


# FLEX **mag**

N°11  
déc 2016

*Le magazine du groupe Technoflex*



Les cellules souches,  
50 ans de découvertes  
et d'avancée

Design de pointe  
pour la culture cellulaire

Le droit d'essayer

**D**ans le secteur de la Santé, l'une des grandes évolutions des deux dernières décennies aura été le passage des thérapeutiques "chimiques", sur la base de molécules aux propriétés définies (antibiotiques, anticancéreuses, anti-inflammatoires et bien d'autres), à des thérapeutiques plutôt "biologiques", issues du vivant, qui se sont traduites par l'émergence de tout un nouvel univers de sociétés de biotechnologies. Cette évolution permet d'espérer de nombreux traitements nouveaux, dans des pathologies qui restaient pour certaines sans traitement curatif probant. C'est en particulier l'espoir que portent tous les projets qui se développent actuellement dans le domaine des cellules-souches, ces cellules proches des cellules embryonnaires qui auraient le potentiel, bien guidées, de "réparer" des dommages majeurs, par exemple en cardiologie ou dans des affections articulaires. C'est l'objet du "Focus" de ce numéro.



**Olivier Chesnoy**  
Président  
du Directoire

Ces nouvelles applications nécessitent évidemment des produits innovants pour leur fabrication et leur stockage, et Technoflex est fier de présenter à cette occasion sa nouvelle gamme "SafeCell®", dédiée aux applications de culture cellulaire, à découvrir dans notre partie "Business".

Cette nouvelle gamme vient s'inscrire dans la lignée innovatrice de Technoflex, pour marquer le 30<sup>ème</sup> anniversaire des premières poches fabriquées par l'entreprise. C'est en effet en 1986 que sortaient de Technoflex nos premières poches destinées à l'industrie pharmaceutique : du PVC au FEP, en passant par l'EVA et bien sûr le PP, un chemin passionnant a été parcouru. Un anniversaire bien sûr fêté par les équipes, lors d'une soirée exceptionnelle dans les Arènes de Bayonne.

Une conclusion commune de toute l'équipe Technoflex à cet anniversaire : continuer à vous apporter, à vous nos partenaires et clients, les solutions les plus adaptées et innovantes !

Bonne lecture !

## Flexmag un monde d'échanges

### Brèves - Agenda

3

### Focus

Les cellules souches,  
50 ans de découvertes et d'avancée



4

### Business

Design de pointe pour la culture cellulaire

8

### Perspectives

Le droit d'essayer

10

### Profils

Organisation des magasins, un challenge quotidien

12

Flexmag

Le magazine du groupe Technoflex  
Zone Artisanale de Bassilour  
64210 BIDART - France

Site internet : [www.technoflex.net](http://www.technoflex.net)  
E-mail : [flexmag@technoflex.net](mailto:flexmag@technoflex.net)


Directeur de la publication : Olivier Chesnoy  
Rédacteur en chef : Sylvie Ponlot

Impression : Varela +34 943 45 89 25

Crédit photos :

© Franck Laharrague, © MP, © Dr Kateryna, Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University, © Autt Khamkhauncham, © Dolgachov.

Conception & réalisation :

 + 33 (0)1 47 51 80 07

Traduction : Hancock Hutton  
Numéro 11 - Décembre 2016

Flexmag est imprimé  
sur papier certifié FSC® Mix



Photo de couverture : Recherche sur les cellules souches

# Brèves

## Du PVC au FEP, les premières poches Technoflex ont 30 ans !

Pour célébrer cet anniversaire, Technoflex rassemblait le 10/09 ses collaborateurs lors d'une soirée exceptionnelle dans les arènes de Bayonne.

### L'innovation, au cœur de notre ADN

En 1986, l'entreprise, fabricant de connecteurs pour l'industrie pharmaceutique, se diversifie dans la production de poches souples pour médicaments injectables. Des premières poches PVC aux nouvelles poches de culture cellulaire SafeCell®, Technoflex a mis l'innovation au cœur de ses priorités. Un seul objectif : accompagner les technologies de la santé, en maintenant centrales la sécurité des patients et celle des personnels soignants. En 30 ans, l'entreprise a développé des partenariats pérennes avec de très nombreux laboratoires pharmaceutiques autour du globe, y compris les plus grands.

Aujourd'hui, 275 collaborateurs mettent leur savoir-faire au service de la santé et s'engagent quotidiennement pour proposer des produits innovants, fiables et simples d'utilisation.



## Agenda 1<sup>er</sup> trimestre 2017

	<b>Pharmapack Europe</b>	1 et 2 février 2017	Paris Expo, Porte de Versailles		Hall 4 Stand D-63	
	<b>ISCT Meeting Annuel</b>	du 3 au 6 mai 2017	ExCel London Convention Center, Londres		Stand 600	
	<b>CPhI north america</b>	du 16 au 18 mai 2017	Pennsylvania Convention Center, Philadelphie		Stand 3118	
	<b>MD&amp;M East</b>	du 13 au 15 juin 2017	Jacob K. Javits Convention Center, New York		Stand 1862	

## Les cellules souches, 50 ans de découvertes et d'avancée

***Les centaines de milliards de cellules qui composent le corps humain sont d'une grande diversité. Cellules de la peau, du sang, du foie ou encore du système nerveux, on n'en compte pas moins de 200 sortes. À l'âge adulte, certaines de ces cellules n'ont plus la faculté de se diviser et de se reproduire. C'est le cas des cellules du muscle, du cœur ou encore du cerveau. D'autres au contraire conservent ce potentiel. Parmi elles, les cellules souches.***

Sylvie Ponlot

**A**u premier stade du développement de tout être vivant, il y a des cellules souches. Elles sont à l'origine des lignées cellulaires de l'être humain. Les toutes premières cellules embryonnaires sont dites « totipotentes ». Capables de se reproduire indéfiniment pour former deux cellules parfaitement identiques, elles peuvent aussi se différencier pour donner tous les types de cellules. Elles constitueront l'environnement nécessaire au développement de l'embryon (*le placenta, le cordon ombilical*), les différents tissus et organes du corps humain. Au cinquième jour du développement de l'embryon, les cellules souches embryonnaires deviennent « pluripotentes ». Elles commencent à se différencier et se spécialisent pour créer l'ensemble des cellules du corps humain.

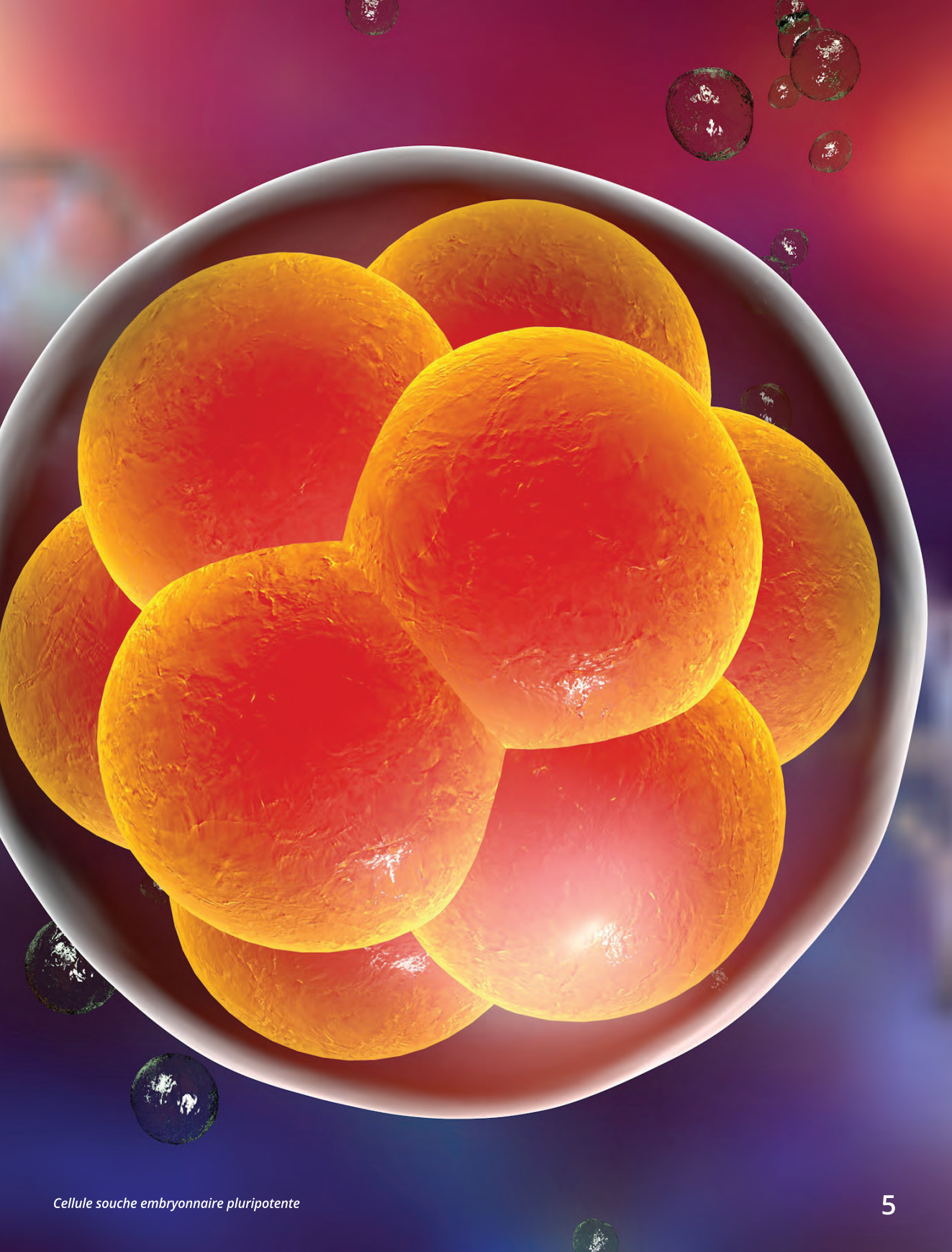
Malgré leur potentiel en médecine régénérative, l'usage des cellules souches issues d'embryons soulève de nombreuses questions morales et éthiques selon les pays. Par exemple, aux États-Unis et au Royaume Uni, la législation autorise une grande majorité des techniques de recherche. En France, c'est l'Agence de la Biomédecine qui autorise, sous certaines conditions, les proto-

coles d'études. En Allemagne ou en Italie elles sont totalement interdites. En 2006, le Professeur Yamanaka Yamanaka (*Japon*) réussit à faire régresser des cellules souches adultes en cellules souches pluripotentes. Le problème éthique ainsi contourné permet aux scientifiques de faire avancer la recherche sans utiliser d'embryons.

À l'âge adulte, les cellules souches deviennent « multipotentes ». Cela signifie qu'elles produisent un nombre limité de types cellulaires. Parmi elles, les cellules souches mésenchymateuses (*CSM*) et les cellules souches hématopoïétiques (*CSH*). Les premières, abondantes dans le tissu adipeux, créent en outre des cellules grasses, osseuses et cartilagineuses. Elles sont largement utilisées dans les essais cliniques<sup>1</sup>. Les CSH, très présentes dans la moelle osseuse, sont à l'origine des composants du sang. Elles se renouvellent tous les 120 jours et peuvent se différencier en globules rouges, globules blancs, ou en lymphocytes qui jouent un rôle important dans le système immunitaire. Utilisées en routine depuis les années 70 sous forme de greffe de moelle osseuse, les cellules souches sont indiquées dans le traitement de certaines maladies du sang et du système immunitaire.

<sup>1</sup> Plus de 350 essais cliniques sont en cours dans le monde.







Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University

>>

Enfin, les cellules souches « unipotentes ». Elles sont tellement engagées dans un processus de différenciation qu'elles ne produisent qu'un seul type de cellules. Capables de s'auto-renouveler, elles assurent le bon fonctionnement des organes (*os, cartilage, foie, peau, cerveau, etc.*) en remplaçant les cellules mortes.

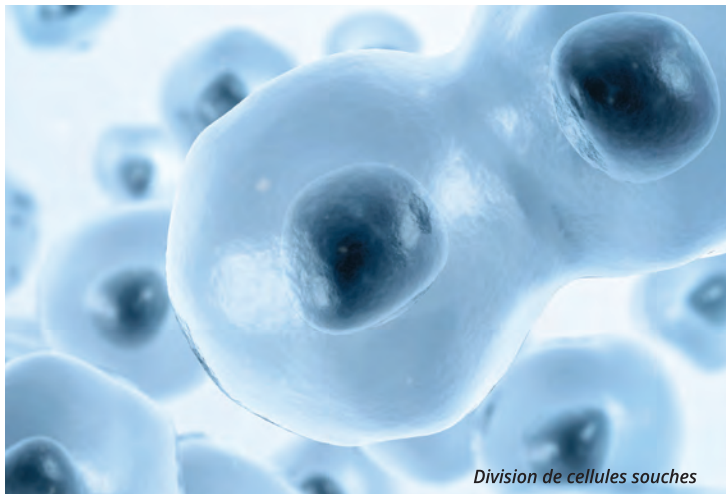
## Reprogrammer les cellules du corps humain, du rêve à la réalité

En 2006, la découverte de Shinya Yamanaka surprend le monde scientifique. Elle lui vaut le prix Nobel de Médecine six ans plus tard. Il a trouvé le moyen de reprogrammer n'importe quelle cellule du corps en cellules souches pluripotentes, appelées « cellules souches pluripotentes induites » ou iPS. Ces cellules ont la faculté de créer tous les types de cellules du corps humain comme seules peuvent le faire les cellules souches embryonnaires. Pour parvenir à ce résultat, le Professeur Yamanaka a pris une combinaison de quatre gènes qui n'agissent normalement que dans les cellules souches. Insérés ensuite dans des



Dr Yamanaka

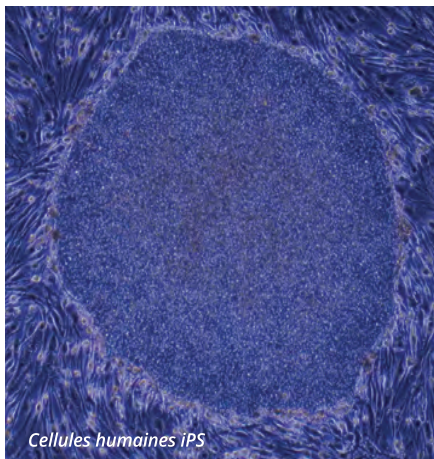




Division de cellules souches



>>



Cellules humaines iPS

cellules de peau d'une souris, le processus a entraîné une reprogrammation des cellules de peau en cellules iPS. Les scientifiques sont maintenant en mesure de reprogrammer des cellules humaines en ajoutant moins de quatre gènes. Les perspectives d'applications sont nombreuses : fournir des quantités illimitées de cellules et de tissus pour de nombreux patients atteints de maladies incurables. Au Japon, des essais cliniques de nouvelles thérapies utilisant cette technologie sont prévus dans les prochaines années. Les traitements cibleront les patients atteints de la maladie de Parkinson, de diabète, les pathologies de la moelle épinière et les maladies cardiaques. Concernant l'usage des cellules iPS dans les essais précliniques, des directives coordonnées par les agences de régulation des médicaments européenne, japonaise et américaine, sont attendues à la fin de l'année 2017.

## Des cellules tueuses pour traiter la leucémie

La leucémie myéloïde aiguë (LMA) est le résultat d'un dysfonctionnement des cellules souches sanguines. En se développant, les cellules souches pathologiques deviennent des cellules immatures appelées « cellules blastiques » qui, avec le temps, prennent la place des cellules normales. La LMA affecte en majorité la population adulte et évolue rapidement. Résistante à la chimiothérapie, elle laisse peu de chance à la guérison. En septembre dernier, la publication des résultats d'une thérapie expérimentale américaine apporte un espoir aux malades. Nouvelle forme d'immunothérapie, le traitement consiste à prélever des cellules tueuses (*Natural Killer*) chez un donneur sain, de les modifier pour attaquer les cellules blastiques puis de les administrer par voie intraveineuse. Les chercheurs ont constaté une rémission complète sur 4 des 9 patients perfusés. Des essais à plus long terme sont envisagés afin de prouver la viabilité du traitement.



Recherche sur cellules souches iPS

# Design de pointe pour la culture cellulaire

***Maladies neurodégénératives, déficits cellulaires, cancers ou encore régénération de la peau pour les grands brûlés, les applications de la thérapie cellulaire sont nombreuses. La culture des cellules ex-vivo<sup>1</sup> est une étape essentielle dans le développement des traitements thérapeutiques cellulaires. Sa mise en œuvre délicate implique le respect de nombreuses conditions et un matériel garantissant la sécurité des cellules. Pour répondre à ce besoin, Technoflex a développé une gamme de poches spécialement dédiées à la culture cellulaire.***

Sylvie Ponlot

La gamme SafeCell®, fabriquée en Éthylène Propylène Fluoré (FEP), répond aux exigences de la culture ex-vivo des cellules. Matériau chimiquement et biologiquement inerte, le FEP est parfaitement adapté à la culture de cellules en suspension. Ses propriétés antiadhésives permettent aux cellules de flotter librement et de se développer dans leur milieu de culture. Perméables au gaz

(oxygène, dioxyde de carbone et azote), les poches SafeCell® maintiennent les échanges nécessaires au bon développement des cellules, tout en assurant une autre caractéristique indispensable : l'imperméabilité à l'eau. La faible évaporation constatée avec les poches SafeCell® permet de s'affranchir des étuves d'incubations humides, qui favorisent le risque de développement de germes et de bactéries.







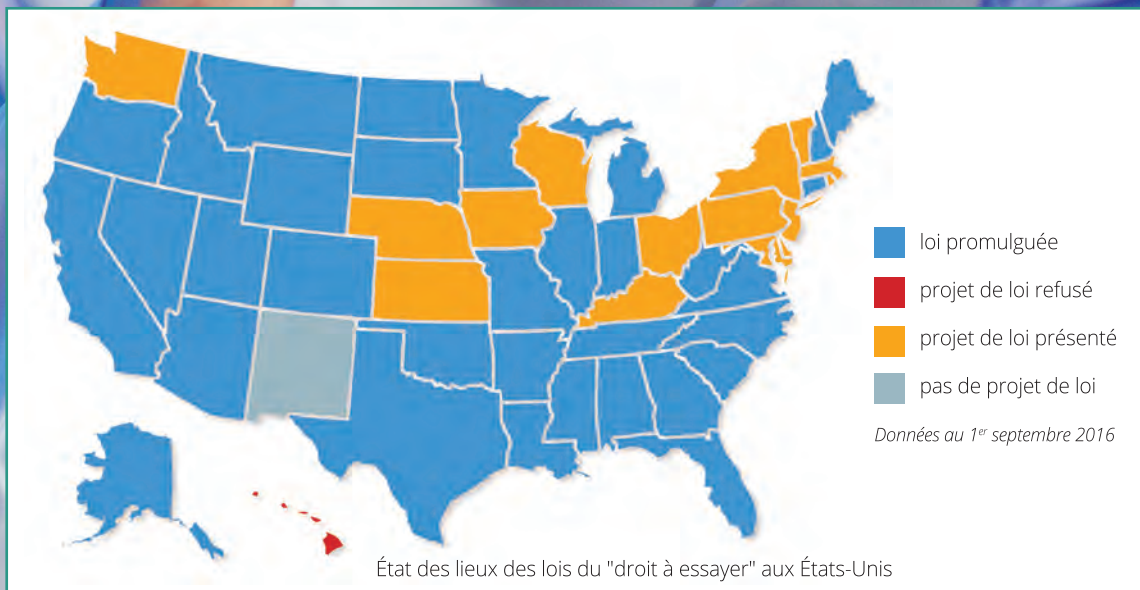
## Des risques de contamination considérablement réduits

Toute contamination pouvant provoquer la lyse<sup>2</sup> des cellules, la culture cellulaire demande des conditions de stérilité absolues. Les poches SafeCell® sont stériles et protégées par un suremballage pelable. Hautement transparent, le FEP permet d'observer facilement les cellules au microscope en toute sécurité. Les ports doubles FEP, directement soudés à la poche, limitent grâce à leur géométrie spécifique les risques de fuites. Enfin, les tubes sont munis d'un luer lock et d'un site d'injection sans aiguille. Le système clos garantit l'étanchéité aux micro-organismes lors du remplissage, de la culture et de la vidange de la poche.

Dernier avantage et non des moindres, la traçabilité est assurée par un marquage laser des numéros de lot et d'identification unitaire de la poche. Produites en salles propres ISO7 selon les BPF (*Bonnes Pratiques de Fabrication*), les poches SafeCell® sont délivrées avec un certificat de conformité.

<sup>1</sup> En dehors de l'organisme.

<sup>2</sup> Désintégration de la membrane de la cellule entraînant sa mort.



# Le droit d'essayer

**De nombreux traitements en phase de développement pourraient soulager ou, peut-être, sauver des vies. Mais compte tenu des délais de développement et des essais avant que le produit soit approuvé et mis sur le marché, dix années sont nécessaires. Un délai bien trop long pour les patients en phase terminale ! Aux États-Unis comme en Europe, il existe cependant plusieurs alternatives permettant l'accès aux traitements expérimentaux. Revue des possibilités offertes.**

**P**remier recours pour accéder à un médicament expérimental, participer aux essais cliniques<sup>1</sup>. Ces études sont autorisées et contrôlées par les autorités de régulation des médicaments comme la FDA (*Food and Drug Administration*) ou l'EMA (*European Medicines Agency*). L'objectif est d'évaluer la sécurité du produit, son efficacité, la tolérance de l'organisme au traitement, puis de le comparer avec le médicament utilisé habituellement s'il existe. Mais choisir de participer à un essai clinique n'est pas une garantie d'accéder au produit en développement. Seul un nombre restreint de patients voit leur participation validée et les malades ont autant de chance de recevoir un placebo<sup>2</sup>. Ce n'est cependant qu'ainsi que l'on peut assurer une étude objective des nouveaux traitements

Autre possibilité, les programmes d'accès compassionnels. Mis en place depuis plus de 20 ans par la FDA et au début des années 2000 en Europe, ils permettent aux malades n'ayant pas accès aux essais cliniques de demander auprès des agences de santé l'accès à des traitements expérimentaux. Les autorisations sont cependant accordées sous certaines conditions comme démontrer qu'il n'existe pas de traitement satisfaisant et comparable, et que le laboratoire pharmaceutique soumette un protocole clinique compatible avec les réglementations. Depuis 2010, plus de 90 % des demandes d'accès aux programmes compassionnels ont été validées aux États-Unis.

## Une nouvelle alternative américaine, la loi « Right To Try »

En mai 2014, le Colorado devient le premier état à entériner le projet de loi « Right To Try » (*Droit d'essayer*). Largement adoptée dans de

nombreux états<sup>3</sup>, la loi contourne l'autorité de la FDA et permet de s'affranchir des formalités administratives. Elle donne aux patients atteints de maladies incurables le droit de demander directement aux laboratoires l'accès aux traitements en développement. Ces derniers doivent toutefois avoir passé avec succès la phase I des essais cliniques.

Malgré sa grande popularité auprès des citoyens et des législateurs, la loi soulève de nombreuses critiques dans le monde médical. Ses détracteurs lui reprochent par exemple de n'avoir terminé qu'une des trois phases des essais cliniques et ne pas avoir de données de sécurité sur les personnes très malades. D'autres la jugent contraire à l'éthique notamment sur le degré de responsabilité du laboratoire et du médecin, ou en créant des inégalités<sup>4</sup>. De plus, les patients seraient moins enclins à participer aux essais cliniques pourtant indispensables pour faire une demande d'AMM (*Autorisation de Mise sur le Marché*). D'un point de vue fédéral, la loi est jugée inconstitutionnelle par ses opposants. Elle a été néanmoins présentée au Sénat américain au printemps dernier. Nul doute que son examen suscite de nombreux débats.

**Sylvie Ponlot**

<sup>1</sup> Flexmag 6, Médicament injectable, le parcours du combattant

<sup>2</sup> Préparation dépourvue de principe actif que l'on utilise pour son effet psychologique. Effet placebo.

<sup>3</sup> En septembre 2016, 32 États américains avaient adopté la loi, 17 l'avaient présentée. Seul le Nouveau Mexique ne l'a pas soumise au vote. Après avoir opposé un veto en 2015, le gouverneur de Californie, Jerry Brown, vient d'approuver le projet de loi.

<sup>4</sup> Liées aux coûts prohibitifs non remboursés par les assurances de maladies privées. Dans certains états, les patients risqueraient de perdre leurs soins palliatifs ou leurs soins à domicile.



## Organisation des magasins, un challenge quotidien

*Acheminer le bon produit au bon moment et au bon endroit est un des challenges des magasiniers de Technoflex. Sur une surface de 4000 m<sup>2</sup>, la gestion des magasins requiert une parfaite organisation. Pilotée par Miguel Duriveau, l'équipe assure au quotidien un soutien logistique de premier ordre.*



**Sylvie Ponlot :** *Quels sont les principaux défis auxquels vous et votre équipe êtes confrontés ?*

**Miguel Duriveau :** Notre activité est diversifiée puisque nous intervenons tout au long de la chaîne logistique : réception des matières premières, contrôle des stocks et des produits semi-finis, conditionnement et expédition des produits finis, préparations de commandes ou encore le recyclage des déchets industriels. Chez Technoflex, douze personnes travaillent quotidiennement dans les magasins des départements connectique et poche. Je m'assure que l'équipe est bien organisée et coordonnée pour que les priorités soient bien gérées.

**SP :** *L'activité de Technoflex est étroitement liée à l'industrie pharmaceutique. Comment observez-vous les exigences réglementaires ?*

**MD :** La traçabilité est un point crucial. Les matières premières sont intégrées dans notre système de gestion informatique SAP dès leur arrivée. Cette première étape permet à partir d'un lot de produits finis, de connaître les lots de matières premières qui ont servi à sa fabrication. Autre point critique, la vérification de leur conformité. Nous prélevons des échantil-

lons qui sont envoyés au Contrôle Qualité pour analyse. Dès que nous recevons les résultats démontrant leur conformité, nous pouvons alors libérer les lots de matière et approvisionner les lignes de production.

**SP :** *La vigilance des magasiniers est un critère indispensable à votre organisation, n'est-ce pas ?*

**MD :** Bien sûr ! Chaque OF (Ordre de Fabrication) par machine est réalisé à partir d'un dossier de fabrication sur lequel sont mentionnées les matières premières nécessaires, leur quantité et le lieu d'approvisionnement. Le magasinier doit convertir ces données en nombre de bobines de film, de tubes ou de quantité de granulés. Il doit également suivre la consommation des machines chaque jour et anticiper pour éviter les ruptures de stock de matière première.

**SP :** *Les départements connectique et poche sont-ils organisés de façon identique ?*

**MD :** Dans les deux départements, nous produisons suite à des commandes spécifiques. En connectique, nous avons également des fabrications « sur stocks » pour pouvoir mieux répondre à des commandes inopinées. La différence se ressent donc sur la planification de la production. Cela nous oblige à une certaine gymnastique dans l'organisation et le rangement du magasin connectique !



### FLEXmag

Le magazine  
du groupe Technoflex

Zone Artisanale de Bassilour  
64210 BIDART - France

Site internet :  
[www.technoflex.net](http://www.technoflex.net)  
E-mail :  
[flexmag@technoflex.net](mailto:flexmag@technoflex.net)