

#### **EDITO**

## Se vacciner contre la résignation

Nous avons déjà eu l'occasion de mettre en avant la résilience et la résistance de l'industrie chimique contre la première vague de la Covid-19. On a aussi eu l'occasion de mettre en exergue la contribution des chimistes à l'aide aux traitants par le don de produits thérapeutiques ou sanitaires.

De cette crise qui pour certains devait se terminer après une seule vague, nous sommes passés à une nouvelle vague qui fait que l'infection aura couvert toute l'année 2020. Malgré ces difficultés, l'industrie chimique a su maintenir une activité élevée à 75 % de ses capacités. Elle a su aussi maintenir un niveau élevé d'enseignement en alternance.

Les écoles d'ingénieurs chimistes ont su s'adapter aux conditions difficiles, innover pédagogiquement pour maintenir un haut niveau de formation et un esprit de corps parmi les élèves évidemment perturbés par la pandémie. Cette innovation a été récompensée au niveau ministériel pour l'originalité des outils pédagogiques qui ont été proposés afin notamment d'affronter cette période difficile.

Du côté de L'UNAFIC, nous avons maintenu une activité importante au niveau des réunions et comptons tenir rapidement notre dîner débat reporté par suite de la pandémie.

Enfin, l'apparition à la fin de l'année 2020 de deux vaccins extrêmement novateurs et dont l'aspect chimique est indéniable, permet d'envisager une année 2021 plus sereine. La large diffusion des vaccins devrait permettre une activité économique plus favorable et un enseignement supérieur plus normal.

Il est donc nécessaire de ne pas céder à la résignation et de faire preuve d'un enthousiasme affirmé. On peut espérer que les événements de cette année vaccineront aussi l'économie française contre la tentation court-termiste de délocaliser les fabrications essentielles et inciteront véritablement la France à relocaliser les activités nécessaires pour le futur du pays comme l'y encourage le plan de relance du gouvernement et sa partie concernant la chimie.

C'est dans ces conditions qu'au nom de l'UNAFIC, je vous souhaite une année 2021 heureuse et fructueuse pour vos familles, vos écoles et vos entreprises.

Daniel Jasserand, Président UNAFIC

# M2i et SEQENS spécialement sélectionnés parmi les projets subventionnés dans le cadre du programme France Relance

Dans le contexte d'urgence de la crise sanitaire Covid19 et avec l'objectif d'accentuer la souveraineté nationale, le Gouvernement a mis en place en juin 2020, des mesures de soutien aux entreprises impliquées dans la fabrication de médicaments ou de leurs principes actifs. L'une de ces mesures a pris la forme d'un Appel à Manifestation d'Intérêt (AMI) destiné aux industriels nationaux dont l'enveloppe d'aide s'élève à 120 M€.

Les lauréats de cet AMI ont été dévoilés le 19 novembre dans un communiqué du Ministère de l'économie et des finances (voir détails en page 2).

Parmi eux figurent les projets de fabrication française du Gamma OH par M2i Life Sciences sur son site de Salin de Giraud (Bouches du Rhône) et celui de SEQENS de « Sécurisation de 12 médicaments » consistant d'une part à la production sur le site de d'Aramon d'actifs antiviraux et anticancéreux et d'autre part de produire de manière plus compétitive en utilisant les procédés de micro-réacteurs et de flow-chemistry à Couterne et en augmentant les capacités des unités polyvalentes de Limay et Bourgoin-Jallieu.

## Transition énergétique

Signalons une publication positive sur l'état de la transition énergétique, rendue nécessaire pour cause de réchauffement climatique, dans notre pays. A l'opposé des tenants du catastrophisme écologique, le professeur Marc Fontecave, membre de l'Académie des Sciences, que nous avons eu le plaisir d'avoir comme orateur lors de notre dîner débat sur l'énergie, a publié récemment un ouvrage intitulé « Halte au catastrophisme ! Les vérités de la transition énergétique ».

Il cite les progrès que l'industrie dans son ensemble apporte à la réduction des utilisations d'énergie fossile, que ce soit l'électricité d'origine nucléaire, la réduction des consommations des véhicules et avions, l'isolation des bâtiments, le remplacement progressif du charbon par le gaz, moins polluant, et petit à petit par les énergies renouvelables.

Il démontre, chiffres à l'appui, que la transition énergétique est déjà engagée et que la société tout entière est mobilisée et réussira progressivement cette évolution grâce à la science et à la technologie.

### Enquête annuelle socio-économique

L'enquête 2021 IESF sera lancée fin janvier comme à l'accoutumée.

A travers les réponses, seront analysées les difficultés et opportunités apportées par la crise sanitaire pour les ingénieurs/scientifiques.

Nous comptons sur une forte participation des ingénieurs chimistes afin que le retraitement Unafic que nous faisons faire par le Comité Observatoire soit le plus représentatif possible

Pensez aussi à communiquer à IESF les éventuelles modifications de votre association sur l'adresse <u>enquete2021@iesf.fr</u> pour un suivi aussi précis que possible pour la consolidation au niveau de l'Unafic.

## L'ARN, Une entité chimique dans la lutte contre la Covid

L'ARN est un polymère de nucléotides constitués eux-mêmes du sucre ribose et de bases azotées au nombre de quatre qui sont reliés entre eux par des entités phosphates. Trois nucléotides codent pour un aminoacide d'une protéine.

Or SARS-COV-2 comme virus de la Covid-19 est un virus à ARN; c'est pourquoi une des actions prioritaires des médecins a parfois été d'essayer des médicaments actifs sur les enzymes impliquées dans la multiplication du virus et notamment l'ARN polymérase dont l'inhibition avait été parfois démontrée utile dans certaines maladies telles qu'Ebola. C'est le cas du Remdésivir en développement avancé pour cette maladie qui a montré une certaine action sur la durée d'hospitalisation des malades graves de la Covid sans montrer malheureusement d'effets positifs sur la mortalité. Ce médicament avait une structure similaire à celle d'un nucléotide de l'ARN mais est caractérisé par une synthèse extrêmement complexe et un prix prohibitif.

D'autres médicaments actifs sur les protéases -aussi impliquées dans la Covid- telles que celle de l'HIV se sont révélées inactifs dans les essais cliniques sur la Covid. Quelques dérivés actifs sur ces enzymes utilisées par l'ARN viral restent en essais cliniques mais leur développement comme tous produits pharmaceutiques devraient être plus longs. C'est le cas du Favipavir de Fuji Toyama, développé et enregistré comme médicament antigrippal et qui est un inhibiteur de l'ARN polymérase, dont la structure est proche de certaines bases azotées de l'ARN. Le développement d'inhibiteurs spécifiques des enzymes de l'ARN de la Covid ou d'antiviraux à large spectre est encore dans un stade extrêmement préliminaire et demandera certainement plusieurs années tout en dépendant de la disponibilité d'autres armes thérapeutiques comme les vaccins.

Or, la Covid a été l'occasion d'une innovation scientifique majeure avec l'introduction de vaccins faisant appel aux ARN messagers spécifiques du virus et agissant sur la protéine du virus dite Spike impliquée dans la pénétration du virus dans les cellules humaines. Cette protéine d'environ 10 000 aminoacides est donc codée par environ 30 000 nucléotides et peut être inhibée par des anticorps produits par des ARN messagers de taille plus petite de l'ordre de 4000 nucléotides. La découverte rapide de tels nucléotides a permis de développer rapidement des ARN messagers susceptibles d'être utilisés dans des vaccins de type inconnu jusqu'à maintenant chez les humains et à forte activité. Ce travail a été fait par BioNTech avec Pfizer ainsi que par Moderna puis Curevac en quelques semaines permettant des essais cliniques dans les conditions correspondant aux standards normaux d'évaluation des vaccins et leur autorisation en moins d'un an après l'élucidation de la structure du génome du virus. Ces vaccins font appel à un rôle important de la chimie dans la synthèse automatique des nucléotides mais aussi dans la synthèse préliminaire d'analogues des bases azotées naturelles permettant d'améliorer la stabilité et l'activité des ARN messagers obtenus.

Les produits chimiques sont aussi utilisés pour encapsuler les ARN messagers généralement très peu stables ainsi que pour préparer les solutions vaccinales et éventuellement des adjuvants. Les vaccins ont profité du fait qu'un nombre important de patients a permis des études cliniques de grande ampleur et de clairement significatives. Ce type de vaccins permet aussi d'affronter de manière plus rapide les mutations délétères que pourrait présenter la protéine Spike en ciblant la partie de nucléotides correspondant à ces mutations et en tirant les conclusions structurales dans la production des ARN messagers adéquats.

Il faut rappeler que dans les dernières années, dans des affections comme le sida ou l'hépatite C, des vaccins classiques se sont révélés impossibles à développer. Pour ces maladies ont été développés des antiviraux qui sont en général des multithérapies. On peut penser que dans la Covid, une telle stratégie pourrait être utile dans le futur pour soigner les malades n'ayant pas bénéficié de la protection par le vaccin. Il est regrettable qu'après l'infection au SARS-CoV (SRAS) qui s'est révélé brève et localisée, on ne se soit pas préparé au développement de médicaments antiviraux contre des pandémies à venir et appartenant en particulier à la même famille de maladies virales. Cela peut passer par le développement d'antiviraux à large spectre ou d'associations d'antiviraux comme dans le sida ou l'hépatite C, utilisant soit des antiviraux déjà connus soit des produits nouveaux dont le développement demandera des années.

On peut envisager d'autres types d'intervention sur l'ARN des cellules infectées comme par exemple l'ABX464 d'Abivax, petite molécule française anti-inflammatoire et antivirale agissant sur l'épissage de l'ARN, en développement clinique avancé pour les maladies inflammatoires de l'intestin et qui s'est révélé potentiellement active dans la Covid au point d'être l'objet d'un essai de phase 2b/3 déclarée priorité nationale de recherche dans la Covid.

Il existe ainsi de nombreux modes d'intervention thérapeutique sur le SARS-COV-2 dont le plus bel exemple est celui du développement de nouveaux vaccins à ARN messager, sans oublier aussi le développement de petites molécules chimiques qui peuvent conduire à des traitements curatifs de la maladie qui tous concernent ce produit chimique qu'est l'ARN.

Daniel Jasserand

## Les entreprises chimiques au cœur des projets de relocalisation de l'industrie en France

Parmi les 31 projets de relocalisation retenus par le gouvernement qui pourront bénéficier des aides gouvernementales plusieurs entreprises de la chimie et de la pharmacie ont été sélectionnées.



C'est le cas notamment de :

<u>SEQENS</u> pour les projets « High Potent » et « Sécurisation de 12 médicaments » (voir page1) ; ces projets permettront de redynamiser la production de principes actifs et d'intermédiaires pharmaceutiques en France et de créer une centaine d'emplois directs sur les 5 sites industriels.

M2i LIFE SCIENCES pour le projet « Anesthésique Gamma OH » Fort de son expérience dans la fabrication d'actifs pharmaceutiques et soucieux d'assumer ses responsabilités et sa mission dans la chaine de santé, le Groupe M2i a immédiatement mobilisé ses moyens internes pour évaluer la

faisabilité technique d'une production de Gamma-OH sur le territoire français.

Pour plus d'information : www.m2i-lifesciences.com

LABORATOIRE AGUETTANT pour le projet « Médicaments injectables hospitaliers », pour le développement de 7 nouveaux médicaments essentiels injectables, la société étant l'un des leaders de ce type de forme pharmaceutique. LESAFFRE & Cie pour les projets « Chondroïtine » et « Vanilline » ; outre les applications alimentaires la chondroïtine, aujourd'hui principalement fabriquée en Chine, présente un intérêt pour la santé des articulations ; l'objectif du projet vanilline est quant à lui de développer une production d'origine végétale en substitution au procédé sur bases pétrolières.

**SEPPIC** pour le projet « Adjuvants de vaccins Covid-19 », cette filiale du groupe Air Liquide projetant l'industrialisation dans son usine de Castres d'un adjuvant pour les vaccins développé dans ses laboratoires.

**ROVIPHARM** pour le projet « TIPS 2020 », ce spécialiste de la fabrication de de dispositifs médicaux et de packaging pharmaceutique projetant la réalisation d'une ligne de production de pointes jetables en plastique pour la protection des pipettes utilisées en biologie moléculaire.

**NOVAPEX** pour le projet « IPA Roussillon », ce producteur de phénol et d'acétone projetant la construction d'une ligne d'alcool isopropylique utilisé comme solvant et comme intermédiaire d'actifs pharmaceutiques ainsi que pour la production de produits d'hygiène et de désinfectants.

**HAUPT PHARMA** pour le projet « Livron 2021 », ce spécialiste de la fabrication à façon d'ampoules injectables et de suppositoires (anesthésiants, opioïdes, curares, corticoïdes) souhaitant augmenter sa capacité de production de 30% afin de répondre à une demande toujours en croissance et de poursuivre son développement sur les marchés internationaux.

Source Ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie

## **Agenda**

Les **colloques de la Maison de la Chimie** qui devaient se tenir en novembre et décembre sont reportés à 2021 les dates restant à fixer en fonction de l'évolution de la crise de la Covid-19. Le prochain colloque intitulé « Chimie et Energies Nouvelles » se déroulera le **10 février 2021**, en distanciel via la chaîne YouTube de Médiachimie et si les conditions sanitaires le permettent en présentiel avec un nombre restreint de participants à la Maison de la Chimie.

La **SECF en partenariat avec l'AFTPVA** organise son premier webinaire le **21 janvier 2021**, sur le thème : "Dioxyde de Titane, fonctionnalités, applications et alternatives". Inscription sur https://www.aftpva.org/event.php.

Le **Dîner Débat Unafic** annuel dont le thème retenu est « Chimie des principes actifs : une stratégie de relocalisation en France par l'innovation », réalisé avec le soutien de la société Seqens, est reporté au **30 mars 2021**, soit en présentiel, soit par Internet si les conditions sanitaires empêchaient encore les regroupements.

Le 18ème Village de la Chimie « sans masques ni barrières » se tiendra le 12 mars 2021 sous forme de salon interactif sur Internet.