

Académie nationale de Pharmacie



« Chimie pour la pharmacie et les sciences pharmaceutiques »

Rapport validé par le Conseil d'Administration du 8 décembre 2021

MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL :

Agnès ARTIGES
Bruno BONNEMAIN
Pierre-Antoine BONNET
Jean-Daniel BRION
Christian CAVÉ
Jean-Claude CHAUMEIL
Patrick COUVREUR (coordonnateur)
Patrick DALLEMAGNE
Christine GARBAY
Sylviane GIORGI-RENAULT (secrétaire)
Alain GOUYETTE
Jean-Michel GUILLON
Christine HACHE
Bernard MEUNIER
Sylvie MICHEL
Erwan POUPON
Christophe ROCHAS
Michel VIDAL

ONT ÉTÉ AUDITIONNÉS

- Pr Christian CAVÉ, Académie nationale de Pharmacie, UFR de Pharmacie, Université Paris-Saclay ; Trésorier de AECOP
- Pr Bernard MEUNIER, Académie des Sciences et Académie nationale de Pharmacie ;
- Monsieur François SALLANS, Ancien Vice-Président Qualité de Johnson & Johnson ;
- Monsieur David SIMONNET, PDG du groupe AXYNTIS ;
- Monsieur Vincent TOURAILLE, Directeur de la stratégie au sein de l'activité chimie de Sanofi et Président du Syndicat de l'industrie chimique organique de synthèse et de la biochimie (SICOS Biochimie) ;
- Pr Dominique PORQUET, Académie nationale de Pharmacie, Doyen Honoraire de l'UFR de Pharmacie de l'Université Paris-Saclay ;
- Pr Line BOUREL, Professeur de Chimie Thérapeutique à l'Université de Strasbourg et Présidente de l'AFECT ;
- Pr Patrick DALLEMAGNE, Académie nationale de Pharmacie, UFR de Pharmacie, Université de Caen.

SOMMAIRE

1- Introduction	5
2- La chimie pharmaceutique industrielle comme levier de reconquête de la souveraineté sanitaire par un meilleur accès des patients aux médicaments d'intérêt thérapeutique majeur.....	7
3- Le pharmacien et l'importance de la chimie dans les autres métiers de l'industrie pharmaceutique.....	8
4- La France : le pays qui laisse le moins de place à la chimie dans les études de Pharmacie.....	9
5- Un référentiel de compétences en Chimie pour l'exercice de la Pharmacie.....	13
6- Recommandations	14

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 - Nouvelles entités chimiques ("NMEs") et médicaments biologiques ("BLAs") approuvés par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux, la FDA (Mullard A, FDA drug approvals, Nature Reviews, 2021 20, 85-90)	6
Tableau 1 - Répartition des disciplines enseignées (exprimées en pourcentage des heures totales) dans le cursus de base des études pharmaceutiques au sein des différents pays européens (enquête PHARMINE 2011)	10
Tableau 2 - Volumes d'enseignement, discipline par discipline, avant et après la réforme des études pharmaceutiques, en France.....	11
Tableau 3 - Évolution du nombre d'ECTS et du pourcentage qu'ils représentent dans le cursus pharmaceutique de différents pays européens entre 2010 et 2020.....	12

SYNOPSIS

Ce rapport (i) évalue l'importance de la chimie pour les sciences pharmaceutiques et dans l'exercice des professions pharmaceutiques, (ii) examine l'état des filières industrielles pharmaceutiques et biomédicales qui utilisent les compétences et les méthodologies de la chimie, (iii) dresse 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 et (iv) évalue la capacité concurrentielle de la formation de pharmacien par rapport à d'autres formations. À partir des éléments décrits dans le présent document, l'Académie nationale de Pharmacie a élaboré un certain nombre de recommandations, dont la nécessité d'accroître l'enseignement de la chimie dans le cursus des études de pharmacie en centrant cet enseignement sur les questions qui se posent aux pharmaciens dans le cadre de leur exercice professionnel. Elle appelle, par ailleurs, à encourager la relocalisation de la synthèse et de la fabrication des médicaments en France et en Europe. L'Académie recommande également de soutenir fermement la recherche et l'innovation en encourageant la prise de risque scientifique, grâce à des appels d'offres visant spécifiquement la recherche chimique pour le médicament et les autres produits de santé. Elle considère, enfin, 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.

1- INTRODUCTION

De tout temps, la chimie a joué un rôle majeur dans la découverte et la production de nouveaux médicaments et, par le passé, les grands pharmaciens ont très souvent été de grands chimistes. 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 : 42 sur 59 nouvelles entités moléculaires en 2018, 38 sur 48 en 2019¹ et 40 sur 53 en 2020² (soit 70 à 80 %, Figure 1). 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 antipaludique³. 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).

¹ 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.

² A. Mullard, FDA drug approvals, *Nature Reviews*, 2021, 20, 85-90 et Rapport de la FDA, Advancing health through innovation: new drug therapy approvals 2020, janvier 2021.

³ J. Fournier, JM. Paris, C. Monneret, *L'Actualité chimique*, N° 462, mai 2021

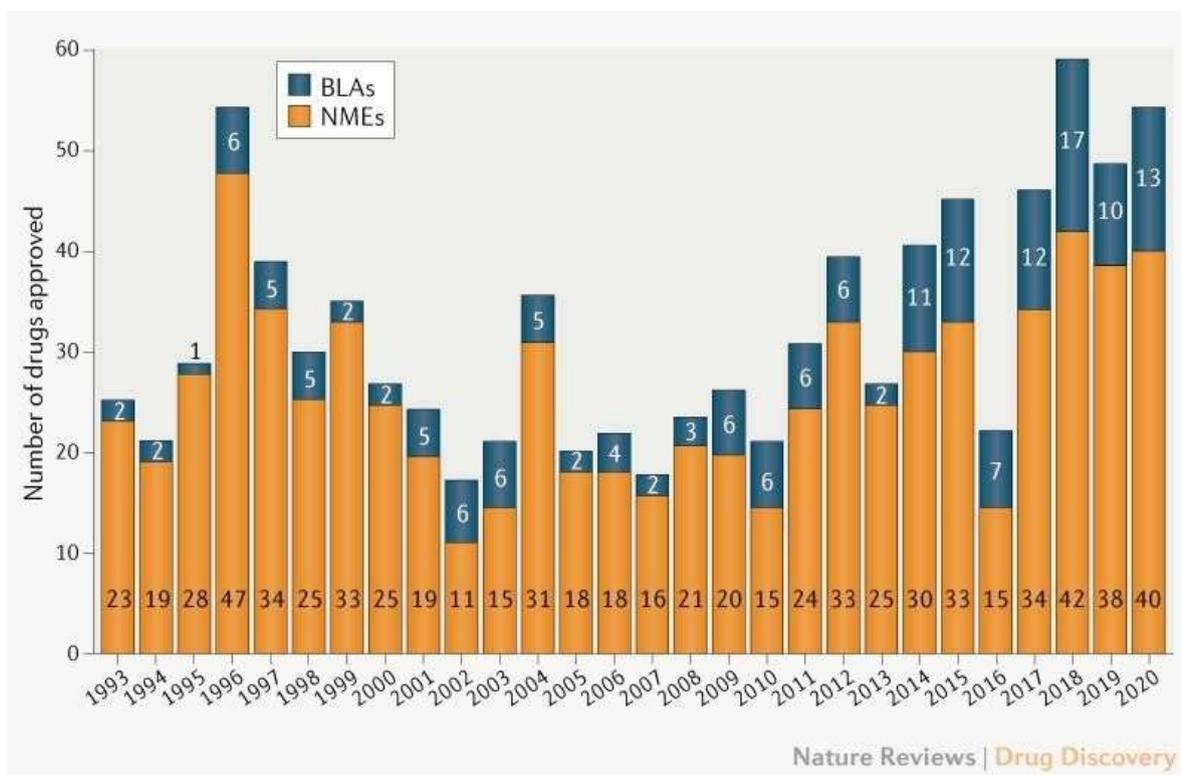


Figure 1 - Nouvelles entités chimiques ("NMEs") et médicaments biologiques ("BLAs") approuvés par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux, la FDA (Mullard A, FDA drug approvals, Nature Reviews, 2021 20, 85-90)

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 clients⁴. 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-dessous, ce qui est fort regrettable.

⁴ 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.

2- 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 Pharmacies'était déjà penchée sur ce problème, dès 2011, avec plusieurs recommandations et un rapport très complet publié en 2018⁵. 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 défaillante (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 %

⁵ https://www.acadpharm.org/dos_public/2018_06_20_AnP_RAPPORT_INDISPONIBILITE_MED_VF1.pdf

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, un renoncement à la politique du moindre coût et de l'approvisionnement à flux tendu sans stock de sécurité. Il importe que ces enjeux soient pris en compte dans la formation universitaire, notamment celle du pharmacien capable d'appréhender les aspects industriels, les spécificités liées aux médicaments, mais aussi et surtout, d'appréhender les aspects chimiques du développement d'un médicament. Le profil des études pharmaceutiques doit absolument s'y adapter. Enfin, un élément important est l'encouragement de la recherche pour le développement d'une chimie innovante mettant en oeuvre des technologies de pointe. Elles devront également être moins polluantes avec, par exemple, le recours à des catalyseurs de nature totalement organique (« organocatalyse ») ou des catalyseurs enzymatiques conçus à façon (par évolution enzymatique forcée). À moyen ou à long terme, la biologie synthétique pourrait également révolutionner la production industrielle de principes actifs. Ces nouvelles technologies industrielles devront consommer moins de solvants et des réactifs moins toxiques. Ainsi, la chimie en flux, en remplacement de procédés à risque en mode discontinu par lots, la mise au point de procédés de synthèse faisant appel à la chimie verte et aux matières premières biosourcées ainsi que l'utilisation de réactifs moins polluants, devraient permettre de rétablir, à terme, la compétitivité de nos entreprises par rapport aux productions actuellement réalisées au sein d'usines asiatiques, dont les coûts sociétaux et environnementaux sont, parfois, plus bas. 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.

La reprise en main et la relance de la chimie pharmaceutique conduiraient à un meilleur accès des patients aux médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et à une réindustrialisation de certaines régions, source de création de nombreux emplois de tous niveaux.

3- LE PHARMACIEN ET L'IMPORTANCE DE LA CHIMIE DANS LES AUTRES MÉTIERS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

La pluridisciplinarité et le caractère généraliste des études de pharmacie représentent un atout incontestable pour de nombreux emplois industriels grâce aux solides bases acquises dans des domaines variés. Cette pluridisciplinarité représente pour le pharmacien industriel un atout majeur qui lui donne une crédibilité vis-à-vis des autorités de tutelle, car il est capable d'engager des mesures préventives ou correctives efficaces. La chimie y joue, à l'évidence, un rôle important au niveau de la responsabilité pharmaceutique industrielle qui nécessite des connaissances approfondies en chimie organique, en chimie analytique, en chimie des matériaux, en chimie minérale ainsi qu'en pharmacie galénique et en génie des procédés. Ces compétences

sont aussi nécessaires pour les postes en rapport avec les métiers de la production des médicaments et des dispositifs médicaux. Une personnalité auditionnée par le Groupe de travail, ayant eu des responsabilités au niveau de la production chimique et biologique, a insisté sur le fait que sans une formation de base suffisante en chimie et en biologie, il n'aurait été qu'un simple manager et non un réel interlocuteur capable de débloquent des situations en suggérant des mesures préventives ou correctives. Enfin, il est évident qu'au niveau de la recherche et du développement industriel, la chimie joue un rôle central dans l'identification et la synthèse de petites molécules, candidates médicaments, dans leur interaction avec les cibles biologiques à l'échelle moléculaire mais aussi dans la conception de biomédicaments conjugués (anticorps monoclonaux liés à de petites molécules cytotoxiques par des bras de liaison hydrolysables). La mise en forme galénique et tout le domaine de la délivrance ciblée des médicaments nécessitent également de bien connaître la chimie des matériaux utilisés pour la formulation. À titre d'illustration, rappelons que la synthèse de lipides ionisables en milieu acide, de lipidoïdes et de lipides amphiphiles, et leur formulation sous forme de nanoparticules lipidiques ont été décisives pour le succès des vaccins à ARN messagers (ARNm) anti-SRAS-CoV-2 qui permettent l'export de l'ARNm des endosomes acides vers le cytoplasme cellulaire.

4- LA FRANCE : LE PAYS QUI LAISSE LE MOINS DE PLACE À LA CHIMIE DANS LES ÉTUDES DE PHARMACIE

Deux enquêtes concernant la Formation commune de base (FCB) dans le cursus pharmaceutique des pays européens ont été réalisées, la première en 1994 (enquête Bourlioux, European Association of Faculties of Pharmacy), la seconde en 2011-2014 (enquête Pharmacy Education in Europe, PHARMINE). Globalement, il ressort de ces enquêtes qu'en 1994 l'enseignement de la chimie était majoritaire. Puis, son importance a significativement diminué en 2014 au profit des sciences dites médicales. L'analyse, pays par pays, montre très clairement que la France est l'un des pays européens dans lequel le pourcentage des heures consacrées à la chimie est le plus faible (17,6 % des matières enseignées) et celui dans lesquelles sciences médicales sont les plus importantes (42 % des matières enseignées) (voir Tableau 1). Il convient néanmoins de noter que la comparaison entre les différents pays européens comporte des biais, car certaines facultés européennes ne forment qu'à l'officine, alors que d'autres, dont la France, préparent à l'ensemble des professions pharmaceutiques. De plus, les enseignements qui, dans ces enquêtes, relèvent de la chimie ne tiennent pas compte de la chimie enseignée dans le cadre d'autres disciplines, comme la pharmacie galénique ou la biochimie.

	CHEMSCI	PHYSMATH	BIOLSCI	PHARMTECH	MEDISCI	LAWSOC	GENERIC
Austria	44.0	2.0	22.0	14.0	16.0	0.6	1.0
Belgium	24.0	9.0	11.0	18.0	27.0	2.0	8.0
Bulgaria	31.0	7.0	11.0	13.0	24.0	7.0	7.0
Croatia	24.9	4.2	9.2	8.9	26.9	2.5	23.3
Czech Republic	17.0	5.0	8.0	22.0	19.0	13.0	16.0
Denmark	42.0	7.0	7.0	16.0	16.0	9.0	3.0
Estonia	21.0	4.0	2.0	21.0	39.0	10.0	3.0
Finland	20.0	5.6	2.5	21.9	28.8	15.6	5.6
France	17.6	9.5	17.9	5.9	42.0	2.2	5.0
Germany	39.8	4.5	10.9	13.4	28.3	2.1	3.8
Greece	39.3	5.8	14.2	8.2	15.9	2.7	14.0
Hungary	27.2	5.2	5.2	16.0	28.5	3.9	14.2
Ireland	13.6	11.1	7.1	18.3	35.5	7.3	7.1
Italy	32.4	7.2	10.4	9.1	31.5	4.8	2.2
Latvia	27.7	6.4	6.4	20.2	26.6	8.5	6.4
Lithuania	21.3	2.0	8.9	8.9	27.7	7.4	23.8
Malta	15.4	7.2	12.7	15.4	30.8	3.6	15.0
Netherlands	20.1	3.9	10.6	14.2	31.1	8.3	11.8
Poland	21.3	4.1	8.0	15.9	38.2	6.2	6.2
Portugal	19.6	6.8	14.6	14.9	32.2	12.0	1.2
Rumania	26.1	8.7	15.8	14.1	24.9	3.7	6.6
Slovakia	28.8	8.8	10.9	14.4	27.6	3.4	6.0
Slovenia	27.0	8.5	8.5	22.0	21.0	8.5	4.7
Spain	23.5	5.5	19.9	11.0	27.6	5.5	7.0
Sweden	18.3	11.3	12.8	19.5	21.5	11.8	5.0
United Kingdom	13.6	5.7	23.9	22.7	23.9	3.4	6.8
Mean	25.3	6.4	11.2	15.3	27.4	6.3	8.2
Standard deviation	8.6	2.5	5.4	4.8	6.8	3.9	6.1
Coefficient of variation	33.9	38.4	48.5	31.2	25.0	61.8	74.3

Tableau 1 - Répartition des disciplines enseignées (exprimées en pourcentage des heures totales) dans le cursus de base des études pharmaceutiques au sein des différents pays européens (enquête PHARMINE 2011)⁶

L'étude réalisée auprès de cinq Facultés de pharmacie françaises concernant le volume de l'enseignement de la chimie au niveau de la formation commune de base (chimie organique, chimie générale et minérale, chimie thérapeutique, chimie analytique, pharmacognosie), avant et après l'instauration de la première année commune aux études de santé (PACES), confirme la tendance. Entre 2000 et 2020, la diminution a été, en fonction des Unités de formation et de recherche (UFR), de 12,5% à 49 %, d'après l'Association française des Enseignants de Chimie thérapeutique (AFECT) et l'Association des Enseignants de Chimie Organique des UFRs et Pharmacie (AECOP).

La réforme des études pharmaceutiques a été pilotée par le C.P.N.E.P. (Commission pédagogique nationale des études en Pharmacie) ; elle comprenait une majorité de professionnels, une minorité d'universitaires et une forte participation des étudiants. Le programme de la PACES n'ayant pas été maîtrisé par les pharmaciens, le cursus de base spécifiquement pharmaceutique commence en 2^e année. Il se termine au milieu de la 4^e année puisqu'une filiarisation précoce a été mise en place. À cela s'ajoutait, lors de la mise en place de la réforme, l'obligation de réserver 10 à 20 % du temps à des UE libres, l'enseignement de l'AFGSU (attestation de formations aux gestes et soins d'urgences) et celui des techniques numériques et informatiques. Il a donc été nécessaire de réduire certains enseignements existants, ce qui s'est fait au détriment des sciences

⁶ Atkinson J, Rombaut B. The 2011 PHARMINE report on pharmacy and pharmacy education in the European Union. Pharm. Pract. 2011, 9, 169-187

fondamentales, dont la chimie. Les sciences biologiques ont, au contraire, vu leurs nombres d'heures augmenter parfois de façon importante, également au détriment des sciences chimiques et physicochimiques. Il est important de noter que cette réforme des études pharmaceutiques a eu pour effet de rendre difficile d'établir des programmes pour les étudiants Erasmus venant de l'étranger, les autres pays ayant conservé un enseignement plus traditionnel, par disciplines.

L'évolution des volumes d'enseignement, discipline par discipline, avant et après la réforme est présentée sur le tableau 2 pour l'ensemble de la France. Il faut, toutefois, noter que les volumes horaires pour une même discipline peuvent varier de 1 à 5 d'une Faculté à une autre.

En pratique

Disciplines/ Groupes de Disciplines	FCB 1 ^{ère} , 2 ^{ème} , 3 ^{ème} , 4 ^{ème} années avant Réforme	FCB PACES, L2, L3, MIS1 après Réforme	Variations (%)
Biotechnologie/Biologie moléculaire	91	38.5	↘ 58
Chimie Gle, minérale, organique	141	105	↘ 26
Sciences analytiques	297	72	↘ 75
Chimie thérapeutique/Pharmacognosie	125.5	104	↘ 17
Pharmacologie/Toxicologie/Pharmacocinétique	71.5	102.5	↗ 43
Anatomie/Physiologie	94.5	119	↗ 26
Sciences biologiques (Bactério, Viro, Immuno, Hémato, Parasito, Myco méd, Sémio)	156	193.5	↗ 24
Biologie cellulaire/Biochimie	128	190	↗ 48
Botanique/Mycologie générale	76.5	25.5	↘ 66
Pharmacie galénique	109.5	112	=
Santé publique/Législation	99.5	54	↘ 46

Tableau 2 - Volumes d'enseignement, discipline par discipline, avant et après la réforme des études pharmaceutiques, en France

Le tableau ci-dessous (tableau 3) montre, au niveau de différents pays européens, l'évolution du nombre d'ECTS (European Credits Transfer System) réservés à l'enseignement de la chimie et ce qu'ils représentent en termes de pourcentage du total des enseignements en 2010 et 2020. On remarquera que l'enseignement de la chimie s'est, en général, modérément réduit dans de nombreux pays européens, à l'exception des Pays-Bas où il a augmenté et du Royaume-Uni qui n'a pas évolué. Mais, c'est incontestablement en France que l'enseignement de la chimie a diminué le plus, en passant de 50 à 25 ECTS (!), alors qu'il partait déjà de très bas en 2010, par rapport aux autres pays.

Pays	2010		2020	
	ECTS	% cursus	ECTS	%cursus
Belgique	76	25,3	74	24,6
France	50	16,0	25	10
Finlande	62	20,6	65	21,5
Allemagne	110	39,8	95	31,6
Grèce	118	39,3	98	32
Italie	97	32,4	88	29
Malte	48	16,0	38	12
Pays-Bas	60	20,1	70	23
Portugal	58	19,6	48	18
Espagne	73,5	21,5	54	18
Suisse			72	24
Royaume-Uni	40	13	40	13

Tableau 3 - Évolution du nombre d'ECTS et du pourcentage qu'ils représentent dans le cursus pharmaceutique de différents pays européens entre 2010 et 2020.

Quelques recommandations susceptibles de contribuer à un meilleur enseignement de la chimie :

1°/ Revenir aux fondamentaux en essayant d'obtenir une formation plus solide en chimie dès le collège. Le niveau des bacheliers a beaucoup diminué ce qui pourrait expliquer les différences actuelles avec les autres pays européens. D'une manière plus générale, les auteurs de ce rapport considèrent qu'il est urgent de retrouver un niveau de connaissance suffisant concernant les disciplines scientifiques de base au Collège et au Lycée. Il est suggéré que les Présidents d'Université se mobilisent sur ce sujet, puisque le baccalauréat est le 1er diplôme universitaire dont les jurys sont d'ailleurs présidés par un enseignant universitaire.

2°/ Avoir une maîtrise de l'enseignement de la 1^{re} année de pharmacie ou du cycle de licences si la LASS perdure. Parmi les professionnels de santé, le pharmacien est celui pour lequel la formation doit être la plus scientifique, il faut veiller à ce qu'il ait des connaissances en sciences fondamentales suffisantes.

3°/ La diminution de l'enseignement de la chimie analytique est un problème urgent à résoudre, car elle peut remettre en question le recrutement de pharmaciens responsables dans l'industrie.

5- UN RÉFÉRENTIEL DE COMPÉTENCES EN CHIMIE POUR L'EXERCICE DE LA PHARMACIE

Dans ce contexte, un référentiel de compétences a été réalisé par l'AFECT (Association française des Enseignants de Chimie Thérapeutique) entre juin 2019 et juin 2021⁷. Le but de ce travail était de définir un référentiel des compétences nécessaires en chimie pour l'exercice des différents métiers du pharmacien.

Sur la base d'un questionnaire envoyé aux membres de l'AFECT, le référentiel a été élaboré puis soumis à l'avis d'experts des disciplines auxquelles l'enseignement de la chimie thérapeutique fait appel (chimie générale, chimie organique, chimie analytique, chimie bio-inorganique, pharmacologie, pharmacognosie, pharmacie galénique/biopharmacie, pharmacocinétique, biochimie, toxicologie, pharmacie clinique). Les métiers du pharmacien ont été divisés en deux grandes catégories : (i) métiers du pharmacien en amont (compétences mobilisées en R&D, production, analyse, contrôle, gestion de la qualité, réglementation, environnement...), c'est-à-dire les métiers de l'industrie et de la recherche et (ii) métiers du pharmacien en aval (compétences utiles à la pratique de la pharmacie clinique, dispensation, vigilance...), c'est-à-dire les métiers exercés à l'officine ou à l'hôpital. Les compétences nécessaires à l'exercice de ces métiers ont ensuite été classées en macrocompétences et microcompétences et un niveau leur a été attribué au sein du cursus Licence-Master-Doctorat (LMD).

Cette étude démontre l'importance de la chimie pour l'exercice des nombreux métiers auxquels le cursus des études pharmaceutiques donne accès. À la lecture de ce document, il est paradoxal d'observer que des questions faisant appel à des connaissances en chimie soient très rarement posées au concours de l'internat, et ce malgré l'existence d'une banque de données.

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 Pharmacie⁸ 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 80 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

⁷ C. Decombat, O. Duval, T. Besson, L. Bourel, M. Pudlo, A skills framework integrating professionally relevant medicinal chemistry proficiencies to strengthen the contemporary practice of pharmacy, Ann Pharm Fr, sous presse.

⁸ https://www.academie-sciences.fr/pdf/rapport/20200414_chimie_therapeutique.pdf

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.

6- RECOMMANDATIONS

Compte tenu des éléments décrits dans le présent document, l'Académie nationale de Pharmacie a élaboré les recommandations qui suivent :

- accroître l'enseignement de la chimie (chimie organique, physicochimie, 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 ;
- mieux centrer l'enseignement de la chimie sur les questions que se posent les pharmaciens dans le cadre de leur exercice professionnel et auxquelles seule la chimie peut répondre ;
- créer, à l'échelle européenne, un enseignement de chimie pharmaceutique industrielle de haut niveau, associant universitaires et professionnels ;
- encourager la synthèse et la fabrication des médicaments et autres produits de santé en France et en Europe ;
- relancer vigoureusement la recherche et le développement de nouveaux médicaments de synthèse au sein de notre industrie du médicament ;
- soutenir la recherche et l'innovation y compris sur les molécules existantes et à relocaliser en Europe et encourager la prise de risque scientifique au sein des laboratoires académiques, dans ce domaine ;
- 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'Agence nationale de la Recherche (ANR), les Fondations et les projets européens ;
- identifier des profils de métiers nouveaux dans le domaine de la chimie pour la santé et adapter le cursus des études de pharmacie à ces métiers émergents ;
- 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.

* *
*