

Recherche

# De $10^{40}$ à 10 molécules

Un véritable parcours d'obstacles : c'est ainsi qu'on pourrait qualifier la conception de nouveaux médicaments. Au point que le nombre de ceux qui ont été finalement commercialisés n'a pu que diminuer ces dernières années.

Le changement, urgent, de cet état de fait passe par une rationalisation en profondeur de chaque étape du processus.

par **Frédéric Revah\***

La recherche pharmaceutique est depuis un siècle l'un des fondements des progrès de la médecine, constituant ainsi un facteur clé de l'amélioration des conditions de vie et de l'augmentation de l'espérance de vie. La découverte de médicaments est aujourd'hui un processus complexe, long, coûteux et risqué. Complexe car si la recherche pharmaceutique tire ses sources originales de la chimie, les apports plus récents de la biologie, de la génétique, de la robotique et des sciences de l'information en ont largement modifié la substance. Long et coûteux, puisque la recherche et le développement d'un médicament peut prendre jusqu'à douze ans et représente une dépense de plus de six cent cinquante millions d'euros. Risqué, car sur dix molécules qui rentrent en phase d'expérimentation clinique, seule une parviendra avec succès jusqu'au marché, les autres échouant à montrer des propriétés compatibles avec une utilisation clinique ; et pour amener un candidat en expérimentation clinique, les chercheurs auront dû synthétiser et évaluer des dizaines de milliers voire des centaines de milliers de molécules au cours de la phase appelée recherche pré-clinique. Ainsi, mettre à la disposition des patients de nouvelles entités thérapeutiques devient de plus en plus difficile. Les autorités d'enregistrement nord-américaines (Food and Drug Administration, FDA) ont autorisé en 1996 la mise sur le marché de 53 nouvelles entités thérapeutiques, mais n'en n'autorisaient plus que 27 en 2000, et pas plus de neuf au cours du premier semestre 2001 ! Et cela en dépit de l'augmentation significative des budget de R&D, qui pour les compagnies nord-américaines a triplé depuis 1990 pour atteindre 26,4 milliards de dollars en 1999. L'un des enjeux majeurs de la recherche pharmaceutique aujourd'hui est bien de diminuer le taux d'échec accompagnant cha-

que projet. Une telle diminution devrait à terme permettre de diminuer les coûts de R&D et d'augmenter le flux de nouveaux médicaments en direction des patients, dans des domaines aussi critiques que les maladies cardiovasculaires, les cancers ou les pathologies du système nerveux. Quels sont les paramètres qui permettent de modifier ce taux d'échec ?

Dans une première approche il est important de comprendre les raisons qui conduisent à l'abandon d'un candidat médicament en cours de développement. Ces raisons sont de plusieurs ordres. Dans près de 30% des cas les produits sont abandonnés car il démontrent une absence d'efficacité thérapeutique. Dans ce cas il est probable que les hypothèses physiopathologiques retenues pour la mise au point expérimentale du produit étaient erronées, le modèle biologique retenu (test *in vitro*, modèle animal) ne reflétant pas correctement la pathologie humaine. Dans un certain nombre de pathologies cette question de la compréhension des mécanismes responsables de la maladie et du modèle *in vitro* et *in vivo* est particulièrement aigüe. Ainsi par exemple on comprend mal les causes de la schizophrénie chez l'homme, quant à mettre au point un modèle de rat schizophrène pour des premiers tests, la tâche est évidemment délicate... Une telle remarque est vraie pour un large spectre de maladies, telles entre autres que cancer, diabète, maladie d'Alzheimer, de Parkinson, maladies psychiatriques.

## Un vaste programme

Dans 40% des cas les produits seront abandonnés en raison de problèmes de biodisponibilité et de pharmacocinétique : le produit une fois



Cet article est paru dans *Science & Vie* (Hors-série N° 218 - mars 2002)

\* Frédéric Revah est Directeur scientifique de Cerep

administré ne pénétrera pas les protections naturelles que sont la barrière gastro-intestinale, ou la barrière hémato-méningée, ou encore se dégradera trop rapidement. Il n'aura en conséquence aucune chance d'exercer une quelconque activité thérapeutique. Dans 20% des cas le produit sera toxique ou présentera des effets secondaires le rendant incompatible avec son utilisation. Ainsi le "chercheur de médicament" doit se battre sur plusieurs fronts pour faire face aux défis qui lui sont posés. Il doit mieux comprendre les mécanismes à l'œuvre dans les pathologies qui l'intéressent de manière à mieux définir les cibles qu'il veut atteindre. Quels sont précisément les récepteurs ou enzymes impliqués et dont il faudrait modifier l'activité, quelles sont les cascades métaboliques en jeu au sein des cellules et qu'il faudrait moduler ? Une fois la cible identifiée un autre travail fastidieux commence : il faut identifier une petite molécule organique<sup>1</sup> capable d'interférer avec cette cible avec une forte affinité (de manière à assurer l'efficacité), qui soit spécifique de cette cible (de manière à éviter les effets secondaires et toxiques), qui pénètre bien les barrières naturelles et soit assez stable pour atteindre l'organe cible (pour répondre aux contraintes de biodisponibilité et de pharmacocinétique). Comment faire pour optimiser chacune de ces étapes et minimiser les risques d'erreurs et d'errements qui peuvent conduire les projets de recherche à une impasse après des années de travail, d'efforts, d'espoirs (et d'euros investis) ?

### Identifier la bonne cible

**La première étape consiste à comprendre les mécanismes élémentaires de la maladie à laquelle on s'intéresse. Il s'agit de bien définir la "cible" pharmacologique à laquelle on veut s'attaquer et dont on veut moduler l'activité.**

Les avancées de la pharmacologie et de la physiologie permettent aujourd'hui de tenter de déséquer les processus physiopathologiques au niveau le plus élémentaire qui soit, le niveau moléculaire. La cible sera classiquement un récepteur ou une enzyme, dont on voudra augmenter ou inhiber l'activité. A titre d'exemple dans le domaine du cancer, on cherchera à moduler l'activité d'enzymes impliquées dans les phénomènes de division cellulaire. Autre exemple, dans la maladie de Parkinson, connaissant l'importance des déficits en dopamine dans cette pathologie on cherchera à compenser ces pertes par l'apport exogène de dopamine, ou encore en stimulant certains des récepteurs de la dopamine avec

des activateurs conçus en laboratoire (on parle d'agonistes qui miment l'effet du neurotransmetteur naturel, par opposition aux antagonistes qui bloquent cet effet). Les progrès accomplis au cours des dernières décennies par la pharmacologie moléculaire ont été particulièrement spectaculaires. Aujourd'hui ils permettent d'aborder la recherche de médicament de la façon la plus rationnelle et la plus ciblée possible en offrant la possibilité d'intervenir sur des processus bien identifiés et dont les liens de causalité avec la maladie sont établis. De plus elle permet de focaliser les projets de recherche pharmaceutique sur des cibles isolées *in vitro*, et donc de limiter le recours à l'expérimentation animale. Des dizaines de milliers de molécules seront d'abord testées *in vitro* sur la cible avant que seuls les plus prometteurs d'entre eux ne soient testés chez l'animal.

On estime que les médicaments aujourd'hui sur le marché sont tous dirigés contre une ou plusieurs cibles d'un ensemble de 500. Ce chiffre est faible par rapport à l'estimation de 5000 à 10 000 protéines environ susceptibles de participer aux processus pathologiques. L'enjeu aujourd'hui est d'identifier de manière précise les gènes et les protéines impliqués dans les pathologies étudiées, et parmi eux ceux qui sont le plus susceptibles de devenir des cibles pharmacologiques d'intérêt. Certaines cibles sont plus adaptées à une intervention pharmacologique que d'autres. Par exemple un récepteur, ancré dans la membrane cellulaire, est exposé au milieu externe de la cellule et est donc plus facilement accessible à un médicament qu'un facteur de transcription qui niché au sein de noyau de la cellule sera plus difficile à atteindre.

La sélection des cibles faisant l'objet des projets de recherches pharmaceutiques a longtemps été un processus largement empirique. A partir des efforts de séquençage du génome humain, des approches telles que celles de la "génomique", de la "génomique fonctionnelle et structurale" ou encore de la "protéomique" se proposent aujourd'hui de rationaliser et de systématiser ce processus. Les succès de ces technologies restent encore limités, mais leurs promesses sont importantes.

### Le premier pas vers le candidat-médicament

**La cible étant identifiée, le processus de découverte de candidat médicament peut commencer.**

La découverte d'agents pharmacologiques capables de moduler ou de réguler l'activité d'une

cible nouvelle (tels qu'agonistes, antagonistes, inhibiteurs, activateurs, regroupés sous le terme générique de "ligands") s'appuie dans un premier temps sur une approche statistique. La probabilité de découvrir un ligand pour une cible donnée est donc directement proportionnelle d'une part au nombre de produits que l'on testera sur cette cible, et d'autre part à la diversité de ces produits. S'appuyant sur cette vision purement statistique (dont nous verrons plus loin les limites) l'industrie pharmaceutique s'est massivement équipée en plate-formes robotisées à "haut débit" : robot de criblage à haut débit permettant de mesurer chaque jour l'interaction avec la cible étudiée de milliers, voire de dizaines de milliers de produits par jour (jusqu'à cent mille, on parle alors de "ultra-haut débit"), alors qu'un pharmacologue ne pourrait en tester manuellement qu'une dizaine par jour ; robots de synthèse automatique (synthèse parallèle et chimie combinatoire) permettant la synthèse de dizaines de milliers de composés par jours, alors qu'il faut au chimiste traditionnel plusieurs jours pour en synthétiser une seule.

Ces avancées ont requis des développements technologiques importants. Dans le domaine du criblage par exemple, ces efforts ont porté sur la miniaturisation et l'automatisation des tests biologiques ainsi que la mise en place des systèmes de détection adéquats. Le test biologique utilisé doit être adapté à la nature de la cible considérée: test de liaison pour un récepteur, test enzymatique pour un enzyme, interaction protéine-ADN pour un facteur de transcription, interaction protéine-protéine pour un facteur de transduction intracellulaire. Des tests sur cellules entières ont également été développés, permettant d'évaluer l'effet de composés chimiques sur des systèmes intégrés. Chaque test biologique doit être miniaturisé avant d'être utilisable dans le cadre d'un criblage, le volume total de réaction pouvant être réduit jusqu'à quelques microlitres. Cette miniaturisation est indispensable pour obtenir les débits les plus élevés cités plus hauts. Elle impose des contraintes technologiques fortes liées en particulier au pipetage et à la distribution reproductible de volumes de l'ordre du nano-litre. La mise en évidence et la quantification de l'interaction d'un composé testé avec la cible étudiée s'appuiera sur la mise en œuvre de mesures physiques multiples: analyse d'un signal de radioactivité (utilisation de ligands de référence radio-marqués), analyse de diverses composantes d'un signal de fluorescence (intensité, polarisation, temps de corrélation, en temps résolu ou non),

de luminescence ou enfin colorimétrique.

Les plates-formes robotiques, si elles ont facilité les étapes initiales du processus de découverte de médicaments, n'ont en aucune manière résolu les problèmes de taux d'échec que nous évoquions plus haut, et ce pour plusieurs raisons. D'abord les "touches" issues du criblage (typiquement quelques dizaines à quelques centaines) ne constituent pas encore des candidats médicaments: leur efficacité est généralement trop faible. Ils devront être améliorés (on dit encore "optimisés") en fonction de plusieurs contraintes. Ces contraintes sont d'une part d'ordre "pharmacologique": puissance d'action sur la cible, et spécificité de cible (absence d'interaction avec d'autres cibles). Les produits optimisés devront également obéir à des critères d'ordre "pharmaceutique" qui sont fondamentaux pour qu'ils puissent devenir un médicament: toxicité, biodisponibilité, profil pharmacocinétique. Le processus d'optimisation est long (plusieurs années), et nombreuses sont les raisons possibles de son échec. Il y a donc loin du criblage à haut débit au médicament.

De plus, quel que soit le nombre de molécules que les plates-formes robotiques peuvent synthétiser et cribler (de l'ordre de la centaine de milliers par jour) ce nombre sera de toutes façons négligeable par rapport à celui de toutes les petites molécules organiques <sup>1</sup> potentiellement synthétisables, de l'ordre de  $10^{40}$ . Il est donc inconcevable de synthétiser et de cribler toutes ces molécules <sup>2</sup>. Se pose alors de manière centrale la question du choix des molécules que l'on veut réellement synthétiser et tester. De la pertinence de ce choix, qui s'appuie sur une approche "intelligente" plutôt qu'automatique, dépend en grande partie la réussite d'un programme de découverte de médicaments.

Ces considérations remettent en cause l'intérêt même du criblage de masse. A quoi sert de synthétiser et de tester des molécules à l'aide de robots complexes et coûteux si les produits testés ne constituent pas un ensemble représentatif au

<sup>1</sup> Par "petite" on entend généralement d'une masse moléculaire inférieure à 700 Da (g/mol). Cet impératif de taille est lié à plusieurs paramètres. D'une part les molécules trop importantes auront du mal à traverser la barrière gastro-intestinale ou hémato-méningée. D'autre part, la complexité requise pour leur synthèse rendront leur production à échelle industrielle difficile.

<sup>2</sup> Au rythme de 100 000 molécules criblées par jour il faudrait près de  $3 \times 10^{32}$  années pour cribler une telle collection. Et ce calcul ne prend pas en compte le temps de synthèse, ni le volume du congélateur nécessaire pour entreposer une telle collection ...

regard de toutes les molécules possibles, et si de surcroît les touches issues de ce criblage "à l'aveugle" ont toutes les chances de révéler des propriétés médiocres en terme de spécificité, de solubilité, de pharmacocinétique et de métabolisation ? N'est-il pas possible de s'affranchir de la vision purement aléatoire offerte par le haut débit ? Est-il au contraire possible d'orienter le choix des molécules à cribler de manière "intelligente" et rationnelle vers des ensembles plus petits (quelques centaines à quelques milliers de molécules, plutôt que des centaines de milliers voire des millions), mais plus susceptibles de contenir des composés pouvant après optimisation devenir des candidats médicaments pertinents. C'est tout l'objet de la chemo-informatique, que nous décrirons plus loin, qui aide le chercheur de médicament à s'orienter dans la galaxie des molécules potentielles vers celles qui sont le plus susceptibles de devenir des candidats médicaments, adaptés à la cible et à la pathologie étudiées.

**L'optimisation:  
De la touche au candidat clinique  
Un long travail d'optimisation des molécules qui se révèlent intéressantes lors du criblage initial fait intervenir un chimiste spécialisé. Il a bénéficié d'importants progrès technologiques.**

Les molécules identifiées lors de la phase de criblage initial (les touches) sont loin d'être encore des médicaments. Leur liaison à leur cible demeure trop faible, elles devront donc être optimisées. Grâce à des transformations subtiles et progressives de la structure de la touche le chimiste médicinal va permettre à celle-ci de se fixer de manière plus efficace à sa cible. Toutefois cette seule augmentation d'affinité ne suffira pas à faire de la touche un candidat médicament. Avant d'être évalué dans des modèles d'efficacité animale puis chez l'homme le produit devra satisfaire plusieurs autres contraintes :

- a) spécificité : de manière à éviter des effets secondaires indésirables le candidat médicament devra se fixer spécifiquement à sa cible.
- b) biodisponibilité adaptée : il est critique que la molécule une fois administrée parvienne à l'organe cible. Pour cela il est important qu'après administration orale (voie d'administration privilégiée pour la grande majorité des indications thérapeutiques) la molécule passe de manière satisfaisante la barrière gastro-intestinale pour pénétrer la circulation. Pour les molécules dont l'organe cible est le cerveau il

est important de s'assurer qu'elles pénètrent bien la barrière hémato-encéphalique.

c) propriétés pharmacocinétiques appropriées : tout composé chimique étranger au corps humain (xénobiotique) subira une fois administré des cycles de bio-transformation et de métabolisation ayant pour objectif son élimination. Cette métabolisation limitera la durée de vie du composé dans l'organisme, et sera donc limitante pour son efficacité, et déterminante pour la définition des doses à administrer et la fréquence des administrations. D'autre part il est important de noter que deux substances partageant des voies de métabolisation communes vont provoquer des phénomènes d'interaction potentiellement toxiques, puisque la première inhibera la métabolisation de l'autre.

d) absence de toxicité.

Pendant longtemps le chimiste a concentré ses efforts sur l'optimisation de la liaison de la molécule candidate à sa cible, vérifiant ensuite sa spécificité puis, dans des tests animaux, biodisponibilité, pharmacocinétique et toxicité. Toutefois cette approche séquentielle présente bien des limitations. En effet si le produit obtenu à l'issue de la phase d'optimisation de la liaison, qui peut durer plusieurs années, ne passait pas avec succès les phases suivantes, il y avait peu d'autres recours que de reprendre le projet à zéro. Peu à peu se substitue donc à une approche "séquentielle" celle de l'optimisation "parallèle". Ici le chimiste travaille en prenant en compte l'ensemble des paramètres qui font un candidat médicament potentiel, s'intéressant donc plutôt au "profil" de chacune des molécules qu'il synthétise, défini comme leur comportement biologique complexe, qu'à leur seule interaction avec une cible principale. Cette évolution vers l'analyse et l'optimisation des profils a nécessité d'importants développements technologiques. Il a fallu introduire les plates-formes permettant d'analyser l'interaction d'un grand nombre de composés avec plusieurs cibles simultanément (profil à haut débit par contraste avec le criblage à haut débit qui analyse l'interaction d'un grand nombre de composés avec une seule cible) Il a fallu également introduire à la place des tests *in vivo* un ensemble de tests *in vitro* permettant d'évaluer au moins de manière qualitative biodisponibilité, pharmacocinétique, et propriétés de toxicité. En effet, outre les problèmes éthiques qu'ils posent, les tests *in vivo* consomment de grandes quantités de substances chimiques, sont longs et laborieux à mettre en oeuvre, et ne sont pas adaptés au

grand nombre de molécules que le chimiste voudra évaluer. Ainsi, les propriétés de biodisponibilité d'absorption peuvent être reliées à l'analyse de propriétés physico-chimiques (solubilité, coefficient de partition) ainsi qu'à l'absorption de composés sur mono couche cellulaire *in vitro*. Les processus de métabolisation *in vivo* peuvent être au moins partiellement prédits par l'analyse *in vitro* de l'interaction des composés d'intérêt avec un ensemble d'enzymes impliquées dans la métabolisation (dont la famille des cytochromes P450) ou encore par l'analyse de l'interaction directe avec des extraits hépatiques. Pour évaluer le potentiel toxique des composés, ont été mis au point un ensemble de tests *in vitro* qui portent plus particulièrement sur les mécanismes spécifiques liés à la toxicité. Ces tests utilisent des cellules vivantes et les mécanismes étudiés sont l'inhibition des fonctions cellulaires fondamentales, la rupture de l'intégrité cellulaire et la mutagénicité.

L'utilisation des technologies de profilage constitue une aide précieuse au chimiste médicinal pendant l'étape d'optimisation. Elles lui permettent de distinguer le plus précocement possible les molécules susceptibles de devenir des candidats-médicaments d'intérêt et d'écarter plus tôt ceux condamnés à échouer. Il peut ainsi focaliser ses efforts de synthèses sur les pistes les plus prometteuses. Comme nous l'avons vu ce profil peut être obtenu par l'analyse *in vitro* de l'interaction entre les molécules d'intérêt et des cibles pharmacologiques définies. Aujourd'hui les spécialistes modélisation moléculaire et les chimio-informaticiens tentent de substituer à l'expérimentation pharmacologique la prédiction des propriétés biologiques par ordinateur, sur la base de l'analyse des structures chimiques des molécules d'intérêt.

### **Des candidats médicaments conçus *in silico* ...**

**Est-il possible de prédire les propriétés pharmacologiques d'un composé sans avoir à le synthétiser et à le tester en laboratoire, simplement par l'examen de sa structure chimique ? C'est l'objectif que se fixe la chemo-informatique, au carrefour de la chimie structurale, de la modélisation moléculaire, et de l'informatique.**

L'effort principal consiste à tenter de comprendre les éléments structuraux qui déterminent la liaison d'un agent pharmacologique à sa cible, ou plus largement qui déterminent le comportement biologique complexe d'un composé chimique dans

l'organisme (sa biodisponibilité, sa stabilité métabolique, sa toxicité).

En ce qui concerne la liaison d'un agent à une protéine-cible, récepteur ou enzyme, plusieurs cas de figure existent. Dans le plus favorable la structure tridimensionnelle de la protéine en question a pu être déterminée, soit par étude aux rayons X, soit par RMN. On dispose alors de la topologie complète de la cible et l'on peut de manière rationnelle tenter d'en concevoir des ligands, de la même manière que l'on concevrait une clé en disposant de l'empreinte de la serrure à ouvrir. Les logiciels de "docking" permettent ainsi d'évaluer l'énergie de liaison d'un ligand à une cible partant de la connaissance de la structure tridimensionnelle de la cible et de la structure du ligand<sup>3</sup>. Les candidats les plus adaptés seront alors synthétisés et testés "en réel". Cette stratégie a été utilisée avec succès pour concevoir des anti-HIV (anti-protéase) aujourd'hui sur le marché. Toutefois dans la grande majorité des cas la structure tridimensionnelle des protéines cibles n'est aujourd'hui pas disponible<sup>4</sup>. Si l'on dispose de la structure 3D d'un membre de la même famille structurale que la protéine d'intérêt on pourra alors raisonner par homologie. Si le raisonnement par homologie n'est pas possible on pourra s'intéresser à des ligands déjà existants de la cible, ligands issus par exemple d'un premier effort de criblage en laboratoire. On tentera de corrélérer les différences de structure existant entre ces différents ligands avec leur différence d'énergie de liaison pour leur cible déterminée expérimentalement. Cette étude de "relation structure activité", permettra la définition d'un "modèle pharmacophorique". On pourra alors, par ordinateur, rechercher si d'autres molécules correspondent à ce modèle pharmacophorique. Ainsi ce véritable criblage virtuel permettra d'évaluer les propriétés pharmacophoriques de plusieurs dizaines de millions de composés par jour, sans avoir à en synthétiser une seule<sup>5</sup>. Ne seront alors synthétisées que les molécules les plus prometteuses.

<sup>3</sup> En ce qui concerne le ligand, sa structure bi-dimensionnelle (son dessin) est suffisante. En effet, pour des molécules de petite taille, il est possible de modéliser avec suffisamment de précision leur structure 3D à partir de leur structure 2D. Ce n'est aujourd'hui pas possible pour les macromolécules que sont les protéines.

<sup>4</sup> Aujourd'hui l'on dispose d'environ 1500 structures 3D de protéines, pour un nombre de protéines humaines total estimé à 150 000. Les efforts de "génomique structurale" tentent de combler cet écart.

<sup>5</sup> A comparer au 100 000 molécules testées par jour dans les cribles réels de criblage à ultra haut débit.

Nous avons exposé jusqu'ici la stratégie de modélisation et de prédiction de l'interaction d'une molécule avec une seule cible pharmacologique. La prédiction de propriétés biologiques plus intégrées, telles que la biodisponibilité, la stabilité métabolique ou encore un profil d'activité complexe requiert une approche différente. Cette approche s'appuie sur la constitution de bases de données regroupant les propriétés chimiques, structurales, pharmacologiques et biologiques d'un ensemble de composés de référence judicieusement choisis<sup>6</sup>. L'analyse de cet ensemble de référence permet de construire des modèles de corrélation qui vont alors servir à prédire les propriétés biologiques de molécules quelconques n'appartenant pas à l'ensemble de référence à partir de la simple étude de sa structure chimique.

Ainsi la chemo-informatique met dès aujourd'hui au service des pharmacologues et des chimistes une série de modèles prédictifs qui vont lui permettre d'évaluer toute une série de propriétés des molécules qui les intéressent *avant* de les synthétiser. Elle les assiste pour construire des collections plus petites mais plus "intelligentes" dans les phases de criblage, et au cours des phases d'optimisation les aide à choisir les meilleures stratégies. Le développement de la chemo-informatique à travers l'amplification des efforts de biologie structurale, la mise en place de bases de données encore plus pertinentes et la construction de modèles prédictifs plus quantitatifs constitue sans aucun doute une des sources de progrès de la recherche pharmaceutique dans les années à venir.

<sup>6</sup> A titre d'exemple, la plate-forme *BioPrint*, constituée par la société Cerep, regroupe l'ensemble des médicaments disponibles sur le marché, leur profil (comportement *in vitro* dans une centaine de tests représentatifs de leurs effets secondaires, spécificité, toxicité, biodisponibilité), et leurs effets chez l'homme.

## Les risques des grands nombres

**L'avenir est aux entreprises qui sauront résister à la fascination technologique et renforcer les complémentarités entre des spécialistes de plus en plus nombreux.**

Les avancées intervenues depuis une décennie dans le domaine de la pharmacologie moléculaire, de la chimie, de la modélisation ont modifié de fond en comble les principes de la recherche pharmaceutique. Toutefois les chiffres suggèrent que les résultats en terme de nouveaux médicaments mis à la disposition des patients sont encore maigres. Certains diront que le nouveau paradigme est encore trop récent pour avoir produit tous ses effets. On constate en tous cas que souvent l'industrie s'est laissée fasciner par l'automatisation et la magie des grands nombres pensant y trouver la réponse à tous ses problèmes. Or, ces technologies automatisées, criblage à haut (voir ultra-haut) débit, chimie combinatoire, séquençage de masse ne recèlent en elles-mêmes aucune solution. Utilisées sans discernement elles ont parfois conduit à l'embolie des organisations de recherche par l'accumulation inutile de données de qualité médiocre et au total inexploitable. Pour que le nouveau paradigme de la recherche pharmaceutique tienne ses promesses en termes de découverte de molécules innovantes, il faut que ces technologies retrouvent leur statut d'outil et non pas de fin en soi. Les entreprises innovantes seront celles qui sauront stimuler le dialogue entre pharmacologues, chimistes et modélisateurs, entre connaissance de la physiopathologie et compréhension des interactions ligand/cible, ligand/organe, ligand/organisme. La recherche pharmaceutique est également devenue trop complexe pour être uniquement développée au sein des entreprises pharmaceutiques traditionnelles. Les sociétés de biotechnologie, plus petites et plus réactives, constituent aujourd'hui une des nouvelles sources d'innovation technologique et thérapeutique.