

Mardi 22 mars 2005

Le Médicament : stratégies scientifiques et innovation

Par Monsieur Jean-Claude STOCLET, Professeur Honoraire

*Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie, Université Louis Pasteur,
Strasbourg.*

Le Médicament, légalement défini comme «toute substance ou préparation *présentée comme* possédant des vertus préventives ou curatives à l'égard des maladies», ainsi que «tout produit pouvant être administré en vue d'un diagnostic médical ou de modifier les fonctions organiques», est aujourd'hui au cœur des progrès de la Médecine et de la Biologie. Il a largement participé à l'augmentation de l'espérance de vie et fait l'objet d'enjeux sociaux et économiques majeurs.

Les substances naturelles, issues du règne végétal ou animal, dont l'isolement a débuté au 19^{ème} siècle et s'est poursuivi tout au long du 20^{ème}, représentent encore un énorme réservoir de composés actifs. Toutefois de nombreuses classes importantes de médicaments utilisés aujourd'hui sont des substances de synthèse conçues dans les années 1930-70 suivant le «modèle de la clef et de la serrure», c'est-à-dire inspirées par l'hypothèse, émise par Ehrlich au début du 20^{ème} siècle, que les substances actives doivent avoir une structure précise permettant leur reconnaissance par la matière vivante et leur interaction avec leur cible appelée récepteur. Cependant, la découverte des vertus thérapeutiques effectives de ces substances s'est dans de nombreux cas faite à partir d'observations fortuites au cours des essais cliniques.

Il a fallu attendre les années 1970-80 pour que ces récepteurs soient identifiés (par leur propriété d'interagir avec les substances actives) et que leur fonctionnement soit étudié au niveau moléculaire. Toutefois les efforts entrepris pour susciter une approche plus rationnelle, fondée sur la connaissance des mécanismes d'action se sont à l'époque révélés relativement peu fructueux pour la découverte de nouvelles classes thérapeutiques.

Peu à peu, à partir des années 1970 mais surtout dans les 15 dernières années, les exigences de rigueur et de sécurité sont devenues beaucoup plus contraignantes, aux niveaux pré clinique et clinique. Les essais cliniques «contrôlés», portant le plus souvent sur de très grands nombres de patients (pour des raisons statistiques) doivent démontrer l'intérêt thérapeutique de tout nouveau médicament par comparaison avec les traitements existants. Ils durent plusieurs années et absorbent la plus grande part des ressources humaines et financières de l'industrie pharmaceutique consacrées à la recherche et au développement, à telle enseigne que la stratégie a été réorganisée autour d'eux. Leur coût est considérablement augmenté par les nombreux échecs enregistrés à ce niveau du fait d'effets imprévus. Les avancées récentes de la génétique ont profondément modifié la recherche pharmaceutique. Il existe probablement un très grand nombre de cibles potentielles de médicaments encore inexplorées, codées par des gènes dont le rôle est inconnu. A partir de très nombreuses données sur la structure des protéines, la bioinformatique permet même de prévoir la structure de cibles potentielles et de

dessiner «*in silico*» des substances susceptibles d'interagir avec elles. Par ailleurs il est devenu possible de repérer rapidement, à l'aide de systèmes robotisés, les composés potentiellement actifs parmi de très nombreuses substances d'origine naturelle ou obtenus par synthèse combinatoire.

Particulièrement prometteuse est la possibilité récemment offerte d'associer des variations de certains gènes (ou polymorphisme) à une pathologie ou à un phénotype. On assiste ainsi à l'émergence de la pharmacogénomique, qui a pour objet d'établir sur une base individuelle le lien entre le génotype et la réponse aux médicaments. Cette nouvelle approche peut non seulement permettre de choisir le traitement approprié à chaque patient et sa posologie, mais encore de prévoir certaines interactions médicamenteuses au cours du développement pré clinique et d'améliorer la qualité des essais cliniques.

Aujourd'hui, la recherche et le développement de nouveaux médicaments reposent sur un processus complexe, long (10 ans ou plus), coûteux et aléatoire, qui n'évite pas tout risque d'effet néfaste après commercialisation. Une fois une molécule active trouvée, il reste à en faire un médicament qui atteint sa cible dans l'organisme, agit pendant un temps convenable, présente peu d'effets indésirables et est facile à administrer (c'est l'objet du développement). Force est de constater la diminution progressive du nombre de molécules nouvelles mises sur le marché chaque année (d'une centaine dans les années 60 à 54 en 2001 et 31 en 2003 dans l'Union Européenne). Cet essoufflement de l'innovation affecte particulièrement la France, dont la contribution autrefois importante (3^{ème} rang mondial) est devenue modeste. Les médicaments commercialisés aujourd'hui sont, pour les plus récents d'entre eux, issus de recherches réalisées il y a 10 ans ou plus. Les brevets protégeant leur exploitation sont ou vont prochainement devenir caducs, d'où la possibilité de commercialiser des génériques et le débat actuel sur l'avenir de l'industrie pharmaceutique. Ceci conduit à s'interroger sur les méthodes et concepts sur lesquels une démarche plus innovante pourrait être mise en œuvre dans l'avenir. Il faut espérer que l'émergence des nouvelles approches découlant des progrès de la Biologie permettra de diminuer les échecs en adoptant une démarche plus rationnelle, mais il est prématuré d'évaluer la fertilité de ces approches.