

Mise au point de nouvelles plateformes pour accélérer la découverte de nouveaux médicaments contraceptifs

Grand Challenges Explorations Session 18
Septembre 2016

NOTRE OPPORTUNITÉ

La planification familiale est l'une des façons les plus économiques de réduire la mortalité maternelle, infantile et juvénile et de contribuer à l'autonomisation des femmes et des familles et à l'expansion des possibilités de développement économique. Ces dernières décennies, la santé génésique des femmes et des hommes dans le monde en développement s'est considérablement améliorée. On estime toutefois que plus de 225 millions de femmes dans les pays en voie de développement ont un besoin non satisfait de contraception efficace. Bien que l'amélioration de l'accès aux méthodes existantes de contraception par la mise en œuvre de programmes soit un pilier essentiel des efforts déployés pour atteindre les femmes et répondre à leurs besoins de planification familiale, les progrès techniques et scientifiques en matière de biologie de la reproduction, d'endocrinologie et de fertilité suggèrent qu'il existe d'autres possibilités d'innovation pour des produits satisfaisant mieux les besoins et souhaits des femmes et des hommes en matière de procréation. Tout particulièrement, de nouvelles méthodes pourraient soit corriger les effets négatifs des produits actuels, soit créer de tout nouveaux types de produits répondant aux divers besoins des utilisateurs, besoins qui ne sont actuellement pas satisfaits par les méthodes actuelles.

Les méthodes contraceptives féminines actuelles sont exceptionnellement sûres et efficaces. Mais toutes les méthodes ne conviennent pas à toutes les femmes et les préoccupations au sujet d'effets secondaires indésirables restent un obstacle important à une adoption plus importante et à l'utilisation continue des méthodes actuelles. Par conséquent, les femmes désirant éviter une grossesse se trouvent souvent sans options viables, comme on le constate uniformément dans les diverses populations. En particulier, des changements de cycles de saignement utérin, avec des saignements abondants, en dehors des règles, irréguliers ou une aménorrhée, surviennent en cas de méthodes contraceptives hormonales, surtout celles ne contenant que des progestatifs, et contribuent aux taux élevés d'abandon de ces méthodes (pouvant aller jusqu'à 40 % pendant la première année d'utilisation pour certaines de ces méthodes) en raison de leurs inconvénients, ou de normes et tabous sociaux ou religieux. Par ailleurs, certaines contre-indications médicales interdisent à certaines femmes d'utiliser la contraception hormonale et leurs options sont par conséquent très limitées. Le concept de mise au point d'une modalité contraceptive pharmaceutique non hormonale avec éventuellement un meilleur profil de tolérabilité et pouvant être une solution de remplacement appropriée aux méthodes hormonales, a fait l'objet d'un certain nombre d'efforts de recherche et de publications. Mais un tel effort de découverte n'a pas encore abouti dans la pratique. Une option de planification familiale de remplacement ou complémentaire comprend la participation des hommes. Des études ont indiqué que les hommes de différentes régions sont disposés à utiliser une méthode de contraception, si elle est disponible. Mais les méthodes contraceptives masculines se limitent aux préservatifs, au retrait et à la vasectomie. Il n'existe actuellement aucun agent contraceptif pharmaceutique pour les hommes.

Les méthodes de découverte de nouveaux médicaments pour d'autres indications sont devenues de plus en plus avancées, mais ces progrès n'ont pas été appliqués au domaine des contraceptifs. Plusieurs obstacles techniques clés entravent les progrès dans ce domaine. Il s'agit entre autres des problèmes suivants :

- l'absence de méthodologies à moyen ou haut débit de dépistage phénotypique pour identifier les composés capables de produire un effet contraceptif puissant ;
- une mauvaise compréhension des cibles médicamenteuses associées à des voies essentielles de fertilité, et une absence d'approches validées et évolutives pour valider et analyser les cibles potentielles ;
- l'incapacité de reproduire en laboratoire un certain nombre de processus génésiques multicellulaires complexes aux fins de sélection (p. ex., ovulation, maturation du sperme) ;
- l'absence d'essais précliniques appropriés (*in vitro* ou *in vivo*) pour évaluer les effets secondaires potentiels de nouveaux agents.

LE DÉFI

L'accès à une gamme de méthodes contraceptives adéquates et souhaitables peut avoir un impact favorable considérable sur la vie des femmes, des hommes et de leurs familles, mais cet objectif n'est actuellement pas atteint. Dans le cadre d'une approche complète pour répondre aux besoins non satisfaits en matière de contraception, nous pensons que de nouvelles méthodes innovantes, en particulier pour corriger les inconvénients des méthodes actuelles, ont le potentiel d'améliorer considérablement l'accès aux méthodes, leur adoption et utilisation et la satisfaction. Étant donné l'absence relative d'attention et de financement accordés historiquement à ce domaine, les outils et les essais nécessaires pour permettre des progrès significatifs dans ce domaine restent insuffisants. Cette sollicitation recherche de nouvelles approches pour surmonter ces obstacles techniques et accélérer la découverte de médicaments contraceptifs. Il existe un certain nombre d'options (voir ci-dessous), mais les propositions doivent être axées sur la mise au point et la validation d'outils et de plateformes permettant la découverte de médicaments et la façon d'assurer leur utilisation généralisée, plutôt que sur la découverte et la caractérisation de composés spécifiques, parce que ceci dépasserait la portée de cette sollicitation GCE.

Ce que nous recherchons :

Cette sollicitation recherche des concepts de plateformes pour la découverte de contraceptifs susceptibles de contribuer à la mise au point de nouvelles méthodes adaptées aux hommes ou aux femmes vivant dans des milieux à revenu limité. De telles plateformes seront essentielles pour appuyer les efforts déployés par la fondation pour mettre au point de nouvelles méthodes sûres et efficaces en vue d'une utilisation régulière à long terme, sous la forme de contraception injectable, d'implants ou de contraception orale normale. Nous ne recherchons *pas* de nouvelles préparations injectables ou d'implants à base d'agents existants ni de méthodes qui ne mèneraient dans les faits qu'à une utilisation « sur demande » ou péri-coïtale (p. ex., gels vaginaux). Les plans de recherche proposés doivent s'aligner sur cet objectif. Il est important que la recherche pour laquelle le financement est demandé ne se focalise pas sur un agent expérimental particulier, mais plutôt sur la mise au point et la validation d'un ensemble d'outils et de technologies visant à combler les insuffisances techniques dans ce domaine et pouvant ultérieurement s'appliquer à un programme plus conséquent de découverte et de mise au point

de médicaments. Tandis que la recherche sur une cible médicamenteuse ou une catégorie de cibles peut se justifier avec une documentation appropriée, les propositions avec un champ d'application plus large seront considérées favorablement.

Voici quelques-uns des nombreux exemples possibles que nous pourrions envisager de financer :

- la mise au point de méthodes de sélection phénotypique *in vitro* récapitulant les processus génésiques féminins ou masculins clés (p. ex., ovulation, maturation folliculaire, maturation du sperme). Ces méthodes n'ont pas besoin d'être immédiatement utilisables dans un format à haut débit, mais elles doivent être axées sur des essais qui permettraient tout du moins la sélection de petites banques de composés ;
- la mise à échelle et/ou l'automatisation d'essais de laboratoire existants pour un débit moyen ou élevé, et la validation d'un ensemble pilote bien caractérisé de composés ou de composés de sonde biologique ;
- la mise au point de méthodes de sélection *in vivo* à faible débit utilisant des organismes modèles autochtones ou modifiés (transgéniques, avec mutation inactivatrice) (p. ex., poisson-zèbre, *C. elegans*) pour étudier l'action du composé sur les processus de reproduction ;
- la mise au point et la validation d'essais biochimiques ou autres essais de cibles, étayées par une claire explication de la raison pour laquelle la ou les cibles féminines ou masculines proposées seraient acceptables et de grande valeur pour une découverte contraceptive ;
- la mise au point d'approches PK/PD, y compris de petits modèles animaux et de modélisation *in silico*, pour permettre une chimie médicinale rationnelle ;
- l'identification de méthodes de détermination de composés adjuvants pouvant être coformulés avec les hormones existantes pour atténuer les effets secondaires indésirables ;
- la mise au point de modèles précliniques *in vitro* ou *in vivo* pour prédire les effets secondaires (p. ex., saignement de l'endomètre, toxicité testiculaire) associés aux agents contraceptifs ;
- la mise au point de modèles *in vitro* adaptables et pertinents et de petits modèles animaux de spermatogénèse et de fonction épидидymaire.

Nous n'envisagerons pas de financer :

- les applications axées sur la recherche fondamentale en matière de biologie de la reproduction ;
- les applications appuyant la mise au point d'un agent particulier plutôt que la mise au point et la validation d'une plateforme plus vaste de découverte contraceptive ; l'utilisation d'agents de validation chimique pour ces plateformes serait toutefois souhaitable ;
- des approches applicables uniquement à la mise au point de contraceptifs vaginaux ou de méthodes barrières ;
- des approches fondées sur l'immunocontraception, les vaccins contraceptifs ou les approches à base d'anticorps ;
- les approches axées sur la contraception post-fécondation ;
- les solutions ne s'appliquant pas au contexte des pays en voie de développement ;
- les interventions exclusivement sociales et non technologiques.