PatchWork
LE JOURNAL INTERNE DE L'AGEPS
Décembre 2009 n°36

Édito

Depuis plusieurs mois maintenant, avec une acuité croissante ces dernières semaines (augmentation du nombre de cas, disponibilité des vaccins pandémiques adjuvantés puis non adjuvantés), la question de la vaccination contre la pandémie grippale, à titre professionnel et personnel se pose.
Sans vouloir ajouter à la confusion ambiante, je souhaite apporter quelques commentaires et clarifications qui n'engagent que leur auteur.

Est-on en pandémie et est-il légitime de mettre en place les mesures adéquates ?
La réponse est OUI. Il n'est pas contestable qu'un nouveau virus de la grippe (H1N1v) circule. Ce virus, identifié dès le mois d'avril, est différent des virus H1N1 saisonniers et il est estimé qu'une grande partie de la population est « naïve » vis-à-vis de ce virus et n'a aucune défense immunitaire. Par ailleurs, ce virus apparaît hautement contagieux, transmissible facilement et responsable de cas graves avec insuffisance respiratoire aiguë qui oblige à une réanimation lourde, voire même le recours à l'ECMO (assistance respiratoire extracorporelle).

La pandémie actuelle est-elle significativement plus grave que l'épidémie saisonnière ?
La réponse est difficile à donner de façon formelle, car elle dépend des pays, de la propagation du virus et des populations qu'il frappe. Toutefois, même si aujourd'hui le nombre de cas pour cette première vague (taux d'attaque) ne donne pas l'impression d'une «situation grave», il faut rappeler que les pandémies procèdent par vagues successives. La première vague ne permet pas de «modéliser» et prédire la gravité et le profil de la deuxième ou de la troisième. Nous ne pouvons donc pas exclure le scénario d'une deuxième vague qui sera plus grave que la première, avec même un virus qui aura évolué et modifié ses caractéristiques antigéniques (on parle d'un glissement antigénique). Les conséquences d'un glissement antigénique seront moins graves si la population a été correctement vaccinée contre ce nouveau virus (cf. infra).

La vaccination est-elle la seule stratégie pour lutter contre le développement de la pandémie et les effets pathogènes du virus ? Il existe plusieurs méthodes capables de faire barrage aux virus circulants avec les mesures d'isolement des sujets contagieux, puis les mesures barrières (masques, limitation des mouvements de foule, hygiène des mains, etc.) et enfin les médicaments comme les antiviraux chez les sujets développant la maladie ou les sujets contact. Cependant, ces mesures préventives ou curatives atteignent très vite leurs limites et il faut confirmer que **c'est le recours à la vaccination qui reste la première mesure efficace dans la lutte contre une pandémie ou épidémie.** En effet, l'expérience acquise avec les virus grippaux montre que la vaccination est un outil très adapté pour lutter à la fois contre le développement de la maladie (grippe) chez les sujets infectés mais aussi et surtout pour limiter le portage et la circulation du virus.
Le vaccin est donc la seule mesure active capable d'agir sur les deux niveaux, individuel et collectif et permet de circonscrire la pandémie et son cortège d'effets négatifs (dont la mortalité en premier lieu).
Toutefois, pour répondre à ce double objectif, il faut que la vaccination soit adaptée et la couverture vaccinale (nombre de sujets vaccinés) suffisante. En situation pandémique (avec un virus antigéniquement nouveau) le schéma vaccinal prévoit deux doses, si possible avec un vaccin adjuvanté afin d'augmenter la capacité de réponse immune des sujets vaccinés à un éventuel glissement antigénique (cf. supra).

Ces quelques éléments posés, la question sur la validité et la sécurité du vaccin pandémique devient centrale et il est légitime de s'interroger avant de décider de se faire vacciner, sur le **bénéfice/risque** des vaccins grippes.
Il faut tout d'abord rappeler que le risque d'une pandémie grippe n'est pas nouveau et déjà en 2003, la menace d'une pandémie de grippe «aviaire» (virus H5N1) a amené les autorités de santé, à mettre en place une stratégie de «préparation à la pandémie». Parmi les actions développées, le concept de «vaccin maquette» a été élaboré. Brièvement, dans le cadre d'un vaccin maquette, il a été demandé aux fabricants de vaccins, qui ont une bonne expérience en vaccinologie grippe, de travailler sur la réponse immunitaire vis-à-vis de souches grippales nouvelles, pour lesquelles la population générale est considérée comme «naïve». De nombreux essais cliniques ont été réalisés pour analyser la réponse des sujets vaccinés avec des souches nouvelles (H5N1, H7N9, etc.) et identifier la meilleure composition du vaccin, en terme de quantité en antigène et en adjuvant.

De ces études cliniques, sur plusieurs années et plusieurs centaines de sujets les résultats montrent que :
- pour des souches «nouvelles» et antigéniquement différentes des souches saisonnières, une stratégie de vaccination à deux doses est nécessaire
- si l'on veut réduire la quantité d'antigène à administrer l'apport d'un adjuvant est primordial pour conserver un niveau de réponse immune satisfaisant.

De plus, l'ajout d'un adjuvant a été dicté par l'expérience acquise avec d'autres vaccins dans lesquels ces adjuvants ont été utilisés et ont permis d'obtenir une très bonne qualité de la réponse immunitaire. Ainsi, l'adjuvant huileux qui a été sélectionné est présent dans certains vaccins depuis plus de 10 ans, et notamment dans un vaccin grippe saisonnier (recommandé pour les personnes de plus de 60 ans), et c'est avec le recul d'au moins 40 millions de doses administrées qu'il est possible de garantir la sécurité d'emploi de cette famille d'adjuvant.

Ainsi, l'expérience acquise non seulement sur l'antigène grippe (par la vaccination saisonnière depuis de nombreuses années et par les essais avec les souches «naïves» depuis 2003) mais aussi sur les adjuvants huileux est suffisante pour garantir un rapport bénéfice/risque positif permettant de proposer la vaccination pandémique comme une mesure barrière efficace et sûre sur un plan personnel et collectif.

Un autre élément du débat est celui de la stratégie vaccinale (populations cibles à vacciner) et du nombre de doses à administrer. Cette stratégie dépend largement de la situation épidémiologique et de la connaissance des propriétés antigéniques du virus qui déterminent si l'on a affaire à une quasi-épidémie saisonnière (un schéma à une dose serait probablement suffisant) ou plutôt à une pandémie qui impose alors un schéma à deux doses, notamment pour une meilleure réponse immunitaire contre le virus nouveau, avec aussi une capacité à s'adapter à un glissement antigénique toujours à crainde dans une situation pandémique. À ce jour, il semble que les informations sur l'évolution de la pandémie d'une part et sur l'efficacité vaccinale chez les sujets adultes permettent de proposer un schéma à une dose. Ce schéma pourrait cependant être revu en fonction de l'évolution de la pandémie.

Quoi qu'il en soit, devant le démarrage de ce qui est aujourd'hui une vague pandémique, chacun doit adopter une attitude responsable dans une démarche de protection non seulement individuelle mais aussi collective .

Ces quelques mots d'éditorial, dictés par l'actualité, ne doivent pas nous faire oublier aussi le dossier traité dans ce numéro de PatchWork qui a décidé d'ouvrir ses colonnes aux **missions et activités du pôle EP-HP** dans le domaine de la recherche, du développement et de l'innovation en santé au sein de l'AP-HP.

Professeur Jean-Hugues TROUVIN
Responsable du Pôle EP-HP

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

L'Etablissement Pharmaceutique des Hôpitaux de Paris (EP-HP), une structure originale en France, détentrice d'un patrimoine thérapeutique précieux, à protéger, valoriser et développer.

Valoriser et protéger les innovations thérapeutiques issues de la recherche et de la pratique médicale à l'AP-HP est un choix stratégique de l'AP-HP, auquel l'EP-HP participe activement en développant de nouveaux médicaments dits « indispensables ».

Comme l'a rappelé Benoît Leclercq, Directeur Général de l'AP-HP, lors des 6è rencontres APinnov* qui se sont tenues le 30 Juin 2009 à la Bourse de commerce de Paris, la qualité de la recherche à l'AP-HP résulte d'un haut niveau d'innovations, de savoir-faire, et de technologies innovantes qui doivent trouver leur aboutissement et une exploitation par des partenariats industriels ; ceux-ci assurent ainsi le **transfert des innovations** vers les acteurs économiques en vue de leur diffusion. Ce transfert de technologies, depuis le secteur public vers les partenaires industriels se faisait jusqu'à maintenant selon Benoît Leclercq, « de façon informelle, peu organisée, et désintéressée » (car cette option de valorisation n'était pas spécifiquement prévue par la loi). La loi d'orientation et de programmation pour la recherche et le développement technologique Français (loi n° 82-610 du 15 Juillet 1982) a introduit des modifications importantes dans les relations légitimes que doit entretenir la recherche publique et les organismes de valorisation. En effet cette loi précise que la politique de recherche mise en œuvre doit viser à l'accroissement des connaissances, mais aussi à la **valorisation** des résultats de la recherche ce qui inclut l'ensemble des activités qui mettent en relation le monde de la recherche académique et la sphère économique en charge des développements et applications.

«From bedside, to bench, to bedside»
Dans le domaine de la thérapeutique et la prise en charge des situations cliniques plus spécifiques au milieu hospitalier, il est clair que le modèle de recherche et d'innovation part de la demande «terrain», arrive dans les laboratoires ou services de recherche biomédicale concernés, et retourne très vite aux malades. Joseph D. Fondacaro, PhD, Cincinnati children hospital medical center, a ainsi exprimé ce modèle de développement et de valorisation de la recherche avec la formule «from bedside, to bench, to bedside» et insisté sur la nécessaire vision globale ciblée sur l'intérêt du malade, qui conditionne la vraie réussite d'une recherche source de résultats nouveaux, originaux et valorisables.
Cette notion maintenant bien ancrée à l'AP-HP, peut se traduire au niveau de l'EP-HP et de ses missions de recherche et valorisation, par «de l'hôpital (= lit du malade, et besoins exprimés via les PUI notamment), à l'université (= laboratoire de recherche, par exemple la R&D analytique et galénique à l'AGEPS), puis à l'hôpital (retour au lit du malade, qui doit bénéficier des fruits de la recherche)».

L'EP-HP a investi depuis des décennies ses efforts de recherche et d'innovation dans la mise au point, la fabrication, le contrôle et la mise à disposition des prescripteurs et des malades, de médicaments dits «indispensables». Ces efforts ont été récompensés, notamment avec l'AMM du Fomépizole (Prix Galien 2001), les brevets pour la 3,4 DAP et pour la méthadone, les thèses de doctorat qui ont donné lieu à plusieurs publications internationales dans le domaine de la chimie analytique et de la galénique. Un médicament indispensable répond à des besoins de santé publique non satisfaits par l'offre thérapeutique de l'industrie pharmaceutique. La Loi annoncée plus haut doit permettre d'envisager et d'organiser de façon concrète et transparente les partenariats public-privés, indispensables pour soutenir et faire aboutir dans les meilleures conditions les efforts de recherche et d'innovation de l'AP-HP.

** Les journées APinnov s'inscrivent dans la logique de promotion de la recherche et innovation des services et personnels de l'AP-HP, soutenue par la chambre de commerce et d'industrie de Paris (CCIP), au travers notamment de l'agence régionale d'information stratégique et technologique (ARIST Paris).*

Innovation et valorisation de ces travaux sont les deux objectifs qui motivent en permanence les acteurs de l'EP-HP.

Les médicaments de l'EP-HP : un « patrimoine » précieux, à protéger et valoriser

L'EP-HP dispose d'un catalogue (voir encadré) de plus de 60 produits (substances actives et/ou formes pharmaceutiques originales). Ces produits ont été initialement mis au point pour répondre à la demande des professionnels de santé de l'AP-HP, et des malades, qui souhaitaient pouvoir disposer de telle ou telle substance active, ou de tel ou tel dosage et présentation, qui n'étaient pas disponibles dans l'offre thérapeutique de l'industrie pharmaceutique.

Ces produits indispensables constituent, dans le domaine du médicament orphelin ou pédiatrique notamment, un véritable « patrimoine AP-HP » qu'il convient de protéger, de valoriser et de faire évoluer.

LE CATALOGUE DE L'EP-HP

Le livret des médicaments fabriqués par l'EP-HP, souvent dénommé « catalogue », regroupe une soixantaine de médicaments (certains existant à plusieurs dosages ou dans différentes présentations soit environ 80 références). Ceux-ci sont considérés comme «indispensables» car ils ont été développés et sont produits pour répondre à un besoin médical qui ne peut être comblé par les médicaments proposés par l'industrie pharmaceutique. A ce titre ces médicaments peuvent aussi être qualifiés d'orphelins dans la mesure où ils permettent la prise en charge de situations cliniques rares pour lesquelles peu ou pas d'alternative thérapeutique satisfaisante existe. L'EP-HP, dispose de la capacité réglementaire, en tant qu'établissement pharmaceutique (selon la définition du Code de la Santé Publique) pour les produire, les contrôler et les mettre à disposition des malades et praticiens. L'EP-HP assure ainsi ses 4 missions principales qui sont de **développer, produire, contrôler et commercialiser des médicaments répondant à des besoins de santé publique non satisfaits par l'industrie pharmaceutique.**

Ces médicaments sont proposés sous 4 statuts différents.

• **Spécialités pharmaceutiques avec AMM** : l'AP-HP est titulaire de 24 AMM, et l'AGEPS (EP-HP) soit en est l'exploitant (8 AMM sont actuellement exploitées en nom propre), soit en a confié l'exploitation à un laboratoire pharmaceutique (16 AMM sont actuellement exploitées sous la responsabilité de licenciés).
Les AMM sont confiées en exploitation lorsque le circuit du médicament suppose une commercialisation qui va au-delà des pharmacies hospitalières ou lorsque la spécialité est commercialisée aussi dans d'autres pays européens. Le Fomépizole a été initialement mis au point et développé par l'EP-HP et l'AP-HP et le titulaire de cet AMM et en assure l'exploitation pour les hôpitaux Français. L'AP-HP a confié à un partenaire (Eusa-Pharma) l'exploitation en Europe de ce médicament, à partir de l'AMM Française.

• **ATU de cohorte (5)** : ce statut provisoire permet une mise à disposition du médicament, alors que le dossier de demande d'AMM est en cours de finalisation et que les preuves de sécurité et d'efficacité sont déjà suffisantes (cf. encadré « stratégie de développement », exemple de Pédiaven®).

• **Préparations hospitalières** : selon le Code de la Santé Publique, la préparation hospitalière peut se définir comme un médicament préparé par une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou par l'Etablissement Pharmaceutique de cet établissement de santé, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée. Les préparations hospitalières sont dispensées par une pharmacie à usage intérieur du dit établissement et font l'objet d'une déclaration auprès de l'AFSSAPS. Les préparations hospitalières que l'EP-HP a déclaré à l'AFSSAPS sont destinées à une administration soit par voie orale (on parle de « Formes Orales Solides » tels que les gélules et les comprimés), soit par voie injectable (on parle de « Formes Liquides Stériles »). Selon le cas, et comme pour les médicaments avec AMM, ces différents médicaments peuvent exister sous plusieurs dosages ou volumes.

• **Matières premières contrôlées pour usage pharmaceutique (5).**
Il s'agit de substances actives livrées en vrac, mais contrôlées et certifiées par l'EP-HP ; elles sont mises à disposition des pharmaciens des hôpitaux afin qu'ils les utilisent soit dans des préparations magistrales, soit dans des préparations hospitalières sans nécessité de recontrôle extensif de cette matière première.

Les modèles de développement à l'EP-HP sont divers et dépendent essentiellement du médicament concerné, de l'indication et de la population de malades. Si le besoin en tel médicament indispensable n'est que de quelques centaines d'unités par an, le statut de préparation hospitalière est adapté pour sa mise à disposition dans de bonnes conditions de sécurité et de qualité. Si l'indication couvre une population plus large, mais encore suffisamment réduite pour ne pas intéresser l'industrie pharmaceutique, l'EP-HP peut envisager un développement qui procède en plusieurs étapes. La première débute par le statut de préparation hospitalière, pour répondre dans les meilleures conditions de sécurité sanitaire à une demande médicale relativement urgente. Si l'intérêt thérapeutique du médicament se confirme, l'EP-HP peut alors envisager de poursuivre le développement et constitue, seul ou en partenariat, un dossier pour une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Une fois l'AMM obtenue l'EP-HP peut confier son exploitation à un laboratoire pharmaceutique qui dispose des structures techniques, commerciales et réglementaires (cf. encadré sur le CDE).

Le catalogue est en perpétuelle évolution.

Cette évolution du catalogue est tout d'abord liée à l'actualisation permanente rendue nécessaire par l'évolution des thérapeutiques et des prises en charge hospitalières des pathologies et malades. L'objectif est de ne conserver que les médicaments et formes galéniques réellement indispensables en fonction de l'évolution de la demande. Celle-ci dépend notamment de l'offre du marché Français et International car en France il est possible, au travers de la procédure d'ATU, de disposer de médicaments disponibles sur les marchés européens ou internationaux et qui n'ont pas d'AMM en France. Ensuite ce catalogue évolue aussi en fonction des progrès scientifiques, techniques, galéniques, et en fonction de nouvelles maladies émergentes à prendre en charge.
De nouvelles références peuvent ainsi être ajoutées selon les besoins exprimés par les PUI, ou par des cliniciens et sociétés savantes.

Ainsi l'activité R&D de l'EP-HP se concentre sur

> la recherche de nouvelles formes pharmaceutiques pour les médicaments fabriqués par l'EP-HP afin qu'ils soient mieux adaptés à l'enfant et dans certains cas aussi à la personne âgée (dosage unitaire, forme pharmaceutique).
> la recherche de nouveaux médicaments n'ayant pas encore d'AMM ni d'ATU mais qui sont l'objet d'une demande d'utilisation ponctuelle (statut des préparations magistrales ou hospitalières) pour répondre à un besoin spécifiquement identifié (enquêtes Orphanet et EMEA, appels d'offre Européens).

La R&D de l'EP-HP s'exerce en partenariat avec les PUI de l'AP-HP, la Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique Ile de France (DIRC), et les universités notamment. Son objectif est d'optimiser l'usage des médicaments (rapport bénéfice / risque) en développant des formes mieux adaptées à certaines populations, pédiatrique par exemple, ou des nouveaux médicaments utiles dans des pathologies jusque là non, ou insuffisamment, traitées.

L'**EP-HP** EN QUELQUES CHIFFRES

L'usine de production industrielle de l'EP-HP fabrique actuellement 3 formes galéniques différentes :

- **comprimés et gélules (Formes Orales Solides, dites FOS),**
- **ampoules injectables (Formes Liquides Stériles, dites FLS).**

Elle a par ailleurs mis en place une structure dédiée pour confier en sous-traitance la production de certains médicaments qui sont fabriqués à plus grande échelle et/ou sous des formes complexes (solutions de grand volume, lyophilisats, etc) nécessitant des installations et équipements dédiés qu'elle ne possède pas. La sous-traitance est confiée, après audit de l'EP-HP, à des établissements pharmaceutiques contractuels qui travaillent conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication.

QUELQUES CHIFFRES DE **PRODUCTION** DE CETTE USINE :

Les productions, toutes formes confondues

En 2008 un total de **7 995 071** unités thérapeutiques (UT) a été produit, dont **959 998 stériles** (FLS) et **7 035 073 non stériles** (FOS).

11 produits (stériles et non stériles confondus) correspondaient à 80 % des UT produites. Le palmarès était le suivant :

- Fludrocortisone acétate comprimé 50 microgrammes (FOS) (AMM),
- Fludrocortisone acétate comprimé 10 microgrammes (FOS),
- Bethanechol chlorure comprimé 1 mg (FOS),
- Nicotinamide inj 500 mg 5 ml (FLS),
- Neosynéphrine AP-HP inj 5 mg 1 ml (FLS) (AMM),
- Diphemanil méthylsulfate comprimé 10 mg (FOS) (arrêtée en 2009)
- Dexamethasone comprimé 40 mg (FOS),
- Placebo formule 515 comprimé (FOS),
- Potassium perchlorate capsule 200 mg (FOS),
- Polyionique B 66 AP-HP inj 250 ml (FLS) (AMM),
- Potassium gluconate sirop 15 % (FOS).

Les productions de FOS en 2008

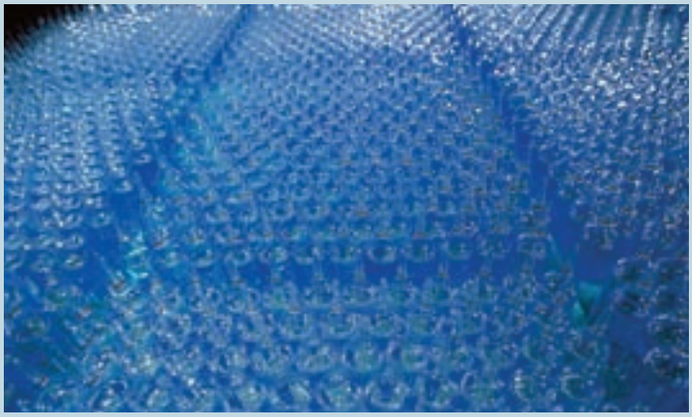
En 2008 un total de **7 035 073 UT** pour la voie orale a été produit, correspondant à 37 formules unitaires FOS.
80% des productions FOS 2008 étaient constituées par les 5 médicaments suivants :

Spécialité pharmaceutique ou Préparation Hospitalière	Nombre d'UT
FLUDROCORTISONE ACETATE COMPRIME 50 microg	4 259 316
FLUDROCORTISONE ACETATE COMPRIME 10 microg	648 658
BETHANECHOL CHLORURE COMPRIME 1 mg (arrêté)	484 990
DIPHEMANIL METHYL SULFATE COMPRIME 10 mg	130 190
DEXAMETHASONE COMPRIME 40 mg	128 420

Les productions de FLS en 2008

En 2008 un total de **959 998 UT** de solutions injectables a été produit, correspondant à 26 formules unitaires FLS.
82% des productions FLS 2008 étaient constituées par les 9 médicaments suivants :

Spécialité pharmaceutique ou préparation hospitalière	Nombre d'UT
NICOTINAMIDE INJ 500 MG 5ML	196 890
NEOSYNEPHRINE AP-HP INJ 5 MG 1ML (AMM)	131 676
POLYIONIQUE B 66 AP-HP INJ 250ML (AMM)	99 430
CARDIOPLEGIQUE CP1B SOL INJ 10ML	79 197
POLYIONIQUE B 46 AP-HP INJ 500ML (AMM)	71 664
OLIGO ELEMENT B INJ 10ML	64 361
ADRENALINE INJ 10 MG 2ML	52 890
OLIGO ELEMENT PRM INJ 1ML	52 540
NICOTINAMIDE INJ 100 MG 2ML	47 025



La collaboration EP-HP/OTT&PI

En 1992, l'AP-HP s'est dotée d'un office du transfert de technologie et des partenariats industriels (OTT&PI) afin de :

- prendre en charge la protection des innovations (propriété intellectuelle) et le maintien de la confidentialité,
- valoriser les brevets, les savoir-faire, les compétences et les résultats de la recherche issus des services cliniques, laboratoires et équipes de l'AP-HP, en les diffusant via des partenaires industriels qui les exploitent.

La gestion des innovations à l'AP-HP fonctionne ainsi sur un mode différent de celui de l'industrie pharmaceutique. A l'AP-HP en effet les innovations émergent le plus souvent des unités de soins, avec une application pratique déjà établie ou bien étayée, de sorte que schématiquement, sur 100 brevets déposés dans un CHU, environ la moitié sont directement exploitables, alors que dans l'industrie ce rapport est plutôt de 1 sur 100.
Précisons qu'en France l'AP-HP est le premier CHU en termes de détention de brevets puisqu'actuellement, sur environ 800 brevets déposés par les CHU, 500 émanent de l'AP-HP.

Parmi les missions qu'offre l'OTT&PI, l'EP-HP est surtout intéressé par l'aide à
> la valorisation de ses recherches et développements en matière de nouveaux médicaments ou nouvelles formulations qui sont mis au point dans ses laboratoires et son unité de transposition industrielle ;
> la négociation des contrats, licences d'exploitation de brevet, de savoir-faire, contrats de licence et développement.

Cette politique de valorisation et de protection des innovations de l'EP-HP, et de transfert de technologie pour leur développement et leur exploitation se traduit aussi par une volonté de retour sur investissement.

Chaque année, la journée APinnov est une date privilégiée qui permet à l'EP-HP d'aller à la rencontre des partenaires potentiels et de présenter plus largement ses projets et ses réalisations en cours.
L'EP-HP, avec l'OTT&PI, élaborent donc des stratégies de valorisation de ses projets de recherche ou de développement dans le domaine des médicaments dits « indispensables » (médicaments orphelins bien souvent).
*www.ottpi.aphp.fr
contacts : Florence Ghrénassia et Emanuelle Pascolo.

L'EP-HP présent aux 6è rencontres APinnov, avec 3 projets « phares »

Au cours de cette journée APinnov, qui a rassemblé 355 participants, le Professeur Jean-Hugues Trouvin, responsable de pôle, et le Docteur Marie-Caroline Husson (Service R&D) ont rencontré plusieurs partenaires industriels potentiellement intéressés par les trois projets de l'EP-HP qui avaient été retenus pour une présentation à APinnov (40 projets AP-HP avaient été retenus).

Les trois projets de l'EP-HP concernaient :

- **un gel de gluconate de calcium, comme traitement topique d'urgence des brûlures à l'acide fluorhydrique,**
- **une forme orale de benzoate de sodium dans la prise en charge quotidienne des hyperammoniémies congénitales par déficit enzymatique du cycle de l'urée,**
- **des solutions tampons pour instillation nasale, pour la mesure de différence de potentiel membranaire, utile au diagnostic et au suivi thérapeutique de la mucoviscidose.**

Les échanges étaient organisés selon deux modalités :

- **l'une relativement formelle, sous la forme de rendez-vous d'affaires individuels avec les partenaires industriels qui avaient manifesté leur intérêt pour tel ou tel projet. L'équipe EP-HP a ainsi rencontré 6 partenaires potentiels, chacun d'eux étant intéressé par 1, voire 2 des 3 projets présentés.**
- **et plus informelles, dans le cadre d'une exposition "le village APinnov", qui a regroupé 25 espaces de rencontres.**

Il s'est agi ensuite de maintenir les contacts avec les partenaires qui avaient manifesté leur intérêt pour les projets présentés, afin d'étudier plus avant une possible collaboration qui déboucherait sur un partenariat. L'objectif du partenariat est le développement et l'aboutissement de ces projets vers une AMM ou un marquage CE.

Après une participation de deux années consécutives, le « retour d'expérience » des journées APinnov ainsi que la collaboration étroite qui se développe entre l'EP-HP et l'OTT&PI s'avèrent positifs puisque plusieurs partenariats ont pu être discutés et déjà trois (identifiés les années passées) sont en cours de réalisation (3-4 diaminopyridine, acide cholique, bétanechol) ; ils viennent s'ajouter au portefeuille d'activités de l'EP-HP dans le domaine de l'AMM, en exploitation/partenariat avec des industriels pharmaceutiques (méthadone, fomépizole, solutions NP2 et NP100 notamment).

L'EP-HP par ailleurs prend d'autres contacts et développe son propre réseau de relations afin d'établir des partenariats qui seront soumis pour analyse, valorisation et protection à l'OTT&PI.
L'implication, les compétences et le savoir-faire acquis au fil des années par les professionnels de l'EP-HP dans les domaines de la R&D et des affaires réglementaires mais aussi de la production et du contrôle, pour garantir une mise à disposition de médicaments « de qualité » et conformes aux exigences du code de la santé publique, sont très importants. Il est par conséquent indispensable qu'autant d'efforts et d'innovations ainsi réalisés soient toujours plus valorisés et soutenus "à leur juste prix", tant au plan intellectuel qu'au plan du retour sur investissement pour l'EP-HP, et a fortiori pour l'AP-HP.
La collaboration de l'EP-HP avec l'OTT&PI devrait permettre de pérenniser et d'accélérer ce processus de valorisation si important dans la stratégie actuelle de notre institution.

Le service de Recherche et Développement Analytique et Galénique

Unité de recherche et développement Galénique

Machine à comprimés. Modèle de laboratoire pour études et mesures des nombreux paramètres de compression.

La réunion de deux unités fonctionnelles au sein de l'AGEPS : le Laboratoire de Développement Analytique (LDA, responsable : Dr Dominique PRADEAU) situé 7, rue du Fer à Moulin à Paris (5ème), et l'Unité de Recherche et Développement Galénique (RDG, responsable : Pr Jean-Claude CHAUMEIL) localisée au sein de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Paris-Descartes, 4 avenue de l'Observatoire, Paris (6ème) dans un même service (chef de service : Pr Jean-Hugues TROUVIN) en potentialisant les moyens, permet de mener à bien les recherches de formulation de nouveaux médicaments hospitaliers avec une efficience largement optimisée.

Les besoins d'innovation émanent principalement de deux sources.

La première résulte du développement de nouvelles thérapeutiques au sein des hôpitaux de l'AP-HP. En effet, la prise en charge de maladies orphelines nécessite la mise au point de médicaments jusqu'alors inconnus. Ce peut être soit des molécules nouvelles, comme le phosphate de diaminopyridine (la base diaminopyridine était déjà utilisée mais était instable) utilisé dans la maladie de Lambert-Eaton (qui est un désordre de conduction neuromusculaire secondaire souvent à un cancer), soit de molécules issues du métabolisme, comme l'acide cholique, permettant de pallier des insuffisances de sécrétion chez l'enfant et lui évitant, en association avec de l'acide deoxycholique, la greffe de foie, soit de substances dont l'apport est nécessité par des carences du métabolisme protéique, comme les acides aminés, le benzoate de sodium, et plus particulièrement des mélanges nutritionnels spécifiques au traitement de la leucinose.

D'autres formules sont constituées de produits annexes à des thérapeutiques innovantes indispensables à la bonne conduite de celles-ci, comme les mélanges d'antibiotiques destinés à la décontamination digestive de patients leucémiques en immunodépression dans l'attente de greffe de moëlle, les préservant ainsi d'infections nocosomiales catastrophiques.

Ces produits ont souvent été d'abord expérimentés en préparations magistrales par les PUI avant que celles-ci sollicitent l'AGEPS qui les prend en charge en préparations hospitalières pour mener certains d'entre-eux plus demandés, parfois au plan national ou international, à une ATU voire une AMM. Les recherches les plus innovantes ont fait l'objet de brevets.

La deuxième source de besoins en Recherche et Développement est d'ordre technologique. L'unité de Production Industrielle (UPI) modernise ses outils de travail au sein de l'établissement de Nanterre. Les formules de médicaments déjà développées nécessitent d'être reprises pour les adapter à ces nouvelles technologies. Ainsi toutes les préparations sous forme de gélules ont été reprises par la Recherche et Développement pour les adapter à une remplisseuse moderne, travaillant sous le principe de compressodoseurs. Les préparations les moins dosées sont reformulées en gélules alors que les forts dosages sont incorporés dans des comprimés, forme plus adaptée.
Toutes ces recherches sont menées en étroite collaboration avec les autres unités de l'EP-HP, et en cas de besoin avec des laboratoires externes, universitaires ou appartenant à des EPST (CNRS, INSERM).

Des thématiques peuvent être plus générales. Actuellement sont entrepris des travaux visant à l'amélioration de la compliance des patients, jusqu'alors très peu prise en compte dans nos formulations. Ainsi le benzoate de sodium déjà cité ci-dessus fait l'objet d'essai de formulation en solution buvable, en étroite collaboration avec le laboratoire de contrôle microbiologique afin de déterminer les délais de validité des flacons après ouverture. Les solutions seront aromatisées pour rendre la préparation plus acceptable par les jeunes patients qui doivent en absorber de fortes doses.

Tous ces exemples illustrent les activités de recherche et développement de notre établissement, qui occupent une place unique et majeure dans l'amélioration des soins apportés aux patients.

Professeur Jean-Claude CHAUMEIL
UF Recherche et Développement Galénique

Le Laboratoire de Développement Analytique

L'équipe est constituée d'un Pharmacien des Hôpitaux, d'un assistant hospitalo-universitaire, d'un praticien attaché, d'un interne et de deux techniciens de laboratoire. Son activité se répartit entre l'Etablissement pharmaceutique des hôpitaux de Paris (EP-HP) d'une part, et les pharmacies à usage intérieur (PUI) des hôpitaux d'autre part.

Prestations réalisées pour l'EP-HP

Elles peuvent être regroupées en trois thèmes :

- contribution à la prospection de nouvelles matières premières,
- développement, optimisation et validation de méthodes analytiques adaptées aux contrôles de matières premières, de médicaments ou d'articles de conditionnement
- soutien au laboratoire de recherche et développement galénique (cf texte JCC)

Deux exemples peuvent illustrer cette activité :

• l'EP-HP est souvent sollicité pour contribuer au développement de médicaments orphelins pour le traitement de maladies rares. C'est ainsi que, dans le cadre de la mucoviscidose, les cliniciens ont besoin pour en établir le diagnostic de deux formules présentées en solutions. Le Service de Recherche et Développement a été sollicité pour étudier la stabilité des différentes formules utilisées en Europe, aux Etats-Unis et pour participer à leur standardisation.

• Amélioration de la qualité des conditionnements des médicaments fabriqués. L'EP-HP fabrique ou fait fabriquer de nombreux médicaments injectables conditionnés dans des récipients en verre. Ce dernier, malgré l'effort des verriers, est une source d'aluminium dont l'éventuelle toxicité est jugée préoccupante par les autorités sanitaires françaises et internationales, principalement pour les solutions servant à la nutrition parentérale. Le LDA, en collaboration avec les producteurs de flacons et d'ampoules, travaille à la sélection d'un verre traité cédant moins d'aluminium.

Prestation réalisée vis-à-vis des PUI des établissements de l'AP-HP

Recherche de traces de médicaments anticancéreux dans l'environnement des unités de préparation de cytotoxiques

Les hôpitaux sont de plus en plus souvent confrontés à la recherche de substances à l'état de traces soit dans le cadre de la validation du nettoyage de certains locaux (salles blanches, salles de soins, salles d'opérations) soit dans celui de la recherche de substances à forte potentialité toxique. L'exemple le plus préoccupant actuellement correspond à la recherche de traces de médicaments anticancéreux témoins d'une contamination chimique des environnements des locaux de fabrications des pharmacies à usage intérieur ainsi que des conditionnements des préparations correspondantes. Cette problématique concernait en 2007 18 hôpitaux qui préparaient 300 000 poches de médicaments anticancéreux par an.
C'est ainsi que le LDA a été sollicité pour développer une méthode de dosage du platine choisi comme traceur de cette éventuelle contamination. Les résultats des dosages réalisés doivent permettre :

- d'établir un état des lieux de la contamination de l'environnement
- d'analyser les points critiques
- de rechercher des produits et des techniques de nettoyage des surfaces adaptés
- de mesurer l'impact de nouveaux équipements de protection
- de mettre en place le suivi régulier ainsi que l'évaluation à long terme.

Ce projet se situe dans le cadre de la centralisation de la préparation des cytotoxiques au sein des pharmacies hospitalières, correspondant à une mission obligatoire découlant de l'application du contrat de bon usage. 4 PUI ont déjà souhaité bénéficier de ce protocole : GH Pitié Salpêtrière, G. Pompidou, Cochin – St Vincent de Paul, Paul Brousse.

Docteur Dominique PRADEAU
UF Laboratoire de Développement Analytique

LE COMITÉ DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUE (CDE), UN NOUVEL ESPACE DE RÉFLEXION STRATÉGIQUE POUR L'EP-HP

Une nouvelle structure mise en place : le Comité de Développement Économique (CDE).

Sa composition est la suivante :

• Présidence : le Directeur Economique et Financier de l'AP-HP
Membres :
• DRCD : Christophe Misse
• OTTPI : Florence Ghrénassia, Emanuelle Pascolo
• AGEPS : Sophie Albert, Laure Tharel, Marie-Pierre Berleur, Françoise Courteille, François Guyon, Marie-Caroline Husson (assure le secrétariat technique), Annick Tibi, Jean-Hugues Trouvin

Des objectifs stratégiques économiques clairement affirmés

Dans le contexte économique actuel, il est essentiel d'associer dans un même espace de réflexion la Direction des finances de l'AP-HP aux principaux acteurs impliqués dans les activités de recherche, innovation et développements à l'AGEPS, afin de permettre une évaluation complète (technique et financière) des projets stratégiques de l'AGEPS. Pour la Direction des finances de l'AP-HP, le CDE est très important car toute activité de recherche-développement et valorisation suppose des investissements importants, souvent pluriannuels, qu'il convient d'expliciter et de chiffrer avant de les retenir pour financement.

L'analyse scientifique et l'évaluation économique des projets doivent être menés simultanément

Il convient de mener de front l'analyse scientifique et l'évaluation économique des projets EP-HP avant de décider du démarrage de l'un d'eux. Le Conseil de Développement Scientifique (CDS) a cette mission, il définit la politique de recherche et développement et de mise sur le marché de produits de santé relevant de l'EP-HP et veille à la cohérence entre les activités de l'AGEPS et la recherche clinique de l'AP-HP. Mis en place depuis de nombreuses années, il a pour rôle d'évaluer la pertinence pharmaceutique et clinique des développements à venir.

Réuni 5 fois au cours de l'année 2008, le CDS a étudié 23 projets de finalités aussi variées que l'avenir des préparations hospitalières de l'UFCH de Libourne (du fait de l'arrêt des activités de fabrication de cette unité), la reprise de fabrication et d'exploitation de la méxilétine (dans l'indication orpheline « myotonies »), le suivi spécifique de l'essai clinique Minosep (3-4 DAP dans le traitement symptomatique de la fatigue de la sclérose en plaques), ou encore l'avenir des préparations hospitalières de diphémanil (la conclusion a conduit à un arrêt de fabrication du fait de l'absence d'efficacité réellement démontrée en néonatalogie et pédiatrie).

Si le projet proposé n'est pas générateur de surcoût et peut être quasiment auto-financé par la structure porteur du projet, le CDS doit suffire dans l'instruction.
En revanche si le développement d'un projet demande des investissements financiers plus notables et notamment une budgétisation pluriannuelle, le CDE devra être sollicité.

DIFFÉRENTES STRATÉGIES DE DÉVELOPPEMENT DES PRODUCTIONS DE L'EP-HP : QUELQUES EXEMPLES DE RÉALISATIONS RÉCENTES OU EN COURS

Projets réalisés

• Méthadone gélules dans le traitement substitutif de la dépendance aux opiacés

L'AP-HP est titulaire de l'AMM pour un médicament à base de méthadone, dans l'indication du traitement de substitution dans la dépendance aux opiacés. Le premier médicament est un sirop, présenté dans un flacon de verre dose unitaire (plusieurs dosages sont proposés). Compte tenu du circuit de distribution du médicament, l'AP-HP a fait appel, depuis de nombreuses années à un prestataire, le laboratoire Bouchara-Recordati, pour assurer l'exploitation de ces AMM.

Dans ce partenariat deux points sont à noter :

> l'activité innovante du partenariat AP-HP avec Bouchara-Recordati a permis récemment de développer une nouvelle présentation de la méthadone, en gélule pour la voie orale. Cette présentation gélule est une forme d'une part plus pratique que le flacon de sirop pour le traitement ambulatoire des malades bien stabilisés dans leur programme de sevrage et d'autre part, qui assure une meilleure sécurité d'emploi grâce à une nouvelle formulation innovante. Celle-ci renferme un agent gélifiant qui se gonfle très vite au contact de l'eau, rendant impossible toute dissolution du contenu de la gélule et empêchant ainsi l'injection intraveineuse de méthadone. L'AP-HP et Bouchara-Recordati ont un brevet commun pour cette nouvelle formulation.

D'autres pays en Europe disposent de la méthadone en comprimés, mais sans ce niveau de sécurité d'emploi car ils sont susceptibles d'être dissous et injectés.

> Certains pays sont intéressés par la forme gélule « sécurisée » couverte par le brevet AP-HP. C'est pourquoi Bouchara-Recordati, en utilisant l'AMM octroyée à l'AP-HP pour cette forme gélule, envisage d'ouvrir de nouveaux marchés en passant par une reconnaissance mutuelle de l'AMM française.

• Fludrocortisone comprimé 50 µg dans la maladie d'Addison

La maladie d'Addison est une pathologie rare dont le traitement fait appel à la fludrocortisone. Aucune spécialité pharmaceutique n'a été développée pour apporter à ces quelques malades le traitement dont ils ont besoin au quotidien. L'AP-HP a donc développé une forme comprimé apportant 50µg de fludrocortisone. Ce médicament a été mis à disposition pendant de nombreuses années avec un statut de préparation hospitalière qui n'était accessible, pour les malades ambulatoires, que dans le régime de la rétrocession. Compte tenu de l'expérience clinique acquise avec ce traitement, et considérant l'intérêt thérapeutique pour les malades Addisoniens, l'AP-HP a poursuivi le développement de ce médicament et a pu déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché ; cette AMM lui a été accordée pour la France en 2007. Ce nouveau statut de spécialité pharmaceutique permet d'envisager une distribution du médicament par le réseau des officines de ville, facilitant encore l'accès des malades à ce traitement.

Pour assurer une commercialisation encore plus large, l'AP-HP a signé un accord de partenariat avec le laboratoire Genopharm et lui a octroyé la licence d'exploitation de ce médicament. Genopharm va pouvoir assurer la commercialisation en France dans le réseau des officines de ville. De plus Genopharm a en projet d'ouvrir la commercialisation de la fludrocortisone AP-HP dans plusieurs pays européens à partir de l'AMM française octroyée à l'AP-HP.

• Acide cholique, ORPHACOL®, dans les anomalies de synthèse des acides biliaires

Parmi les pathologies métaboliques héréditaires rares, les troubles de la synthèse d'acides biliaires conduisent à l'accumulation de produits intermédiaires de synthèse, toxiques. Une équipe médicale de l'AP-HP a proposé il y a quelques années, d'utiliser l'acide cholique en traitement oral quotidien, pour rétrocontrôler la formation de ces dérivés toxiques à partir du cholesterol.
Après plusieurs années de développement interne à l'AP-HP (équipes médicales pour le suivi des malades, et pharmaceutiques pour la mise à disposition de gélules contenant l'acide cholique qualifiée pour usage clinique) cette stratégie thérapeutique trouve aujourd'hui son aboutissement par la conclusion d'un contrat avec un partenaire privé ; celui-ci a poursuivi le développement afin de finaliser le dossier de demande d'AMM aux instances européennes et assurer l'exploitation en Europe de ce médicament orphelin.

Projets en cours

• PEDIAVEN® gamme de solution pour nutrition parentérale pédiatrique

PEDIAVEN® est une gamme de solutions de nutrition parentérale pédiatrique. L'idée de la mise au point et fabrication de ces formules « prêtes à l'emploi » est née de l'observation du terrain hospitalier. En effet, certains pharmaciens se sont inquiétés de ce que les moyens techniques qu'ils avaient dans leur pharmacie hospitalière, n'étaient pas suffisants pour assurer une production, par nature très diversifiée (nombreuses formules de compositions parfois proches), dans des conditions conformes aux exigences croissantes de sécurité sanitaire. L'EP-HP a proposé la mise à disposition de solutions « prêtes à l'emploi » et de compositions standardisées. Le statut de préparation hospitalière a été proposé dans un premier temps.

Une fois le consensus établi sur les compositions centésimales les plus adaptées pour la néonatologie et pour la pédiatrie (3 formules d'apports ioniques et glucosé différents ont été proposées respectivement, soit 6 formules au total), c'est finalement le statut d'ATU qui a été sollicité

auprès de l'Afssaps ; ce statut permet une diffusion large de ces nouveaux médicaments, tout en poursuivant le développement vers le statut d'AMM. Pour parvenir au développement complet de cette innovation, et compte tenu de l'enjeu thérapeutique et du domaine d'exploitation potentielle de ces produits (peu d'industriels ont investi dans la nutrition parentérale en pédiatrie), il a été décidé d'engager un partenariat avec un industriel qui avait le savoir faire dans le domaine de la nutrition parentérale. C'est Fresenius-Kabi qui a été finalement retenu et qui a contribué au développement de ces formules. Depuis 18 mois les 5 formules (une formule a été très vite abandonnée car peu utilisable en pratique) sont disponibles sous le régime de l'ATU de cohorte et les dossiers de demande d'AMM ont été déposés début juillet 2009.
Les 5 AMM sont raisonnablement attendues courant 2010.

L'exemple PEDIAVEN® montre l'investissement de l'AP-HP dans le développement de nouvelles formes, peu rentables a priori, et sa capacité à établir des partenariats avec un industriel lorsqu'il apporte les compétences requises pour la mise au point de formulation et de présentation adéquates pour répondre à la pratique quotidienne (solution de nutrition en poche). Le deuxième point d'intérêt dans ce partenariat est celui de l'optimisation de l'offre thérapeutique. En effet, la production actuelle de PEDIAVEN® a montré que les formules seraient plus stables si elles étaient présentées en poches bicompartiments, pour une reconstitution au moment de l'emploi. C'est donc une présentation « bipoche » qui a été soumise à l'AMM.
PEDIAVEN® est un bon exemple de développement initié à la demande du terrain. Aujourd'hui PEDIAVEN® couvre environ 50% des besoins pédiatriques en nutrition parentérale à l'AP-HP.

• Mexilétine dans les myotonies

MEXITIL® est une spécialité pharmaceutique contenant la mexilétine (inhibiteur des canaux) ; elle a été développée dans les années 1980 comme antiarythmique par les laboratoires Boehringer. Compte tenu de l'obsolescence de ce médicament en cardiologie, ce laboratoire titulaire de l'AMM a décidé d'arrêter son exploitation/commercialisation dans l'ensemble du monde (à l'exception du Japon).

A l'arrêt de commercialisation, il a été constaté que ce médicament était aussi utilisé hors des indications de l'AMM, et ce depuis de nombreuses années, dans le traitement des syndromes myotoniques, sous l'initiative et la surveillance des centres de référence de ces pathologies rares.
Il fallait donc assurer la continuité de la disponibilité de ce médicament pour les malades atteints de myotonies et correctement stabilisés avec MEXITIL®.

Devant ce besoin de santé publique l'Afssaps, informée par Boehringer de son intention d'arrêter le MEXITIL®, s'est tournée vers l'AGEPS pour lui demander si l'EP-HP était en mesure de reprendre l'exploitation de ce médicament dans l'indication orpheline "syndromes myotoniques". Le comité de développement scientifique de l'AGEPS a estimé que le rapport bénéfice / risque était favorable dans cette indication et a validé le projet de reprise de production et d'exploitation de la mexilétine.
L'EP-HP a débuté la transposition de la fabrication tout en préparant, en partenariat avec Boehringer et en concertation avec l'Afssaps, un dossier de demande d'AMM dans l'indication "myotonies". Courant 2010, les premiers lots de gélules mexilétine AP-HP seront disponibles pour les malades, prenant ainsi le relais des derniers lots de MEXITIL®.

• Acides aminés pour leucinose décompensée AP-HP, solution pour perfusion

La solution pour perfusion d'acides aminés pour leucinose décompensée AP-HP, présentée en poche de 500 mL, est née d'une demande du "service des maladies du métabolisme et du diabète" de l'hôpital Necker Enfants Malades. Il s'agit d'un mélange injectable d'acides aminés mais ne comportant pas les acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine, valine). Ce médicament est destiné à la prise en charge des états aigus de décompensation de la leucinose dont le traitement repose actuellement sur l'épuration exogène par dialyse.

La leucinose est une maladie métabolique héréditaire, qui se transmet sur le mode récessif autosomique, due à des anomalies du métabolisme des acides aminés ramifiés. L'accumulation de leucine est à l'origine de symptômes cliniques plus ou moins graves, essentiellement neurologiques, et pouvant mener au coma et au décès. Le traitement au long cours consiste en un régime diététique strictement limité en acides aminés ramifiés.

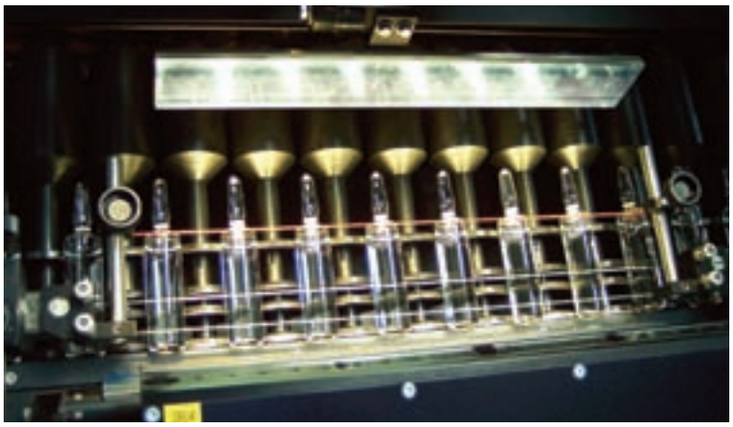
Cette nouvelle préparation hospitalière sera disponible avant fin 2009.
Le nombre de malades qui pourrait bénéficier de ce traitement est très limité ; 30 à 50 cas de décompensation aiguë se produisent par an en France. De plus, les quantités nécessaires au traitement de la crise aiguë sont limités à quelques poches pour perfusion, sachant que le traitement pour voie orale prend le relais très rapidement. Ainsi, la production annuelle de ces poches pour perfusion devra être réalisée pour des toutes petites séries, ce qui entraîne un coût élevé, mais justifié, pour un médicament indispensable et orphelin.

Ces quelques exemples montrent que les stratégies de développement et de partenariats ainsi que les raisons d'initier une recherche ou un développement, sont multiples.

Les stratégies de R&D et de partenariat doivent donc s'adapter en fonction des produits et ne peuvent s'envisager qu'au cas par cas.

Dossier réalisé par le Docteur **Marie-Caroline HUSSON**
et le Professeur **Jean-Hugues TROUVIN**
en collaboration avec **Brigitte GOULET**.

Où en sommes nous du transfert de l'atelier de production Formes Orales Solides et du Laboratoire Contrôle Qualité sur le site de Nanterre ?



Le transfert des FLS

Aujourd'hui la totalité des équipements de la ligne de fabrication a été livrée sur Nanterre : la cuve, son système de nettoyage en place ainsi que son annexe cryothermique sont arrivés fin du mois de septembre et les qualifications de ces derniers sont en cours. Cet équipement était le dernier maillon à acquérir dans la chaîne de fabrication.

Mais la production des FLS comporte un deuxième secteur tout aussi important : le mirage, conditionnement extérieur.

En effet, grâce à cette équipe très qualifiée et performante, les équipements nécessaires à cette phase de production sont en cours de qualification finale (qualification de performance). Les personnels sont eux aussi formés et qualifiés sur ces nouvelles machines : nouvelle mireuse de grande capacité, nouvelle étiqueteuse et nouvelle imprimante d'étiquette. Ces qualifications se déroulent actuellement sur le site de Paris. Merci donc à la compétence de cette équipe volontaire.

Avec l'arrivée courant octobre des paillasses, les travaux d'aménagement du LCQ sur Nanterre arrivent à leurs fins.
Les équipements ont été installés avec la présence permanente depuis le 16 novembre de 2 techniciennes de laboratoires. Les qualifications et audit de contrôle suivront pour un démarrage opérationnel début mars 2010.

Le transfert du Laboratoire de Contrôle Qualité première phase

Quoi de neuf concernant les futurs laboratoires de contrôles ?

vue d'une partie des nouveaux locaux sur Nanterre du Laboratoire Contrôle qualité , secteur Laboratoire de Contrôle Physico-Chimique.

Les divers locaux dédiés ont été relookés et aménagés. Les zones où sera installé le laboratoire des contrôles physico-chimiques ont demandé plus d'attention : travaux importants comprenant l'arrivée de nouveaux fluides, paillasses neuves, nouvel éclairage etc. Tout cela a été nécessaire pour donner une qualité et un confort de travail réel.

Tous les équipements sont commandés et, pour une majorité, déjà livrés sur Nanterre.

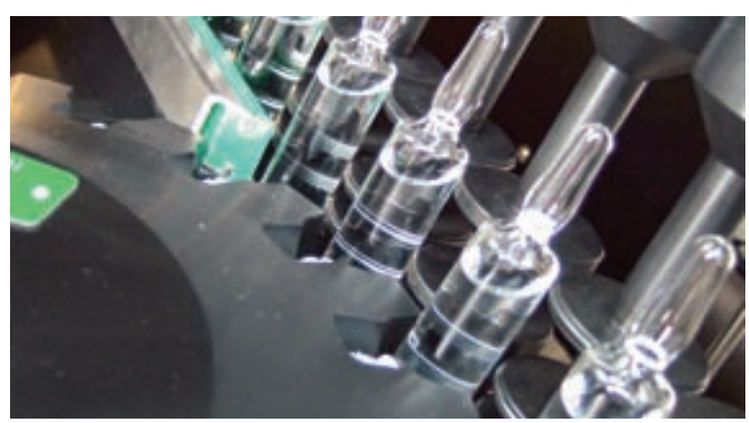
Grâce à l'implication tant des pharmaciens que des cadres et techniciens, une réflexion approfondie est menée pour mettre en place l'organisation de travail la plus pertinente, faisant appel à la poly compétence des techniciens notamment. Depuis le 16 novembre, deux techniciennes sont sur place afin de prendre en compte les équipements et démarrer les qualifications.

Depuis la cuve a été livrée à Nanterre le 29 septembre

Les laboratoires devraient être prêts à fonctionner dans le 1er trimestre 2010. Ils seront très sollicités lors des phases de qualification du nouvel outil de production FLS.

Pour conclure, il faut remercier tous les intervenants (Pharmaciens, cadres et opérateurs) de tous les services impliqués (UPI, LCQ, DInv, SQ) qui sont très mobilisés pour que ce transfert soit une réussite.

Thierry Benzacar
Chef du projet transfert.



Le maillon pharmaceutique de l'AP-HP promoteur d'essais cliniques : l'Unité Essais Cliniques de l'AGEPS

Dans son dernier rapport d'activité 2008, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a placé l'AP-HP au rang de premier promoteur d'essais cliniques en France, devant les grands laboratoires pharmaceutiques (Sanofi Aventis, Roche, Novartis) et les principaux promoteurs institutionnels (Hospices Civils de Lyon, CHU de Nantes, CHU de Bordeaux).
Ce classement réalisé à partir du nombre d'autorisation d'essais cliniques (AEC) déposés en 2008 auprès de cet organisme conforte le poids de l'AP-HP en matière de recherches cliniques. Pour la première fois, un promoteur institutionnel est classé devant les grands promoteurs industriels.

Dans ce contexte, l'unité d'essais cliniques de l'AGEPS joue un rôle important puisqu'elle assure l'organisation pharmaceutique des essais cliniques promus par l'AP-HP au côté du Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD), en lien étroit avec les Unités de Recherche Clinique.

Cette structure, unique en France, permet à l'Institution de prendre en charge des essais thérapeutiques complexes et ambitieux.

Depuis sa création, l'Unité dirigée par Annick TIBI a participé à plus de 650 essais cliniques portant sur des produits de santé de différents statuts, dans un grand nombre de domaines thérapeutiques.

Pour ces recherches, elle assure :

- l'analyse pharmaceutique des projets portant sur le médicament, les dispositifs médicaux ou autres produits de santé,
- l'organisation du circuit des produits de la recherche, leur modalité d'emploi et leur bon usage, dans le respect de la réglementation en vigueur,
- la rédaction des contrats pharmaceutiques avec l'industrie du médicament, les fabricants de dispositifs et les sous-traitants spécialisés,
- la préparation des unités thérapeutiques destinées aux patients (conditionnement, mise en insu, étiquetage pour la recherche biomédicale)
- l'approvisionnement des hôpitaux de l'AP-HP ainsi que des autres établissements de santé participant à ces recherches sur l'ensemble du territoire national
- le bilan pharmaceutique à la clôture de l'essai clinique après retour des produits.

L'unité gère actuellement plus de 200 études cliniques et travaille à la mise en oeuvre de plus de 130 projets d'essais thérapeutiques.

Vers une nouvelle plateforme logistique

Sophie ALBERT, Muriel BROSSARD-LAHMY et Jean-Luc SAILLOUR ont eu rendez-vous jeudi 22 octobre avec la DPFLL pour finaliser le cahier des charges qui déterminera le prestataire qui nous proposera des localisations pour la nouvelle plateforme logistique.

L'objectif est d'avoir un terrain de 20 000 m^2 dont 5 % de bureaux.
Il conviendra ensuite de formaliser un bail de location et ensuite de définir quelle organisation dans cette plateforme : les flux logistiques, l'organisation du travail.

Participation des pharmaciens de l'AGEPS
à des congrès scientifiques

Congrès SNPHPU, 23-25 septembre :
- Achats publics éco-responsables de produits de santé : quelle faisabilité en 2009 ?
- Etat des lieux du reconditionnement des formes orales solides à l'AP-HP
- Etude de la résistance à l'étirement de sondes gastriques après vieillissement dans un suc gastrique artificiel
- Analyse des résultats de l'enquête réalisée par le comité de la Juste Prescription de l'AP-HP sur les indications de groupe IV (ou hors groupe) des médicaments hors GHS en 2007
- Biosimilaires et politique de choix des EPO dans un établissement de santé
- Dispositif de thrombectomie mécanique : quelle évaluation et quel coût ?
- Essai clinique aux urgences pédiatriques : sur l'évaluation d'un traitement contre la douleur en double aveugle versus placebo : évaluation du concept de manipulateur hors protocole

Congrès EUROPHARMAT, 13-15 octobre :
- Les implants intraoculaires multifocaux et monofocaux accommodatifs à l'hôpital
- Inscription des implants cochléaires sur la liste LPPR : quelles conséquences ?
- Un point sur les filtres caves : dispositifs médicaux de prévention des embolies pulmonaires

Congrès ESCP, 4-6 novembre :
- Arginine (hydrochloride) 6.25 % (w/V) for injection : therapeutic uses in France

Souhaitons-leur la Bienvenue

Olivier PARENT DE CURZON

Pharmacien des Hôpitaux,
Responsable de l'UF EMER

Corinne JOULIN

Chargée des Affaires Générales
à la Direction

Jean-Luc DUMONT

Cadre de Santé, Expert Achats
de Dispositifs Médicaux
de Diagnostic In Vitro
à la Direction des Achats

Barbara DUFEU

Nouvelle Chargée des Conditions
de Travail à la Direction
des Ressources Humaines

Denys-Xavier PATUREL

Ingénieur Biomédical,
Expert Imagerie Médicale,
Secteur Equipements
à la Direction des Achat

Ahmed RAOUI

Attaché d'Administration,
Coordonnateur
Administratif des Achats
à la Direction des Achats

Pose de filets pare-gravats

Vue sur cour

Vue sur rue

Dans un objectif de prévention et afin d'assurer la protection des personnels vis à vis des chutes potentielles d'éclats de béton des façades du bâtiment principal de l'AGEPS Paris, la société SECURIBAT est intervenue les 15 et 16 juillet 2009 pour la pose de filets pare-gravats en console au droit des 3 entrées-sorties (au niveau du 1er étage du bâtiment) et à l'horizontale au dessus des cours anglaises.

Réfection du local de dissection septique de l'Ecole de Chirurgie

Dans le cadre du plan d'action amiante, le local de dissection septique de l'Ecole de Chirurgie a été entièrement rénové fin septembre 2009. Les dalles de sol amiantées en état dégradé, ont été supprimées et remplacées par un revêtement en lès PVC antistatique (type bloc opératoire) avec remontée sur les murs en plinthes à gorge (facilement nettoyable). Les murs de ce local aveugle ont bénéficié d'un traitement en peinture claire et adaptée aux conditions humides d'utilisation.

Création d'une chambre froide négative
de 80 m³ à l'Ecole de Chirurgie

Suite à l'abandon de la technique de conservation des sujets anatomiques par solution à base de phénol, jugée trop dangereuse, une chambre froide négative de 80 m³ régulant à -18°C a été réalisée de plein pied au rez-de-chaussée de l'Ecole de Chirurgie cet été.

Arrivée des chaudières
à Nanterre le 16 septembre

Livret prestation
pour le personnel

Un livret a été réalisé par l'assistante sociale du personnel et le service communication sur les prestations offertes aux personnels en 2009.
Il est à la disposition de tous.

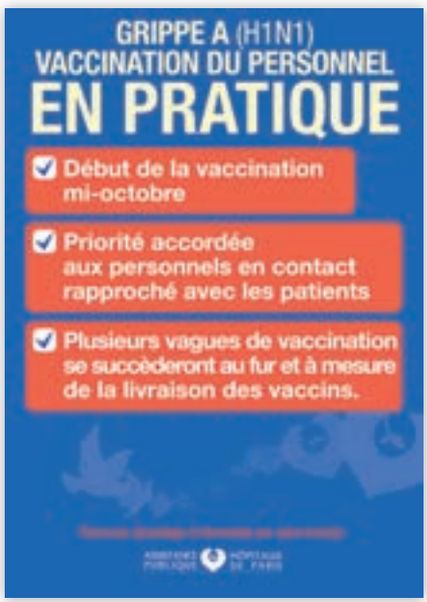
La vaccination à l'AP-HP contre les deux grippes

La grippe A (H1N1) se propage rapidement en France. On estime qu'elle touchera de 10 à 20 millions de Français, soit 5 à 10 fois plus que la grippe saisonnière. Le risque est accru pour les acteurs de la santé qui sont à l'évidence en contact fréquent avec des patients porteurs du virus.

Potentiellement exposés, mais aussi potentiellement transmetteurs du virus, les personnels hospitaliers sont considérés comme prioritaires pour la vaccination par les autorités nationales de santé.

C'est pourquoi l'AP-HP recommande la vaccination à l'ensemble de ses personnels et qu'elle met en œuvre une campagne de vaccination contre la grippe A (H1N1). Cette campagne a débuté depuis le 20 octobre.

La grippe A (H1N1)



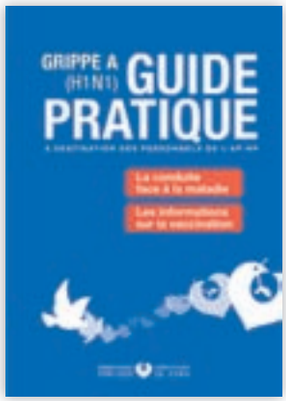
> Pour les personnels de l'AGEPS, la vaccination se déroule ainsi :

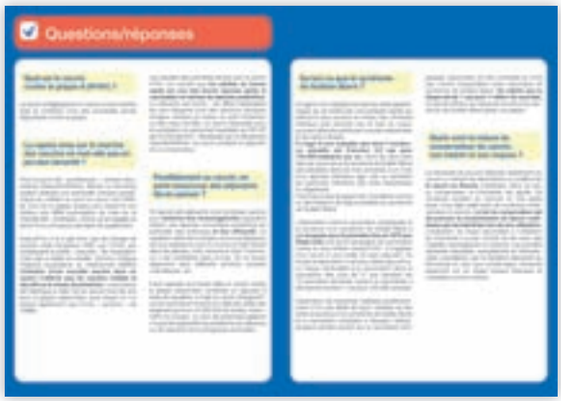
à Paris :

Des dates sont régulièrement données par la médecine du travail de l'Hôtel Dieu.
Contact : Josette Deruere
tél. 01 42 34 80 58

à Nanterre :

la vaccination a commencé le mardi 27 octobre et les jours sont :
le lundi de 9 h à 12 h et de 14 h à 15 h 30
le mardi de 9 h à 12 h et de 14 h à 15 h 30
le vendredi de 9 h à 11 h 30
Contact : Maud Blouin Poste1208





La grippe saisonnière

> Pour la grippe saisonnière,

60 agents se sont fait vacciner à Nanterre et 152 à Paris.

APHP2014, un espace de débat en ligne

L'AP-HP a lancé en juin APHP2014.fr, un site web participatif ouvert à ses personnels et aux usagers. Cette plateforme vise à recueillir et susciter opinions et débats, en préalable à l'adoption du plan stratégique 2010-2014.

Avec APHP2014.fr, l'Institution innove en proposant à tous de participer à un véritable débat de fond sur l'avenir de l'AP-HP. Ouverte jusqu'en décembre prochain, cette plateforme de discussion est le prolongement en ligne de deux enquêtes réalisées auprès des personnels et des usagers de l'AP-HP à l'été 2008. Six agents de l'AGEPS ont participé à cette enquête. Les vidéos réalisées à cette occasion sont d'ailleurs toutes présentes sur le site, et constituent une base de discussion pour l'ensemble des participants. Les neufs thèmes qui structurent la plateforme sont issus de l'analyse des enquêtes. «Les valeurs et missions de l'AP-HP», «l'AP-HP et la médecine en ville», «l'AP-HP et ses usagers», ou encore «l'AP-HP et le management»… sont les thèmes qui seront abordés et discutés. Les internautes seront invités à réagir, commenter, et faire émerger des propositions concrètes.

L'ensemble des débats sera modéré, animé et synthétisé de manière indépendante. Il permettra de présenter, des éléments de réflexion à la direction de l'AP-HP.
Le Directeur Général, le Président du CA, et le Président de la CME souhaitent, par ce dispositif d'écoute, associer largement à la définition de l'avenir de l'AP-HP, dans l'esprit d'une discussion ouverte, publique et responsable.
Les contributions sont anonymes. Chacun est invité à choisir un pseudonyme pour signature. Aucune donnée personnelle déposée sur le site au moment de l'inscription ne sera communiquée à l'AP-HP.

Le répertoire des métiers à l'AP-HP

Le répertoire des métiers de l'AP-HP a été actualisé. Il a été enrichi de 19 métiers dont 2 pour l'AGEPS : **technicien production industrielle en produits de santé** et **expert en produit de santé.** Depuis juillet 2009, ces informations apparaissent sur le bulletin de paie. Il a donc été demandé à chaque responsable de s'assurer de la fiabilité des informations entre juillet et octobre 2009 et de demander si nécessaire des ajustements auprès de la DRH. La DRH enverra une note avec explication.

Les addictions au travail

La mission FIDES et le RESPADD (Réseau des Etablissements de Santé pour la Prévention des Addictions) ont organisé le **20 octobre 2009** une journée d'information et d'échanges sur les addictions au travail :
Quels risques pour les personnels ? Quels enjeux pour l'hôpital ? avec un focus sur les recommandations dans la gestion des situations de crise et la formation.

Cette rencontre annuelle des personnels concernés par la thématique des addictions en milieu professionnel a été l'occasion de fédérer toutes les ressources internes des hôpitaux dans une logique de réseau.

Durant ce colloque des pistes de réflexion ont été proposées, des expériences engagées dans certains sites hospitaliers ont été présentées afin d'aider au mieux les professionnels confrontés à cette problématique.

A l'AGEPS, la prévention des addictions en milieu professionnel, constituera un axe du volet condition de travail du prochain projet social et professionnel 2010-2014 de l'AGEPS.

Un groupe de travail sera créé en interne, en lien avec le CHSCT pour définir une politique de prévention propre à l'AGEPS.

Une nouvelle exposition au Musée de l'AP-HP :

"L'Humanisation de l'hôpital Mode d'emploi" du 21 octobre 2009 au 20 juin 2010.

PERSONNEL NON MEDICAL

Bienvenue à :

- **Freddy ABSALON,** *Agent d'Entretien Qualifié au Service Approvisionnement et Distribution*
- **Laurent BILCKE,** *Agent d'Entretien Qualifié au Service Approvisionnement et Distribution*
- **Benjamin DELUGE,** *Adjoint Administratif à la Direction de l'Investissement*
- **Jean-Luc DUMONT,** *Cadre Technicien de Laboratoire à la Direction des Achats*
- **Bruno GIRAULT,** *Agent des Services Hospitaliers au Service Approvisionnement et Distribution*
- **Ana GOMES MONTEIRO,** *Préparatrice en Pharmacie au Service Approvisionnement et Distribution*
- **Nicolas HUMEAU,** *Préparateur en Pharmacie au Service Approvisionnement et Distribution*
- **Corinne JOULIN,** *Adjoint des Cadres Hospitaliers à la Direction*
- **James MORVAN,** *Agent des Services Hospitaliers au Service Approvisionnement et Distribution*
- **Denys-Xavier PATUREL,** *IBMH à la Direction des Achats*
- **Ahmed RAOUI,** *Attaché d'Administration Hospitalière à la Direction des Achats*
- **Jennifer TANGRE,** *Adjoint Administratif à la Direction des Achats*
- **Anne-Gaëlle WENTZLER,** *Préparatrice en Pharmacie au Service Approvisionnement et Distribution*

Départ :

- **Marie-Paule ANDREI,** *Adjoint des Cadres Hospitaliers à la Direction des Achats*
- **Sébastien ANGLIO,** *Agent des Services Hospitaliers au Service Approvisionnement et Distribution*
- **Valérie BAZIN,** *Secrétaire Médicale au Service Qualité*
- **Frédéric CARRERE,** *Agent des Services Hospitaliers au Service Approvisionnement et Distribution*
- **Fanny COUTURIER,** *Technicien de Laboratoire à l'UF Laboratoire des Essais Hospitaliers*
- **Gwenaëlle CROMPAS,** *Adjoint Administratif à la Direction des Affaires Economiques et Financières*
- **Philippe GAUGAIN,** *Maître Ouvrier au Service Approvisionnement et Distribution*
- **Franck GRATZA,** *Ouvrier Professionnel au Service Approvisionnement et Distribution*
- **Farid HARIOULY,** *Préparateur en Pharmacie à l'UF Recherche et Développement Galénique*
- **Eric HENRIOT,** *Agent des Services Hospitaliers au Service Approvisionnement et Distribution*
- **Jean-Pierre HENRY,** *Chargé de Mission à la Direction*
- **Isabelle LAUNAY,** *Adjoint Administratif au Service Approvisionnement et Distribution*
- **Lucette MINATCHY,** *Préparatrice en Pharmacie au Service Approvisionnement et Distribution*
- **Chérif MORDI,** *Ouvrier Professionnel au Service Approvisionnement et Distribution*
- **Céline PLESSIS,** *Préparatrice en Pharmacie au Service Approvisionnement et Distribution*
- **Alain-Michel PRUDENT,** *Agent des Services Hospitaliers au Service Approvisionnement et Distribution*
- **Charlotte ROUCHIER,** *Préparatrice en Pharmacie à l'UF Recherche et Développement Galénique*
- **Ngoc-Diep TON,** *Adjoint Administratif à la Direction des Affaires Economiques et Financières*
- **Caroline VALENTIN,** *Adjoint des Cadres Hospitaliers à la Direction des Achats*

Départ à la retraite :

- **Maryse GARCIA,** *Maître Ouvrier au Service Approvisionnement et Distribution*
- **Daniel JACQUOT,** *Technicien Supérieur Hospitalier à la Direction de l'Investissement*
- **Françoise LAGUNE,** *Secrétaire Médicale à l'UF Recherche et Développement Galénique*
- **Alain RIBES,** *Maître Ouvrier de Pharmacie, Production, Secrétaire du syndicat CGT, Représentant du CTEL, Secrétaire du CHSCT*
- **Edith VERNEY,** *Masseur Kinésithérapeute à la Direction des Ressources Humaines*

PERSONNEL MEDICAL

Bienvenue à :

- **Roxanna MOHAMMADI,** *Pharmacien Attaché au Service Approvisionnement et Distribution*
- **Julie POUZOULET,** *Praticien Hospitalier Contractuel au Service Evaluations Scientifiques et Bon Usage*

Départ :

- **Agnès BROUARD,** *Pharmacien des Hôpitaux, Responsable du Pôle PH-HP*
- **Vincent RICHARD,** *Pharmacien Assistant Spécialiste à l'UF Evaluation et Achats de Dispositifs Médicaux*

Concours

Ils ont réussi...

du 27 mai au 7 juillet 2009

Admission au Centre de Formation des Préparateurs en Pharmacie Hospitalière :

- **Marlène ALLART,** *UF Recherche et Développement Galénique*
- **Khadidja BERRAHOUI,** *Service Approvisionnement et Distribution*
- **Thomas REYROLLE,** *Service Approvisionnement et Distribution*

Départ de Françoise LAGUNE

Mercredi 1er juillet était organisé un pot de départ pour **Françoise LAGUNE**, Secrétaire Médicale et qui assurait le secrétariat de l'UF Recherche et Développement Galénique. Françoise LAGUNE est entrée à l'AGEPS en 1971 en tant qu'agent de bureau contractuel et devient adjoint administratif titulaire en 1972, puis secrétaire médicale en 1976.

Départ d'Alain RIBES

Alain RIBES a commencé à travailler à partir de 15 ans.
Il a travaillé 10 ans dans le privé dans une compagnie de réassurance, dans une compagnie de montage de radios puis au service publicité du Bon Marché. Il s'occupait du transport des photos dans les laboratoires.
Enfin, il a également travaillé au GAN, compagnie d'assurance, au service incendie.

Il est entré à la PCH à la Collégiale en 1973 sous la tutelle de Madame MORAN dans des fonctions de magasinage.
Ensuite il est arrivé à Courbevoie le 6 janvier 1976 comme ouvrier (ouvrier tubulure jusqu'à ouvrier de pharmacie) au service production jusqu'en 1983.
De 1983 à 1994 il a travaillé sur la chaîne de fabrication des solutés en production et à partir de 1994 il a eu un poste de permanent de représentant syndical.

Monsieur RIBES est syndiqué CGT depuis 1971. Il a été représentant au CTLE, au CHSCT de l'AGEPS (en dernier lieu secrétaire). Il a eu un mandat de CTE central de 2002 à 2006 et il est également représentant de l'AGEPS au niveau de la commission exécutive USAP CGT.

Alain RIBES souhaite poursuivre son activité de syndicaliste dans une structure de retraités et aussi en tant que militant du logement social.

PATCHWORK

Comité de rédaction :
Sophie ALBERT - *Directrice de la publication*
Brigitte GOULET - *Rédactrice en chef*
Réalisation :
Agence LINÉAL - *Tél. 03 20 41 40 76*

Pour toute information ou suggestion :
AGEPS
7 rue du Fer à Moulin
75221 Paris Cedex 05
Tél. 01 46 69 12 83