

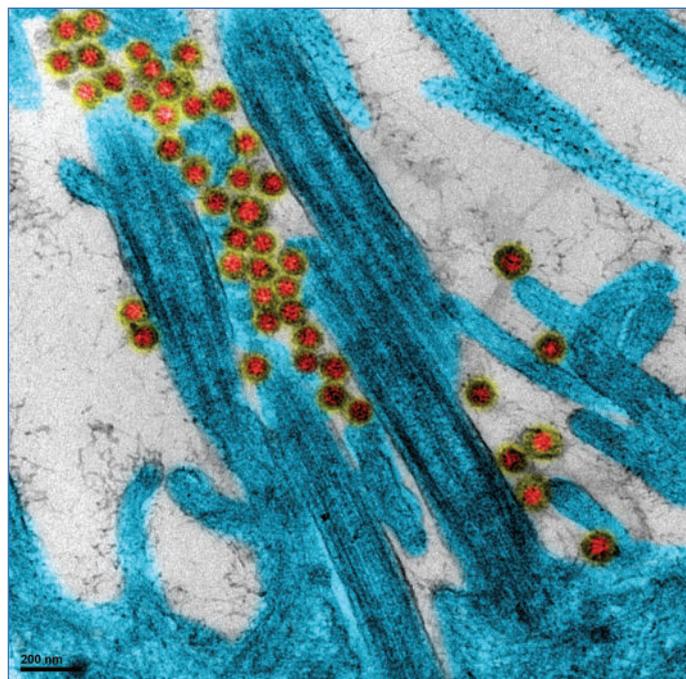
Quelles leçons tirer de l'épidémie de la COVID-19 ? Comment la chimie peut nous aider à préparer les prochaines épidémies ?

L'épidémie du SARS-CoV-2 que nous venons de vivre a représenté une crise majeure au niveau mondial avec des répercussions sanitaires, sociales et économiques importantes, dont nous ne connaissons pas encore toutes les conséquences à plus long terme. En matière de nombre d'hospitalisations et de décès, la pandémie semble toutefois être derrière nous. L'action concertée des laboratoires académiques, des industriels du médicament et des gouvernements a permis de produire des nouveaux vaccins et des médicaments utiles qui ont contribué à réduire le nombre d'hospitalisations et de décès. Mais malgré ces remarquables avancées scientifiques, nous devons déplorer plus de 6 millions de morts au niveau mondial, ce qui démontre que nous étions mal préparés pour affronter cette épidémie. À l'avenir, les épisodes épidémiques infectieux à caractère planétaire vont vraisemblablement s'accélérer avec, sans doute, une propagation plus rapide de l'infection et une gravité accrue.

Les causes en sont partiellement connues. À l'extraordinaire capacité d'adaptativité des virus, il convient d'ajouter la mondialisation avec ses nombreux voyages, l'intensification de l'agriculture avec des changements de l'utilisation des terres, les contacts accrus avec la faune sauvage, l'augmentation de l'urbanisation et le réchauffement climatique. Il est donc urgent de mieux se préparer à de nouvelles épidémies, la question n'étant pas de savoir si elles auront lieu, mais quand elles auront lieu. Les mesures de confinement ayant montré leurs limites en raison de l'impact négatif sur l'économie et de leur faible acceptabilité par la population, les avancées scientifiques devront jouer un rôle clé dans la maîtrise des futures épisodes épidémiques. Le décryptage du génome des micro-organismes, la connaissance approfondie de leur mode d'infection et de transmission et la production d'outils épidémiologiques prédictifs robustes constituent, sans conteste, des domaines de recherche importants.

Mais la crise du Covid-19 a surtout démontré que la conception de nouveaux vaccins, conférant une protection efficace contre l'infection, dénués d'effets secondaires importants et faciles à produire à des prix raisonnables, constituait une ligne de défense efficace. Il y a également un besoin urgent d'encourager en amont la recherche de nouveaux médicaments antiviraux, de préférence à large spectre, pour protéger les patients à risque ou pour pouvoir maîtriser l'épidémie dans l'attente d'un vaccin efficace. La chimie constitue la pierre angulaire de ce double arsenal vaccinal et thérapeutique.

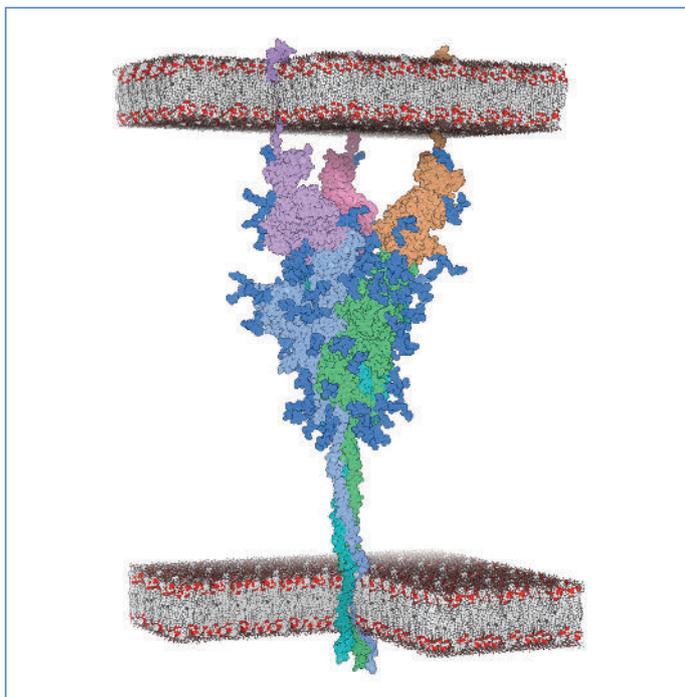
Toute crise, en particulier lorsqu'elle est mondiale, favorise souvent des ruptures scientifiques et technologiques majeures. Ce fut le cas de la découverte des vaccins ARNm qui représente, incontestablement, l'avancée médico-pharmaceutique la plus importante de ces dernières décennies. L'apport de la chimie, de la physico-chimie et de la



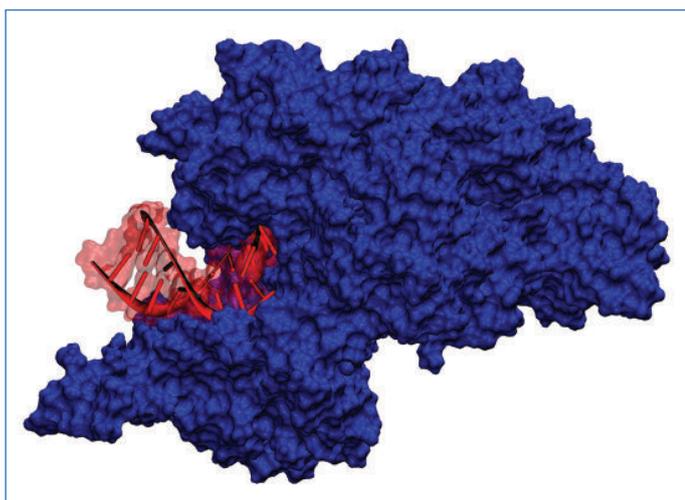
Coronavirus SARS-CoV-2, le virus à l'origine de l'épidémie de la Covid-19, accrochés au niveau des cils de cellules épithéliales respiratoires humaines. Il s'agit d'une des toutes premières images du virus SARS-CoV-2 isolé de patients en janvier 2020. Image obtenue par microscopie électronique à transmission sur la plateforme d'imagerie de l'Université Claude Bernard Lyon 1 (CIQLE). © M. Rosa-Calatrava/O. Terrier/A. Pizzorno/E. Errazuriz-Cerda/N. Rosa.C/VirPath/CIRI/SigniaTherapeutics/INSERM/ENS Lyon/CIQLE/UCBL1/CNRS.

pharmacie galénique y est considérable. Ainsi, il a été indispensable de modifier chimiquement l'ARNm codant pour la protéine Spike (protéine S) du SARS-CoV-2, afin de prévenir les réactions immunitaires et améliorer la fluidité de la traduction. Concrètement, les uridines ont été remplacées par des pseudo-uridines au niveau de la séquence codante qui a, par ailleurs, été équipée d'une coiffe au niveau de l'extrémité 5', contenant elle aussi un nucléoside modifié chimiquement, par exemple, une N-méthylguanosine.

Mais si ces modifications chimiques de l'ARNm sont indispensables, elles ne sont pas suffisantes ! L'encapsulation d'ARNm dans des nanoparticules lipidiques est, en effet, nécessaire pour protéger l'acide nucléique de la dégradation par les ribonucléases et permettre sa pénétration à l'intérieur des cellules. La synthèse de lipides ionisables constitués d'amines tertiaires ou quaternaires dotés d'un pKa très précis (compris entre 6,2 et 6,8) et introduits en proportion adéquate dans la composition des nanoparticules a conféré à celles-ci une capacité extraordinaire : celle d'exporter les molécules d'ARN des vésicules intracellulaires acides (pH compris entre 6,2 et 6,8), où elles sont confinées après endocytose, vers le cytoplasme cellulaire, afin de permettre à la machinerie ribosomiale de produire la protéine S vaccinale. Par ailleurs,



Protéine Spike du variant delta de SARS-CoV-2 en interaction avec le récepteur cellulaire humain ACE2. © Serge Perez/Bernard Maigret/Laurent Chaloin/CERMAV/LORIA/IRIM/CNRS Photothèque. Licence CC BY 4.0.



ARN polymérase de SARS-CoV-2 effectuant la réplication de l'ARN viral. Cette image a été réalisée dans le cadre du projet Gavo (Génération d'Anti-Viraux Originaux) dont l'objectif est de synthétiser des molécules susceptibles de bloquer la réplication des virus à ARN. © Antonio Monari/Emmanuelle Bignon/Cécilia Hognon/LPCT/ItodyS/CNRS Photothèque.

les techniques de microfluidique ont facilité la production du vaccin avec une excellente reproductibilité.

La flexibilité et le caractère générique de cette plateforme vaccinale constituent, à l'évidence, un atout considérable dans la lutte contre de futures épidémies : la séquence de l'ARNm pourra être adaptée, en peu de temps, à la vaccination contre d'autres virus. Il conviendra, néanmoins, de s'appuyer sur une bonne compréhension de la biologie des nouveaux pathogènes émergents pour sélectionner une protéine cible aussi performante et immunogène que la protéine S du SARS-CoV-2. Choisir la bonne protéine à exprimer n'est pas trivial, celle-ci pouvant en outre muter très rapidement et rendre l'approche vaccinale peu efficace. D'autre part, si les vaccins ARNm contre le SARS-CoV-2 procurent une couverture

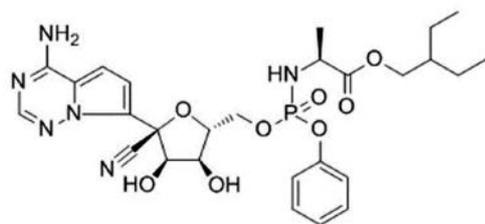
vaccinale de plus de 90 %, rarement atteinte avec les vaccins classiques, ils souffrent de deux inconvénients. D'une part, ils n'empêchent pas la transmission du virus, et d'autre part, la durée de la protection vaccinale reste limitée, d'autant plus courte que les patients sont âgés ou porteurs d'une pathologie préexistante avec un système immunitaire affaibli.

Afin d'anticiper d'autres épidémies, il est donc nécessaire d'encourager des travaux de recherche visant à prolonger l'efficacité vaccinale et à concevoir des formes galéniques innovantes capables de produire une immunité muqueuse de type IgA susceptible de réduire les contaminations. Développer des formulations vaccinales plus stables à température ambiante ou à la température du frigo permettra, par ailleurs, d'améliorer le stockage et de rendre la vaccination plus aisée au sein des cabinets médicaux ou des pharmacies de ville.

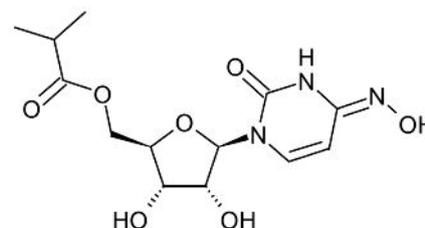
Bien qu'en dehors du sujet de cette rubrique, il convient de mentionner qu'à côté de son utilisation pour la vaccination antivirale, l'ARN nanoparticulaire ouvre également des perspectives extraordinaires pour le traitement d'autres maladies graves. Au niveau pré-clinique ou en essai clinique avancé, les exemples d'application thérapeutique sont nombreux : production de protéines pro-apoptotiques, d'antigènes tumoraux ou d'anticorps de points de contrôles immunitaires pour le traitement du cancer, de la protéine B du surfactant pulmonaire pour celui de certaines maladies pulmonaires congénitales, de l'érythropoïétine pour traiter certaines anémies sévères, ou encore de facteurs de croissance utiles dans l'infarctus du myocarde et certaines maladies cardiovasculaires. Les exemples sont nombreux et susceptibles, à l'avenir, de révolutionner certaines approches thérapeutiques.

Mais la lutte contre de futures pandémies virales doit aussi s'appuyer sur un second pilier, celui du développement de nouveaux médicaments antiviraux. Ceux-ci seront indispensables et pourront être utilisés en première ligne contre de futures épidémies, en attendant la mise au point d'un vaccin efficace. Ils permettront, par ailleurs, de protéger les patients à risque, non éligibles à la vaccination. Les anticorps monoclonaux ont certes démontré leur efficacité, ils sont utiles et devront être développés, mais des résistances apparaissent avec certains variants actuels de SARS-CoV-2.

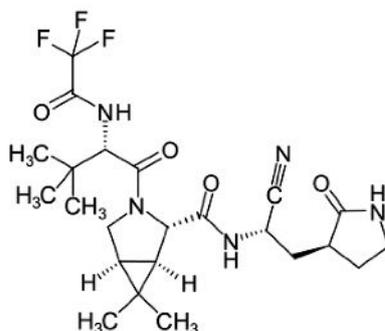
Il est donc urgent de reconsidérer de manière beaucoup plus pro-active l'utilisation de petites molécules antivirales de synthèse. Elles sont susceptibles de réduire la morbidité et la mortalité infectieuses, comme cela a été démontré pour le traitement des hépatites virales B et C, ainsi que pour celui de l'herpès viral ou même du VIH. L'urgence de trouver un traitement contre la Covid-19 a justifié d'avoir recours à une stratégie de repositionnement de médicaments existants, ayant déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché pour d'autres infections virales ou d'autres pathologies. L'idée était séduisante, mais force est de constater que cette approche n'a malheureusement pas donné lieu à un traitement réellement efficace contre le SARS-CoV-2. Le favipiravir, une pyrazine organofluorée utilisée contre le virus de l'influenza, n'a montré qu'une efficacité limitée chez les patients atteints d'un Covid modéré, alors que l'association du lopinavir et du ritonavir (des inhibiteurs de protéase prescrits pour traiter certains patients infectés par le VIH) n'a démontré aucun bénéfice. Le remdesivir, un analogue nucléosidique, développé contre le virus Ebola, avait dans un premier temps soulevé beaucoup d'espoir à la suite d'un essai clinique prometteur, et une



Remdesevir



Molnupinavir



Nirmatrelvir

Trois antiviraux.

première autorisation de mise sur le marché avait même été obtenue par la Food and Drug Administration (FDA). Malheureusement, les résultats peu convaincants de quatre essais ultérieurs, randomisés et portant sur plus de 7 000 patients, a obligé l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de déconseiller son utilisation contre le SARS-CoV-2. Il est, par ailleurs, inutile de revenir sur l'absence d'activité antivirale de l'hydroxychloroquine.

Il est donc urgent de diversifier notre arsenal de médicaments antiviraux en encourageant la découverte de nouvelles molécules, de préférence à large spectre et faciles à administrer par voie orale. Il est, sans doute, nécessaire d'identifier de nouvelles protéines cibles essentielles pour la réplication virale et sans équivalent chez l'homme afin de réduire au maximum les risques d'effets secondaires. Initier des programmes ambitieux de « drug discovery » et de « drug delivery » doit donc également faire partie de la stratégie d'anticipation des futures pandémies. De même, la recherche d'associations médicamenteuses susceptibles d'augmenter l'efficacité des antiviraux et de réduire l'apparition des résistances doit être encouragée. Cette stratégie est illustrée par l'association du nirmatrelvir (une molécule très sensible à la métabolisation enzymatique qui cible la protéase 3C des coronavirus) avec le ritonavir (qui bloque l'activité du cytochrome P3A4), commercialisée sous le nom de Paxlovid et recommandée pour les patients avec un risque élevé d'évolution vers une maladie grave.

Enfin, et encore en rapport avec la chimie, la crise liée à la Covid-19 a suscité une vague d'émotion car elle a mis en évidence les ruptures d'approvisionnement de certains médicaments essentiels, principalement des petites molécules, relativement anciennes et à faible prix. Il s'agit d'un problème récurrent et complexe de santé publique au sujet duquel l'Académie nationale de Pharmacie avait publié un rapport très complet en 2018 [1] et des recommandations dès 2011.

Durant l'épidémie, nous avons, en effet, manqué de médicaments curarisants, de propofol ou de midazolam, autant de relaxants musculaires, hypnotiques ou anesthésiques indispensables en réanimation. À la même période, en 2020, environ 2 400 déclarations de ruptures d'approvisionnement ont été faites à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), et 30 % d'entre elles concernaient des molécules pour lesquelles il n'existait aucune solution immédiate de substitution. La délocalisation massive de la production de principes actifs vers l'Asie en est la cause principale, les ruptures ayant été aggravées par la fermeture d'usines chinoises en raison de l'épidémie, notamment dans la région de Wuhan.

Les autorités françaises et européennes ont maintenant pris conscience de la nécessité de reconquérir l'indépendance sanitaire. Cependant, relocaliser l'activité de synthèse des principes actifs se heurte à la pression sur les prix des médicaments ainsi qu'aux coûts sociétaux et environnementaux. C'est pourquoi la relocalisation sélective de médicaments essentiels ne peut être envisagée que dans le cadre d'une large coopération européenne qui doit absolument être accélérée et s'accompagner d'un fort soutien à la recherche pour le développement d'une chimie innovante utilisant des technologies de pointe.

Mettre au point des procédés de synthèse en moins d'étapes, faire appel à la chimie verte et aux matières premières biosourcées ainsi qu'à l'utilisation de réactifs moins polluants, consommer moins de solvants, remplacer les procédés à risque en mode discontinu par lots par des procédés en flux continu de type microfluidique, sont autant d'approches nouvelles qui devraient permettre de rétablir une partie de la compétitivité de nos entreprises de chimie fine, par rapport aux productions actuellement réalisées au sein des usines asiatiques. Sur ce sujet comme sur d'autres, il est urgent d'encourager les relations entre la recherche publique et la recherche privée afin d'assurer le continuum entre recherche

et innovation. Ce n'est qu'à ce prix que nous serons capables d'anticiper de nouvelles ruptures d'approvisionnement de médicaments qui ne manqueront pas de s'aggraver lors de nouvelles épidémies, si nous ne faisons rien.

En résumé, nous avons besoin de plus de recherche fondamentale et appliquée, car ce sont les avancées scientifiques et technologiques coordonnées et robustes qui constitueront, à l'avenir, le meilleur rempart pour lutter contre les futures épidémies. Comme discuté dans cet « à propos », la chimie doit y jouer un rôle important, mais dans un cadre pluridisciplinaire et en étroite relation avec les avancées qui ne manqueront pas d'avoir lieu en biologie moléculaire et cellulaire, en infectiologie, en pharmacologie, en immunologie, concernant le diagnostic et l'épidémiologie pour n'en citer que quelques-uns.

Je voudrais aussi profiter de cette rubrique pour relever la nécessité d'encourager la « science ouverte » qui permet le partage en libre accès des publications, des données et des avancées de la science. C'est, en effet, grâce au décryptage du génome viral, partagé et rendu public dès le début de l'épidémie de la Covid, que plusieurs vaccins ont pu être développés rapidement. La science ouverte garantit aussi plus de rigueur et d'éthique à la recherche en soumettant les résultats et les données scientifiques à la discussion et à la critique d'un public plus large et plus varié. Comme le recommande l'Académie des sciences, l'évaluation des chercheurs,

de leurs projets scientifiques et de leurs équipes devra en tenir compte [2].

Le temps de la science et de la découverte se compte en années, sinon en décennies, alors que l'émergence d'une nouvelle épidémie peut avoir lieu en quelques mois. Il est donc temps d'investir sans attendre dans des programmes concertés aux niveaux national et international, public et privé, pour pouvoir générer des candidats médicaments et des vaccins dès les premiers signes d'une nouvelle pandémie. L'histoire du vaccin ARN nous enseigne, par ailleurs, que la création de startups comme BioNtech et Moderna a permis de faire le lien entre le monde de la recherche académique et celui du développement industriel pour que les concepts de laboratoire puissent devenir une réalité, au bénéfice des patients.

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

[2] www.academie-sciences.fr/pdf/rapport/221020_criteres_evaluation_chercheurs.pdf

Patrick COUVREUR,

Président honoraire de l'Académie nationale de Pharmacie, membre de l'Académie des sciences, de l'Académie Nationale de Médecine et de l'Académie des technologies.

