ces modifications pourront être réalisées tout en s'assurant que la molécule demeure toujours active.

Les informations issues des études de structure tridimensionnelle *via* les techniques de co-cristallisation sont clés et permettront de conserver une bonne activité pour les futures molécules (Figure 5).

On voit donc, sur ces quelques exemples, qu'en positionnant correctement les atomes, on arrive à influencer les propriétés des molécules.

Figure 5

Amélioration de la perméabilité et de la solubilité aqueuse.



2 La conception d'un nouveau médicament administré par voie topique

La voie topique en dermatologie est l'administration cutanée d'une molécule active. C'est une façon élégante de concevoir de nouveaux médicaments, puisqu'on a ainsi la chance d'avoir accès directement aux compartiments ciblés. Donc on utilisera la voie topique si l'actif est suffisamment efficace, ce qui évite d'exposer la totalité de l'organisme en traitant de manière locale uniquement les zones atteintes par la pathologie.

2.1. La voie topique

Cette fois-ci, la molécule médicament CD99999 (Figure 6) sera

dans une crème, un onguent, un gel, une solution... Quand on l'applique sur la peau, il faut en premier lieu qu'elle soit libérée de sa formule, qu'elle pénètre la peau pour atteindre sa cible biologique. À nouveau, elle rencontrera d'autres cellules, d'autres noyaux d'ADN, puis elle atteindra la circulation sanguine, où elle sera éliminée.

2.2. Les différences principales avec la voie orale

La Figure 7 compare les propriétés recherchées dans l'administration par voie orale et celles par voie topique. La solubilité aqueuse est surtout importante pour la voie orale, la voie topique s'intéresse surtout à la stabilité de

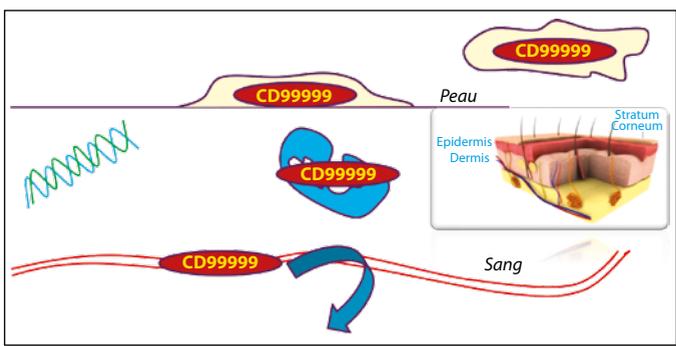


Figure 6

L'administration par voie topique : le chemin d'une molécule médicament.

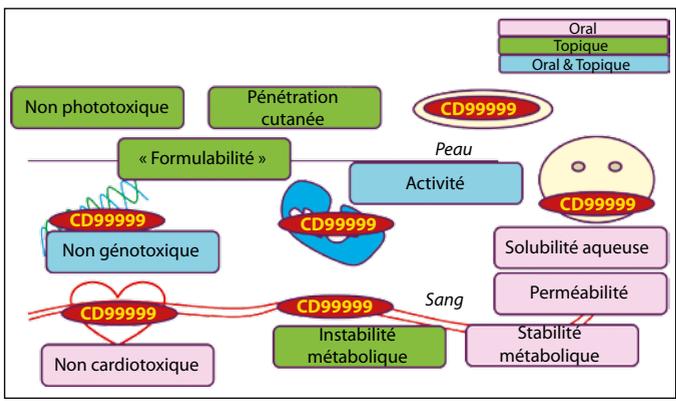


Figure 7

Critères communs et différences entre les propriétés recherchées en voie orale et en voie topique.

la molécule et à sa solubilité dans la formule appliquée. La perméabilité gastro-intestinale n'est pas importante pour la voie topique mais par contre, la pénétration cutanée est capitale.

Comme expliqué dans le **Chapitre de L. Marrot** dans cet ouvrage *Chimie, dermo-cosmétique et beauté* (EDP Sciences, 2017), la phototoxicité¹ des molécules doit être regardée avec attention ; il ne faut pas que les molécules, exposées aux UV, puissent être transformées en des molécules qui seraient toxiques pour l'organisme.

Enfin, à l'opposé de ce qui est recherché pour la voie orale, la molécule doit être rapidement éliminée quand elle atteint la circulation sanguine pour éviter tous les effets adverses systémiques.

2.3. Les paramètres importants pour favoriser la pénétration cutanée : lipophilie et solubilité

Revenons sur la pénétration cutanée (**Figure 8**). En général,

1. Phototoxique : se dit d'un composé qui entraîne une sensibilisation (œdème, rougeur, inflammation, etc.) lorsqu'il est exposé à la lumière ou au rayonnement solaire.

les molécules choisissent plutôt un chemin intercellulaire et passent donc à travers des milieux gras comme les céramides et de l'eau. Donc, comme pour la voie orale, il faut, pour une structure chimique donnée, identifier quel espace de lipophilie est le meilleur pour pénétrer au mieux la peau et atteindre sa cible biologique. La lipophilie est un critère essentiel qu'il faut associer au poids moléculaire et à d'autres paramètres comme le nombre de donneurs et d'accepteurs de liaisons hydrogène.

L'optimisation chimique de la molécule peut être expliquée comme pour la voie orale (**Figure 9**) : on dispose d'une molécule qui est très active, mais qui pénètre mal la peau, entre autres à cause d'un haut poids moléculaire. Il faut donc diminuer celui-ci pour favoriser la pénétration cutanée.

Un autre point très important par voie topique est la solubilité et la stabilité dans une formule. C'est un défi pour les formulateurs, qui doit être facilité par la contribution du chimiste médicinal. En effet, à partir des travaux de S.H. Yalkowsky (points de fusion relativement bas pour garantir une bonne solubilité

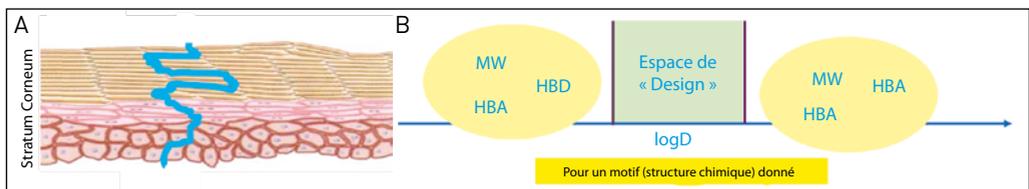


Figure 8

A) Chemin intercellulaire souvent privilégié pour la majorité des médicaments ; B) passage à travers des céramides hydrophobes et de l'eau. La lipophilie est un critère essentiel pour une bonne pénétration cutanée.

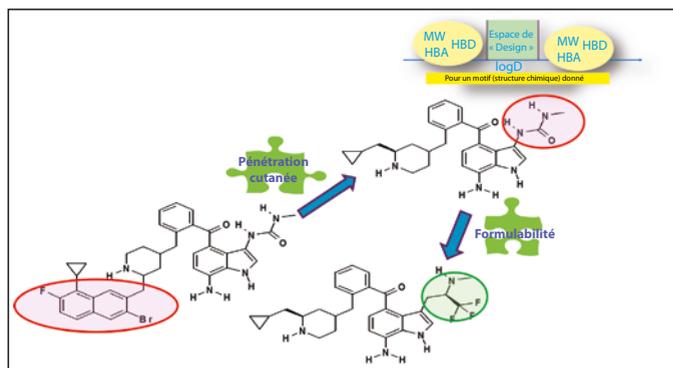


Figure 9

Amélioration de la solubilité par diminution du point de fusion :
 – par diminution du poids moléculaire (à gauche) ;
 – par élimination du groupement urée (en haut à droite), qui augmente la densité du réseau cristallin.

en milieu aqueux) et des techniques modernes de mesure de solubilité et stabilité à partir de quantités très faibles de produit cristallin, on peut sélectionner des molécules solubles et stables dans des mélanges adaptés à l'administration topique.

Sur l'exemple choisi (*Figure 9 en haut à droite*), un chimiste saura que la présence du groupement urée (en rose) conduira probablement à des réseaux cristallins relativement denses, donc à des molécules avec des hauts points de fusion. Un des moyens pour diminuer le point de fusion sera donc de supprimer ce motif, en gardant la fonction qu'on aura identifiée comme essentielle pour l'activité, et cela conduira à une amélioration de la solubilité des molécules. À nouveau, on travaille sur la structure pour obtenir les propriétés souhaitées.

2.4. La toxicité de la molécule

Pour prédire l'activité, les propriétés et en particulier la toxicité de futures molécules médicaments, on essaie le plus possible aujourd'hui d'utiliser des outils de prédiction informatique. En effet, le coût

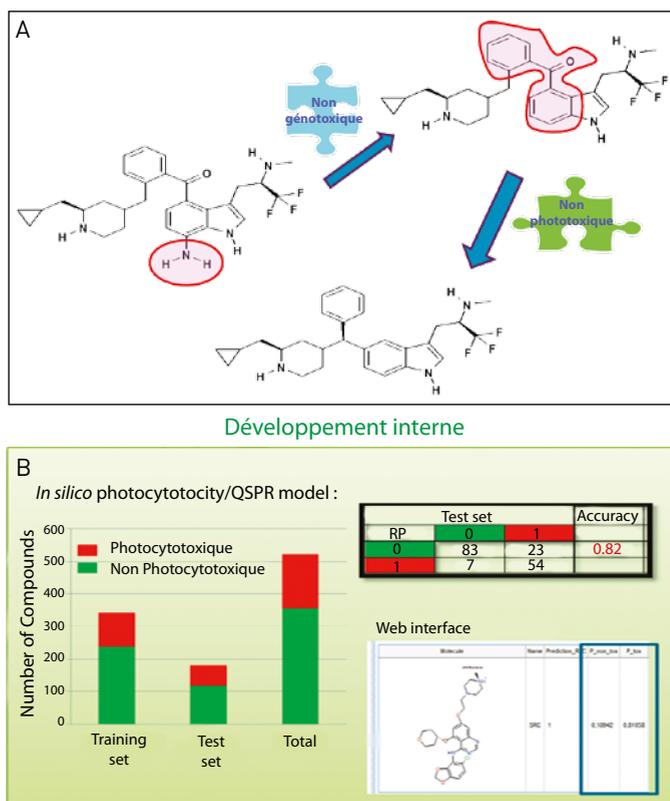
le plus élevé en chimie médicinale étant la synthèse des molécules, si on peut prédire les propriétés des molécules, cela augmente la probabilité de concentrer les efforts en synthèse sur des molécules ayant les bonnes propriétés.

La génotoxicité est l'une des propriétés qui peut être maintenant prédite relativement facilement car énormément de données ont été générées et publiées dans la littérature. Des outils sont aujourd'hui disponibles pour exploiter ces banques de données pour la prédiction des propriétés génotoxiques. C'est par exemple le cas pour la molécule de la *Figure 10A* dans laquelle le motif aniline a de grandes chances de conduire à de la génotoxicité : il faudra donc l'éliminer.

Une autre propriété importante à éviter pour la voie topique est la phototoxicité. Peu de données existent dans la littérature, et pour étudier ce type de propriété, il faut parfois développer en interne, avec l'ensemble des données qu'on a précédemment générées, des modèles qui permettent de prédire les risques de phototoxicité (*Figure 10B*).

Figure 10

Étude de la toxicité dans une formulation. A) Suppression des groupements responsables de la géno- et de la phototoxicité de la molécule ; B) création de banques de données permettant de prévoir l'éventuel caractère phototoxique d'une molécule ou d'un groupement.



Développement interne

C'est ici le cas pour le groupe- ment entouré en rouge sur le haut à droite de la **Figure 10A**, qu'il a fallu éliminer.

2.5. L'élimination de la molécule de la circulation sanguine

L'élimination de la molécule de la circulation sanguine est un point très important qui diffère entre la voie orale et la voie topique. La courbe bleue de la **Figure 11A** montre que lorsqu'une molécule pénètre dans la peau, sa concentration dans la peau va augmenter au cours du temps, puis elle va ensuite être progressivement diminuée. L'objectif sera pour cette concentration d'être suffisamment longtemps

au-dessus de la concentration efficace pour conduire à l'efficacité attendue en clinique.

Par contre, si pour une même quantité d'actif, on regarde la concentration de la molécule dans le plasma (**Figure 11B**), l'objectif sera d'avoir toujours une concentration très faible, bien en dessous de la barre rouge, pour laquelle apparaissent les effets toxiques systémiques.

La chimie apporte les moyens d'atteindre ces objectifs. La structure de la molécule de la **Figure 11C** (en haut) pourrait être un exemple d'une molécule stable à la fois dans la peau et dans le sang qui risquerait de passer cette barre rouge critique qui conduit à des effets adverses toxiques. Par

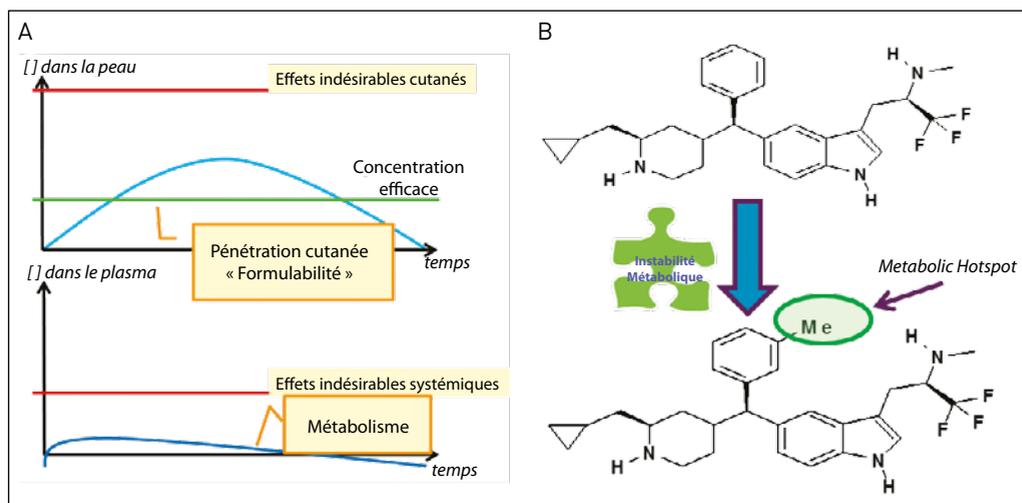


Figure 11

Pénétration cutanée et effets indésirables. A) Évolution de la concentration efficace d'une molécule active dans la peau au cours du temps. La concentration de la molécule active dans le plasma doit constamment rester en dessous du seuil critique d'effets d'indésirables systémiques ; B) exemple d'ajout de Metabolic hotspot pour favoriser la destruction rapide de la molécule dans le sang par le foie.

contre, si on peut lui rajouter un groupe qu'on appelle, dans le jargon anglais professionnel *Metabolic Hotspot*² (Figure 11C en bas), ici le groupe méthyle Me (Figure 11C), on aura très probablement une molécule rapidement éliminée du sang après dégradation par le foie grâce à cette modification structurale.

La Figure 12 résume, en bleu, les propriétés recherchées communes à la voie orale et à la voie topique qui sont l'activité et la non-génotoxicité. En vert figurent les propriétés spécifiques qui seront recherchées pour l'administration par voie topique et en rose

2. Metabolic Hotspots : groupements chimiques sur une molécule susceptibles d'être rapidement métabolisés (éliminés par l'organisme), et permettant ainsi d'éviter tout effet toxique de la molécule sur l'organisme.

celles recherchées pour l'administration par voie orale, et c'est l'ensemble de ces propriétés que le chimiste médicamenteux doit optimiser.

3 La découverte de nouveaux médicaments de nos jours

On ne peut pas optimiser une propriété après l'autre, sinon plus de dix années seraient nécessaires pour découvrir une nouvelle molécule médicament en chimie médicinale, donc on utilise aujourd'hui l'*optimisation multiparamétrique* (Figure 13), ce qui signifie que l'on optimise l'activité en parallèle de la toxicité, de la stabilité métabolique, de la formulabilité, de la pénétration cutanée, pour identifier le plus rapidement possible un espace, qui permette de trouver le meilleur compromis de toutes ces contraintes.

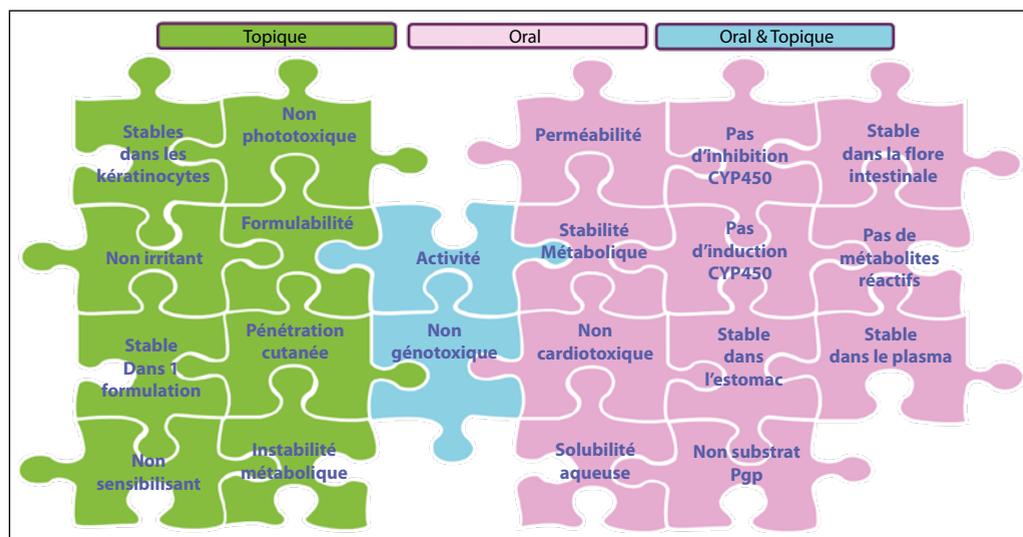


Figure 12

Propriétés recherchées des molécules actives selon le mode d'administration souhaité (oral ou topique).

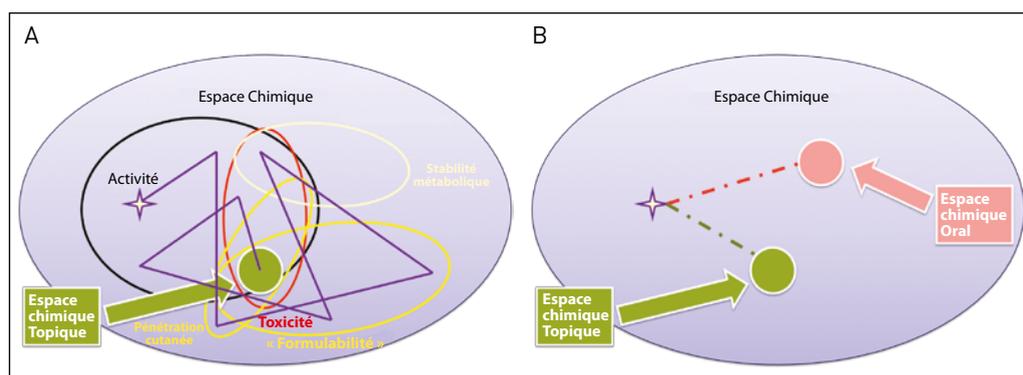


Figure 13

A) L'optimisation multiparamétrique : variation de plusieurs paramètres en parallèle pour rapidement identifier le meilleur compromis et proposer une molécule efficace ; B) selon la voie d'administration choisie - orale ou topique -, le programme de l'optimisation multiparamétrique est différent.

Au cours d'un programme de chimie, il faut naviguer entre tous ces espaces, l'objectif étant de naviguer le moins longtemps possible et de pouvoir arriver le plus rapidement au but. L'espace n'est pas le même selon que l'on conduise un programme par voie orale ou par voie topique (Figure 13B).

Aujourd'hui, la conception de nouveaux médicaments (« Drug Design ») est réalisée dans un processus bien défini (Figure 14). Il faut connaître et comprendre rapidement toutes les activités et propriétés des molécules. Cela est aujourd'hui facilité grâce à la miniaturisation et à la

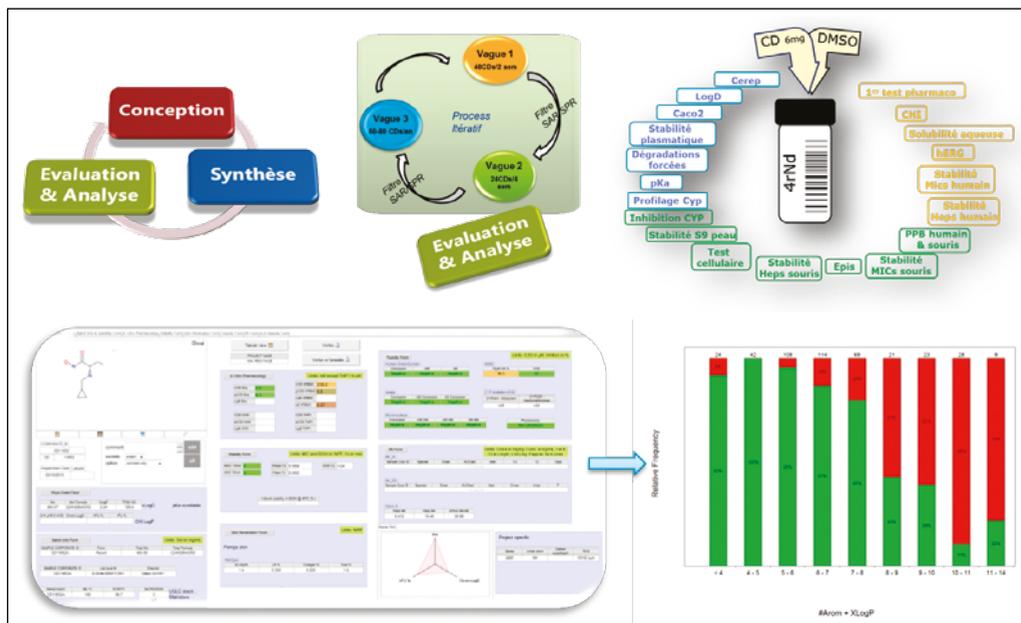


Figure 14

Le Drug Design, un processus itératif organisé en quatre étapes : conception, synthèse, évaluation et analyse [DesignMakeTestAnalyse].

robotisation, qui permet, pour une nouvelle molécule synthétisée, de collecter très rapidement, en quelques jours, un ensemble de propriétés et d'activités. À partir de ces informations associées à des outils d'analyses très performants, il est possible de proposer de nouvelles molécules et d'avancer rapidement vers la découverte de la molécule candidat médicament.

Le chimiste médicinal doit être de nos jours très compétent en analyse de données pour faire la synthèse et l'exploitation de ce très grand nombre d'informations diverses, et d'en tirer des conclusions nécessaires à la conception de nouvelles molécules innovantes de qualité.

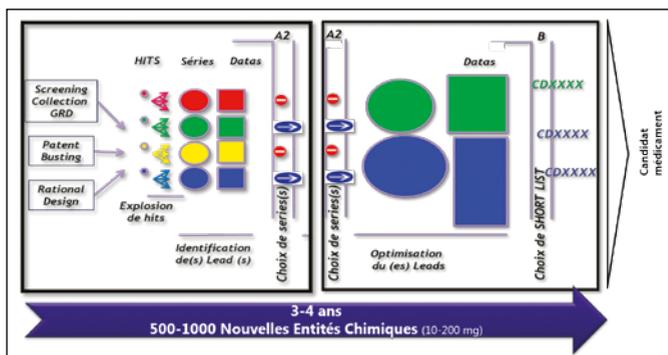
Les différentes phases du Drug Design (Figure 15) sont

aussi présentées dans le **Chapitre d'I. Pélisson** dans *Chimie, dermo-cosmétique et beauté*. Les premières phases consistent à trouver ces fameuses têtes de série, molécules potentiellement actives pour la cible biologique ciblée.

Différentes approches sont possibles, soit on teste *via* des techniques de criblage haut débit un million de molécules sur la cible biologique pour trouver des têtes de série, soit on part, si disponibles, de données de la littérature pour avoir des approches plus rationnelles. Après avoir identifié ces premières molécules, on les étudie pour sélectionner plusieurs familles de molécules à évaluer : les « leads ». L'idée sera, à partir de ces différentes familles de leads, d'en choisir

Figure 15

Processus de découverte d'un nouveau médicament, à partir d'un criblage haut-débit ou d'une approche rationnelle basée sur la littérature : les différentes phases de la recherche menant à un unique candidat aux tests cliniques.



au maximum deux, les plus prometteuses, dont on explorera l'ensemble des facettes, pour proposer *in fine* une *short-list* d'environ trois molécules qui seront ensuite testées sur un ensemble de batterie de tests de toxicologie en vue de proposer une molécule unique candidat médicament qui ensuite ira en étude clinique.

La durée de ces recherches, pour un projet donné, pour une cible biologique donnée, représente entre trois et quatre ans d'études pour 500 à 1 000 molécules. Chaque molécule est synthétisée en faible quantité, et dans la majorité inférieure à 50 mg.

4 Recherche de molécules qui activent le Récepteur de l'Acide Rétinoïque RAR γ

Deux exemples pour lesquels la cible biologique est le récepteur de l'acide rétinoïque

et ayant pour objectif le traitement de deux pathologies, l'acné et l'ichtyose lamellaire, vont illustrer ces différentes étapes du processus de découverte d'un médicament.

4.1. L'acné

L'acné est une maladie de l'unité pilosébacée qui peut présenter différents aspects (Figure 16) : des lésions non inflammatoires, de l'hyper-séborrhée (peau grasse), des papules inflammatoires et dans certains cas des cicatrices.

Quatre mécanismes biologiques (Figure 17A) interviennent dans l'acné : une hyper-prolifération et différenciation des kératinocytes³,

3. Kératinocytes : cellules constituant à 90 % l'épiderme et des phanères (ongles, cheveux, poils). Ils synthétisent la kératine, protéine fibreuse nécessaire à l'imperméabilité de la peau.

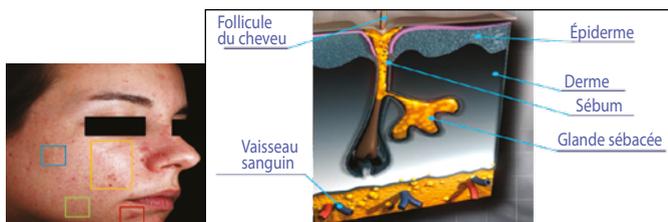


Figure 16

L'acné, une maladie de l'unité pilosébacée.

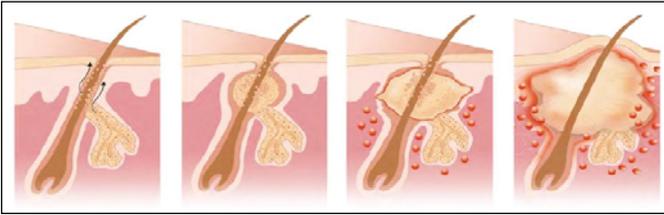


Figure 17

Les quatre mécanismes impliqués dans l'acné : hyper-kératinisation, production excessive de sébum, inflammation et enfin activité de la bactérie *P-acnes*.

	Excrétion de sébum	Kératinisation	<i>P-acnes</i> folliculaire	Inflammation
Péroxyde de benzoyle	-	(+)	+++	(+)
Rétinoïdes	-	++	(+)	+
Clindamycine	-	(+)	++	-
Anti-androgènes	++	+	-	-
Acide azélaïque	-	++	++	+
Tétracyclines	-	-	++	+
Érythrocyline	-	-	++	-
Isotrétinoïne	+++	++	(+)	++
+++ Effet très fort. ++ Effet fort. + Effet modéré. (+) Effet indirect/faible. - Aucun effet.				

Tableau 1

Traitements actuellement disponibles pour l'acné, le plus efficace étant l'isotrétinoïne, un agoniste du RAR.

une surexpression de sébum, une colonisation par un pathogène *P-acnes* et aussi de l'inflammation. Aujourd'hui, il existe de nombreux traitements pour l'acné (Tableau 1), sachant que la majorité des traitements, excepté le dernier, n'agissent souvent sur qu'une voire deux composantes de l'acné. Le plus efficace est l'isotrétinoïne, qui active le récepteur RAR de l'acide rétinoïque.

4.2. L'ichthyose lamellaire autosomique récessive

L'ichthyose lamellaire autosomique récessive (Figure 18) est heureusement une maladie très rare ; il existe un peu moins d'un millier de cas en France. C'est une maladie génétique, et l'un des aspects

de cette maladie se situe au niveau du kératinocyte.

4.3. Le processus de découverte : la cible biologique et le cahier des charges

Le cahier des charges de ce projet était la découverte d'un nouvel agoniste du récepteur à l'acide rétinoïque RARγ administré par voie topique avec une exposition systémique limitée. En effet, les molécules de cette classe connue sous le nom de rétinoïdes sont responsables de nombreux effets biologiques non désirés pour le traitement de pathologies telles que l'acné (Figure 19), d'où la nécessité de limiter l'activité systémique en limitant l'exposition systémique.



Figure 18

L'ichthyose lamellaire autosomique récessive, maladie rare de la kératinisation, caractérisée par la présence de squames sur tout le corps.

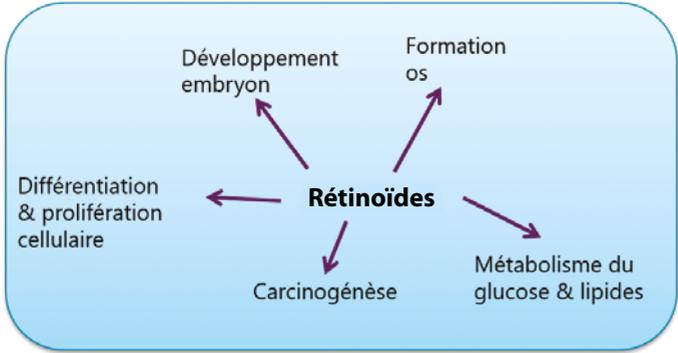


Figure 19

Les rétinoïdes : des molécules aux activités variées.

Le sous-type RAR γ a été ciblé plus particulièrement parce que ce sous-type est très largement présent dans l'épiderme en comparaison aux autres sous-types de ce récepteur RAR α et β faiblement exprimés.

4.3.1. Recherche de la molécule sélective du récepteurs RAR γ

La structure cristallographique de la protéine RAR, que l'on voit sur la **Figure 20**, montre que la différence entre les trois sous-types de ce récepteur (α , β , et γ) porte uniquement sur la différence de trois acides aminés

4. RAR : récepteur à acide rétinique.

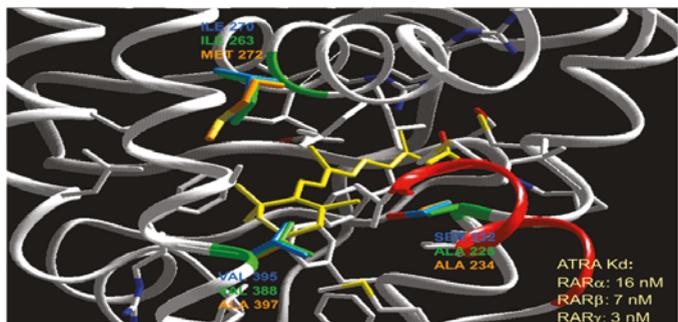


Figure 20

Le défi de la sélectivité : seuls trois acides aminés sur le site actif diffèrent pour les trois types de récepteurs à acide rétinique.

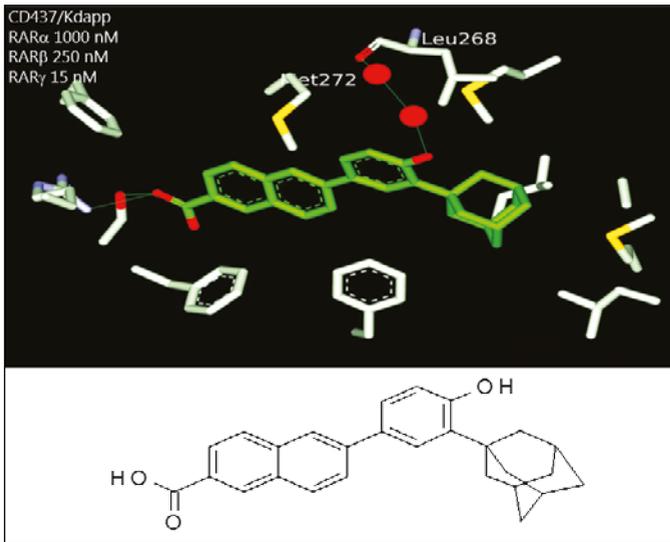


Figure 21

Molécule sélective du récepteur RAR γ : CD437 (en vert) ; en blanc l'acide aminé du site actif du récepteur RAR γ .

(qui figurent en bleu, vert et orange) localisés au niveau du site actif.

Identifier une molécule sélective du sous-type γ versus les sous-types α et β reste un vrai défi. Cependant, nous avons pu bénéficier d'une structure tridimensionnelle de RAR γ et d'une molécule, le CD437 (Figure 21), relativement sélective de ce sous-type γ . Cette structure nous a permis d'identifier une cavité non occupée (Figure 22) uniquement dans le sous-type γ et non exploitée par les agonistes RAR connus.

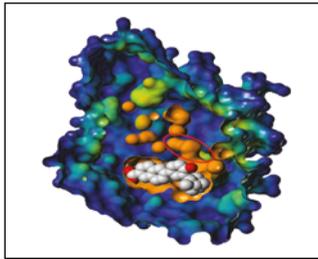


Figure 22

Structure cristalline de RAR γ + CD 437 localisé dans une poche disponible sur le site actif, absente des sous-types α et β .

Le travail du chimiste médicinal a donc consisté à concevoir des molécules ayant des structures chimiques permettant de remplir cette cavité non exploitée à ce jour. Ce travail est résumé sur la Figure 23. L'influence de la

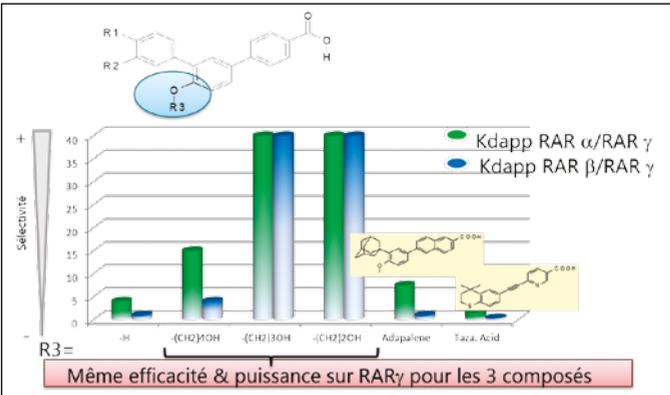


Figure 23

Exploitation des informations structurales : l'activité et la sélectivité pour le sous-type γ dépendent du substituant R3 de l'oxygène du composé CD5789.

nature du motif OR3 est clé dans la sélectivité des molécules pour le sous-type γ versus α et β . La molécule candidat médicament est le CD5789 (Trifarotène) OR3=O(CH₂)₂OH. Le trifarotène est donc une molécule active et sélective pour le sous-type γ par rapport aux sous-types α et β ; cette sélectivité réceptorielle est beaucoup plus importante que celle des molécules aujourd'hui sur le marché (Figure 24).

4.3.2. Effet pharmacologique de la molécule Trifarotène

Le modèle d'épiderme reconstruit *in vitro* (Figure 25A), expliqué dans le Chapitre de L. Marrot dans Chimie, dermo-cosmétique et beauté, est un

outil très utilisé pour tester l'efficacité par voie topique des molécules agonistes RAR γ .

Les effets de l'administration de ces molécules par voie topique sur l'expression de deux types de gènes responsables de la différenciation des kératocytes (en jaune) et de l'inflammation (en orange), qui sont des phénomènes importants dans l'acné, sont reportés sur la Figure 25B.

On voit que la molécule sélectionnée CD5789 diminue l'expression de ces gènes et qu'elle a un effet similaire, voire même meilleur, que les molécules existantes sur le marché.

La modulation de ces mêmes gènes est également

Figure 24

CD5789 : une molécule hautement puissante et sélective pour le récepteur RAR γ de l'acide rétinoïque.

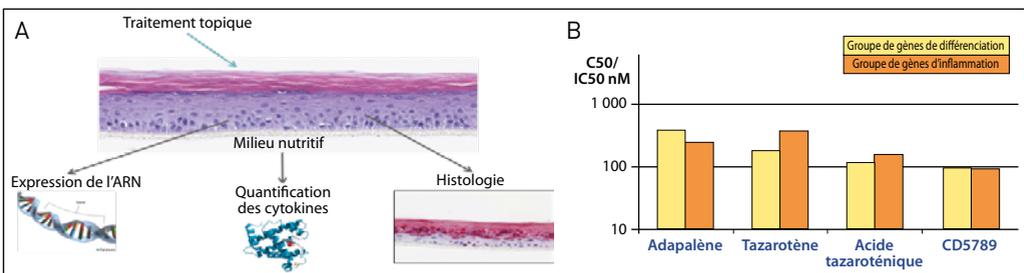
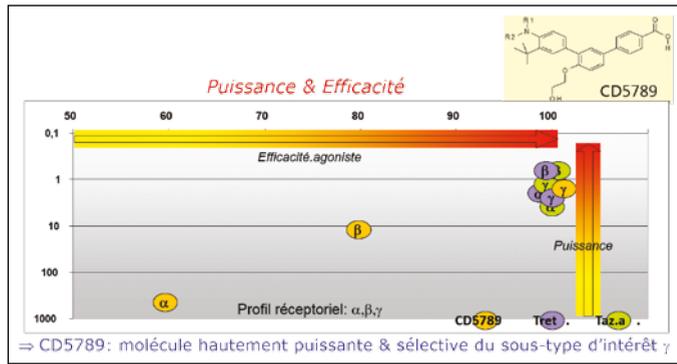


Figure 25

Étude de l'efficacité pharmacologique la molécule CD 5789. A) L'activité par voie topique sur l'expression des gènes est testée sur un modèle d'épiderme *in vitro* ; B) l'expression des gènes sélectionnés est diminuée en présence du lead CD5789.

mesurée après application par voie topique sur de la peau humaine *ex vivo* (Figure 26A). La Figure 26B montre que l'activité de la molécule CD 5789 est similaire au produit qui est aujourd'hui sur le marché.

4.3.3. Étude des effets secondaires : limitation de l'exposition systémique

Le Tableau 2 résume les données sur la stabilité, exprimée en temps de demi-vie, de CD5789 et des autres molécules du marché, d'une part dans les kératinocytes, cellules cibles dans la peau, et d'autre part dans les hépatocytes (cellules du foie responsables d'une des voies d'élimination principales) chez l'homme.

In vitro, on considère que les molécules sont stables pour des temps de demi-vie supérieurs à 24 h. Le CD5789 remplit le cahier des charges initial : stable dans la peau > 24 h et instable dans le foie < 5 min.

La stratégie chimie pour obtenir cette dégradation rapide est celle précédemment expliquée des *Metabolic Hotspots*. Un exemple est le groupement hydroxyle -OH (Figure 27), métabolisé en un acide inactif qui sera ensuite rapidement éliminé.

4.4. Première étude clinique chez l'homme

La première étude clinique conduite chez l'homme a été

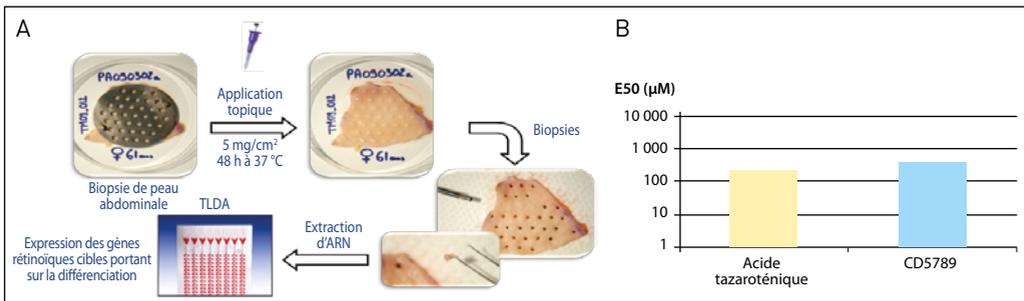


Figure 26

A) Protocole du test d'activité par voie topique *ex vivo* (peau humaine) : application topique, biopsie, puis extraction d'ARN ; B) courbes dose-réponse de CD5789 et de l'acide tazaroténique sur les gènes sélectionnés (moyenne de trois donneurs. L'activité du candidat CD5789 est similaire à celle des compétiteurs du marché). TLDA : TaqMan Array basse densité.

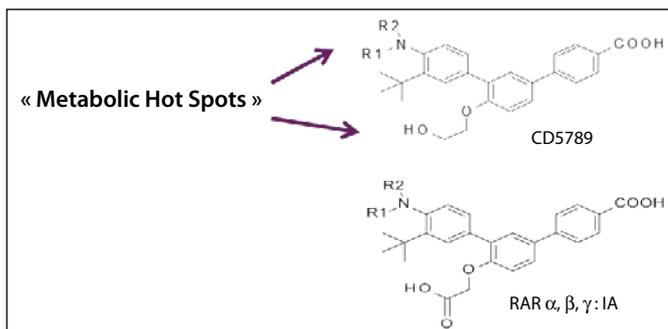
	T _{1/2} kératinocytes humains	T _{1/2} hépatocytes humains
Adapalène	> 24 h	89 min
Tazarotène	0,5 h	10 min
Acide tazaroténique	> 24 h	74 min
CD5789	> 24 h	5 min

Tableau 2

Données de stabilité (temps de demi-vie) sur les molécules des kératinocytes.

Figure 27

Metabolic Hotspots du CD5789.



la sécurisation de l'exposition systémique. Cela a été réalisé en utilisant de très faibles quantités de molécule active, mais radio-marquées, ce qui permet de suivre de très faibles quantités d'actifs et de métabolites par spectrométrie de masse. Cette méthodologie appelée « microdosing » a été une première mondiale par voie topique avec le Trifarotène.

Cette étude a permis de confirmer les prédictions : les taux plasmatiques du Trifarotène et de ses métabolites

sont très faibles et suggèrent une très grande marge de sécurité. Ces résultats ont été confirmés plus tard dans le développement lors d'une étude conventionnelle de pharmacocinétique chez l'homme.

La molécule qui sera connue sous le nom de trifarotène est actuellement dans les dernières phases du développement clinique avant la mise sur le marché dans l'acné et des phases plus précoces de développement dans l'ichthyose lamellaire.

Le trifarotène, une nouvelle solution thérapeutique pour l'acné et l'ichthyose lamellaire

Le trifarotène est donc un puissant rétinoïde qui présente une grande marge de sécurité du point de vue des effets secondaires. La chimie a joué un rôle clé dans la mise au point de ce futur nouveau médicament, à la fois en contrôlant l'activité puissante et sélective du sous-type RAR γ et les propriétés adaptées comme par exemple l'instabilité métabolique hépatique.

Ce médicament est intéressant pour l'acné et aussi pour cette maladie rare qu'est l'ichthyose lamellaire. En effet, le montrent les photos, les enfants atteints de cette pathologie doivent être traités sur la totalité du corps, ce qui augmente le risque d'avoir des effets toxiques systémiques. L'exposition systémique étant limitée avec le trifarotène, les effets secondaires adverses devraient être limités.