

# Chimie et médicaments : un bel avenir !

*Bernard Meunier est directeur de recherche émérite au Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), dont il a été le président de 2004 à 2006. Professeur invité au Collège de France (2014-2015), il est membre de l'Académie des Sciences dont il a aussi été le président de 2015 à 2016. Il est aussi membre de l'Académie Nationale de Pharmacie. Il est depuis 2012 professeur en Chine, au département de chimie de l'Université de Technologie de Guangdong à Canton. Spécialiste de chimie bio-inorganique, il a développé de nombreux travaux en chimie thérapeutique dans le domaine des antitumoraux et dans le domaine des antipaludiques. Il a créé, dans ce domaine, la société Palumed<sup>1</sup> (2000-2017). Il travaille actuellement sur la régulation de l'homéostasie du cuivre dans la maladie d'Alzheimer.*

La France a été un pays très important pour le développement des médicaments. Dans les années 1960, la France avait une balance commerciale extrêmement positive dans le domaine du médicament, et était sur le podium avec les États-Unis, la Suisse et la Grande Bretagne pour le

développement des médicaments. Cela a changé : depuis deux ans, nous sommes passés d'exportateurs nets à importateurs nets dans ce domaine, ce qui appelle des réflexions à haut niveau avec les autorités, les différentes instances et différents ministères, sur certains points que nous allons aborder dans ce chapitre.

1. [www.palumed.fr](http://www.palumed.fr)

## 1 L'industrie pharmaceutique : un peu d'histoire

Pour comprendre comment l'innovation thérapeutique est devenue de plus en plus coûteuse, il est toujours bon de se pencher sur l'histoire et le développement de la pensée de l'industrie et de la recherche. Il y a des enjeux difficiles dans le domaine de la découverte, et, on le voit par exemple dans le *Chapitre de P. Melnyk* sur la maladie d'Alzheimer (dans cet ouvrage *Chimie et nouvelles thérapies*, EDP Sciences, 2020). Les origines de ces maladies neurodégénératives sont encore mal connues, rendant difficile la découverte de nouveaux médicaments.

Il existe aussi certains tabous qui gênent le développement de la chimie thérapeutique. Par exemple, le « politiquement correct » en sciences fait que l'on ne parle plus de molécules chimiques mais de petites molécules.

La présentation de l'évolution de notre industrie pharmaceutique tient compte du contexte international et se terminera par quelques propositions pour développer l'innovation dans le domaine de la chimie thérapeutique.

### 1.1. De la plante au principe actif

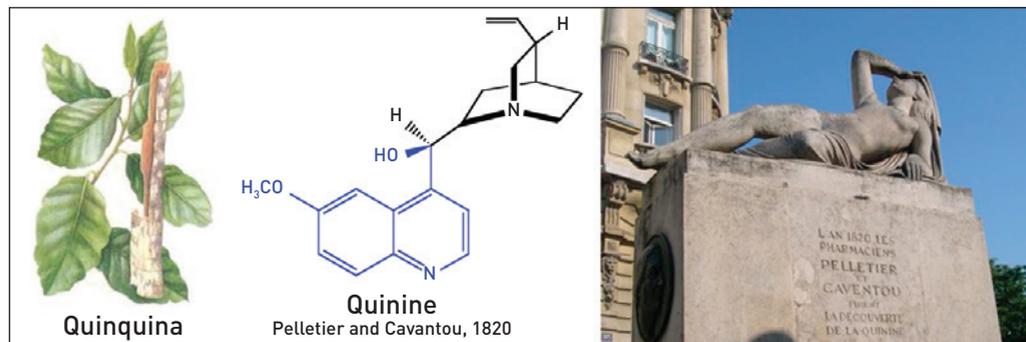
Le passage de la plante au principe actif est un point essentiel dans l'histoire de la pharmacologie. En 1820-1830, c'est l'époque où l'on commence à extraire les alcaloïdes<sup>2</sup> de certaines plantes. Par exemple, on passe de l'utilisation de l'écorce de quinquina (*Figure 1*) à la poudre blanche de quinine par extraction. Pelletier et Caventou sont les deux pharmaciens de la Faculté de pharmacie de Paris qui ont purifié la quinine. Cette découverte est immortalisée par un monument en haut du boulevard Saint-Michel (Paris), avec une représentation très artistique du paludisme (*Figure 1*).

L'extraction de la quinine représente un moment clé dans le développement de la pharmacologie. Pour la première fois on peut peser cette poudre blanche de quinine, analyser sa pureté et faire ce qu'on n'avait pas réussi à faire dans les siècles précédents,

2. Alcaloïde : molécule comportant de l'azote (N), très souvent hétérocyclique (qui comporte un cycle d'atomes dont au moins deux sont différents). Les alcaloïdes sont souvent d'origine végétale.

Figure 1

La quinine est extraite de l'écorce de quinquina. La statue boulevard Saint-Michel sculptée par Pierre Ponson (1951) rend hommage à P. J. Pelletier et J. B. Caventou qui découvrirent la quinine en 1820. La jeune femme est une allégorie de la fièvre finie et de la guérison.



à savoir définir une réponse pharmacologique en fonction de la dose du principe actif préparé à l'état pur (notion essentielle de la dose-réponse).

Dès 1830 se posait déjà le débat : le produit naturel extrait par le chimiste a-t-il les mêmes propriétés que le produit naturel qui est resté dans l'écorce de quinquina ? Certaines personnes n'hésitaient pas à dire que cette poudre blanche n'avait pas tout à fait les activités de l'écorce de quinquina, parce que dans l'écorce de quinquina il y a d'autres choses qui contribuent à l'activité. Les extraits non purifiés étaient parés de vertus complémentaires. C'est l'époque de la préparation des boissons dites hygiéniques à base de vins cuits, contenant des extraits de quinquina. Qui se souvient du « Quinquina » ou du « Byrrh », capables de guérir du paludisme selon la réclame de l'époque ?

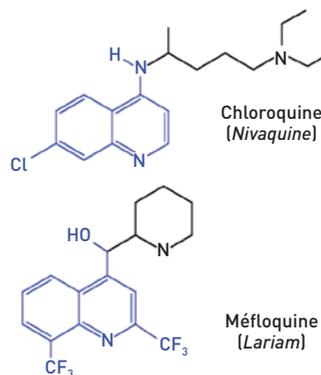
Sur la **Figure 2** sont représentées les molécules d'une génération d'antipaludiques apparue à la sortie de la seconde Guerre mondiale et utilisée jusque dans les années 1980-1990 avant la description de la structure de l'artémisinine<sup>3</sup> par Mme Youyou Tu : la chloroquine, connue sous le nom de Nivaquine, et la méfloquine, connue sous le nom de Lariam. On retrouve (en bleu) une partie du squelette de la quinine dans ces deux antipaludiques.

## 1.2. L'évolution de la recherche dans les grands groupes pharmaceutiques

Le couple chimie-biochimie a été un formidable vecteur d'innovation thérapeutique tout au long du xx<sup>e</sup> siècle. Deux concepts ont servi de base au développement de la pharmacologie et des médicaments au cours de ce siècle : le concept de « clé-serrure », développé par Emil Fischer en 1894, et le concept de récepteur, développé par Paul Erlich en 1906, avec les protéines réceptrices d'une petite molécule, un médicament dont on peut modifier la structure chimique pour améliorer son activité pharmacologique.

Ces deux éléments vont permettre de construire toute l'industrie pharmaceutique au cours du xx<sup>e</sup> siècle. On va fabriquer des molécules actives et essayer de trouver les bons récepteurs correspondant à ces molécules. Le duo entre le chimiste et le biochimiste, ainsi installé, va permettre de créer une grande partie de la pharmacopée<sup>4</sup> actuelle. 70 à 80 % des médicaments accessibles actuellement en pharmacie d'officine sont des produits issus de cette stratégie de conception des médicaments (**Figure 3**).

Cette vision intégrée de la construction du médicament a donné naissance aux grands groupes pharmaceutiques qui faisaient à la fois la chimie, la pharmacologie et la



**Figure 2**

La méfloquine et la chloroquine sont des molécules antipaludiques possédant des structures analogues à celle de la quinine. La méfloquine est utilisée quand certaines souches de paludisme sont devenues résistantes à la chloroquine, médicament qui a été le plus employé, en préventif comme en curatif, contre le paludisme.

3. Artémisinine : substance médicamenteuse d'origine végétale à la base des médicaments antipaludiques.

4. Pharmacopée : recueil qui regroupe toutes les substances à visée thérapeutique, ainsi que les critères permettant d'analyser ces dernières ou de vérifier leur pureté.



**Figure 3**

*La majorité des médicaments sont issus d'une collaboration entre chimistes et biologistes, venant principalement des « big pharma ».*

distribution du médicament. Ces grands groupes se sont construits autour de quelques molécules, puis se sont agrégés pour former des sociétés dont les noms ont totalement disparu. Qui se souvient encore de ICI en Angleterre, Rhône-Poulenc en France, Hoechst en Allemagne, Merck (il y a deux Merck, un en Allemagne et un Merck aux États-Unis), Sandoz, Ciba-Geigy, Pfizer, Smith-Kline, qui s'est ensuite associé avec Beecham ?

Les changements apparaissent vers les années 1960-1970. Chacun de ces groupes avait 4-5 % du marché des médicaments. Avec l'augmentation du coût du développement des médicaments, qui vont atteindre et dépasser des centaines de millions de francs de l'époque (ce que serait maintenant un équivalent du demi-milliard d'euros), les groupes de taille moyenne n'arrivent plus à soutenir l'innovation, on voit apparaître la fusion plus ou moins forcée et acceptée des groupes.

Prenons l'exemple de l'histoire de Sanofi. Cette société a été créée en 1973 par le groupe pétrolier Elf avec Jean-René Sautier et Jean-François Dehecq. Sanofi n'est à ses débuts qu'une « startup » de dix salariés, alors dénommée

Omnium Financier Aquitaine pour l'Hygiène et la Santé. L'entreprise est dotée de 500 millions de francs à sa création.

Sautier avait une vision dynamique de ce secteur industriel et croyait à l'évolution rapide de l'industrie pharmaceutique comme il y avait eu le développement rapide de l'industrie du pétrole. Pour créer le groupe Sanofi, il a racheté toute une collection de petites entreprises pharmaceutiques (dont on peut trouver la liste dans l'historique de Sanofi), qui avaient été créées dans les années 1950-1960. Ensuite, le groupe Sanofi a fusionné avec Synthélabo, qui avait été créé par l'Oréal.

Par ailleurs la société Aventis était issue de la fusion de Rhône-Poulenc avec Roussel-Uclaf-Marion-Merrell-Dow et Hoechst. La fusion de Sanofi avec Aventis a conduit au groupe Sanofi-Aventis. Nommé à nouveau Sanofi, ce groupe rachète ensuite la société américaine Genzyme pour devenir un groupe maintenant de taille internationale situé dans les dix premières sociétés pharmaceutiques mondiales.

Cette concentration extraordinaire des groupes pharmaceutiques, à la fin du xx<sup>e</sup> siècle

et au début du <sup>xxi</sup><sup>e</sup> siècle, a conduit à ce qu'on appelle les « Big Pharma », dans lesquelles la conception des médicaments est très différente de celle qu'elle était dans les structures plus petites. Une grande partie de l'innovation provient de l'acquisition de médicaments découverts dans des petites sociétés. Ces grandes sociétés peuvent parfois souffrir d'une structuration trop forte dans leur gestion. Comme aimait à le dire Pierre Potier (voir le [Chapitre de J.-P. Armand](#), dans *Chimie et nouvelles thérapies*), « *il faut faire la différence entre la bureaucratie et l'administration* », et c'est l'une des difficultés des Big Pharma de très grande taille. « *L'administration est importante, c'est un système de cellules saines. Mais la bureaucratie, c'est le développement du cancer sur des cellules saines* ». Plus un organisme est de taille importante, plus il est difficile de contrôler la bonne évolution du système et d'éviter la tendance à une bureaucratisation qui fait disparaître la dynamique et l'esprit d'innovation des « startups » et petites entreprises. Les structures compliquées ne favorisent pas l'innovation thérapeutique.

Le financement de l'innovation est très important dans l'industrie pharmaceutique, cela nécessite l'investissement de beaucoup de capitaux : on parle de milliards d'euros pour concevoir un nouveau médicament, c'est à comparer avec les coûts de la conception d'un nouveau modèle d'Airbus, qui nécessite trois à quatre milliards d'euros. Mais, alors que dans

l'aéronautique le succès d'un tel investissement est pratiquement de 100 %, c'est beaucoup moins le cas dans l'industrie pharmaceutique. La situation est bien plus délicate et il est difficile de réaliser les équilibres financiers entre les projets court terme, qui rapportent plus, tout en les voulant innovants, et les projets à long terme, plus risqués mais nécessaires pour affronter les maladies les plus difficiles à guérir (comme par exemple les maladies neurodégénératives, telle que la maladie d'Alzheimer).

Un autre handicap, commun aux grands groupes industriels, est la prolifération de la bureaucratie *via* l'informatique. Elle permet la multiplication des formulaires abscons et inutiles qui embolisent le temps des chercheurs. Ceux-ci passent de plus en plus de temps à remplir des « templates » pour répondre à des appels à projets de différentes agences de financement de la recherche et à écrire de nombreux rapports, souvent peu lus tellement ils sont nombreux et longs, alors qu'ils devraient consacrer bien plus de temps à la recherche elle-même, aux étudiants et au tri des informations provenant des publications, dont la prolifération est accélérée par le passage au numérique. Il faut privilégier la qualité à la quantité.

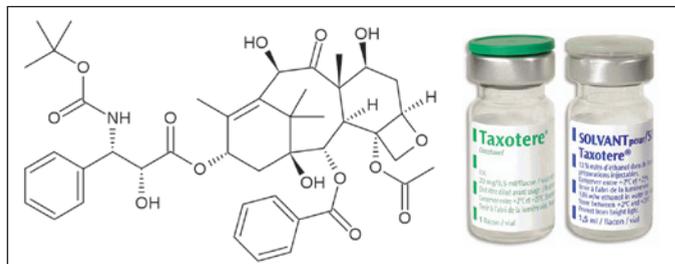
Dans le monde du <sup>xxi</sup><sup>e</sup> siècle, dompter la circulation de l'information et surtout s'écarter de la pseudo-information va devenir essentiel, non seulement dans la vie quotidienne des chercheurs, mais aussi dans celle des citoyens.

Il n'y aura pas de nouveaux médicaments sans créativité, dans tous les domaines scientifiques, de manière globale et associée. À titre d'exemple, le **Chapitre de B. Villoutreix** dans *Chimie et nouvelles thérapies* montre qu'il est maintenant possible d'optimiser un certain nombre de petites molécules avec les approches en ligne de l'intelligence artificielle pour accélérer la conception de nouveaux médicaments chimiques. Les capacités croissantes des calculateurs aident à trier un certain nombre de molécules et permet ainsi de gagner du temps. N'oublions pas l'« intelligence naturelle » et le travail en laboratoire. La découverte du taxotère<sup>5</sup>, par Pierre Potier, est un cas absolument non prédictible avec un ordinateur, et qui résulte de l'intelligence intuitive de Pierre Potier. Dans certains cas, cette intelligence devient même trop artificielle, comme le montre l'exemple du nouveau logiciel de correction censé aider à lutter contre le décrochage intempestif sur certains avions. Ces avions ont continué à être fabriqués, et pourtant, sans logiciels de qualité contrôlée, ils sont parqués dans à peu près

Figure 4

Le taxotère a été un blockbuster pour Rhône-Poulenc à l'époque (Sanofi aujourd'hui).

5. Le taxotère [docétaxel] est un alcaloïde anticancéreux, extrait des feuilles de l'if européen.



quarante aéroports américains et attendent depuis plusieurs mois un logiciel sécurisé pour pouvoir décoller à nouveau.

Beaucoup de nouvelles stratégies de recherche ont été essayées dans l'industrie pharmaceutique. Le « *High-throughput screening*<sup>6</sup> », ou criblage haut débit, a permis de robotiser et d'améliorer le criblage sans toutefois apporter la moisson de nouveaux médicaments comme cela été imaginé dans les années 1990-2000.

L'industrie pharmaceutique est toujours à la recherche de « blockbusters », c'est-à-dire de molécules qui remportent un grand succès commercial : ce fut le cas d'un certain nombre de molécules dans les quarante dernières années, avec des brevets tenant dix-quinze ans après l'autorisation de mise sur le marché, et des molécules qui font 2-3 milliards de chiffre d'affaires par an. Le taxotère de Pierre Potier (**Figure 4**) est un exemple d'innovation très rentable ayant créé de nombreux emplois en France avec Rhône Poulenc, et ayant aussi rapporté de l'argent au CNRS (voir les **Chapitres de J.-P. Armand** et de **J. Cossy** dans *Chimie et nouvelles thérapies*).

Une des difficultés de l'innovation pharmaceutique est celle du délai qui s'allonge

6. High-throughput screening (criblage à haut débit) : technique permettant d'étudier et identifier des molécules biologiquement actives. Elle consiste à faire réagir une grande quantité de molécules avec une substance donnée, pour identifier celles qui agissent le plus vite et le mieux en fonction du résultat escompté.

toujours plus entre le dépôt de brevet et la mise sur le marché du médicament. Malgré les critiques qui apparaissent contre la notion de brevet, le modèle économique du médicament ne peut se développer sans brevet dans l'industrie pharmaceutique. Aucun groupe financier n'accepterait d'investir de l'argent à hauteur d'un milliard d'euros pour développer un médicament sans avoir une garantie sur le retour d'investissement. Seul le brevet permet cette garantie.

Pour les domaines thérapeutiques à haut risque, les financiers classiques sont réticents, il reste à inventer des systèmes de défiscalisation à un niveau très élevé. Le coût de développement des médicaments devient de plus en plus élevé avec la croissance permanente du coût des essais cliniques des phases 2 et 3. La maladie d'Alzheimer est un cas typique de difficulté pour l'industrie pharmaceutique. C'est une maladie pour laquelle a été dépensé beaucoup d'argent sur les quatre dernières années. Probablement entre 50 et 70 milliards d'euros ont été investis dans la recherche sur le plan mondial, à la fois dans la recherche académique et dans l'industrie, sans arriver à trouver de nouveaux médicaments efficaces pour traiter les différents stades de la maladie d'Alzheimer.

La prise de risque financier est toujours très importante, même avec un médicament efficace. Il est rare de trouver un médicament aussi efficace et peu coûteux comme l'artémisinine, le médicament

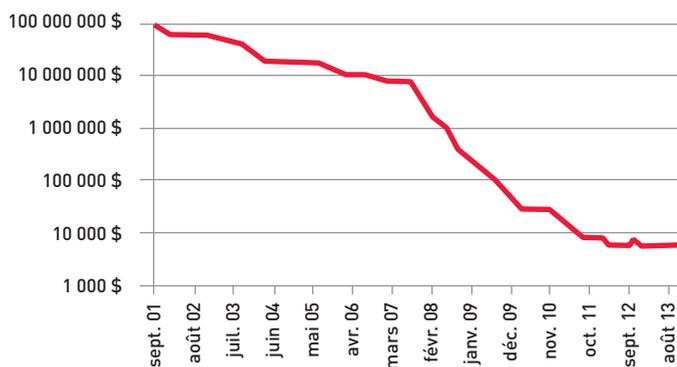


Figure 5

Évolution du coût de séquençage du génome humain en fonction du temps.

Source : NHGRI.

de référence dans le paludisme, capable d'éliminer en deux comprimés le parasite chez un patient atteint d'un *Plasmodium falciparum* chloroquino-résistant. Certains parasites du paludisme commencent à être résistants à l'artémisinine, il sera difficile de trouver de nouveaux médicaments antipaludiques avec une efficacité telle que les données statistiques en sortie de phase 3 ne donneront pas lieu aux discussions parfois biaisées pour des produits dont l'efficacité est souvent difficile à démontrer.

La biologie est devenue une science moléculaire depuis les travaux de Crick-Watson en 1953. La connaissance des génomes s'est brutalement accrue avec l'accélération formidable de l'efficacité des méthodes de séquençage<sup>7</sup> des génomes et l'abaissement des coûts associés. Les coûts de séquençage ont diminué en une dizaine d'années d'un facteur 100 000 (Figure 5). Il suffit maintenant d'un prélèvement avec petit coton tige et d'une enveloppe pour

7. Séquençage : détermination de l'ordre d'enchaînement des nucléotides.

faire réaliser rapidement le séquençage de son propre ADN pour un coût de 800 à 900 €.

On obtient alors une information génétique qui vous permet de savoir si vous avez de la famille à l'autre bout du monde dont vous n'aviez pas soupçonné l'existence, ou encore de savoir que vous portez des gènes de maladies orphelines qui ne sont pas exprimés dans votre cas mais, qui s'expriment chez d'autres... C'est une révolution formidable qui permet, pour un prix très abordable, d'accéder à tous les génomes de toutes les espèces vivantes (homme, animal, bactérie, virus, plante...). C'est la grande révolution des « -omiques » (protéomique, métabolomique...) et l'avènement d'une pharmacologie véritablement « moléculaire », examinant les macromolécules biologiques comme l'on regardait les petites molécules chimiques il y a une vingtaine d'années. Qui se souvient du travail long et délicat des biochimistes pour isoler des protéines par

chromatographie d'extraction<sup>8</sup> il y a à peine trente-cinq ou quarante ans, alors que maintenant la technique PCR<sup>9</sup> permet de dupliquer en grand nombre une séquence d'ADN à partir d'une très faible quantité (*Figure 5*) et d'avoir accès très rapidement à l'information sur la séquence codant pour une protéine. Nous disposons maintenant d'outils diagnostics ayant totalement intégré toutes ces technologies permettant d'obtenir les informations génétiques précises, pour chaque patient, et rendant ainsi possible la cancérologie dite personnalisée.

## 2 La recherche de nouveaux médicaments

Au niveau des sphères gouvernementales, quelle que soit la taille du pays, le risque est grand de raisonner entre noir et blanc, le système de décision devient binaire et il est souvent difficile de faire percevoir les nuances d'un monde de plus en plus complexe. L'exacerbation de certains phénomènes par les médias, ayant besoin de sensationnel pour survivre, pose

**Figure 6**

La PCR, « Polymerase chain reaction », a été une révolution pour synthétiser en grande quantité des séquences d'ADN.  
Source : © Richard LAMOUREUX/  
CNRS Photothèque.



8. Chromatographie : technique permettant de séparer et d'analyser les différents constituants d'un mélange. On parle de chromatographie d'extraction quand on se sert de cette technique pour séparer ces constituants grâce à leurs propriétés, comme par exemple leur taille.

9. La PCR, « Polymerase chain reaction » (réaction en chaîne à l'aide d'une polymérase) : méthode de biologie moléculaire permettant de dupliquer en grand nombre une séquence d'ADN connue, à partir d'une très faible quantité.

des difficultés d'évaluation et rend difficile la prise de décisions.

Depuis plus de vingt ans, mais c'est peut-être en train de changer, on a pensé que les « petites molécules » (médicaments chimiques) allaient disparaître au profit de ce qu'on appelle les « biopharmaceutiques », c'est-à-dire des molécules biologiques, essentiellement des anticorps monoclonaux. Il n'en est rien. Si l'on examine l'évolution du marché, en particulier des autorisations de mise sur le marché des médicaments aux États-Unis, à partir des excellentes statistiques accessibles au public de l'agence américaine du médicament (FDA), on constate que sur les trente dernières années, 60-70 % des produits mis sur le marché des médicaments sont des molécules chimiques pour 40-30 % de molécules biologiques.

Cette proportion ne changera probablement pas pour les vingt-trente prochaines années, avec les « petites molécules » traitant de nombreuses maladies communes et les biomolécules ciblées sur des domaines thérapeutiques particuliers comme la cancérologie. Plusieurs chapitres de cet ouvrage montrent que dans le cancer, l'arrivée des anticorps monoclonaux et de l'immunothérapie, ainsi que la compréhension de la façon de moduler le système immunitaire d'un patient pour l'aider à cibler sur ses propres cellules tumorales, ont réalisé des progrès formidables. En cancérologie, des anticorps portant des antitumoraux chimiques sont également développés.

Mais il y a aussi des domaines où les molécules biologiques ne sont pas actives. C'est le cas dans le domaine d'Alzheimer, car il ne faut pas oublier que notre cerveau est protégé par un filtre très efficace, la barrière hémato-encéphalique<sup>10</sup>. Notre cerveau a besoin de glucose, d'oxygène et d'un certain nombre de composants biologiques de petite taille, tout en évitant la pénétration de molécules non nécessaires à son fonctionnement. Par contre, certaines molécules exogènes passent bien, trop bien, la barrière hémato-encéphalique comme la nicotine et toutes les drogues, psychotropes et autres. Quant aux anticorps, qui sont des molécules de taille importante, ils ne passent pas facilement et même pas du tout la barrière hémato-encéphalique. Tous les efforts qui ont été déployés, parce que c'était à la mode, sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux pour traiter la maladie d'Alzheimer ont été des échecs coûteux. Pour la maladie d'Alzheimer il est urgent de revenir aux petites molécules chimiques capables de passer facilement la barrière hémato-encéphalique et d'exercer leur activité pharmacologique à l'intérieur du cerveau des patients.

La discussion des rapports coûts/bénéfices/risques a été évoquée dans le **Chapitre de J.-P. Armand** dans cet ouvrage

10. Barrière hémato-encéphalique : barrière présente dans le cerveau de tous les vertébrés terrestres. Elle permet de réguler le milieu dans le cerveau en le séparant du sang et le protégeant des agents pathogènes, des hormones et des toxines du sang.

*Chimie et nouvelles thérapies.* Il est vrai que l'arrivée d'une nouvelle thérapie coûte très cher, mais qu'ensuite il y a des économies d'échelle permettant de réduire le coût des médicaments. Néanmoins pour certains traitements, il s'agit parfois d'un coût d'un demi-million d'euros ou d'un million d'euros pour un seul patient, au moment où les budgets de santé des pays ont quelques difficultés. Il sera difficile d'aller au delà de 12 à 17 % du produit intérieur brut (PIB) des pays.

Aux États-Unis, 17 % du PIB américain sont consacrés au budget de santé, l'Allemagne et la France sont à peu près au même niveau avec 11,3 et 11,5 %. Il n'est pas évident d'expliquer la différence entre ces deux pays européens et les États-Unis. Certains évoquent le fait que les aspects juridiques jouent un rôle important dans le système de santé américain. Les avocats français et allemands semblent être moins coûteux que leurs confrères américains. Les risques juridiques aux États-Unis entraînent des frais élevés d'assurances pour chacun des acteurs de santé, praticiens ou hospitaliers.

Les thérapies géniques<sup>11</sup> et cellulaires<sup>12</sup> (évoquées dans

le **Chapitre de P. Duchateau**) restent encore limitées à des domaines encore confidentiels. On parle du traitement de certaines leucémies<sup>13</sup>, mais nous sommes encore loin du développement massif des outils conventionnels de la pharmacologie utilisée pour traiter des millions de patients. La reprogrammation des cellules pour la thérapie cellulaire, pour laquelle Shinya Yamanaka a obtenu le prix Nobel en 2012, est en train de se mettre en marche de manière prudente.

En résumé, la pharmacologie du futur va se situer dans un système complexe avec un curseur qui se déplace, entre d'un côté les biopharmaceutiques, les biomolécules, et de l'autre côté les petites molécules chimiques. En fonction de la maladie, de la cible, de la thérapie, du nombre de patients et d'autres facteurs, l'une ou l'autre de ces deux approches sera développée avec un rapport efficacité/coût qui soit le meilleur possible.

Pour les décideurs politiques, il est important de garder à l'esprit qu'il n'y a pas une nouvelle pharmacologie (biologique) qui va éliminer l'ancienne pharmacologie (chimique). Il va y avoir une pharmacologie globale tenant compte du meilleur de ces deux pharmacologies. C'est cet ensemble qui va nous permettre de continuer à combattre au XXI<sup>e</sup> siècle les maladies déjà connues et des maladies émergentes.

La facilité de circulation internationale des objets et des personnes fait que des virus

11. Thérapie génique : méthode médicale qui consiste à faire pénétrer des gènes dans les cellules ou les tissus d'un individu pour traiter une maladie.

12. Thérapie cellulaire : méthode médicale qui consiste à soigner tout ou partie d'un organe défaillant par l'implantation de cellules saines dans le but de remplacer les cellules malades de l'organe en question.

13. Leucémie : cancer des cellules de la moelle osseuse.

qui sont dans un petit coin du monde peuvent se développer rapidement et déclencher des épidémies au niveau mondial, comme l'avons vu avec le virus Ebola et comme nous le voyons avec le Covid-19. Il faut pouvoir les arrêter dès le début avec des vaccins et des antiviraux pour éviter des pandémies dévastatrices.

### 3 Les « biotechs »

Les sociétés de biotechnologie, dites « biotechs », ont évolué au fur et à mesure de leur croissance. Elles ont été créées autour de quelques universités prestigieuses sur les deux côtes des États-Unis dans les années 1980-1990 grâce à leur haut niveau de recherche fondamentale en biologie moléculaire et en génétique. L'Europe a suivi avec un retard sans arriver à combler le déficit de taille avec les premières biotechs américaines, qui maintenant ont la taille des grands groupes pharmaceutiques internationaux. Les grandes sociétés de biotechnologie ont maintenant totalement intégré la chimie, la biochimie et la biologie moléculaire, sans faire de particularisme de discipline scientifique.

La société Gilead est un exemple intéressant. Elle a été créée en 1987, à l'époque où l'on pensait qu'avec les oligonucléotides antisens<sup>14</sup> on allait régler de manière efficace l'expression des

gènes. Gilead a investi des milliards de dollars dans une stratégie qui n'a pas été très fructueuse. Mais le miracle américain du financement des sociétés a permis aux créateurs de retourner vers les investisseurs en disant : nous avons raté nos objectifs, mais en fait nous avons une équipe formidable de scientifiques et nous allons nous lancer vers d'autres défis thérapeutiques. Gilead est maintenant dans les dix premiers groupes pharmaceutiques mondiaux. La société ne fabrique plus d'oligonucléotides antisens, mais des petites molécules chimiques, comme le sofosbuvir (Solvadi) de 529 Daltons pour traiter l'hépatite C.

Ces ex-biotechs ont maintenant la capacité financière pour racheter d'autres petites biotechs. Elles grandissent en gardant leur agilité initiale.

Dans le monde de l'industrie pharmaceutique, des sommes colossales sont en jeu parce que le développement des médicaments est coûteux. Il faudra réfléchir sur la façon d'améliorer l'efficacité de cette recherche afin de couvrir l'ensemble des domaines thérapeutiques, pas seulement ceux considérés comme les plus rentables.

Ainsi dans l'avenir, le monde des médicaments se développera autour d'un équilibre entre les molécules chimiques et les molécules biologiques. Pour un développement harmonieux de l'ensemble, il est essentiel qu'au niveau recherche fondamentale dans les universités, des centres de recherche de l'industrie pharmaceutique et des comités

14. Oligonucléotides antisens : forme de traitement contre les maladies génétiques.

décideurs, qu'il n'y ait pas une monoculture intellectuelle mais une capacité réelle à faire interagir plusieurs disciplines. L'approche transdisciplinaire est en fait compliquée car il faut à la fois que les interlocuteurs soient solidement ancrés sur leur discipline mais qu'ils soient aussi capables de discuter avec leurs collègues des disciplines du couloir ou du bâtiment voisin, ou de l'université qui est à une centaine ou à des milliers de kilomètres. Cette multidisciplinarité est difficile à mettre en œuvre et à gérer dans les comités de décideurs, dans lesquels il est indispensable qu'il y ait une diversité intellectuelle réelle, respectueuse de la discipline de l'autre, pour que ces comités favorisent les créateurs – pas seulement les « bons présentateurs » – de sa propre discipline.

#### 4 Évolution de la chimie thérapeutique

La chimie thérapeutique a beaucoup évolué au cours des quarante dernières années avec le perfectionnement des instruments de physico-chimie permettant de caractériser rapidement les structures moléculaires complexes et sur des quantités très faibles. L'univers des molécules chimiques est très loin d'avoir été totalement exploré.

Basé sur les connaissances actuelles de la synthèse organique, on considère que moins de 5 % des molécules que l'on peut créer avec une douzaine d'atomes de carbone, d'azote, d'oxygène ou de fluor ont été préparées, montrant ainsi

que nous sommes loin d'avoir tout exploré dans l'espace des molécules chimiques.

Par ailleurs, n'oublions pas que tous les produits naturels n'ont pas encore été identifiés et que ceux qui sont connus servent d'inspiration pour faire de nouveaux analogues (« chimie bio-inspirée »). À titre d'exemple, à partir de quelques microlitres de venin de scorpion, des chercheurs ont identifié deux petites quinones<sup>15</sup> (*Figure 7*), dont l'une est active sur le staphylocoque doré<sup>16</sup> résistant à la méticilline<sup>17</sup>, et l'autre sur l'agent de la tuberculose, bien que leurs structures ne soient pas très différentes. Il faut s'attendre à ce que dans les prochaines années, à partir de ces deux squelettes, les chimistes dans les laboratoires académiques ou industriels vont effectuer des modifications et mettre au point de nouveaux médicaments anti-infectieux. Ce serait un formidable progrès thérapeutique que de pouvoir traiter les tuberculoses résistantes aux traitements classiques, non pas en six mois ou un an, mais en quinze jours avec l'association de deux ou trois médicaments à l'activité foudroyante.

De même, nous sommes actuellement démunis pour

15. Quinone : noyau benzylique avec deux cétones dont certains dérivés sont utilisés en pharmacologie.

16. Staphylocoque doré : bactérie qui se trouve naturellement sur la peau de l'homme et de celle des animaux pouvant causer de graves infections.

17. Métilcilline : antibiotique essentiellement utilisé contre le staphylocoque doré non résistant.

traiter les infections nosocomiales<sup>18</sup>, qui sont à l'origine de 4 000 à 5 000 décès chaque année. Il est nécessaire de renouveler l'arsenal des antibactériens. Plus de 95 % de nos antibiotiques ont plus de cinquante ans d'âge.

La biologie synthétique est un nouvel outil entre les mains des chimistes. Par exemple, l'introduction dans la levure, par modification génétique, d'une demi-douzaine d'enzymes, des cytochromes<sup>19</sup>, des réductases et une déshydrogénase, permet de produire en quantité importante l'acide artémisinique (*Figure 8*), un précurseur de l'artémisinine. Ce projet de recherche a été soutenu par la fondation Bill Gates avec une équipe universitaire aux États-Unis, puis industrialisé par le groupe Sanofi. Maintenant, pratiquement la moitié de la production mondiale d'artémisinine est réalisée partir de ce procédé d'autant plus remarquable que l'on récupère 25 grammes de produit par litre du milieu de culture.

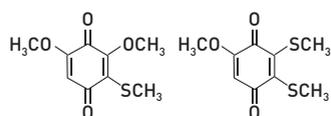
L'avenir sera brillant pour la chimie thérapeutique. Il s'agit de découvrir de nouveaux médicaments chimiques efficaces, faciles à produire à un coût raisonnable, pour traiter les maladies communes comme les infections nosocomiales et les infections virales, qui touchent des millions de personnes. Sur des virus très agressifs, on ne dispose de pas

grand chose comme on l'a vu lors de la lutte contre Ebola et contre Covid-19 depuis fin 2019.

Il est difficile d'enrayer la propagation d'une épidémie liée à un nouveau virus en l'absence d'un vaccin à caractère universel. La mise en quarantaine et le confinement des personnes sont les seuls moyens. En virologie, on aimerait bien avoir des antiviraux extrêmement efficaces contre un certain nombre de virus, ce qui n'est pas le cas, en dehors du VIH dont on a pu limiter la diffusion grâce à des antirétroviraux. Pour une maladie parasitaire comme la bilharziose<sup>20</sup>, depuis quarante ans, on ne dispose que du praziquantel.

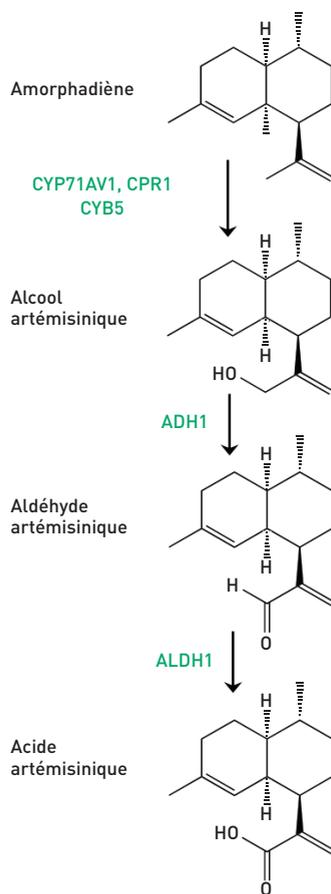
Pour obtenir de nouveaux médicaments, il est essentiel de faire une place aux créateurs. Cette évidence est parfois oubliée. Dans chaque génération de chercheurs, certains sont plus créatifs. Il faut les soutenir, aider leurs recherches. Cela ne veut pas dire qu'il faut éliminer les autres chercheurs. Non, parce qu'ils peuvent faire de très bonnes recherches qui seront utiles à un moment donné à un créateur, qui saura combiner deux idées chez deux chercheurs différents qui n'avaient pas réussi à combiner.

L'équilibre entre le financement de la recherche fondamentale et de la recherche appliquée est souvent compliqué à trouver et on aimerait avoir une bonne grille d'évaluation des projets. Dans son



**Figure 7**

Structure de deux quinones naturelles extraites du venin de scorpion.



**Figure 8**

Schéma de synthèse de l'acide artémisinique, précurseur de l'artémisinine.

18. Infections nosocomiales : infections contractées au cours d'un séjour dans un établissement de santé.

19. Cytochrome : enzyme de la chaîne respiratoire.

20. Bilharziose : maladie parasitaire due à un ver, le schistosome. Elle est présente dans les zones tropicales.

livre sur ce sujet intitulé *The Pasteur's Quadrant*, Donald Stokes, un économiste de l'université de Princeton, présente les choses de manière simple (Figure 9) à partir d'un carré magique. Ce qui compte avant tout c'est la qualité de la recherche, qu'elle soit fondamentale ou appliquée. Thomas Edison, le monsieur aux mille brevets, représente l'excellence pour la recherche appliquée. Niels Bohr est un des premiers physiciens à proposer un modèle de la structure des atomes avec les électrons qui tournent autour du noyau pour que les atomes soient stables. Au moment où il propose son modèle, au tout début du xx<sup>e</sup> siècle, peu de personnes imaginaient que la compréhension de la structure des atomes allait permettre de faire des bombes atomiques ou des centrales nucléaires, celles qui produisent 80 % de l'électricité en France. Bohr est l'exemple de l'excellence dans la recherche fondamentale.

Pour Stokes, le carré magique c'est le carré de Pasteur. En choisissant ce nom, il rend un formidable hommage à ce qu'a été l'œuvre de Louis Pasteur. D'une part, Louis Pasteur est

la personne qui comprend les problèmes de chiralité<sup>21</sup> avec des cristaux de tartrate. Dans ce travail très fondamental, Pasteur n'imaginait pas qu'il y avait des problèmes de chiralité dans les récepteurs biologiques. On le sait maintenant, des médicaments peuvent avoir une activité pharmacologique ou une toxicologie différente selon qu'il s'agisse de l'un ou l'autre des énantiomères<sup>22</sup>.

D'autre part Pasteur s'intéressait à des choses très pratiques. Au siège social de la bière Carlsberg, à Copenhague, il y a une statue de Pasteur. Avec Émile Hansen, il met au point une méthode culture de levure pure pour améliorer la qualité de la production de la bière. C'est un travail très appliqué qui aura un développement industriel dans le monde entier.

Il faut financer trois des quatre carrés, en n'hésitant pas à privilégier le carré magique, celui de Pasteur !

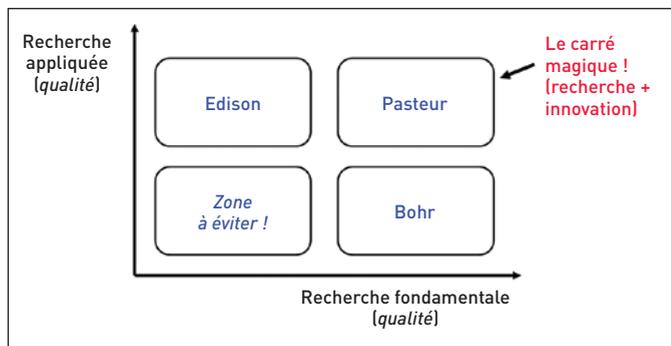
21. Un composé chimique est dit chiral s'il n'est pas superposable à son image dans un miroir plan.

22. Deux molécules sont dites énantiomères lorsqu'elles sont images l'une de l'autre dans un miroir.

Figure 9

Graphique liant la qualité de la recherche appliquée et celle de la recherche fondamentale et illustrant le « carré magique » de Pasteur.

D'après D. E. Stokes,  
« The Pasteur's quadrant »,  
Princeton, 1997.



## La place de la France dans l'évolution du marché mondial des médicaments

La Chine est maintenant devenue un acteur économique important au niveau mondial. En délocalisant de manière massive de très nombreuses usines en Asie, et en particulier en Chine (textiles, chimie, électronique, etc.), au début des années 2000, on pensait que l'Europe et les États-Unis n'avaient plus besoin d'usines et que la Chine ne pourrait jamais concevoir des téléphones portables ! C'était oublier qu'il y a deux choses qui sont extrêmement bien réparties sur la planète : la bêtise et l'intelligence. Donc sur une population de 1 300 000 000 personnes, il est évident qu'il y a des gens très intelligents qui finissent par faire des choses très intelligentes. Actuellement dans le domaine de l'informatique et de l'électronique (la 5G), force est de constater que les sociétés chinoises ont fait un bond technologique et sont devenues incontournables.

Après l'affaire du lait contaminé à la mélamine en 2008, la Chine a très vite amélioré la qualité des produits de consommation, y compris en s'appuyant sur les citoyens à l'aide des réseaux sociaux (Weibo). À l'époque de l'enfant unique, perdre un enfant était particulièrement dramatique. Cette tragédie du lait frelaté a amené les autorités chinoises à nouer des partenariats avec des sociétés laitières françaises. Des co-entreprises ont été créées en Normandie pour assurer une consommation de lait en forte croissance en Chine, pays ayant peu de pâturages pour des vaches laitières.

Dans le domaine des médicaments, il en est de même pour le Plavix<sup>23</sup>, les patients chinois font confiance au Plavix fabriqué en France, alors

23. Plavix : médicament qui diminue l'agrégation des plaquettes sanguines.

que Sanofi pensait que cette fabrication allait disparaître devant les produits génériques produits en Asie. Le label France est apprécié dans le domaine du médicament, mais aussi dans le domaine de la dermato-cosmétique, et dans les produits de luxe.

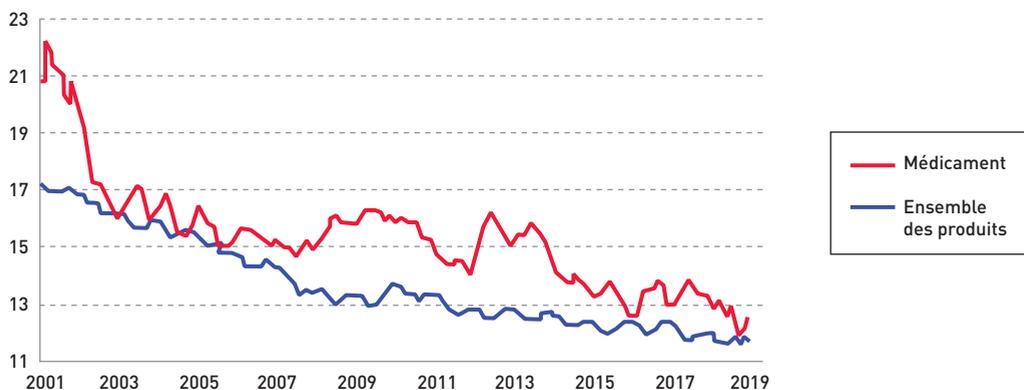
Pour un pays comme la France, se dire qu'on peut avoir un certain nombre d'industries exportatrices, y compris sur la Chine, est rassurant. Dans le domaine de la pharmacie, il est facile de prédire que la Chine va devenir un pays très compétitif. La Chine a eu une période florissante à l'époque des empereurs Ming, c'était la première économie mondiale avec l'exportation de la porcelaine et de la soie. Puis il y a eu une période très difficile où la Chine était devenue un pays qui comptait pour moins de 2 % du PIB mondial (au moment de la Révolution culturelle). Actuellement la Chine remonte : elle représentait 13 % du PIB mondial en 2014 alors que les États-Unis étaient à 19 %. En 2018, la Chine et les États-Unis sont au coude à coude. Il est clair que l'objectif chinois est d'atteindre les 25 à 30 % du PIB mondial, comme à l'époque des Ming.

La France est devenue importatrice nette de médicaments et non plus exportatrice. La diminution de la part des exportations des industries pharmaceutiques françaises est indiquée sur la **Figure 10**. Le pourcentage des exporta-

**Figure 10**

Évolution de la part des exportations françaises (en %), en médicaments et pour l'ensemble des produits, dans les exportations de la zone euro depuis le début des années 2000.

Source : Document LEEM sept. 2019, « La compétitivité française en 2018 ».



tions françaises de médicaments par rapport à la zone euro est marqué en rouge. Alors que nous étions à 23 % dans les années 2000, nous sommes tombés en dessous de 13 %. La courbe en bleu montre l'évolution de l'ensemble des produits français exportés dans la zone euro, elle a diminué de 17 % à 12 %. Cette évolution pose problème. La France ne pourra pas continuer à avoir le niveau actuel avec des exportations en décroissance continue. Dans le domaine du médicament, il faut relancer la recherche fondamentale sur l'innovation thérapeutique, avec des objectifs précis, en insistant sur la chimie thérapeutique, essentielle pour traiter les maladies communes, celles du plus grand nombre (maladies infectieuses). Les appels à projets doivent être simples, focalisés sur l'aspect scientifique et examinés par des comités composés de gens compétents. Il faut des chimistes et des pharmacologues pour évaluer les projets en chimie thérapeutique. Dans les années 1980-1990, le programme interdisciplinaire du CNRS sur les médicaments PIRMED<sup>24</sup> a été un accélérateur formidable dans le domaine du médicament. Comme premier message, il est essentiel de relancer des programmes de ce type avec des chefs de projets de l'envergure de Pierre Potier pour les mener à bien.

Un second message, plus politique, est qu'il nous faut en France un ministère de l'industrie à part entière. Tant que nous n'aurons pas de ministère de l'industrie pour soutenir les projets industriels, la France perdra son importance dans le domaine industriel.

---

24. Programme interdisciplinaire de recherche sur le médicament créé par le CNRS et dirigé par Pierre Potier de 1978 à 1984.