

La place actuelle de la chimie dans les sciences pharmaceutiques

D'après le rapport « Chimie pour le médicament » de l'Académie nationale de pharmacie

Sous la direction de Patrick Couvreur, un groupe de travail intitulé « Chimie pour la pharmacie et les sciences pharmaceutiques » comprenant des chimistes de l'Académie des sciences et de l'Académie nationale de pharmacie, s'est donné pour mission de rédiger un rapport qui évalue la place actuelle de la chimie dans les sciences pharmaceutiques. Ce rapport a également dressé un état complet de l'enseignement de la chimie dans les études de pharmacie en France et établit une comparaison avec les autres pays européens [1].

Au-delà de la pharmacie, ce rapport peut être d'intérêt pour les chimistes en général, sachant que la chimie est une science de plus en plus sacrifiée dans les réformes des études. La pandémie qui secoue notre pays a d'ailleurs parfaitement démontré cet état de fait puisque la France a brillé et brille par son absence à propos de médicaments antiviraux (merci aux dirigeants passés de l'ANRS), ou par des ruptures d'approvisionnement en médicaments essentiels comme dénoncé depuis des années par l'Académie nationale de pharmacie.

Parmi ses recommandations, l'Académie considère qu'il est urgent d'accroître l'enseignement des sciences dures, et en particulier de la chimie, au niveau du collège et du lycée, afin de permettre aux étudiants de posséder un meilleur bagage scientifique lors de leur entrée à l'université ou dans la vie active.

Claude Monneret

Président honoraire de l'Académie nationale de pharmacie et de la Société de Chimie Thérapeutique, directeur de recherche honoraire au CNRS, président de l'association Chercheurs Toujours, CNRS/Inserm

De tout temps, la chimie a joué un rôle majeur dans la découverte et la production de nouveaux médicaments. Aujourd'hui encore, la grande majorité des nouveaux médicaments approuvés par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA, US Food and Drug Administration) ont comme principes actifs des petites molécules chimiques [2-3]: 42 sur 59 nouvelles entités moléculaires en 2018, 38 sur 48 en 2019 [2] et 40 sur 53 en 2020 [3] (soit 70 à 80 %) (*figure*). En 2020, la chimie a donc toujours sa place dans la recherche thérapeutique avec des avancées, parfois significatives, dans différents domaines dont de nouveaux inhibiteurs de kinases, des antiviraux, ou encore des dérivés de produits naturels à visée anticancéreuse ou antipaludique [4].

De plus, la chimie intervient aussi directement dans la conception de molécules biologiques, que ce soit pour la conjugaison de petites molécules à des anticorps monoclonaux ou pour le transport de petits acides ribonucléiques interférents (ARNi) empaquetés dans des nanoparticules lipidiques. De nombreuses disciplines relevant de la chimie participent, en effet, à la conception et à l'élaboration des médicaments: la chimie organique de synthèse, la biochimie, la chimie pharmaceutique (ou chimie thérapeutique), la pharmacognosie, la chimie des matériaux pour la conception de formes galéniques et la délivrance ciblée des médicaments (« drug delivery »), mais aussi la chimie minérale et organométallique, notamment pour l'imagerie (produits de contraste en remnographie et produits radiopharmaceutiques en tépographie).

Enfin, la chimie analytique est une discipline indispensable au contrôle de la qualité des médicaments. Ces différents domaines de la chimie jouent également un rôle important pour la biologie clinique (biochimie), les études pharmacocinétiques (absorption, biotransformation et élimination,

interactions entre médicaments...), la toxicologie analytique, les dispositifs médicaux (notamment la chimie des polymères), l'environnement (notamment la chimie analytique), ou même pour les produits cosmétiques et agroalimentaires qui relèvent également de compétences pharmaceutiques.

Enfin, dans le domaine de la recherche, la chimie biologique prise au sens large et le transfert des concepts de la chimie moléculaire prennent une importance croissante pour l'identification de cibles biologiques, pour l'étude des interactions ligands-récepteurs, pour localiser avec précision l'activité intracellulaire de molécules à activité pharmacologique, ou même pour la construction d'objets bio-inspirés pouvant servir éventuellement à la vectorisation des médicaments et à la thérapie génique (biologie de synthèse).

D'autre part, bien qu'ayant subi une délocalisation massive de la production de principes actifs vers l'Asie depuis les années 1980, les fabricants pour tiers de principes actifs ou de médicaments sont montés en gamme et regagnent en compétitivité, depuis 2010, par une vraie garantie de qualité auprès des laboratoires clients [5]. Il y a fort à parier que cette tendance à la relocalisation va s'accroître dans les années à venir, les ruptures d'approvisionnement et la pandémie liée au coronavirus SRAS-CoV-2, ayant mis en évidence une trop forte dépendance de l'Europe en matière de fabrication de médicaments.

Paradoxalement, au cours des réformes successives, l'enseignement de la chimie a été réduit à tous les niveaux du cursus des études de pharmacie, qu'il s'agisse de la première année ou de la formation commune de base, et ce, quelle que soit la nature de la spécificité de l'enseignement (chimie organique, chimie analytique, chimie physique, chimie thérapeutique ou pharmacognosie). Il s'agit d'une tendance générale en France, comme il sera montré ci-après, ce qui est fort regrettable.



Nouvelles entités chimiques (« NMEs ») et médicaments biologiques (« BLAs ») approuvés par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA). (A. Mullard, FDA drug approvals, *Nature Reviews*, 2021, 20, p. 85-90).

La chimie pharmaceutique industrielle comme levier de reconquête de la souveraineté sanitaire par un meilleur accès des patients aux médicaments d'intérêt thérapeutique majeur

Les ruptures d'approvisionnement des médicaments dans notre pays constituent un problème récurrent qui s'est aggravé avec la crise liée à la Covid-19. La France a, notamment, manqué de médicaments curarisants, de midazolam ou de propofol, autant de relaxants musculaires, hypnotiques ou anesthésiques indispensables en réanimation. Mais d'autres médicaments essentiels viennent aussi régulièrement à manquer, et parmi eux certains médicaments antitumoraux, antibiotiques et plusieurs préparations injectables. Cette situation a suscité, à juste titre, une vague d'émotion dans l'opinion publique.

L'Académie nationale de pharmacie s'était déjà penchée sur ce problème, dès 2011, avec plusieurs recommandations et un rapport très complet publié en 2018 [6]. Bien qu'elles menacent la souveraineté sanitaire de notre pays ainsi que la santé de nombreux compatriotes, les ruptures d'approvisionnement sont en constante augmentation. En 2020, elles ont fait l'objet d'environ 2 400 déclarations par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), 30 % d'entre elles concernant des principes actifs pour lesquels il n'existait pas de solution immédiate de substitution – il y avait seulement une centaine de déclarations en 2011. C'est le cas de certains médicaments administrés en oncologie ou pour le traitement des maladies du système nerveux central (SNC).

Plus que la mise en forme galénique des médicaments, ce sont surtout les principes actifs qui constituent le maillon faible de la chaîne de production. Il y a plusieurs raisons à cela,

notamment le prix contraint des médicaments, l'apparition des génériques, ainsi que le coût de revient dans les usines de chimie et la préférence d'externaliser les risques potentiels d'accidents industriels et environnementaux. La mise en forme galénique se situe plus en aval de la chaîne de fabrication, donc plus près de la commercialisation ; les processus galéniques sont moins dangereux, plus automatisés et les usines plus faciles à construire. Environ 80 % des principes actifs sont donc fabriqués en Asie (Chine, Inde) et c'est la multiplicité des maillons de cette chaîne de production qui pose souvent problème.

En effet, la synthèse des matières premières se fait généralement en plusieurs étapes chimiques, souvent réalisées au sein d'entreprises différentes. Il suffit qu'une étape soit défectueuse (accident industriel, crise sanitaire, fermeture d'une usine, impuretés et/ou contaminations chimiques, etc.) pour provoquer une rupture d'approvisionnement. Et pour complexifier davantage le problème, certaines synthèses se font parfois sur le même site pour les différents génériques d'une même molécule, ce qui entraîne une pression de la demande à l'échelle mondiale. Le paradoxe est que la plupart des médicaments qui connaissent de telles ruptures d'approvisionnement concernent des petites molécules, anciennes et très bon marché, avec un faible retour sur investissement.

Néanmoins, les conditions actuelles sont favorables à la relocalisation partielle des activités de chimie fine en matière de médicament, vers l'Europe en général, et vers la France en particulier. Les pouvoirs publics ont pris conscience de l'importance de pouvoir récupérer un minimum d'indépendance sanitaire, même si la relocalisation de cette industrie est un processus long et complexe, qui ne pourra se faire que dans le cadre d'une large coopération européenne. En effet, comme il y a environ 90 sites de production de chimie fine

en France et plusieurs milliers en Chine et en Inde, seule une relocalisation sélective peut être envisagée ; elle devra prendre en compte un certain nombre de critères comme une liste des principes actifs d'intérêt thérapeutique majeur, établie en lien avec les autres partenaires européens.

La création d'usines nouvelles se heurte, par ailleurs, à des investissements très importants, en raison notamment d'aspects réglementaires sociaux et environnementaux généralement plus contraignants en Europe qu'en Asie. Ces usines correspondent souvent à des sites « Seveso, » voire « Seveso, seuil haut ». Il est donc probable que les relocalisations ne pourront se faire qu'avec des acteurs possédant déjà des usines, en créant de nouveaux ateliers dans les usines actuelles ou à proximité.

Cependant, le contexte actuel est plus favorable que par le passé en raison du coût des principes actifs qui a nettement augmenté en Chine, la différence entre l'Europe et la Chine n'étant plus que de 16 %, contre 80 à 100 % auparavant. Et le faible coût des principes actifs dans le coût global du médicament rend cette distorsion de concurrence tout à fait acceptable, même si la pression sur les prix est évidemment plus importante pour les génériques que pour les médicaments princeps. En revanche, l'Inde, qui n'a toujours pas de législation sur le traitement des effluents, demeure très compétitive en matière de prix, au détriment de la protection de l'environnement.

Ce contexte favorable est soutenu par des appels à projets, comme l'appel à manifestation d'intérêt « Capacity Building » qui porte sur des capacités de production de produits de santé et d'équipements destinés à la lutte contre la pandémie de la Covid-19. Mais il serait souhaitable que de tels appels à manifestation puissent s'appliquer à une liste plus générale de médicaments. À noter que l'Inspection générale des Affaires sociales (IGAS) a tenté d'élaborer une liste de 150 médicaments pour lesquels les fabricants de principes actifs et de leurs intermédiaires de synthèse sont identifiés, avec les volumes disponibles et une cartographie claire de la chaîne logistique d'approvisionnement. Il convient aussi de signaler que les jeunes pousses et même les grands groupes pharmaceutiques n'ont souvent plus, ou ont perdu petit à petit, un vrai savoir-faire en chimie. L'émergence de sociétés spécialisées en chimie fine pour le médicament représente donc une nouvelle filière de partenariats avec les entreprises du médicament. Ces sociétés ne sont plus de simples sous-traitants, mais participent à l'élaboration de la stratégie de synthèse, au contrôle analytique et même au volet réglementaire.

Les conditions susceptibles de favoriser le développement de cette filière nécessitent, toutefois, une meilleure acceptation sociétale de l'industrie chimique... Dans ce contexte, il est urgent d'encourager les relations entre la recherche publique et la recherche privée afin d'assurer le continuum entre recherche et innovation.

Les appels d'offres nationaux ont oublié la chimie

Le financement de la recherche française sur « appel d'offres », avec la création de l'Agence nationale de la recherche (ANR), a conduit à un très fort appauvrissement des moyens alloués à la recherche en chimie, dont la chimie thérapeutique, alors que les petites molécules comme principes actifs des médicaments représentent encore plus de deux tiers des médicaments vendus en pharmacie. Par ailleurs, l'ANRS a abandonné le financement de la recherche sur des antiviraux contre le

VIH à partir des années 2000. Or, la pandémie de la Covid-19 a montré l'urgence de découvrir de nouveaux traitements antiviraux et a mis en évidence la faiblesse des recherches fondamentales et industrielles dans ce domaine. L'Académie des sciences et l'Académie nationale de pharmacie [7] ont d'ailleurs plaidé récemment pour encourager le continuum entre recherche fondamentale et innovation thérapeutique, en soulignant l'urgence de mettre en place un vaste programme national de conception et de développement d'antiviraux de synthèse.

Le soutien d'un consortium académique portant sur les médicaments antiviraux sur le modèle du Programme interdisciplinaire de recherche sur le médicament (PIRMED, mis en place par Pierre Potier dans les années 1980 au Centre national de la recherche scientifique), aurait sans doute permis de conserver et de développer les savoir-faire et compétences indispensables à la découverte de pistes thérapeutiques innovantes. Le contexte sanitaire actuel a, toutefois, produit un changement de paradigme de la part des pouvoirs publics sur la façon de considérer la chimie avec des premiers appels d'offres qui ne devraient, toutefois, pas se réduire à la recherche de molécules antivirales anti-SRAS-CoV-2. Comme mentionné plus haut, il est également nécessaire de développer une chimie innovante utilisant des technologies plus simples, moins polluantes et avec moins de solvants et des réactifs moins toxiques.

Recommandations

Compte tenu des éléments décrits dans le présent document, l'Académie nationale de pharmacie a élaboré diverses recommandations. Parmi celles-ci :

- **Accroître l'enseignement de la chimie** (chimie organique, physico-chimie, chimie thérapeutique, chimie des substances naturelles, chimie des matériaux, chimie analytique, etc.) dans le cursus des études de pharmacie au niveau de la formation commune de base et des enseignements spécialisés.
- Relancer vigoureusement la recherche et le développement de nouveaux médicaments de synthèse au sein de notre industrie du médicament.
- Lancer des appels d'offres visant spécifiquement la recherche et l'innovation chimique pour le médicament et les autres produits de santé, notamment via l'ANR, les fondations et les projets européens.
- **D'une manière générale, encourager l'enseignement des sciences dures, et en particulier de la chimie, au niveau du collège et du lycée** afin de permettre aux étudiants de posséder un meilleur socle scientifique lors de leur l'entrée à l'université.

[1] Le rapport complet peut être consulté sur www.acadpharm.org/dos_public/RAPPORT_CHIMIE_POUR_LE_MEDICAMENT_VF1.PDF

[2] B. de la Torre, F. Albericio, The pharmaceutical industry in 2019. An analysis of FDA drug approvals from the perspectives of molecules, *Molecules*, **2020**, *25*, 745, doi:10.3390/molecules25030745

[3] A. Mullard, FDA drug approvals, *Nature Reviews*, **2021**, *20*, p. 85-90 et Rapport de la FDA, Advancing health through innovation: new drug therapy approvals 2020, janv. **2021**.

[4] J. Fournier, J.-M. Paris, C. Monneret, Nouveaux principes actifs pharmaceutiques et nouvelles substances actives phytopharmaceutiques, *L'Act. Chim.*, **2021**, *462*, p. 49-50.

[5] Rapport prospectif des ministères des Affaires étrangères et de l'Économie et des Finances, Enjeux et perspectives des producteurs pour tiers de principes actifs et de médicaments, mars **2017**.

[6] www.acadpharm.org/dos_public/2018_06_20_AnP_RAPPORT_INDISPONIBILITE_MED_VF1.pdf

[7] www.academie-sciences.fr/pdf/rapport/20200414_chimie_therapeutique.pdf