

# FLEX *mag*

N°13  
Déc. 2018

Le magazine du groupe Technoflex



■ L'essor de la recherche pédiatrique

■ L'Intelligence Artificielle et la santé, une alliance prometteuse

■ Abracadabox !



Technoflex primé aux CPHI Awards 2018

**D**ans ce 13<sup>e</sup> numéro, Flexmag nous éclaire sur les récentes avancées en termes de médicaments pédiatriques. Longtemps freinés par un contexte historique et la difficulté de mettre en place des essais cliniques incluant des enfants, l'offre en médicaments pédiatriques progresse aujourd'hui grâce au Règlement Pédiatrique Européen.

Côté excellence dans la Qualité, la nouvelle version de la norme ISO 9001 (récemment renouvelée), implique l'ensemble de nos équipes. C'est le travail de toute une entreprise qui se mobilise aujourd'hui pour répondre aux attentes de nos clients et atteindre un niveau de qualité irréprochable.

Concernant l'avenir, l'Intelligence Artificielle, qui commence à être présente dans notre vie quotidienne, est aussi entrée avec succès dans le monde de la santé grâce aux importants progrès réalisés cette dernière décennie. L'essor de l'IA est tel que la FDA vient de délivrer une AMM à un logiciel de dépistage. Notre rubrique Perspectives

retrace pour vous les dernières innovations en matière de dépistage et diagnostic.

Enfin, notre rubrique Profils rejoint notre thème principal, en retraçant le parcours de « Coucou Nous Voilou », une association dont le but est d'améliorer le quotidien des enfants hospitalisés. Technoflex, sensibilisé à cette démarche, ne pouvait que s'associer à cette initiative en offrant à l'association les poches souples et leurs connecteurs nécessaires pour que les démonstrations puissent être réalisées en conditions réelles d'utilisation. Une belle association à encourager !

Bonne lecture !

NB : juste avant le bouclage, nous avons eu la fierté d'être distingués au CPhI International par le Trophée du « Prix d'Excellence Pharma » dans la catégorie « Packagings innovants ». Nous sommes heureux de partager cette réussite avec vous. Bravo à toutes les équipes de Technoflex qui se sont impliquées dans ce projet majeur de développement !



**Olivier Chesnoy**  
Président  
Directeur Général



## Flexmag, un monde d'échanges

### Brèves - Agenda 3

### Focus 4

L'essor de la recherche pédiatrique



### Business 8

Les grands changements de l'ISO 9001



### Perspectives 10

L'Intelligence Artificielle et la santé, une alliance prometteuse



### Profils 12

Abacadabox !



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 : Ulzama Graficas +34 948 36 11 11

Crédit photos :

© Zinkevych, © Nobel Media AB 2018 - Niklas Elmehed, © Nito500, © Somsak Sudthangtum, © yobro10, © Yuriy Klochan, © Vnicoelnino, © Monsit Jangariyawong, © IDX, © Coucou Nous Voilou.

Conception & réalisation :

+ 33 (0)1 47 51 80 07

Traduction : Hancock Hutton  
Numéro 13 - décembre 2018

Flexmag est imprimé  
sur papier certifié FSC® Mix



## Les médicaments génériques indiens en pleine croissance

La rationalisation des portefeuilles des laboratoires, la hausse du nombre de médicaments approuvés par la FDA (Food and Drug Administration) et la pression sur les prix des médicaments princeps ont permis aux génériques indiens d'augmenter leur part de marché de 5% aux États-Unis ces derniers mois. Ils détiennent aujourd'hui 40% du marché global de la santé américaine qui avoisine les 60 milliards de dollars. Sur les 9 premiers mois de l'année 2018, près de 100 médicaments génériques ont été autorisés par l'organisme réglementaire américain.



## Nobel de médecine : les chercheurs sur l'immunothérapie à l'honneur

Le 1<sup>er</sup> octobre dernier, l'américain James Allison et le japonais Tasuku Honjo ont reçu le prestigieux prix Nobel de médecine qui récompense leurs recherches sur l'immunothérapie appliquée à la cancérologie. Si le système immunitaire qui défend notre organisme reconnaît les cellules cancéreuses, les globules blancs (lymphocytes T cytotoxiques) n'arrivent pas suffisamment à les détruire. Les recherches de James Allison se sont orientées sur la mise au point d'un anticorps monoclonal qui, selon les premiers essais, s'avère performant contre les cellules cancéreuses. De son côté, Takusu Honjo s'est focalisé sur une protéine qui permet aux lymphocytes T d'assurer la destruction des cellules atteintes. Ces deux nouvelles thérapies visent le système immunitaire pour lui donner les moyens de combattre les cellules cancéreuses.

## Civica RX, la première société pharmaceutique à but non lucratif!

Située aux environs de Salt Lake City, Civica RX est née de l'association de sept hôpitaux et de trois fondations. Son objectif est clair : fournir des médicaments génériques à des prix 90 % moins élevés que sur le marché. Les premières fabrications porteront sur des médicaments essentiels dont l'approvisionnement est difficile en raison des ruptures de stocks constantes.



James P. ALLISON & Tasuku HONJO, Prix Nobel de médecine 2018.

## Agenda 1<sup>er</sup> semestre 2019

	<b>Pharmapack Europe</b>	6 - 7 février	Paris, France		Stand n° A-82	
	<b>CPhi North America</b>	30 avril au 2 mai	Chicago, USA		Stand 1624	
	<b>ISCT International Meeting</b>	29 mai au 1 <sup>er</sup> juin	Melbourne, Australie		Stand 58	

L'agenda complet est disponible sur [www.technoflex.net/agenda](http://www.technoflex.net/agenda)

## L'essor de la recherche pédiatrique

**« Il faut arrêter de tâtonner dans le domaine des médicaments pédiatriques. Les enfants souffrent et meurent de maladies que nous pouvons traiter et pourtant, nous ne disposons pas de données essentielles pour délivrer des médicaments adaptés, efficaces et abordables qui pourraient les sauver ». En 2009, le Docteur Carissa Etienne<sup>1</sup> dénonçait déjà le manque de traitements thérapeutiques spécifiquement développés pour la population pédiatrique.**

Sylvie Ponlot

**A** lors qu'un quart de la population mondiale est constitué d'enfants de moins de 15 ans, les médicaments propres aux enfants ne se sont pas développés aussi vite que pour les adultes. Parmi les raisons qui expliquent ce décalage, la première invoquée est l'éthique. Le spectre des dérives de l'expérimentation médicale sur des êtres humains réalisés au milieu du 20<sup>e</sup> siècle en est en partie responsable, et la crainte de fragiliser la protection des personnes vulnérables a longtemps été présente. Les enfants sont donc tenus à l'écart de la recherche clinique qui se focalise sur les adultes jusqu'aux années 1980. À partir de cette date, un changement d'opinion s'opère graduellement et on prend conscience que pour bénéficier du même niveau de santé que le reste de la population, les enfants nécessitent des traitements spécifiquement adaptés, et donc étudiés exprès pour eux. Les résultats des études menées sur les adultes ne peuvent en effet pas être transposés à l'enfant. Malgré cela, un obstacle principal demeure, l'obtention du consentement éclairé pour participer à un



essai clinique. Difficile à obtenir chez les adultes, il l'est encore plus chez l'enfant mineur car il doit être donné par les deux parents. Autre responsable impliquée, la raison économique. Si les adultes constituent un groupe homogène, la population pédiatrique est divisée en plusieurs tranches d'âge. Chacune d'entre elles possède des métabolismes spécifiques qui réagissent différemment aux traitements. Un nouveau-né élimine lentement le principe actif et demande des doses moins importantes alors que c'est l'inverse pour un nourrisson. Cela implique de développer des formulations spécifiques et de multiplier les essais en fonction des différentes classes d'âge, ce qui rend ces études beaucoup plus complexes et coûteuses. Autre particularité,

>>







la plupart des maladies qui affectent les enfants leur sont propres ou sont des maladies orphelines<sup>2</sup>. C'est notamment le cas en cancérologie où 80 % des cancers pédiatriques sont spécifiques à l'enfant. Les investissements liés à la recherche clinique pédiatriques sont donc beaucoup plus lourds et plus difficiles à rentabiliser que pour les adultes. Il est pourtant essentiel de réaliser des essais cliniques spécifiques sur cette population.

## Des approches alternatives risquées

Les médicaments ne disposant pas d'une AMM pédiatrique étant nombreux, cela entraîne une prescription encore fréquente de produits non évalués sur la population pédiatrique. Ils sont préparés à partir de formes destinées à l'adulte : déconditionnement de médicaments, comprimés et gélules fractionnées, doses ajustées, dilutions, etc. Utilisés hors indications, sans posologie pédiatrique, et sans formes galéniques adaptées, les produits sans AMM pédiatriques exposent les enfants à des erreurs d'utilisation, des erreurs de dosage, des risques de toxicité ou à un échec thérapeutique. L'enfant n'est pas un adulte miniature : ses organes sont à différents stades de croissance, entraînant un métabolisme différent, et son système immunitaire est en pleine évolution.

## Le Règlement Pédiatrique Européen stimule la recherche clinique pédiatrique

Mis en place en 2007, le Règlement Pédiatrique Européen impose aux laboratoires pharmaceutiques de déposer un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP). Il ne s'adresse pas seulement aux produits en cours de développement. Il s'étend aussi à ceux qui bénéficient déjà d'une AMM ou qui ne sont plus protégés par un brevet. Par le biais du PIP, le laboratoire publie les mesures nécessaires qui démontrent la qualité,

la sécurité et l'efficacité du médicament sur la population pédiatrique. En contrepartie, les laboratoires se voient octroyer des extensions de brevets ou des statuts d'exclusivité. On voit ainsi les essais cliniques pédiatriques augmenter. Ils incluent aujourd'hui des catégories de populations autrefois non évaluées compte tenu de leur fragilité, comme les nouveau-nés, et le nombre requis de participants a été réduit pour en faciliter le recrutement. Dix ans après la mise en œuvre du Règlement Pédiatrique Européen, le bilan est encourageant, même si, le cycle de développement des médicaments étant très long, il faudra attendre plusieurs années pour que les résultats soient réellement perçus.

### Composition de la population pédiatrique :

- Prématuré
- Nouveau-né (de la naissance à 1 mois)
- Nourrisson (1 mois à 1 an)
- Petite enfance (1 an à 4 ans)
- Enfants (5 à 11 ans)
- Adolescents (de 12 à 18 ans)



<sup>1</sup> Le Dr Carissa F. Etienne a été élu(e) Directeur(e) de l'Organisation panaméricaine de la Santé (OPS) par les États Membres de l'Organisation le 19 septembre 2012 et a débuté son mandat de cinq ans le 1<sup>er</sup> février 2013. De mars 2008 au 1<sup>er</sup> novembre 2012, le Dr Etienne a été Sous-Directeur général chargé des Systèmes et Services de Santé à l'Organisation Mondiale de la Santé à Genève (Suisse).

<sup>2</sup> Sur les 7 000 à 8 000 maladies orphelines identifiées, la moitié touche les enfants de moins de 5 ans.



## Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Après plusieurs années de développement<sup>3</sup>, le médicament est soumis à des tests précliniques et des essais cliniques. Ils déterminent la tolérance du produit dans l'organisme, sa dose optimale et précisent le bénéfice/risque de la molécule candidate. Ce dernier élément est déterminant pour l'obtention de l'AMM. Les essais liés au développement industriel, au mode d'administration et à la forme galénique sont également réalisés au cours des essais cliniques. L'ensemble des résultats forment le dossier de demande de mise sur le marché. Seules les autorités compétentes nationales et/ou européennes, telles que la FDA, l'ANSM ou l'EMA, sont habilitées à délivrer les Autorisation de Mises sur le Marché après examen du dossier.

<sup>3</sup> Flexmag n°06 – Le parcours d'un combattant.



## Les grands changements de l'ISO 9001

**Veiller à la conformité des produits et services pour répondre aux attentes des clients est l'objectif de la norme ISO 9001. Récemment audité par l'AFNOR, Technoflex a de nouveau passé avec succès le renouvellement de la certification ISO 9001 dans sa nouvelle version.**

Sylvie Ponlot

Publiée en octobre 2015, la 5<sup>e</sup> version contient de nombreuses modifications et apporte de réelles avancées. Plus opérationnelle que la précédente, elle se focalise davantage sur les objectifs à atteindre plutôt que sur la façon d'y parvenir. Le premier changement notable de l'ISO 9001:2015 est sa complète restructuration. Elle s'harmonise aujourd'hui avec les autres normes internationales. Si elle le juge pertinent, l'entreprise pourra ainsi y intégrer des éléments de normes telles que l'ISO 27001 pour le Management de la Sécurité des Informations ou l'ISO 14001 des Systèmes de Management Environnemental.

Nouveauté : le premier chapitre aborde maintenant le contexte dans lequel évolue l'entreprise. Une modification majeure qui ajuste efficacement la norme à la configuration de celle-ci et qui détermine un Système de Management de la Qualité (SMQ) parfaitement adapté. La documentation quant à elle, se place comme un outil de contribution à la performance des activités. Chaque entreprise évalue elle-même la documentation dont elle a besoin tout en prenant en compte les exigences clients et les normes qui régissent son secteur d'activité. La documentation devient un vecteur de communication et non plus seulement une bibliothèque de bonnes pratiques ! Dans ce même chapitre, apparaît pour la première fois la notion de gestion des risques et des opportunités. Ils doivent être identifiés pour mettre en place les actions nécessaires afin de contrer les risques et de développer les opportunités stratégiques pour l'entreprise.

Autre modification significative, la disparition du « représentant de la direction ». Ce dernier, auparavant délégué par la Direction, devait s'assurer de la performance du SMQ et faire des rapports réguliers par le biais de la revue de direction. À cette approche, la norme révisée préfère la notion de « leadership »<sup>1</sup>. Un grand changement qui a pour effet immédiat d'impliquer davantage la Direction de l'entreprise au cœur du Système de Management de la Qualité. Elle doit désormais démontrer son engagement en définissant les orientations de l'entreprise, en assurant la disponibilité des ressources pour atteindre les objectifs et en entraînant ses équipes à l'accompagner dans cette démarche.

L'application de ce référentiel qualité et la réussite de ce renouvellement de certification confirment l'implication de Technoflex dans sa démarche qualité, sa volonté de conformité et de satisfaction client.

<sup>1</sup> Personne ou groupe de personnes au plus haut niveau de l'entreprise.







## Technoflex primé aux CPhI Awards 2018

Distingué parmi plus de 250 candidats répartis dans 17 catégories, Technoflex est fier d'annoncer que son innovation Dual-Mix®<sup>1</sup> a reçu le prestigieux « Prix d'Excellence Pharma » des CPhI Awards dans la catégorie Packaging. Dual-Mix® est une poche brevetée et innovante destinée à conditionner des molécules instables en solution. Elle regroupe dans un même emballage primaire à deux compartiments un médicament

permet de s'affranchir d'une préparation au sein de la pharmacie hospitalière. La reconstitution rapide et sécurisée représente un avantage important au lit du malade, mais aussi dans les situations particulières comme les zones d'urgence ou de conflit.

<sup>1</sup> Flexmag n° 12 – Dual-Mix® la solution innovante pour une reconstitution sans erreurs.



Ger Standhardt, Directeur Général d'HCPC Europe, remet le Prix d'Excellence Pharma catégorie Packaging des CPhI Awards à l'équipe commerciale de Technoflex (Christian Frayret, Nadine Goyeneche, Marie-Anna Curutcharry).

# L'Intelligence Artificielle et la santé, une alliance prometteuse

**Arrivée sur la fin du 20<sup>e</sup> siècle, l'Intelligence Artificielle (IA) a pour objectif d'être capable de raisonner comme un être humain. Pour cela, l'IA se base sur deux éléments : la logique et les données. Appliquée à la médecine, elle pourra prédire une maladie et son évolution, anticiper une épidémie, mettre au point un traitement personnalisé ou encore établir un diagnostic.**

Sylvie Ponlot

Dans le domaine de l'immunothérapie, l'avenir de l'IA est prometteur comme le prouve une récente étude française. L'immunothérapie est un traitement qui stimule le système immunitaire pour renforcer les défenses du malade. Malgré une large utilisation en cancérologie, seuls 30 % des malades y répondent positivement sans que l'on sache pourquoi. L'algorithme, conçu en collaboration entre des médecins-chercheurs deqs images issues de scanner et crée une signature computationnelle<sup>1</sup>. Cette dernière serait à même de prédire l'efficacité de la thérapie sur le patient. Pour parvenir à un tel résultat, le système informatique a été alimenté sans relâche de milliers d'images de scanners, à partir des examens de 500 patients. Il a ainsi appris à identifier les différentes tumeurs où l'immunothérapie apparaissait la plus efficace. L'IA a fourni une information fiable en examinant une image médicale et sans biopsie, permettant ensuite son évaluation sur de nouveaux patients.

Aux États-Unis, la Food and Drug Administration vient de délivrer une Autorisation de Mise sur le Marché à un logiciel de dépistage. La FDA s'est appuyée sur une étude clinique incluant 900 participants atteints ou non de rétinopathie<sup>2</sup>. Dans 9 cas sur 10, le logiciel a délivré le

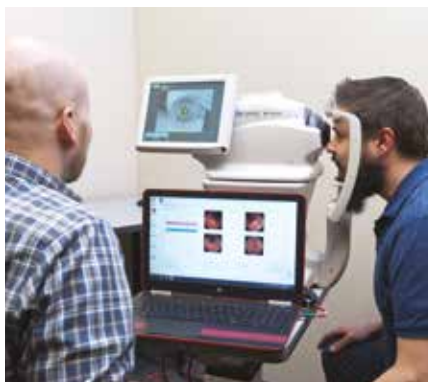


bon diagnostic ! Le programme informatique, mis au point pour détecter les signes précurseurs d'une rétinopathie, utilise un algorithme d'Intelligence Artificielle. Au cours d'une simple visite médicale de routine, l'IA analyse les images des yeux des patients prises par une caméra rétinienne. En quelques minutes seulement et sans intervention humaine, le programme délivre un diagnostic, son interprétation, le rapport associé, et les instructions de soins. Ces dernières sont en totale conformité avec les pratiques en vigueur de l'Académie Américaine d'Ophtalmologie. Le logiciel, appelé IDx-DR, est utilisable par les prestataires de soins pour fournir une évaluation immédiate et fiable de la rétinopathie diabétique. Les patients bénéficient d'un dépistage précoce de la maladie, évitant ainsi la cécité.



Autre domaine d'excellence de l'Intelligence Artificielle : la dermatologie. En 2017, des chercheurs américains ont utilisé le logiciel « Show and Tell » développé par Google. Basé sur le « Deep Learning » ou apprentissage profond, le logiciel s'exerce en consultant des millions d'images annotées par l'être humain jusqu'à devenir autonome et capable de faire ses propres commentaires. En étudiant plus de 130 000 clichés, l'IA a appris à différencier plusieurs centaines de maladies de la peau avec un taux de précision de 94 %. Toujours aux États-Unis, une étude publiée au printemps dernier confirme la fiabilité de l'IA. Des centaines d'images de mélanomes et de nævus<sup>3</sup> bénins ont été soumises à l'ordinateur qui, après analyse, a réussi à identifier 95 % des mélanomes (contre 87 % pour les dermatologues). Il a également diminué les « faux positifs<sup>4</sup> » permettant d'éviter des actes de chirurgie inutiles. 100 000 clichés de lésions cutanées ont été assimilés par le logiciel pour arriver à un tel résultat.

Il aura fallu seulement quelques décennies pour que l'Intelligence Artificielle passe de la théorie à la réalité. Un exploit rendu possible grâce aux géants du numérique, les Gafam<sup>5</sup>. Ces entreprises sont à ce jour les seules à disposer de plateformes suffisamment importantes pour recueillir, héberger et analyser de tels volumes de données. Avec cet incroyable potentiel et des atouts indéniables, l'avenir de l'Intelligence Artificielle est tout tracé !



**Dx-DR, IA - système de détection autonome de rétinopathie diabétique.**



Sources : The Lancet Oncology, FDA, Google, Microsoft, IDx.

<sup>1</sup> L'imagerie médicale computationnelle, ou radiomique, consiste en l'analyse informatique d'images médicales et leur traduction en données étudiables.

<sup>2</sup> La rétinopathie diabétique est une complication du diabète de type 2 qui affecte 50 % des patients. En France, elle est la première cause de cécité pour les moins de 65 ans.

<sup>3</sup> Tache naturelle de couleur brune sur la peau.

<sup>4</sup> Par opposition au « faux-positif », le « faux-négatif » révèle un résultat positif que viennent infirmer des tests complémentaires.

<sup>5</sup> Acronyme désignant les entreprises les plus puissantes du monde du numérique : Google, Apple, Facebook, Amazon et Microsoft.

## Abracadabox !

Sylvie Ponlot



Marc Salem, fondateur de l'association Coucou Nous Voilou

Pour chacun d'entre nous, l'hospitalisation est toujours vécue avec appréhension, surtout lorsque les pathologies sont lourdes. Pour un enfant, traverser cette épreuve est encore plus difficile : compréhension limitée de ce qui lui arrive, peur de l'inconnu, peur de la douleur, anxiété, etc. Il

lui est difficile également de comprendre que certains soins peuvent être douloureux, ou pour le moins angoissants : chirurgie, perfusions, etc. Or la réhydratation, la nutrition, ou encore la chimiothérapie, sont des traitements dispensés en milieu hospitalier et administrés par voie intraveineuse. Ils nécessitent la pose d'une perfusion qui s'avère souvent effrayante notamment chez l'enfant. Afin d'aider les jeunes patients<sup>1</sup> à mieux vivre l'hospitalisation et supporter les soins, l'association Coucou Nous Voilou a créé Abracadabox, une initiative qui a déjà séduit près de 100 services de pédiatrie français. Abracadabox est un boîtier en plastique spécialement conçu pour recevoir une poche de perfusion. Les prototypes issus du développement ont été testés en milieu hospitalier. Les remarques du personnel soignant ont apporté des améliorations notables qui prennent en compte les exigences liées aux soins. Abracadabox, conforme aux normes CE, allie aujourd'hui esthétique, gaieté et praticité. Installé sur la potence, l'arrière du boîtier est constitué d'une coque à moitié ouverte. L'infirmière peut donc accéder facilement à la poche et la manipuler sans avoir à ouvrir l'ensemble du système. Le côté orienté vers l'enfant affiche joyeusement des héros de bandes dessinées sur fond coloré et dissimule ainsi la poche et le perfuseur.

Séduit par le projet, Technoflex a apporté sa contribution au projet en fournissant régulièrement les poches de perfusion. Les démonstrations au sein des services pédiatriques ont ainsi été réalisées en conditions réelles d'utilisations. De nombreux dessinateurs, dont Zep, Tébo ou Julien Neel ainsi que les ayants droit de certains personnages ont répondu présents et donné leur accord. Titeuf, les Schtroumpfs, les Lapins Crétins et bien

d'autres héros paraden sur les 3 000 Abracadabox offertes et distribuées gratuitement dans les services de pédiatrie français. Très appréciés, les boîtiers agissent non seulement de façon positive sur le moral des petits malades, mais servent aussi de support pédagogique. « Les boîtiers accompagnent le discours du personnel soignant pour expliquer à l'enfant les raisons et la nécessité de son traitement. Ce programme est basé sur l'idée que le premier pas vers la guérison est de croire au traitement » souligne Marc Salem, fondateur de l'association Coucou Nous Voilou. L'engouement pour les Abracadabox ne se dément pas et traverse même les frontières. La Belgique vient de recevoir ses premiers boîtiers !

<sup>1</sup>Deux millions d'enfants sont hospitalisés en France chaque année.

### Marc Salem, chef d'orchestre de Coucou Nous Voilou

« Améliorer le quotidien des enfants malades », une devise qui pourrait être celle de Marc Salem. Après une expérience professionnelle de plus de 20 ans au sein de l'hôpital Necker-Enfants Malades et d'une association caritative, Marc Salem saute le pas et fonde sa propre association en 2015. La mission principale de « Coucou Nous Voilou » est de financer des projets liés au bien-être des enfants pendant leur hospitalisation : achat de matériels, décorations, créations de lieux de vie, animations, etc. Mais Coucou Nous Voilou, c'est aussi 33 projets financés, 91 services de pédiatrie partenaires, 10 200 heures de travail et surtout 15 308 enfants heureux.

Pour plus d'information : [www.coucounousvoilou.fr](http://www.coucounousvoilou.fr)



## FLEXmag

Le magazine du groupe Technoflex

Zone Artisanale de Bassilour  
64210 BIDART - France

[www.technoflex.net](http://www.technoflex.net)  
[flexmag@technoflex.net](mailto:flexmag@technoflex.net)