

Un âge d'or pour la recherche sur les médicaments

Les années passées ont radicalement bouleversé notre compréhension des maladies, des possibilités de prévention et de traitement.

Pendant cette période:

- La structure de l'ADN a été élucidée, ouvrant la voie de la compréhension détaillée des maladies héréditaires et de leur traitement grâce au génie génétique;
- La transplantation est devenue une alternative effective pour traiter les insuffisances organiques en phase finale;
- L'interféron, premier représentant d'une famille de molécules fabriquées naturellement appelées cytokines, a été isolé, identifié et mis à disposition pour usage thérapeutique;
- Des techniques exploratoires de pointe ont été développées, qui ont bouleversé le diagnostic et la compréhension de nombreuses maladies humaines;
- Les anticorps monoclonaux ont été découverts, permettant un ciblage très spécifique des médicaments;
- Les techniques de fécondation in vitro ont été mises au point, apportant un espoir à de nombreux couples sans enfant;
- La variole, fléau séculaire de l'humanité, a été éradiquée de la planète;
- Les rétrovirus ont émergé. Pour contrer cette famille de virus pathogènes pour l'homme à laquelle appartient le virus VIH, des médicaments radicalement innovants ont été mis au point;
- Des agents pathogènes jusqu'alors inconnus ont été isolés, tels que ceux responsables des ulcères gastro-duodénaux, de la légionellose, de la maladie de Lyme, des fièvres hémorragiques, du syndrome de choc toxique, des hépatites C, D et E, aboutissant à la découverte et à l'usage thérapeutique de nouveaux médicaments;
- Le génome humain a été séquencé, posant, pour les décennies à venir, les bases de la recherche de nombreux traitements sur des pathologies majeures.



Entreprises (total EFPIA)*	1990	2000	2001	2002
Production	63.142	130.060	149.792	160.000 (e)
Exportations	23.180	89.065	114.182	130.000 (e)
Importations	16.113	63.863	80.353	90.000 (e)
Balance commerciale	7.067	25.202	33.829	40.000 (e)
Dépenses R&D	7.941	17.202	18.869	19.800 (e)
Emplois (nombre)	500.762	559.410	582.341	582.500 (e)
Emplois R&D (nombre)	76.287	88.258	91.433	91.500 (e)
Marché pharmaceutique au prix ex-usine (en €)	42.997	89.603	98.662	105.000 (e)

*Exprimé en millions d'€, sauf précision contraire - *Y compris la Turquie à partir de 1997 - Source: membres de l'EFPIA (chiffres officiels) - (e): estimation EFPIA*

FIGURE 1: Les entreprises du médicament en Europe – données-clés

Partant de ces avancées, et d'autres encore, on a assisté à une vraie révolution du médicament tant par le nombre de molécules, que par leur spécificité d'action et par les progrès réalisés en terme d'innocuité.

Les entreprises du médicament peuvent revendiquer légitimement leur contribution à l'économie européenne. Elles sont tout d'abord un des moteurs du progrès thérapeutique et un acteur de l'amélioration de la santé publique. Les entreprises du médicament qui s'appuient sur la recherche représentent aussi un atout majeur pour l'économie de l'Union. C'est l'un des secteurs de haute technologie qui réalise la plus forte croissance en Europe. Il présente des indicateurs très favorables tant du côté de l'emploi que de la balance commerciale. Les exportations de médicaments de l'Union Européenne ont devancé les importations de 33 800 millions d'euros en 2001, et les entreprises du médicament ont réalisé des bénéfices nets en Europe tout au long des 25 dernières années. De plus, elles ont investi 18 800 millions d'euros pour la recherche et le développement au sein de l'Union Européenne en 2001. Les entreprises du médicament regroupent les compétences d'environ 582 500 personnes, dont 91 500 chercheurs hautement qualifiés. Cette activité génère 1 million d'emplois dans des secteurs connexes. (FIGURE 1)

Ces chiffres traduisent la forte position des entreprises du médicament européennes, leur diversité et leur capacité créatrice. Cette solidité se maintient malgré un contexte de changements profonds découlant de toute une série de pressions politiques, sociales, économiques et scientifiques. Les entreprises du médicament relèveront ce défi en regardant le futur avec enthousiasme et elles renforceront plus encore leur réputation en matière d'innovation et de progrès au cours des prochaines années.

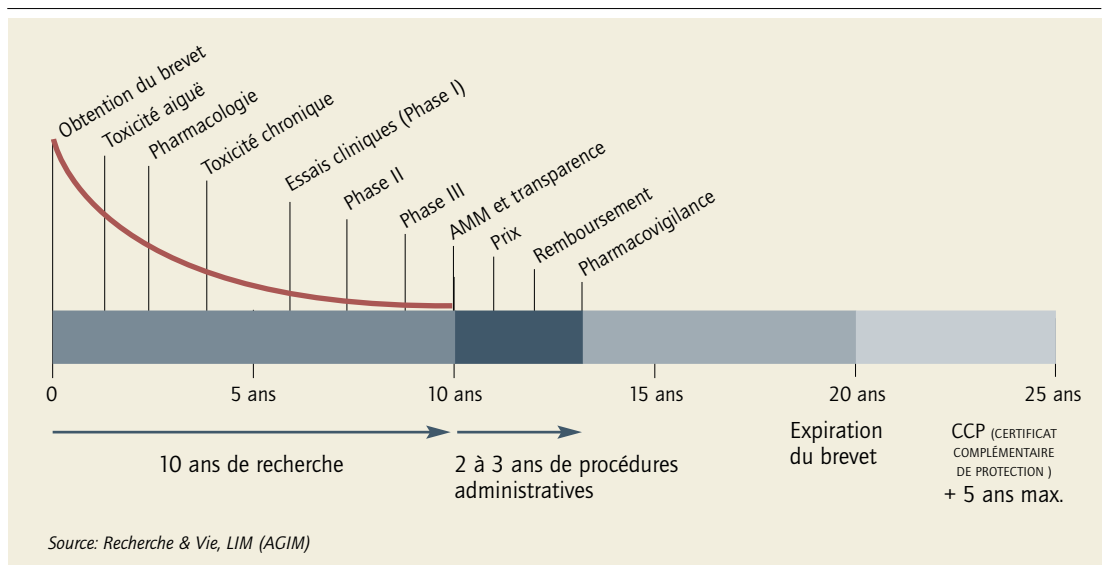


FIGURE 2: Parcours d'une nouvelle substance de sa découverte à sa mise à disposition pour les patients

Les différentes étapes du processus de recherche et de développement du médicament

Tout au long de cette brochure, on emploiera des termes tels que: recherche, développement et essais cliniques de Phase I, II ou III. Il est important d'en comprendre le sens. Le temps nécessaire au développement d'un médicament est étonnamment long: en moyenne 12 ans environ. Les principales étapes du développement d'un médicament classique (FIGURE 2) sont décrites ci-dessus. Les procédures concernant les produits biologiques (cytokines, facteurs de croissance, thérapie génique) diffèrent sur de nombreux points et sont soumises à des exigences et à des réglementations qui leur sont propres.

- **La Recherche.** Elle concerne les travaux 'pré-cliniques' des chimistes, des biologistes et des pharmacologues, qui découvrent et testent de nouvelles molécules actives. Par le passé, nombre de nouveaux médicaments ont été extraits de produits naturels, par exemple de végétaux, de champignons ou d'organismes marins. Lorsqu'une nouvelle activité biologique était découverte, la molécule responsable était extraite de sa source naturelle, identifiée et synthétisée (généralement par voie chimique). Les chimistes cherchaient ensuite à optimiser sa structure en effectuant de nombreuses petites modifications (appelées des analogues) pour tenter de maximiser les effets souhaités.
- Aujourd'hui, ces méthodes traditionnelles, lentes et laborieuses, ont été complétées par deux nouvelles techniques, *la chimie combinatoire* et *le criblage robotisé à haut débit* qui ont considérablement accéléré l'identification de nouveaux médicaments potentiels, permettant aux entreprises d'étudier des centaines de milliers de nouvelles molécules dans des délais relativement brefs. (Une nécessité, compte tenu des milliers de molécules candidates abandonnées pour la mise au point de chaque nouveau médicament). Une fois qu'un produit «chef de file» est identifié, la molécule optimisée entre en phase de développement.
- **Le Développement.** Avant de proposer aux malades un nouveau médicament potentiel, de nombreux travaux sont nécessaires afin de déterminer s'il est bien toléré, si sa stabilité est suffisante, et afin de mettre en évidence la façon dont il va être absorbé et éliminé par l'organisme. Il convient également de mettre au point une forme galénique adaptée à des besoins médicaux spécifiques, telle qu'une forme injectable, une gélule, un comprimé, un aérosol ou un suppositoire. Dans le même temps, un procédé de fabrication à grande échelle doit être conçu pour fabriquer le médicament en quantités suffisantes afin de réaliser des essais cliniques à grande échelle et pour une éventuelle utilisation finale par le grand public.
- Transformer une théorie scientifique en un nouveau médicament est un parcours d'environ 12 ans. Durant cette période, les chercheurs étudient des modélisations informatiques des nouvelles molécules, des milliers de variantes sont évaluées en éprouvette et un petit nombre d'entre elles sera finalement étudié chez l'animal. Puis, si les médecins et les scientifiques sont convaincus qu'ils peuvent s'y engager sans risque injustifié, le nouveau candidat médicament est testé chez l'homme. La recherche sur l'animal est essentielle pour aider les scientifiques à évaluer la sécurité et l'efficacité des nouveaux médicaments: elle fournit des indications permettant aux chercheurs de combler le fossé qui existe entre l'éprouvette et le patient. L'utilisation d'animaux dans le cadre de recherches est soumise à des contraintes réglementaires strictes.

Avant d'administrer à l'homme un nouveau médicament, une demande adéquate pour réaliser les essais cliniques doit être adressée aux autorités nationales des Etats membres européens. La demande est examinée par des experts scientifiques et médicaux indépendants, qui émettent un avis quant à la possibilité de démarrer des essais ou à la nécessité de fournir des informations complémentaires. Si la demande est acceptée, le nouveau médicament est soumis à un long et complexe processus d'essais cliniques, dont toutes les phases sont surveillées, avant que l'entreprise ne puisse demander une autorisation pour généraliser son utilisation. Par convention, ces essais sont subdivisés en trois phases, bien que les entreprises puissent parfois combiner deux d'entre elles (1 + 2 ou 2 + 3).



Essais de Phase I. C'est la première fois que la nouvelle substance sera administrée à des êtres humains, habituellement dans le cadre d'études sur des volontaires sains et informés, conduites sous la supervision étroite d'un médecin qualifié. Les doses initiales sont les doses les plus faibles possibles compatibles avec l'obtention des informations requises, mais peuvent être progressivement augmentées jusqu'à la dose thérapeutique supposée. Le but de ces essais est de déterminer si le nouveau médicament est bien toléré et se comporte conformément à ce que l'on pouvait prévoir, à partir de toutes les recherches expérimentales précédentes. Si le composé testé est potentiellement toxique pour des volontaires sains, comme dans le cas des traitements anticancéreux, il est envisageable que les patients atteints de cette maladie prennent part à ces essais.

Essais de Phase II. C'est la première fois que le produit est administré à des fins thérapeutiques. Différentes doses sont administrées pour vérifier si le produit est aussi bien toléré que chez les volontaires sains, pour contrôler ses effets sur la maladie ou ses symptômes et pour établir la dose appropriée pour les essais à grande échelle (Phase III). Le nombre de patients prenant part aux essais de Phase II est généralement limité.

Essais de Phase III. Ils ne suivront que si les résultats des essais de Phase II sont encourageants. Le nouveau médicament est comparé à un «pseudo-médicament», appelé «placebo», ou à un autre médicament, déjà utilisé dans la maladie qui a fait l'objet des recherches, et qui sert de «produit de référence». Les patients sont répartis, au hasard, dans chacun des deux groupes et, pendant l'essai, ni le médecin, ni le patient ne savent quel médicament est administré. (Un tel essai est appelé: *essai en double aveugle, randomisé, contrôlé*. Il est considéré comme le type d'essai le plus à même de donner un résultat clair et non biaisé). Le résultat est considéré comme positif si l'on constate une amélioration chez les patients qui ont reçu le «vrai» médicament, par rapport à ceux qui ont reçu le placebo. Habituellement, les essais de Phase III portent sur un plus grand nombre de malades (des centaines, voire des milliers), de sorte que les résultats puissent être analysés statistiquement. Si, à ce stade, le médicament s'avère efficace et bien toléré, alors la voie est ouverte pour une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) qui inclut tous les aspects des données produites sur le nouveau médicament et représente une documentation volumineuse.

Parmi 10 à 15 molécules engagées dans des études de Phase I, une seule en moyenne parviendra jusqu'à l'autorisation. En outre, la durée des essais décrits ci-dessus est très variable. Ainsi, dans le cas d'un nouveau médicament antibiotique pour le traitement d'infections urinaires, un résultat positif est évident pour chaque patient en quelques jours puisque l'infection est éliminée. Par contre, dans le cas de maladies chroniques telles que la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques, le sida, l'arthrite ou certaines formes de cancers, l'essai peut durer un an ou plus pour chaque patient, et impliquer un suivi durable afin de vérifier que les bénéfices cliniques persistent dans le temps.

Malgré ces difficultés, le nombre de nouveaux médicaments mis à la disposition du public européen est resté pratiquement constant au cours des dix dernières années avec environ 35 médicaments chaque année, même si ce chiffre a légèrement baissé récemment. La durée moyenne entre leur découverte et leur commercialisation se situe entre 10 et 12 ans.

La recherche des médicaments en pleine évolution

En dépit de niveaux d'investissements élevés et de la mise à disposition régulière de nouvelles molécules, l'industrie européenne du médicament s'est radicalement transformée au cours des 10 dernières années. Quelques faits marquants:

- La pression croissante des coûts à l'origine de fusions et de rachats;

- Le renforcement important de la collaboration inter-entreprise pour le développement et la commercialisation;
- L'impact incommensurable de l'informatisation sur toutes les activités de l'industrie;
- Une révolution technologique pour la découverte et le criblage ('screening') de nouvelles molécules;
- Une focalisation spectaculaire sur la génomique, accélérée par le Projet Génome Humain.

Traditionnellement, les entreprises du médicament travaillaient sur du long terme, compte-tenu de la durée des processus nécessaires pour commercialiser un nouveau médicament. Dans les 20 dernières années, il leur a fallu s'adapter au rythme rapide et accéléré des changements environnementaux et technologiques qui ont profondément modifié leur façon d'aborder la recherche «en amont».

Fusions et rachats. Pendant longtemps, l'industrie du médicament est restée un secteur particulièrement morcelé: aucune entreprise ne représentait plus de 2 ou 3% du marché global, on y comptait un grand nombre de petites et moyennes structures d'importance essentiellement nationale ou régionale. Cette situation s'est transformée de façon spectaculaire, surtout au cours de la dernière décennie, traversée par un nombre croissant de fusions et d'acquisitions.

Ces mouvements de fusions/acquisitions ont été entrepris pour de multiples raisons, mais, en règle générale, ils ont conduit à une rationalisation et à un recentrage de la recherche. L'objectif, pour le groupe ainsi constitué, est de se développer sur un portefeuille d'activités stratégiques et de devenir un acteur majeur dans ces domaines, tant au niveau de la recherche que sur le plan commercial. Outre le fait qu'elles orientent plus précisément leur recherche, les sociétés issues d'un regroupement ont les moyens de consacrer des ressources plus importantes qu'avant leur fusion, au développement de nouveaux médicaments dans des maladies sans traitement satisfaisant.

Collaborations. Même importants, les groupes issus des fusions ne peuvent être pointus dans tous les domaines, et l'un des traits marquants dans l'évolution des entreprises du médicament concerne le développement considérable des collaborations, que ce soit inter-groupes ou entre ces groupes et des entreprises spécialisées dans les biotechnologies ou la génomique.

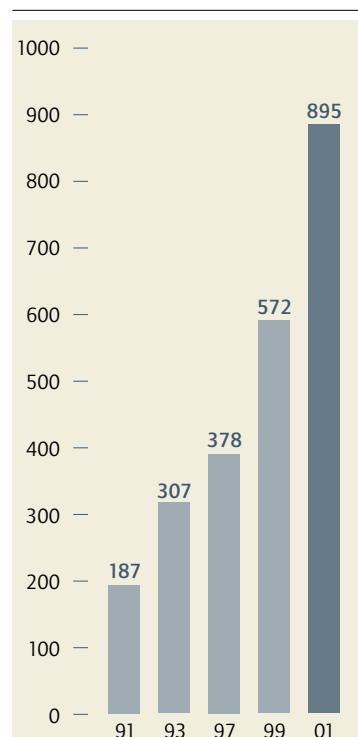
Ces collaborations sont devenues la norme pour les grandes entreprises qui cherchent à s'assurer un flux constant de nouveaux médicaments à haut potentiel. La coopération peut être centrée sur une substance active spécifique ou fournir l'accès à de nouvelles technologies de recherche et de développement. Par exemple, on estime que près de 30% des molécules actuellement en développement clinique sont issues d'entreprises de biotechnologies.

Rationalisation de la recherche. Les pressions concurrentielles et financières croissantes qui s'exercent sur les entreprises du médicament les ont contraintes à travailler à l'amélioration de l'efficacité de leur recherche et développement.

Ceci s'est manifesté, notamment, par un resserrement de la 'gestion de portefeuille', afin d'éliminer les candidats médicaments peu prometteurs ou non stratégiques avant d'avoir sur-investi pour leur développement. Ce souci de gestion de la recherche a aussi conduit à l'émergence de l'externalisation pour des activités qui peuvent être réalisées plus efficacement ou plus rapidement par des entreprises extérieures.

Les accords de licence et de collaboration, tels qu'évoqués précédemment, constituent pour les entreprises d'autres moyens qui leur permettent d'optimiser leur portefeuille de médicaments en développement.

L'externalisation a été peu utilisée pour la recherche «en amont», en partie pour sauvegarder les droits de propriété intellectuelle; par contre, elle est plus fréquemment mise en œuvre dans le cadre de la recherche pré-clinique, en particulier pour les étu-



Note: les chiffres sont exprimés en millions d'€ selon les taux de change de la brochure. Chiffres d'origine en millions de \$: 231 (1991), 359 (1993), 429 (1997), 610 (1999), 802 (2001).

Sources: Di Masi J. et al., Tufts University, 1991; Office of Technology Assessments (OTA), 1993; Myers and Howe, 1997; Office of Health Economics & Lehman Brothers, U.K., 1999; Di Masi J., Tufts University – Center for the Study of Drug Development, 2001.

FIGURE 3: Coût total estimé pour parvenir à la commercialisation d'un nouveau composé chimique ou biologique (millions d'€)

des toxicologiques, et pour les essais cliniques. De petites sociétés de services appelées sociétés de recherche sous contrat (ou CRO) se sont considérablement développées et constituent désormais un secteur d'activité à part entière.

Biotechnologies. Le terme désignait initialement la fabrication de médicaments d'origine biologique afin de les distinguer des médicaments d'origine chimique. Les «biotechnologies» recouvrent dans leur acception actuelle, un très large éventail de techniques de biologie qui sont utilisées non seulement

comme source de médicament, mais qui interviennent aussi dans la recherche et la fabrication. Alors que les anticorps monoclonaux ont été découverts au début des années 1970, ils n'ont été utilisés dans un but thérapeutique que relativement récemment, de même que les médicaments 'recombinants' tels que des hormones, des cytokines, des facteurs de croissance etc.

Le génie génétique est un autre aspect des biotechnologies, dont l'impact sur la recherche et le développement de nouveaux médicaments est conséquent. La reproduction de cellules spécifiques est désormais une pratique courante pour la recherche de médicaments. Son objectif est de sélectionner des cibles potentielles pour de nouveaux traitements. L'utilisation directe de gènes humains dans un but thérapeutique est en cours de développement pour plusieurs pathologies.

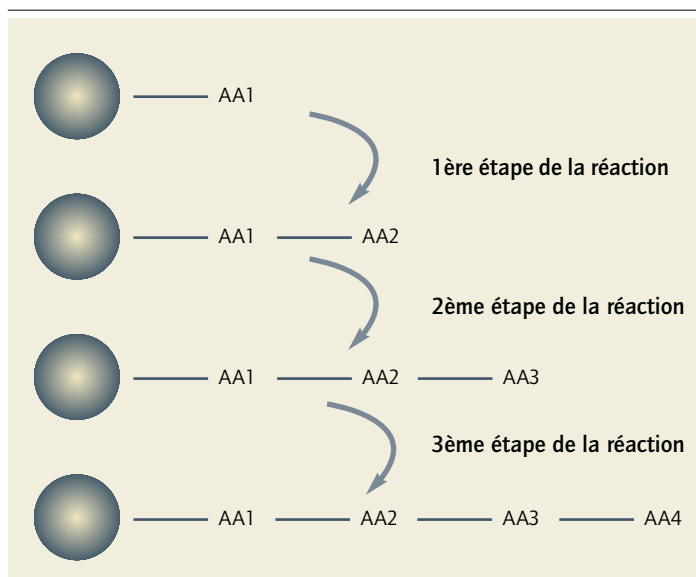


FIGURE 4: Le principe de la synthèse en phase solide, illustré par la combinaison des 23 acides aminés naturels (AA). En démarrant avec tous les 23 «AA1» monomères et en les faisant réagir, en parallèle, à chaque étape, avec tous les AA, on obtient une «bibliothèque» qui contient $23 \times 23 \times 23 \times 23 = 279.841$ combinaisons possibles. Les techniques combinatoires permettent aux chimistes autres que séquentielles de coupler des AA et peuvent générer un grand nombre de composés différents pour le criblage.

Informatisation. On ne peut cacher l'impact majeur de la généralisation de l'informatisation sur le processus de recherche et de développement de médicaments. La recherche est un processus fortement consommateur de données. Aussi, maîtriser les compétences informatiques pour traiter, analyser, mettre en réseau et intégrer les données n'a jamais été plus crucial. Au stade de la recherche «en amont», les techniques ultra-rapides, comme le criblage robotisé à haut débit, produisent d'énormes volumes d'information qui requièrent des systèmes d'exploitation de données et des méthodes de visualisation sophistiquées afin d'identifier les composés prometteurs. Combiner ces techniques avec des outils informatisés de modélisation et avec d'autres approches de calcul, contribue également à l'amélioration de l'efficacité du processus de criblage.

Au stade du développement clinique, l'informatisation peut considérablement faciliter le déroulement des essais à la fois pour le recueil des données et pour l'analyse statistique des résultats. Ceci est particulièrement sensible quand l'étude intègre un grand nombre de patients et quand de nombreux paramètres cliniques et de laboratoire doivent être mesurés. Enfin, des processus entièrement informatisés sont désormais autorisés pour la soumission des demandes d'autorisation auprès des autorités réglementaires. Ces méthodes permettent de réduire les lourdes tâches occasionnées par les anciennes procédures «papier» et facilitent, pour les experts des autorités réglementaires, l'accès aux données individuelles des patients ou à d'autres données, améliorant ainsi la qualité de l'examen réglementaire.

Chimie combinatoire et criblage robotisé à haut débit. La production à grande échelle de nouvelles molécules «chef de file» grâce à la chimie combinatoire et au criblage à haut débit est un aspect de la recherche en médicaments qui n'existerait pas sans l'informatique. Toutes les grandes entreprises du médicament ont considérablement investi en temps et en argent pour développer ces deux techniques au cours de la dernière décennie, dans la perspective d'augmenter le nombre de produits susceptibles d'entrer en développement. Une enquête pilote, réalisée en 1999, par le 'Centre for Medicines Research International' auprès des 17 premières entreprises du sec-

teur a montré que les investissements pour ces technologies représentaient plus de la moitié des dépenses que les entreprises ont consacrées aux nouvelles technologies de recherche «en amont».

La chimie combinatoire est une méthode, utilisant des machines dédiées, qui permet de synthétiser en parallèle des groupes de composés (appelés «bibliothèques»), plutôt qu'une substance après l'autre comme dans le processus de chimie traditionnelle. La synthèse est souvent réalisée par des techniques en phase solide, initialement mises au point pour la production de polypeptides, et qui génère rapidement un grand nombre de nouveaux composés (FIGURE 4). Les dimensions habituelles des bibliothèques varient de 10 000 à 500 000 composés. Elles sont testées par les méthodes de criblage à haut débit afin d'identifier les composés qui montrent une activité intéressante et peuvent devenir des candidats médicaments.

Les techniques de criblage robotisé à haut débit (high-throughout screening ou HTS) sont désormais capables de tester jusqu'à 100 000 composés par jour, grâce à l'automatisation et à la miniaturisation. Elles permettent d'analyser rapidement les gigantesques bibliothèques de molécules générées par la chimie combinatoire. Ces techniques de criblage produisent d'énormes quantités de données, qui ne peuvent être traitées qu'en utilisant un stockage de données sophistiqué et des techniques d'analyse informatisées.

Alors que la chimie combinatoire et le criblage robotisé à haut débit sont des innovations encore relativement récentes, les premiers candidats médicaments issus de ces programmes sont déjà sur la voie des essais cliniques. Les prochaines années montreront clairement si cette approche massive de la recherche pharmaceutique augmente réellement le nombre de nouveaux médicaments viables pour un coût abordable par rapport à des techniques plus traditionnelles.

Génomique, post-génomique et protéomique. La trame de séquençage de la totalité du génome humain représente peut-être la réalisation scientifique la plus importante des cinquante dernières années. On commence à peine à réaliser l'impact que la connaissance de ce séquençage aura sur la recherche de médicaments, mais, à n'en pas douter, cet impact sera profond. Par exemple, tous les médicaments disponibles actuellement ne ciblent qu'environ 500 produits géniques, mais le séquençage du génome fournit des informations sur quelques 60 000 à 80 000 cibles potentielles, élargissant considérablement le champ de la recherche pharmaceutique.

Le génome, ou bibliothèque génique, des gènes d'un individu, réparti sur les 23 paires de chromosomes du noyau de chaque cellule humaine, constitue le mode d'emploi à partir duquel un individu est créé. Il détermine non seulement la nature des cellules produites, mais aussi la façon dont elles sont organisées au sein des structures corporelles telles que les membres et les organes. Dans une cellule en croissance, chaque caractère individuel (gène) de la bibliothèque du noyau cellulaire est transcrit, quand il le faut, sur un document de travail appelé ARN messager, qui sert de modèle pour fabriquer la protéine requise. Ce sont ces protéines qui exécutent les fonctions de la cellule, en activant les récepteurs cellulaires de surface (qui permettent à la cellule de répondre à l'environnement extérieur), les enzymes (qui synthétisent d'autres composés cellulaires tels que les glucides et les lipides) et les autres éléments structurels et fonctionnels.



On sait depuis quelque temps déjà que certaines maladies (par exemple la mucoviscidose, le déficit en alpha 1-antitrypsine, la chorée de Huntington et la myopathie de Duchenne) sont dues à une ou plusieurs mutations d'un seul gène. Dans les cas les plus extrêmes, une mutation affectant une seule lettre de base nucléotidique de l'ADN d'un gène peut suffire à engendrer une maladie (comme pour l'anémie drépanocytaire), mais, le plus souvent, plusieurs altérations sont impliquées (par exemple l'absence de trois lettres dans le cas de la mucoviscidose). Les thérapies géniques entretiennent l'espoir de pouvoir traiter, voire de guérir, certaines maladies impliquant un seul gène. Toutefois, ces maladies sont relativement rares. Les maladies pour lesquelles plusieurs gènes sont impliqués sont beaucoup plus fréquentes. Dans ce cas, la mutation d'un gène est susceptible de 'prédisposer' un individu pour une maladie donnée plutôt que de la provoquer directement. Certains types de cancers, l'ostéoporose, la polyarthrite rhumatoïde et la schizophrénie en sont des exemples.

Il est fréquent que des modifications d'une simple lettre des gènes (appelées *polymorphisme d'un nucléotide unique* ou PNU) surviennent chez différentes personnes. Alors qu'elles ne provoquent pas nécessairement directement une maladie donnée, elles peuvent contribuer à créer une susceptibilité à une maladie, en particulier en association avec des facteurs environnementaux, de même qu'elles peuvent modifier la réponse d'un individu (positivement ou négativement) à un médicament. En avril 1999, 11 entreprises majeures ont associé leurs forces à celles d'établissements et de fondations universitaires dans un programme destiné à cartographier ces polymorphismes (au nombre estimé de 300 000) sur le génome humain; les résultats relèvent du domaine public et sont utilisables, notamment, par les chercheurs dans le domaine médical. Ce regroupement a été dénommé le Consortium PNU. A ce jour, plus de 1,8 millions de polymorphismes ont été identifiés, soit beaucoup plus qu'envisagé.

L'une des plus grandes surprises du Projet Génome Humain a été la prise de conscience que le génome humain ne contient qu'environ 35 000 gènes distincts – nombre largement inférieur à ce qui était initialement pressenti. Par contre, on pense que le protéome humain – ensemble des protéines pouvant être fabriquées à partir de l'information génétique du génome – compte au moins 160 000 protéines. Dans la mesure où les protéines peuvent agir sur d'autres protéines et entraîner des modifications dites 'modifications post-traductionnelles', on suppose que le nombre effectif des différentes protéines exprimées s'élève environ à un million. Les protéines, plutôt que les gènes eux-mêmes, sont les cibles de tous les médicaments couramment utilisés, et, pour trouver de nouvelles cibles, il est nécessaire d'identifier une protéine impliquée dans le processus pathologique et de développer des candidats médicaments qui puissent interagir avec elle.

Toutefois, la séquence d'un gène donné établit simplement la séquence de la protéine qu'il code, sans fournir aucune information sur le rôle de cette protéine. C'est là que de nouvelles compétences (la protéomique) sont maintenant nécessaires pour produire des informations permettant de comprendre comment une protéine comportant une séquence donnée pourra inter-agir avec d'autres protéines et avec des candidats médicaments constitués de petites molécules. Une partie de ces études, la bioinformatique, implique l'utilisation d'ordinateurs pour établir la structure tridimensionnelle de la protéine à partir de sa séquence, alors que d'autres travaux se concentrent sur les interactions entre protéines. Par exemple, un groupe de chercheurs a récemment publié une carte des interactions protéiques de la bactérie *Helicobacter pylori*, responsable d'ulcères gastriques chez l'homme, qui révèle l'existence de plus de 1200 interactions de ce type. Quand on sait que tous les médicaments antibactériens actuels ne ciblent qu'environ 15 gènes bactériens différents, il paraît évident que les nouvelles informations qui seront issues de la génomique et de la protéomique humaines ouvrent la perspective de créer beaucoup plus de molécules candidates au développement de médicaments.

Un avenir riche en perspectives ...

Au travers des nouveaux développements évoqués précédemment, les entreprises du médicament sont clairement face à un avenir riche en perspectives nouvelles. Au cours des dernières décennies, la recherche en médicament a développé de nouveaux et puissants outils. Cette brochure dresse une image instantanée de la situation actuelle et des possibilités qui s'ouvrent pour les toutes prochaines années, mais il est clair que la révolution génétique ainsi que d'autres facteurs modifient le paysage à un rythme accéléré. Pour tous ceux qui envisagent aujourd'hui de rejoindre les entreprises du médicament, il est certain que l'avenir sera passionnant et promet des progrès thérapeutiques majeurs. Un objectif spécifique des entreprises du médicament, qui sont au cœur de la chaîne des soins, est de favoriser une approche partenariale, englobant les politiques, les professionnels de santé, les organisations caritatives, les malades et leurs associations ainsi que l'ensemble de la communauté biomédicale. En optant pour une approche de coopération sur les problèmes de santé, la société sera mieux à même de procéder aux choix complexes qui se dessinent en ce début de 21^{ème} siècle.