

## Chimie et médicament : ce que nous a enseigné l'épidémie de la COVID-19

**A** lors que la célébration du bicentenaire de la découverte de la quinine par les pharmaciens-chimistes Pelletier et Caventou devait nous rappeler l'importance de la chimie dans la mise au point de nouveaux médicaments, c'est surtout l'épidémie de la COVID-19 qui, de manière dramatique, a mis en exergue la place centrale occupée par les petites molécules dans l'arsenal thérapeutique.

En ce qui concerne la recherche, soyons clairs : au moment où nous écrivons ces lignes, aucun médicament n'a démontré son efficacité pour prévenir, ralentir ou guérir l'infection à SARS-CoV-2. La manière dont les essais cliniques ont été menés en est partiellement responsable, avec de nombreux biais méthodologiques résultant de l'absence fréquente de groupes témoins (placebo), d'essais non randomisés ou du nombre trop limité de patients, notamment en raison d'essais redondants et réalisés de manière non coordonnée. Mais la connaissance des étapes de la réplication du virus a permis de suggérer le repositionnement de molécules antivirales pour empêcher l'entrée du virus dans la cellule (anticorps, mésylate de camostat), pour inhiber son trafic intracellulaire (hydroxy-chloroquine), ou pour réduire la multiplication du génome viral par des inhibiteurs de protéases (lopinavir et ritonavir) ou

de l'ARN polymérase (remdésivir). La découverte de médicaments orientés vers l'apaisement de l'orage cytokinique<sup>(1)</sup>, secondaire à l'infection, constitue également une approche thérapeutique, avec notamment les résultats encourageants de l'essai clinique RECOVERY avec le bras dexaméthasone. Il en ressort qu'à côté des biomolécules, les petites molécules occupent toujours une place importante dans les stratégies actuelles de recherche. Cependant, le temps de la recherche n'est pas celui des médias et il faudra sans doute encore du temps avant de découvrir un médicament anti-COVID validé et réellement efficace. Il est raisonnable d'espérer que, si on lui donne le temps et les moyens, la chimie médicinale pourra apporter une réponse thérapeutique adaptée sous la forme d'une nouvelle molécule ou d'une molécule ou association de molécules repositionnées, comme cela a été le cas pour le traitement du VIH.

Mais l'épidémie de SARS-CoV-2 a aussi mis en évidence que nous manquons cruellement de médicaments essentiels : curares, hypnotiques (midazolam) ou anesthésiques (propofol), absolument indispensables aux opérations de réanimation et à la ventilation des patients exposés à l'inflammation paradoxale. On a même failli manquer de certains



antibiotiques nécessaires pour réduire les risques d'infections nosocomiales. Tous ces médicaments représentent pourtant des classes de petites molécules anciennes et peu chères, mais indispensables pour sauver des vies. Au cours de la crise, la médiatisation excessive faite autour de l'hydroxychloroquine a, par ailleurs, induit des demandes irrationnelles de prescriptions qui ont parfois privé de ce médicament les patients qui en avaient réellement besoin (rhumatisme articulaire aigu, lupus ou sclérodermie). C'est donc à l'occasion de cette crise que les Français ont découvert avec stupéfaction que notre pays avait perdu son indépendance concernant la chaîne de production de nombreux médicaments. Environ 80 % des médicaments sont, en effet, synthétisés hors de l'espace européen, principalement en Chine (notamment dans la région de Wuhan) et en Inde. Cette difficulté ne date pourtant pas d'aujourd'hui puisque dès 2011, l'Académie nationale de pharmacie avait déjà alerté sur les risques de rupture d'approvisionnement en médicaments et produit un rapport détaillé sur ce sujet en 2018 [1]. Les raisons sont complexes et multifactorielles, mais les coûts de production tirés à la baisse en raison du déficit de la sécurité sociale, les contraintes réglementaires et environnementales pesant sur les industries de chimie fine, l'environnement fiscal et les charges pesant sur la main d'œuvre font partie des facteurs qui ont encouragé la délocalisation de notre production pharmaceutique et la perte de notre indépendance sanitaire. Relocaliser la production des médicaments est une urgence absolue qui appelle une approche européenne coordonnée nécessitant l'identification d'un panier de médicaments indispensables, une harmonisation des aspects réglementaires, ainsi que des incitations pour rendre à la filière une viabilité économique pour ces produits, anciens pour la plupart.

Mais si l'épidémie de SARS-CoV-2 a mis en lumière le rôle fondamental joué par les petites molécules à activité pharmacologique, d'une manière plus générale, la chimie intervient aussi directement dans la conception de médicaments biologiques modifiés. Ainsi, le couplage de polymères de polyéthylène glycol à des protéines thérapeutiques (« PEGylation ») permet d'en améliorer la solubilité, d'en réduire la clairance plasmatique<sup>(2)</sup>, ou d'en masquer la reconnaissance par le système immunitaire. La conjugaison de petites molécules anticancéreuses à des anticorps pour le ciblage des tumeurs

ou la délivrance de petits ARN interférents à l'aide de nanoparticules lipidiques sont d'autres exemples du rôle joué par la chimie afin de maîtriser la pharmacocinétique et la biodistribution de macromolécules biologiques à visée thérapeutique. À côté de la chimie pharmaceutique et de la pharmacognosie, la chimie des matériaux a connu un essor important permettant la conception de formes galéniques pour la libération des principes actifs au bon moment (systèmes à libération contrôlée) et au bon endroit de l'organisme (nanomédicaments). Et si la chimie analytique est indispensable au contrôle de la qualité des médicaments, elle joue aussi un rôle de plus en plus important dans la détection de biomarqueurs pour le diagnostic ou la médecine personnalisée. Enfin, dans le domaine de la recherche, la chimie biologique, prise au sens large, prend, elle aussi, une importance croissante pour identifier les cibles biologiques conduisant à la découverte de nouveaux médicaments, pour étudier les interactions ligands-récepteurs, pour localiser avec précision l'activité intracellulaire de molécules à activité pharmacologique, ou même, pour construire des objets bio-inspirés pouvant servir éventuellement à la thérapie génique (biologie de synthèse).

**« ...sans chimie, nous ne pouvons ni prévenir, ni diagnostiquer et encore moins guérir les maladies ! »**

La crise de la COVID-19 a rappelé une évidence que les grands programmes de recherche nationaux avaient sans doute un

peu oubliée : sans chimie, nous ne pouvons ni prévenir, ni diagnostiquer et encore moins guérir les maladies !

(1) Orage (ou choc) cytokinique : réaction inflammatoire brutale et de grande ampleur de l'organisme face à l'infection virale induisant une prolifération importante des globules blancs. Ces derniers sécrètent des substances pro-inflammatoires, les cytokines.

(2) La clairance plasmatique totale représente le volume de plasma totalement épuré du médicament par unité de temps.

[1] Indisponibilité des médicaments, Rapport de l'Académie nationale de pharmacie, 2018, [www.acadpharm.org/dos\\_public/2018\\_06\\_20\\_AnP\\_RAPPORT\\_INDISPONIBILITE\\_MED\\_VF1.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/2018_06_20_AnP_RAPPORT_INDISPONIBILITE_MED_VF1.pdf)

**Patrick COUVREUR,**

Professeur émérite à l'Université Paris-Saclay, membre de l'Académie des sciences, président de l'Académie nationale de pharmacie et membre de l'Académie nationale de médecine.

\* [patrick.couvreur@universite-paris-saclay.fr](mailto:patrick.couvreur@universite-paris-saclay.fr)

**Congrès  
de la Société  
Chimique  
de France**

28 – 30 juin 2021

Chimie, Lumière, Couleur



**Cité des Congrès  
de Nantes**