

SEPTEMBRE 2017

PHARMACIEN DEMAIN

LE JOURNAL DE L'ALEE PARIS DESCARTES N°28



Toxicologie

Un domaine vaste au cœur de l'actualité scientifique

Page 6

Microbiote intestinal

De la recherche à la thérapeutique

Page 17

L'expérience internationale

Pharmaciens, cap sur l'étranger !

Page 26

Market access

Un secteur largement ouvert aux pharmaciens

Page 36



“ Vers de profondes évolutions de la découverte au développement du médicament ”

La tendance à concevoir les grands enjeux mondiaux de nature politique, écologique et autres, avec une vision globale, s'applique aussi au médicament et ses industries, et de fait, à la formation des étudiants.

Les autorités réglementaires, comme la Food and Drug Administration, ses homologues européennes et japonaise, partagent avec tous les acteurs du monde du médicament, un même objectif : trouver et mettre en place de nouvelles stratégies de création, développement et mise sur le marché du médicament.

Il y a unanimité pour constater toutes les imperfections du modèle actuel, dans lequel nous travaillons et vous recevez votre formation. Comment transformer ce modèle jugé trop complexe, très coûteux, trop long et finalement assez peu prédictif au long des phases précliniques et cliniques pour lutter contre des taux d'attrition beaucoup trop élevés ?

Certains diront, inventons et créons de nouveaux types de médicaments comme ceux ne cessant d'enrichir le catalogue des biomédicaments et des thérapies innovantes comme les thérapies cellulaires et géniques. Toutefois, ces nouvelles thérapies doivent aussi passer l'ensemble des filtres, des essais que subissent les médicaments issus de la chimie traditionnelle.

D'autres directions voient le jour aujourd'hui en s'appuyant sur les multiples découvertes issues de l'informatique, des mathématiques, de la modélisation, de la physique, de la biologie, des micro- ou nano-technologies et de la maîtrise progressive de l'infiniment petit.

Prélever une cellule d'un organisme vivant sous microscopie, analyser la distribution du médicament au sein même de la cellule par imagerie fondée sur la détection par spectrométrie de masse et finalement localiser la molécule en cours de développement sur sa cible moléculaire, deviennent réalité.

Etre capable de modéliser sur 20 – 30 ans l'évolution d'une maladie et réaliser l'inclusion des patients dans un essai clinique à partir de quelques biomarqueurs qui permettront de situer le niveau d'évolution de la maladie du patient à inclure va révolutionner la conception des essais cliniques en utilisant le bon patient au bon moment. La réduction du nombre de patients entraînera des économies évidentes et plus d'éthique dans la conduite de ces essais.

Etudier l'évolution du médicament dans un organisme, les risques d'interactions médicamenteuses au moyen de modèles physiologiques, devient réalité avec une augmentation accrue des dépôts de dossier d'autorisation de mise sur le marché recevant les encouragements et la faveur des autorités réglementaires en s'appuyant sur ces nouvelles technologies..

Un jour peut-être et certainement, nous étudierons le médicament avec des modèles virtuels réduisant alors considérablement l'utilisation des espèces animales et limitant les essais cliniques aux populations ciblées.

Non, il ne s'agit pas de rêves mais d'une fantastique et passionnante révolution des sciences pharmaceutiques que vous allez vivre et enrichir avec vos talents.

Il est bien sûr capital que vos enseignements vous préparent à ces enjeux de ce nouveau siècle de la pharmacie et du médicament qui est devant vous.

Professeur Jean-Michel SCHERRMANN
(Doyen de la Faculté de Pharmacie de
Paris 2012-2017)



La nécessaire adaptation de la formation des pharmaciens aux défis de demain...

Le monde va vite, très vite, et cette accélération qui s'applique aussi aux découvertes scientifiques et médicales ne peut que profiter à tous en Santé Humaine. Le domaine de la thérapeutique n'échappe pas à cette évolution, comme l'indiquent les exemples choisis par le Doyen J.-M. Scherrmann. Les industries du Médicament relèvent le défi d'aller toujours plus loin dans ces domaines, et nous ne pouvons que nous en féliciter.

L'accompagnement que la Faculté de Pharmacie se doit de fournir est d'assurer une formation des futurs pharmaciens à la hauteur de ces enjeux. L'exercice est difficile car nous devons associer deux volets au schéma de formation conventionnel d'acquisition des connaissances, qui ne peut plus être encyclopédique. Tout d'abord une capacité du futur pharmacien à posséder les compétences d'une utilisation optimale du savoir acquis, mais également une méthode d'application de ces connaissances/compétences à de nouvelles problématiques et de nouveaux domaines de l'approche thérapeutique. En quelque sorte, il nous faut prévoir l'avenir, et au moins prévoir les outils et moyens pour le concevoir. A titre d'exemple, l'enseignement des MTI (médicaments de thérapie innovante) n'a été introduit dans nos programmes que très récemment, alors que les pharmaciens du monde industriel et de la recherche ont dû appréhender ce virage majeur de la thérapeutique y ont été confrontés bien avant que nous l'évoquions dans nos amphithéâtres...

Il nous faut donc faire évoluer notre formation initiale pour préparer le pharmacien de demain aux prochaines (r)évolutions du médicament et des produits de Santé, avant même de les connaître. Il nous faut également donner aux pharmaciens actuels les moyens de s'y former, alors qu'ils sont déjà en activité professionnelle. Pour cela, il n'y a qu'un moyen pour notre Corps enseignant-chercheur universitaire : suivre dans la plus grande proximité et anticiper de telles évolutions. Voilà une raison majeure de coupler l'enseignement supérieur et la recherche ! Les enseignants-chercheurs de la faculté de Pharmacie de Paris y sont préparés et j'ai toute confiance dans la qualité des enseignements dispensés en formation initiale comme en formation continue, pour relever ce challenge.

De leur côté, les étudiants, leurs associations et tout particulièrement l'ALEE se doivent d'être des acteurs de communication pour accompagner ces évolutions. Comme elle le fait avec profit dans d'autres domaines, l'ALEE est attentive à l'adéquation entre la formation universitaire et les besoins professionnels. Par ses échanges avec les enseignants et les étudiants, elle devient actrice de la communication des évolutions pédagogiques mises en œuvre, pour les annoncer et les expliquer aux étudiants, et leur en montrer l'importance et l'acuité pour leur formation. L'ALEE a démontré qu'elle sait assurer cette mission ; en cela, elle affirme sa place au sein du tissu associatif de la Faculté et son rôle auprès des étudiants en Pharmacie de notre établissement.

Jean-Louis BEAUDEUX
Doyen de la Faculté de Pharmacie de Paris (2017- 2022)

C'est avec plaisir que,

de nouveau cette année, je réponds à la demande des étudiants du bureau de l'A.L.E.E. d'écrire un éditorial pour la version 2017 de « Pharmacien Demain » qui paraîtra à l'occasion du Forum des Professions Pharmaceutiques et des Industries de Santé. Le Forum est un des moments forts de l'année universitaire pour les étudiants qui se destinent à l'industrie pharmaceutique.

Les thèmes plus particulièrement abordés dans cette édition - perturbateurs endocriniens, microbiote intestinal - sont au cœur de l'actualité scientifique. Le pharmacien a un rôle à jouer dans ces domaines que ce soit au niveau de la recherche ou pour apporter, grâce à ses connaissances pluridisciplinaires, les conseils aux patients et aux instances qui sont amenés à traiter de ces problèmes.

Certains sujets peuvent être polémiques, le pharmacien peut et doit aller au-delà de positions partisans en utilisant des arguments scientifiques.

Notre métier est en perpétuelle évolution avec une diversité très importante dans l'industrie du médicament et des produits de santé. Il faut absolument que les pharmaciens soient présents dans les métiers en émergence mais attention à ne pas surestimer les possibilités d'embauche de ces nouveaux secteurs. Les emplois en affaires réglementaires, en assurance qualité, en production restent les plus nombreux. L'esprit critique, cher à notre profession, doit également être mis en œuvre dans l'élaboration du projet de carrière.

Grâce au journal et au forum, les membres de l'A.L.E.E. donnent à l'ensemble des étudiants la double opportunité de réfléchir sur différents problèmes et de rencontrer les professionnels qui seront vos futurs recruteurs. Pour ce faire, ils déploient beaucoup d'énergie, je les en remercie et les en félicite.

Bon Forum 2017 !

Sylviane GIORGI-RENAULT
Professeur de chimie thérapeutique
Responsable du POP Industrie & Recherche

SOMMAIRE

Toxicologie

INTRODUCTION

Page 6

INTERVIEWS

Pr Franck Saint-Marcoux : PU-PH, responsable du pôle de toxicologie biologique et médico-légale au CHU de Limoges.

Page 09

Dr Christian Blot, Expert réglementaire non clinique
Cursus & expériences

Page 10

Dr Luc Multigner, médecin épidémiologiste, chercheur à l'Inserm
Les dangers du chlordécone

Page 11

Jean-Baptiste Fini, chercheur au CNRS
Définition et présentation des perturbateurs endocriniens (PE)

Page 12

Stéphane Horel, journaliste indépendante
De l'influence des lobbys sur la réglementation des PE

Page 13

Coline et Mahault, fondatrices de La Rosée
Une jeune marque de cosmétiques fondée par deux pharmaciennes, vendue en pharmacie.

Page 15



Microbiote intestinal

INTRODUCTION

Page 17

INTERVIEWS

Gérard Eberl, chercheur à l'Institut Pasteur, responsable d'unité de recherche au département d'immunologie
Liens entre microbiote intestinal et immunité

Page 17

Philippe Gérard, directeur de recherche à l'INRA, à la tête de l'équipe AMIPEM (Alimentation, Microbiote Intestinal, Pathologies Encéphaliques et Métaboliques)
Rôle du microbiote intestinal dans le développement de maladies métaboliques.

Page 19

Pr Harry Sokol, gastro-entérologue à l'Hôpital Saint-Antoine
Microbiote intestinal et maladie de Crohn

Page 20

Dr Rui Batista, pharmacien hospitalier, chef de service à l'Hôpital Cochin et Dr Damien Lannoy, pharmacien hospitalier, MCU-PH à l'Université Lille 2
Zoom sur la transplantation fécale

Page 21

Dr Emilie Plantamura, chef de projet clinique chez MaaT Pharma

Page 23

Dr Pierre Bélichard, PDG d'Enterome, biotech française spécialisée dans le développement de médicaments pour les maladies chroniques liées à des anomalies du microbiote

Page 24

Déborah Perrot, sage-femme écographe
Le microbiote vaginal et la santé des nouveaux-nés

Page 25



INTRODUCTION

Page 26

INTERVIEWS

Manon de Morel, étudiante en pharmacie

L'expérience Erasmus

Page 26

Akpéli Nordor

Des études de pharmacie à la recherche translationnelle : l'expérience du stage à l'étranger

Page 28

Antoine Lavernhe, chargé de communication pour Pharmaciens sans Frontières (PSF) France

L'expérience humanitaire

Page 30

Marie de Solère, coordinatrice d'une équipe d'attachés de recherche clinique

De l'expérience humanitaire à l'insertion professionnelle

Page 32

Laurence Mizrahi, IMS Health

L'expérience anglo-saxonne

Page 34



JEUX

Page 51

Association de Liaison Etudiants-Entreprises

Faculté de Pharmacie,

4, avenue de l'Observatoire | 75006 Paris

Tél. : 01 53 73 98 70 | Fax : 01 46 34 53 49 Site Web : alee-parisdescartes.fr

Mail : alee.parisdescartes@gmail.com

Twitter : @ALEE_Paris

Facebook : ALEE.Paris.Descartes

Rédactrice en chef :

ANAËLLE SCHEER

Merci de ne pas jeter ce journal sur la voie publique après lecture !

INTRODUCTION

Page 36

Pierre Levy, Directeur du master ENAM à Dauphine

Le parcours EMAM de l'Université Paris Dauphine

Page 38

Isabelle Borget, économiste de la Santé, MCU-PH à la faculté de pharmacie de Chatenay-Malabry

Le Master 2 MA&EME de l'Université Paris Saclay

Page 40

Gérard de Pouvoirville, diplômé de l'Ecole polytechnique, titulaire de la chaire santé ESSEC

LESSEC et le financement de l'innovation

Page 42

Sandrine Belkhous, double cursus pharmacie-ESSEC

Le Prix ESSEC SANTÉ et le financement de l'innovation

Page 44

Interview de Thibaut Zaccherini : pharmacien, membre du secrétariat général du CEPS

Le CEPS et la fixation du prix des produits de santé

Page 46

Bertrand Dehesdin : Regional Market Access Manager chez Roche

Le Market Access au niveau national et au niveau régional

Page 48

Vincent Leprou : pharmacien consultant chez HEVA

La société HEVA et le Big Data en santé

Page 49



Editeur et régie publicitaire

Reseauprosante.fr / Macéo éditions

6, avenue de Choisy | 75013 Paris |

Tél. : 01 53 09 90 05

E-mail : contact@reseauprosante.fr

www.reseauprosante.fr

M. TABTAB Kamel, Directeur

Imprimé à 1000 exemplaires. Fabrication et impression en UE. Toute reproduction, même partielle, est soumise à l'autorisation de l'éditeur et de la régie publicitaire.

Nos partenaires



LE MÉDICAMENT EST AUSSI UN POLLUANT DE NOTRE ENVIRONNEMENT !



Professeur Yves LÉVI

Santé Publique – Environnement, Faculté de Pharmacie, Université Paris sud, UMR 8079 CNRS-AgroParis Tech.

*Membre de l'Académie Nationale de Pharmacie, de l'Académie des Technologies, Correspondant de l'Académie nationale de médecine, Vice-Président de l'Académie de l'eau.
yves.levi@u-psud.fr*

La fin de vie des médicaments

Comme tous les professionnels, le pharmacien est en devoir d'analyser le cycle de vie des produits qu'il fabrique et commercialise. Mauvaise surprise ! Il apparaît que la fin de vie des médicaments est susceptible d'induire des risques pour l'environnement et pour la santé humaine. Des traces de résidus de médicaments (RdM), de leurs métabolites et produits de dégradation sont détectées dans de nombreuses ressources en eaux superficielles ou souterraines de tous les continents. Anti-inflammatoires, antibiotiques, antiépileptiques, produits de contraste iodés... la liste est longue des molécules dont la présence est avérée dans les cours d'eaux et les nappes souterraines voire même dans certaines eaux potables. Les principes actifs étant produits et consommés en raison de leurs propriétés biologiques, ce sont donc des dangers. De plus, ces molécules se joignent à la masse des autres polluants que l'Homme rejette partout et constamment (pesticides, plastifiants, hydrocarbures, solvants...). Ces mélanges de molécules sont présents dans les eaux, l'air, les sols et notre alimentation. Cette pollution contamine les organismes lors de la respiration, l'ingestion et les contacts cutanés. Non seulement les animaux et les plantes au contact de ces milieux contaminés sont les premiers exposés aux doses les plus importantes, mais des traces de résidus de médicaments ont aussi été dosées dans certaines eaux destinées à la consommation humaine.

L'opinion publique s'est malheureusement habituée à entendre parler de la présence de pesticides dans l'alimentation, de particules dans l'air ou de nitrates dans les eaux. Mais les citoyens sont étonnés et inquiets de constater que le médicament, qui apparaissait comme un produit « noble » en raison de sa fonction existentielle thérapeutique, se voit ainsi classé au rang de polluant de la nature.

Des risques pour l'environnement et la santé ?

La combinaison de dangers (les RdM) + d'effets biologiques (psychotropes, antibiotiques, anti-inflammatoires, antiépileptiques...) + une exposition des organismes (milieux naturels, eau potable, alimentation), constitue l'équation qui engendre un risque environnemental et éventuellement sanitaire. Il faut donc quantifier ces risques pour que la société soit informée et puisse décider des actions à mener.

C'est la quantification de ces risques qui représente actuellement un grand enjeu scientifique que le pharmacien doit traiter grâce à ses compétences multiples. Si le calcul des risques montre qu'ils ne peuvent être négligés, il est alors indispensable de mettre en œuvre des procédures de gestion qui peuvent être très coûteuses (amélioration des filières d'assainissement des eaux usées, des unités de production d'eau potable, réduction des consommations, traitement spécifique des déchets...). Des usines pharmaceutiques ont déjà été contraintes d'augmenter l'efficacité de leurs stations d'épuration des eaux usées. La Suisse a décidé un investissement important pour rénover une centaine de station d'épuration des eaux usées urbaines afin de réduire, notamment, les résidus de médicaments. Les éleveurs français ont diminué de plusieurs centaines de tonnes annuelles leur consommation d'antibiotiques ces 5 dernières années. La loi impose aux officines d'accepter les retours de médicaments non utilisés de la part des particuliers pour les transmettre à l'association Cyclamed qui va les détruire. Est-il nécessaire de rénover toutes nos stations d'épuration des eaux usées, nos filières de production d'eau potable puisant dans des ressources contaminées, de mettre en place un circuit de traitement spécial dans les établissements de soin ? C'est la meilleure estimation des risques qui peut guider les décisions.

La compétence pluridisciplinaire du Pharmacien

Pour quantifier ces risques, le pharmacien dispose de toutes les compétences pluridisciplinaires nécessaires qui lui ont été enseignées pour l'accomplissement de l'art pharmaceutique car il faut :

- ⊗ Mesurer la contamination des milieux et des aliments à des niveaux de concentration très faibles : la chimie analytique.
- ⊗ Évaluer les effets biologiques, la toxicité et les impacts : la toxicologie, l'écotoxicologie, la physiologie, l'épidémiologie.
- ⊗ Calculer les risques notamment pour la santé humaine : la santé-environnementale et, à ce titre, le master 2 « Santé publique et risques environnementaux » co-habilité entre l'Université Paris sud/Paris Saclay, l'Université Paris Descartes, l'Université de Lorraine et l'École des Hautes Études en Santé Publique offre tous les outils pour devenir évaluateur de risques en santé-environnement.

Les difficultés d'évaluations reposent sur le fait que les concentrations environnementales de ces résidus de médicaments sont extrêmement faibles, que les cibles et les effets sont nombreux, que les expositions sont chroniques car la pollution est continue et que les mélanges avec les autres polluants multiplient les effets combinés. Le défi est donc très important pour répondre aux interrogations sur la nature et l'intensité des risques. C'est en cela que le sujet est particulièrement passionnant car il exige un développement scientifique de haut niveau. Il s'agit d'approfondir une toxicologie capable de révéler les effets des très faibles concentrations et des mélanges de molécules dans un environnement global. Certaines de ces molécules sont bioaccumulables, à effets perturbateurs endocriniens, mutagènes. Il faut être capable d'extrapoler les résultats de mesures biologiques sur lignées cellulaires ou sur organismes à tout un écosystème (rivière, lac...) ou à la santé des populations en considérant la vie entière car les effets peuvent apparaître après des années d'exposition.

Tout le travail permettant l'évaluation quantitative des risques illustre ainsi la contrainte actuelle d'une pensée pluridisciplinaire dans ce continuum de la toxicologie cellulaire à l'écologie générale en passant par l'écotoxicologie et l'épidémiologie pour la santé humaine.

Parallèlement, des études en sciences humaines doivent décrire ce qu'est la perception, par les citoyens, de ces problèmes et les solutions pouvant leur être proposées.

À la question simple sur la nature et l'intensité des risques environnementaux et sanitaires liés aux RdM, la démarche de réponse est assez complexe et la science a un besoin urgent de progresser dans ce domaine afin d'éviter de laisser diffuser des informations excessivement alarmantes ou anormalement rassurantes non fondées. Il est urgent également de protéger les consommateurs inquiets en ne laissant pas commercialiser des produits, procédés d'élimination ou tests biologiques sans efficacité démontrée.

Le Pharmacien : acteur privilégié du domaine de la santé environnementale

Ces 20 dernières années le domaine de la santé environnementale s'est beaucoup développé au niveau international. En France, cette impulsion s'est réalisée particulièrement dans les facultés de pharmacie et l'Académie nationale de pharmacie vient de créer une section spécialisée dans ce thème. Notre pays était le premier à avoir créé un plan national pour lutter contre les résidus de médicaments dans les eaux maintenant intégré dans le plan national contre les micropolluants.

Le Pharmacien doit mieux développer son image de professionnel de la santé publique notamment en sachant répondre aux attentes des populations envers les grandes questions des impacts sanitaires des pressions environnementales. Les conséquences du changement climatique, la pollution des eaux et de l'air, les rayonnements ionisants ou non, les organismes génétiquement modifiés, les nanoparticules sont des exemples de sujets majeurs induisant des inquiétudes pour tous les citoyens. Ces grands thèmes impactant nos sociétés dans un contexte de développement durable interpellent constamment et il ne se passe plus un mois sans que des épisodes sanitaires apparaissent dans les médias (contamination des aliments, épisode de pollution de l'air nécessitant de réduire la circulation, canicule, morts d'animaux liées aux marées vertes...). Au niveau international, la situation est parfois d'une gravité extrême dans des pays économiquement défavorisés dépourvus de systèmes de traitement des eaux usées et des déchets sans compter la pollution de l'air. Au regard de ces questions complexes, le pharmacien se doit d'être un relai d'information objective, scientifique et rigoureuse au plus près des citoyens. Il doit également agir dans ses milieux professionnels (déchets et rejets hospitaliers, chimie verte, rejets des usines pharmaceutiques, recherche et développement, laboratoires d'analyse de l'environnement...) et dans ses actions citoyennes pour la prévention des risques en santé-environnement.



FRANCK SAINT MARCOUX

Responsable du pôle de toxicologie biologique et médico-légale au CHU de Limoges. Cette dernière est une discipline à la frontière de la chimie et de la médecine, visant à répondre à des questions d'ordre judiciaire.

Quel est votre parcours ?

Etudiant en pharmacie, j'ai choisi la voie de l'inter-nat, puis j'ai suivi une spécialisation en pharmacologie biologique. J'ai par la suite obtenu un poste de PH puis de PU-PH. Je suis aujourd'hui professeur de toxicologie à la faculté de Limoges, ainsi que responsable de l'Unité de toxicologie biologique et médico-légale au CHU de Limoges.

Qu'est-ce que la toxicologie médico-légale ?

Si la toxicologie biologique et médico-légale reposent sur les mêmes bases théoriques et techniques, elles se distinguent par leur finalité. Pour pratiquer la toxicologie médico-légale, il faut nécessairement être inscrit sur une liste d'experts judiciaires. Le requérant (qui est une autorité légale) fait une ordonnance de commission d'experts ou une réquisition lorsqu'il souhaite que soit réalisée une analyse pour les besoins d'une enquête. Si cette procédure est assez connue du grand public pour les pratiques les plus courantes -recherche d'alcool ou de stupéfiants au volant-, elle est pourtant extrêmement large et recoupe un champ d'actions très variées. Les laboratoires privés peuvent également être réquisitionnés par les autorités judiciaires (si tant est que le Biologiste soit expert). A la demande des services judiciaires, nous sommes donc amenés à analyser divers prélèvements biologiques pour répondre aux besoins d'une enquête.

Une des nombreuses applications de la toxicologie médico-légale est la recherche des causes de la mort. Il y a tout d'abord une analyse réalisée par le médecin légiste, puis une analyse toxicologique -l'enterrement ne peut pas avoir lieu avant ces analyses- où il est demandé à l'expert d'identifier des substances pouvant être impliquées dans le déterminisme du décès. On cherche alors à isoler, doser et identifier les xénobiotiques (les médicaments et tout autre toxique), dont la présence serait compatible avec une intoxication et serait donc une cause probable du décès.

Comment procédez-vous pour l'analyse ?

Les analyses sont réalisées dans différents milieux biologiques (sang, urine, cheveux...) ou non (matrices non biologiques retrouvées près du corps). L'identification des xénobiotiques est réalisée sans a priori : les recherches débutent par des méthodes de screening, puis seulement ensuite des méthodes spécifiques sont lancées (par exemple des dosages quantitatifs). Exception faite, bien entendu, des cas où l'intoxication par une substance (drogue/alcool) est suspectée d'emblée, lorsque les circonstances sont brutales et les facteurs peu confondants (exemple du syndrome de Mendelson, qui est une asphyxie après régurgitation).

Quelles sont les techniques que vous utilisez au laboratoire ?

Nous réalisons ces expertises à l'aide de tout un arsenal, parmi lesquels : des systèmes de chromatographie en phase liquide ou gazeuse (LC-MS, GC-MS), de la spectroscopie infra-rouge ou de l'ICP-MS. Ces dernières années, la toxicologie médico-légale a bénéficié des progrès de la science analytique. Ces différentes techniques sont adaptées aux divers composés : la chromatographie en phase liquide sera particulièrement adaptée à l'analyse des antidépresseurs et des benzodiazépines, par exemple ; alors que la phase gazeuse se prête aux solvants ou aux alcools. Couplée à un spectromètre de masse, ces techniques permettent le dosage des stupéfiants.

Où retrouve-t-on des laboratoires de toxicologie médico-légale ?

On les trouve dans les laboratoires privés et publics. Il y a des laboratoires de toxicologie médico-légale dans de nombreux CHU, bien que seuls quelques centres soient très développés. Le laboratoire de Limoges où j'exerce est considéré comme un centre important : environ 75 personnes y travaillent, dont 24 techniciens, et l'on y réalise 250 000 analyses à l'année (pharmacologie et toxicologie). Il est parfois vu comme un laboratoire de référence, qui assure des analyses non réalisées ailleurs (quelques analyses capillaires, par exemple).

Qui peut exercer la toxicologie médico-légale ?

L'essentiel des personnes en poste sont d'anciens internes en pharmacie (ou en médecine, dans la filière biologie-médicale), avec une carrière hospitalière ou hospitalo-universitaire. S'il est vrai que celle-ci reste la « voie royale » pour exercer la toxicologie médico-légale, ce secteur reste atteignable par la filière IPR avec une spécialisation. Pour devenir expert dans ce domaine, il faut une réelle démonstration de ses capacités et les diplômes ne suffisent pas. On peut retrouver à ces postes des scientifiques, ni médecins ni pharmaciens, mais cela reste assez rares en pratique.



*Interview réalisée par
Anaëlle SCHEER*

CURSUS & EXPÉRIENCES

Dr Christian BLOT,
*Expert réglementaire
non clinique*

Pouvez-vous nous présenter votre parcours professionnel ?

Je suis pharmacien, ancien interne des Hôpitaux d'Ile-de-France. J'ai effectué en parallèle de mon internat (principalement à l'Institut Gustave Roussy de Villejuif) un PhD dans le domaine de l'immuno-toxicologie. Au terme de ce parcours, je suis rentré chez Servier où j'ai été directeur d'étude de toxicologie pendant 5 ans. Puis j'ai travaillé 2 années chez L'Oréal en tant que toxicologue. J'ai ensuite rejoint un petit laboratoire qui n'existe plus aujourd'hui et qui s'appelait Theramex et j'y suis resté pendant 5 années. Tout d'abord responsable de la Toxicologie Réglementaire puis directeur du Département Préclinique ; ce laboratoire travaillait dans le domaine de la santé de la femme : en particulier sur la ménopause, la contraception, l'ostéoporose. Il se focalisait également sur la recherche de thérapies adjuvantes principalement dans le cancer du sein. Depuis 2006, je travaille chez Sanofi. Du fait de mon parcours préclinique scientifique et réglementaire, j'ai rejoint un groupe d'experts préclinique qui s'était créé au sein des Affaires réglementaires. Un des objectifs principaux était d'évaluer d'un point de vue technique, scientifique et réglementaire la recevabilité des dossiers qui étaient soumis aux Agences sanitaires soit dans le cadre d'essais cliniques, de demandes d'AMM, ou d'autres activités concernant le suivi post-AMM des produits (renouvellements, rapports d'experts, etc.). Ce groupe de 15 personnes comprenait des experts « seniors » dans leur domaine d'expertise, principalement toxicologie et pharmacocinétique. Cette activité a été stoppée suite à une réorganisation ce qui m'a permis de me repositionner dans l'organisation, tout d'abord en m'occupant de projets de recherche puis en revenant vers mon domaine d'origine. Aujourd'hui, je suis responsable d'un petit groupe d'« Expert Dossiers » et de personnes impliquées dans la documentation non clinique pour les soumissions

réglementaires. Mon équipe se compose d'un peu plus de 20 personnes et mon quotidien est essentiellement tourné vers le management et la coordination des différentes tâches liées aux projets de développement.

Vous avez travaillé chez L'Oréal, comment se passe la toxicologie au niveau cosmétologie ?

J'ai quitté L'Oréal il y a 17 années et la réglementation a évolué bien entendu. Elle n'est donc plus mon quotidien. Dans cette entreprise le virage de ne plus effectuer des études chez l'animal a été pris rapidement et je dirais bien anticipé. La toxicologie n'est pas la même que pour le médicament puisque ne reposant pas sur les mêmes recommandations réglementaires même s'il peut y avoir des chevauchements dans l'approche de l'évaluation du risque toxicologique dans la Pharmacie et la Cosmétique.

Est-ce que c'est vous qui manipulez les animaux au laboratoire ?

Lorsque j'étais directeur d'étude de toxicologie, ceci se passait dans un centre de toxicologie intégré au laboratoire. C'était les techniciens qui manipulaient. Toutefois le directeur d'étude de toxicologie doit être à même d'assister ces techniciens en cas de problématiques particulières, en d'autres termes de ne pas rester dans son bureau mais d'aller régulièrement en secteur vérifier le bon déroulement des études. Il est important de noter que le directeur d'étude est responsable de la qualité des études qui sont faites selon les bonnes pratiques de laboratoire (BPL). C'est lui le signataire principal du rapport et du protocole. Il est en quelque sorte le garant de la qualité de l'étude qui sera revue par une Agence dans les dossiers de soumission ou lors

d'une inspection ! Au niveau de la toxicologie, les pharmaciens sont en compétition directe avec les vétérinaires, moins avec les personnes ayant un parcours type Faculté des Sciences ou de Médecine. Néanmoins, de mon point de vue, le pharmacien a vraiment un rôle à jouer dans ce domaine car celui-ci a un sens aigu de la compréhension du Médicament. Le pharmacien est un pharmacologue par nature, et sans la compréhension de ce domaine on ne peut pas faire de Toxicologie. Le toxicologue est avant tout un pharmacologue ! A noter toutefois que ce métier est de moins en moins intégré dans les entreprises qui s'orientent de plus en plus vers la sous-traitance. Ceci s'explique par le fait que les études de sécurité préclinique (qui incluent la toxicologie mais aussi des études dites de pharmacologie de sécurité) sont bien bordées réglementairement et de plus en plus harmonisées au niveau mondial. On est donc capable de faire ces études dans des centres de sous-traitance et donc de les payer moins cher.

Un mot à rajouter pour les étudiants qui souhaiteraient suivre un parcours similaire ?

La Toxicologie est un métier passionnant qui débouche vers une profonde expertise scientifique et réglementaire. Ayez à l'esprit qu'elle ne se limite pas qu'au médicament. Il y a l'industrie chimique, agro-alimentaire, cosmétique, etc. A mon sens, il est important en début de carrière d'aller sur le terrain afin de mieux appréhender les problèmes rencontrés et surtout de pouvoir les expliquer. Pour être toxicologue il faut être curieux et avoir à l'esprit que cette expertise se bâtit avec le temps et croyez-moi cela est faisable !

*Interview réalisée par
Noémie HALOUA*



Les dangers du CHLORDÉCONE

Dr Luc MULTIGNER,
Médecin épidémiologiste,
chercheur à l'Inserm

Quel est votre parcours ?

Je suis épidémiologiste et directeur de recherches à l'Inserm. J'ai une double formation initiale, médicale d'une part et scientifique d'autre part dans le domaine de la biologie humaine.

Comment avez-vous commencé à vous intéresser aux problématiques de Santé environnementale ? (Et spécifiquement à celle du chlordécone)

Je me suis intéressé à l'impact des expositions aux pesticides sur la santé reproductive, et en particulier sur la fertilité humaine, en 1995. Souhaitant aborder cette question dans des régions du monde où les activités agricoles, pour des raisons climatiques, utilisaient traditionnellement des fortes quantités de pesticides, je me suis déplacé aux Antilles françaises et mis en place une étude portant sur la fertilité des travailleurs agricoles du secteur bananier (fort utilisation d'insecticides organophosphorés).

En 1999, les autorités sanitaires locales s'intéressèrent formellement et pour la première fois à la présence éventuelle de cette molécule dans les eaux de consommation. Quelle ne fut pas leur surprise en découvrant la présence du chlordécone à des concentrations particulièrement élevées. Puis des analyses dans les années qui suivirent dans de nombreuses denrées alimentaires locales, végétales ou animales, ont montré leur contamination par le chlordécone, ainsi qu'une contamination d'une majorité de la population.

Qu'est-ce que le chlordécone et quels sont ses effets sur l'organisme ?

Le chlordécone est un insecticide organochloré employé aux Antilles françaises pour lutter contre le charançon du bananier. Il fut développé aux USA et relativement peu employé. En effet, suite à un

accident industriel qui contamina les travailleurs de l'usine de production à Hopewell (Virginie), la production fut totalement suspendue en 1975. Ce qui n'empêcha pas sa fabrication au Brésil et sa commercialisation ultérieure aux Antilles françaises. L'accident de Hopewell permit d'étudier les conséquences sanitaires suite à une exposition élevée au chlordécone. Cette molécule a entraîné essentiellement un syndrome neurotoxique (syndrome du Képone) principalement caractérisé par des tremblements intentionnels des membres. Par ailleurs, des nombreuses études toxicologiques chez l'animal et réalisées avant 1980 ont montré que le chlordécone, outre son potentiel neurotoxique, présentait des propriétés cancérogènes et une toxicité reproductive. D'autres études, *in vitro* ou *in vivo*, ont clairement montré que le chlordécone présentait des propriétés hormonales de type oestrogénique.

Est-il difficile d'établir un lien de causalité entre cette substance et les cancers de la prostate/les effets sur la grossesse ? Comment est établi ce lien ?

Nous devons répondre à aux moins deux questions :

1. Est-ce qu'une exposition à des faibles doses journalières mais pendant de nombreuses années peut-elle entraîner des effets sur le long terme ?
 2. Est-ce que ces mêmes expositions à de faibles doses mais pendant des périodes critiques du développement – la grossesse – peuvent-elles entraîner des effets sur le fœtus en développement et sur la santé des enfants ?
- Pour répondre à ces questions, nous avons mis en place des études épidémiologiques en population générale. Principalement : L'étude KARUPROSTATE a été destinée à étudier l'impact éventuel des expositions au chlordécone dans la survenue du cancer de la prostate. Nous avons observé une association significative et positive entre les niveaux d'exposition au chlordécone (estimée par la mesure de sa concentration dans le sang) et le risque de survenue de la maladie. Cette association est modulée par des polymorphismes du gène codant pour la chlordécone réductase, une enzyme qui intervient dans la réduction de la fonction cétone du chlordécone en fonction alcool (phase I du métabolisme) et qui permet ensuite sa glucuro-conjugaison (phase II) et son élimination par les voies biliaires. L'ensemble de ces observations couplées aux propriétés oestrogéniques du chlordécone (agoniste

des récepteurs α des estrogènes et antagonistes des récepteurs β des estrogènes) confèrent une certaine plausibilité biologique, et donc une possible causalité, aux associations statistiques constatées.

La cohorte mère-enfant TIMOUN a été mise en place pour étudier l'impact des expositions prénatales au chlordécone sur le développement foetal et post-natal. L'exposition au chlordécone (mesurée dans le sang maternel ou du sang du cordon) a été retrouvée associée à un risque augmenté de prématurité, à des moins bons scores qui estiment le développement neurocognitif et moteur des enfants à l'âge de 7 et 18 mois et à des modifications du profil de croissance staturo-pondéral à l'âge de 18 Mois. Ces études se poursuivent par l'analyse des données acquises à l'âge de 7 ans et prochainement nous étudierons les enfants à l'âge de la puberté. Ici encore il est difficile comme toujours de conclure à des associations causales, mais elles sont compatibles avec les propriétés hormonales du chlordécone.

Travaillez-vous avec des pharmaciens ?

La recherche sur la problématique chlordécone est pluridisciplinaire. Parmi mes collègues, il y a tout type de formations initiales : médecins, biologistes, vétérinaires, pharmaciens, botanistes, géologues, chimistes, informaticiens, etc et je ne saurais vous dire qui sont pharmaciens ou pas à l'origine ! Peu importe. Tout ce que je pourrais souligner en utilisant le préfixe « pharmac », c'est que l'une des clés de la compréhension de la toxicité du chlordécone est sa pharmacocinétique et sa pharmacodynamique, bien différente des idées préconçues qu'on attribue aux polluants organiques... Mais ça c'est toute une autre histoire...



Interview réalisée par
Anaëlle SCHEER

Définition et présentation des **PERTURBATEURS ENDOCRINIENS (PE)**

Jean-Baptiste FINI,
Chercheur au CNRS

Quel est votre parcours ?

Jean-Baptiste Fini : Après mon BTS de biochimie, j'ai suivi un cycle d'ingénieur à l'école de biologie industrielle de Cergy. Pendant mon master 2, j'ai travaillé chez EDF sur la pollution ambiante (biofilm se formant dans les condenseurs des centrales nucléaires). J'ai ensuite travaillé pendant un an au muséum d'histoire naturelle puis j'ai fait ma thèse universitaire en 2008 sur la détection des PE qui ont un impact sur la thyroïde. Après un post doctorat d'un an sur les molécules pharmaceutiques dans une société en Suède, j'ai obtenu un poste au CNRS en 2012 en tant que chargé de recherches, et j'ai défendu un projet sur la méthylation de l'ADN et les PE. J'ai commencé à m'intéresser aux PE en 2004, on parlait déjà du bisphénol A, de la génistéine comme étant des PE.

Quelle est la définition scientifique actuelle d'un perturbateur endocrinien ?

JBF : Il y a la définition « officielle » de l'OMS de 2002 qui dit qu'un PE est une substance ou un mélange de substances exogènes qui vont perturber le bon fonctionnement d'un système hormonal d'un individu sain ou de sa descendance.

Cette définition de 2002 a été adoptée en juin 2016 par la Commission européenne.

Il y a d'autres définitions plus « mécanistiques » : substances qui vont perturber le transport, la synthèse, la réponse moléculaire. Si l'exposition aux perturbateurs endocriniens suit une vision probabiliste,

L'association a été faite entre le chlorpyrifos (insecticide largement utilisé dans l'agriculture intensive) épandus sur les orangeraias en Floride et syndrome autistique chez les enfants exposés in utero aux pesticides (les chercheurs ont comparés leur IRM à celles d'enfants non exposés). Il est vrai aussi que les données épidémiologiques dressent des constats alarmants. Par exemple, le diabète

a doublé depuis 2008 (l'obésité est la 5^e cause de maladie dans le monde), un couple sur 6 aura besoin de consulter pour procréation assistée. Une partie est sans doute attribuable aux PE, mais l'association est difficile à prouver car il y a d'autres risques à considérer, et cela dépend du moment et de la durée d'exposition.

Y a-t-il des moyens de prévenir cette charge toxique ou du moins la limiter ?

JBF : La charge toxique moyenne est entre 30 et 50 molécules, cette charge évolue avec l'âge. Il y a en effet des comportements à risque (chauffer des plastiques, utiliser des poêles anti-adhésives avec un revêtement téflon, surtout chez les femmes enceintes), qu'on peut éviter, mais sans des moyens politiques forts on ne pourra pas empêcher cette exposition. Il faudrait trouver des alternatives à ces produits et trouver des nouvelles molécules issues de la chimie « verte » qui n'auraient aucun impact sur les systèmes hormonaux.

Peut-on déjà mesurer les impacts et l'ampleur de ce problème de santé publique ?

JBF : Maintenant il y a de plus en plus de cas de puberté précoce (on a avancé l'âge de la puberté à 8 ans), de non descente des testicules chez les petits garçons, ou encore d'hypospadias (trou de l'urètre au mauvais endroit). Il y a également les expositions indirectes, comme dans le cas du fœtus. Un fœtus va être exposé, comme sa mère à une trentaine de molécules, car une grande partie de ces molécules passe pas la barrière du placenta. Le 7 mars 2017, une publication dans Scientific Reports démontrait que 15 molécules étaient retrouvées chez plus de 90 % des femmes enceintes, qui passent à l'enfant. Le fœtus est en effet beaucoup plus sensible aux PE car il met en place ses propres systèmes de régulation. Il a également été démontré qu'une hypothyroïdie maternelle pendant le premier semestre de grossesse était associée à des troubles cognitifs de l'enfant à 7 ans, avec des retards de langage, un abaissement du nombre de points de QI.

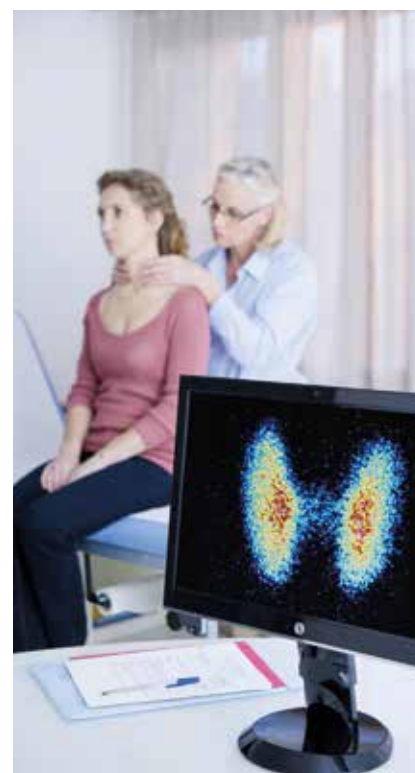
Quelles pistes de réflexion sont à développer pour le futur ? Existe-t-il des substances alternatives à ces PE ?

JBF : L'agriculture biologique va dans le bon sens, même si elle utilise encore des pesticides, leur utilisation est moindre.

Par contre ce qui est une hérésie c'est de pouvoir penser faire du biologique au milieu de cultures qui ne le sont pas (car les pesticides sont véhiculés par le sol et l'air). Si on n'utilise pas de pesticides ou d'engrais on ne peut plus faire de monoculture, il faut alterner les cultures comme dans les années 1950. C'est contraignant et beaucoup d'agriculteurs ne veulent pas. Quand on dit aux agriculteurs qu'ils utilisent des produits nocifs pour eux, la plupart ne veut pas le croire : ce sera donc une longue transition car elle implique un changement des mentalités et des habitudes.

Il faut vraiment qu'il y ait une prise de conscience des consommateurs, car nous avons également notre part de responsabilité (dans le cas des fruits et légumes on recherche le produit parfait sans la moindre imperfection).

Il s'agit d'éduquer les gens. En effet, le grand public n'est pas au courant, ne serait-ce que le terme « PE » n'est pas très évocateur, « polluant hormonal » aurait sûrement trouvé plus d'échos et eu plus d'impact.



Interview réalisée par
Anaëlle SCHEER

De L'INFLUENCE des lobbys sur la réglementation des PE

Stéphane HOREL

est journaliste indépendante. Depuis 2012, elle enquête sur le lobbying autour de la réglementation des perturbateurs endocriniens par la Commission européenne, qu'elle expose dans son livre Intoxication (2015) ainsi que son documentaire Endoc(t)rinement (2014)

Comment avez-vous commencé à vous intéresser aux perturbateurs endocriniens (PE) ?

Stéphane Horel : En 2006 alors que j'étais à la rédaction d'un livre sur les polluants intérieurs -polluants auxquels on est exposé dans notre environnement quotidien-, je trébuchais sur le sujet des perturbateurs endocriniens. De là, je découvre que l'on est exposé à plus de produits chimiques chez nous que dans la rue. Parmi ces produits, nombreux sont les perturbateurs endocriniens, substances qui interagissent avec le système hormonal. Je trouve alors un vif intérêt pour ce thème, car du point de vue de la science, il s'agissait déjà d'un problème de santé publique majeur mais pourtant ignoré.

Depuis quand la science s'est-elle intéressée au sujet ?

S.H : Divers travaux ont fait émerger la notion de perturbateurs endocriniens, qui s'est cristallisée lors de la conférence de Wingspread (dans le Wisconsin) en 1991. C'est à cette occasion qu'est inventé le terme « perturbateur endocrinien ».

Cette conférence est le fruit du travail de la zoologue Theo Colborn, qui avait réuni différents scientifiques de divers domaines. Theo Colborn avait constaté des effets chez les animaux sauvages qui étaient sans doute dus à une altération de leur système endocrinien par des substances chimiques, et s'inquiéta d'un effet équivalent chez l'homme.

Quel est l'état de la réglementation ?

S.H : La France a légiféré sur le bisphénol A mais l'Union Européenne a suivi seulement sur certaines

de ses applications (il est par exemple interdit dans les biberons, dans les contenants alimentaires depuis janvier 15 en France).

Le problème est qu'aujourd'hui il n'est pas possible de quantifier les PE : ils sont présents dans une multitude d'objets de consommation quotidienne : tickets de caisse, casque de protection, verre de lunettes, ordinateurs, smartphone... Légiférer sur une substance revient donc à s'attaquer au sommet de l'iceberg et est donc très insuffisant.

Au niveau européen, les décisions actuelles concernant les PE se font dans le cadre du règlement pesticides (NDLR : « Toutes les denrées alimentaires destinées à la consommation humaine ou animale dans l'Union européenne (UE) sont soumises à une limite maximale applicable aux résidus de pesticides présents dans leur composition afin de protéger la santé animale et humaine, règlement (UE) n° 396/2005 du Parlement européen et du Conseil du 23 février 2005) (< NB le règlement dont il est question est le règlement 1107/2009). Mais elles s'étendront ensuite aux autres règlements européens concernant d'autres produits : des plastiques aux cosmétiques en passant par les médicaments. Ce sera donc la première réglementation au monde à légiférer sur les perturbateurs endocriniens en tant que tels. Elle aurait pu placer la barre extrêmement haut et tirer l'ensemble du monde vers une réglementation stricte. Mais à ce jour, la proposition de la Commission est considérée par la communauté scientifique compétente comme très insuffisante pour protéger la santé publique. La Commission a fait le choix d'être plus protectrice des intérêts économiques en jeu. Comme ces polluants sont ubiquitaires, les réglementer au niveau national serait inefficace. Pour que les populations, en particulier les plus vulnérables, soient véritablement protégées, il faudrait une réglementation globale des PE comme famille de produits dangereux.

La Suède, le Danemark et la France sont les trois pays de l'UE qui défendent le plus une politique de santé publique au niveau européen et qui font pression sur la Commission pour qu'elle établisse des critères scientifiques qui permettent de réglementer les PE.

En effet, la Commission Européenne est en retard par rapport aux délais fixés par la loi, puisqu'elle

devait légiférer sur les PE avant décembre 2013. C'est pourquoi la Suède a porté plainte contre la Commission auprès de la Cour de Justice de l'Union Européenne, suivie par la France, le Danemark, le Conseil de l'Europe et le Parlement. Elle a par la suite été condamnée en décembre 2015 pour avoir violé le droit de l'Union. En dépit du fait que ce soit un jugement extrêmement rare, la procédure législative traîne toujours des pieds.

Bien que ces trois pays soient très liés dans leurs efforts, la définition des PE proposée par la Commission est aujourd'hui un véritable filet troué et ses insuffisances empêchent de construire une solide réglementation. A l'heure de la mondialisation, réglementer ces substances est un problème non pas seulement européen, mais également planétaire. Les documents émanant du gouvernement et des entreprises américaines – avant l'élection de Donald Trump du moins – étaient clairs quant à leur utilisation du TAFTA pour obtenir un extrême affaiblissement du principe de précaution, qui est selon eux un obstacle majeur au « libre marché ». Nul ne sait précisément aujourd'hui où va aller le TAFTA...

Quel est le poids des rapports scientifiques ?

S.H : Il y a une réelle primauté des intérêts commerciaux. Les industriels utilisent la stratégie de la « manufacture du doute », inventée et peaufinée par les industriels du tabac à partir des années 1950 pour empêcher les réglementations. Une large part de ces stratégies implique une manipulation de la science. En effet, les industriels de la chimie et des pesticides financent ou sponsorisent des articles scientifiques qui créent une apparence d'absence de consensus dans le corps scientifique, notamment en discréditant les études menées par les chercheurs académiques indépendants. Ils ont ainsi réussi à créer une pseudo controverse scientifique sur la dangerosité des perturbateurs endocriniens, malgré les nombreux articles documentant leurs effets nocifs dans la littérature. L'UE et pouvoirs publics s'appuient sur ces études sponsorisées par les industriels qui balayent toute la littérature universitaire indépendante. Par ailleurs, une étude d'impact menée par la Commission ne prend pas en considération les conséquences des perturbateurs endocriniens sur la santé et l'environnement.

CHRONOLOGIE

- ⊗ **"Perturbateurs endocriniens"** : terme créé en 1991.
- ⊗ **2006** : La Commission européenne entame sa révision de la réglementation des pesticides. Elle souhaite y inclure les PE, mais ceux-ci ne sont pas encore clairement définis. Le Parlement demande à la CE (Commission Européenne) une définition claire et scientifique avant la fin 2013.
- ⊗ **Juin 2013** : après des pressions des industries pétrochimiques sur la Commission, une étude d'impact* est lancée.
- ⊗ **Décembre 2015** : La Commission européenne est condamnée par la Cour de Justice de l'Union Européenne, car elle n'a pas respecté la législation lui imposant d'encadrer les perturbateurs endocriniens dès décembre 2013.
- ⊗ **15 juin 2016** : Vote d'une réglementation controversée par la CE, au sujet des critères de définition des perturbateurs endocriniens. Selon les ONG, le niveau de preuve à atteindre pour mettre en cause ces produits est « irréaliste ».
- ⊗ **Décembre 2016** : nouvelles accusations de lobbying contre la CE.

* Une étude d'impact est exclusivement axée sur la question de l'impact économique, ici sur les conséquences du retrait des PE du marché sur les industries.



Quelle est la portée de ce problème ?

S.H : Il s'agit d'une problématique de santé publique majeure, mais aussi d'un enjeu politique. Un grand nombre de maladies « modernes » sont reliées à une exposition aux PE et ces maladies sont en augmentation.

L'enjeu est énorme, car pour tenter de trouver une solution pérenne et viable, il faudrait repenser tout notre modèle économique actuel, fondé après la Seconde Guerre mondiale sur le plastique, l'agriculture intensive et les engrais. C'est aujourd'hui tout notre système qui repose sur des produits chimiques, ce qui montre encore l'extrême insuffisance de légiférer sur certaines substances seulement.

Au-delà du problème sanitaire, nous sommes face à une occasion unique de repenser notre système, ce que nous devons de toute façon faire avec la problématique du réchauffement climatique.

Qu'en est-il des médicaments et des produits de santé ?

S.H : Ils ne sont pas exempts de perturbateurs endocriniens. Par exemple, parmi les médicaments autorisés en France on peut citer certaines gélules gastro-résistantes ou à libération prolongée, dont l'enrobage peut contenir des phtalates comme excipients. Des études dans la littérature scientifique montrent des pics de phtalates dans le sang des malades peu après la prise de ces médicaments.

On retrouve également ces phtalates dans les cathéters, poches à sang (NDLR : il a été démontré en 1982 que la stabilité des produits sanguins labiles était améliorée par le stockage dans des poches plastifiées avec des phtalates) et tubage, qui servent notamment pour les prématurés. Pourtant, il existe des matériaux alternatifs et certains établissements en France et à l'étranger utilisent déjà des dispositifs médicaux qui ne contiennent pas de PE.



*Interview réalisée par
Anaëlle SCHEER*

COLINE & MAHAULT, fondatrices de La Rosée



Coline & Mahault

Une jeune marque de cosmétiques fondée par deux pharmaciennes, vendue en pharmacie.

Quelle est votre parcours ?

Nous nous sommes rencontrées sur les bancs de la fac. Coline a choisi la filière officine et a suivi une UE en phytothérapie ainsi qu'un DU (ndlr : Diplôme Universitaire) en cosmétique. Mahault a fait HEC entrepreneurs après pharmacie. Nous avons toujours eu la fibre entrepreneuriale. Pendant HEC, Mahault a été poussée à lancer une idée d'entreprise. Nous avons eu l'envie de lancer une idée en cosmétique sans savoir où cela allait nous mener, même si l'idée était assez différente de la marque actuelle La Rosée.

Comment vous est venue l'idée de fonder La Rosée ?

Nous sommes parties du constat qu'il manquait une petite niche en pharmacie entre la cosmétologie et la dermatologie. Nous nous sommes rendues compte que malgré l'offre pléthorique, il manquait une gamme qui allie à la fois le plaisir de la cosmétique, avec la sécurité et la tolérance de la dermatologie. Nous avons également remarqué que les consommateurs s'y connaissent de plus en plus en terme d'ingrédients et faisaient de plus en plus attention à ce qu'ils se mettaient sur la peau. On voit maintenant des consommateurs qui retournent les produits pour regarder la composition ! Or, nous nous faisons la réflexion que les produits dits « naturels », n'avaient pas des formulations réellement saines. Nous avons donc eu l'idée de lancer une gamme en enlevant tous ces ingrédients controversés, pour avoir les produits les plus sains et épurés possibles.

C'est notre force aujourd'hui. Nous avons l'une des gammes les plus saines du marché. Nous sommes à plus de 95 % de produits naturels. La Rosée n'est pas une gamme marketing, c'est une gamme qui dit la vérité, qui est transparente dans son discours. Comme vous pouvez le voir, les packagings sont très clairs, très épurés, à l'image de notre galénique et à l'image de notre communication. Nous avons mis en avant des actifs que tout le monde connaît : le beurre de karité, le concombre, l'aloé vera, mais chaque fois parfaitement dosés, pour que ce soit vraiment efficace, car nous avons remarqué que les actifs des gammes de dermo-cosmétiques se retrouvent souvent à l'état de traces. En résumé, La Rosée, ce sont des formulations saines, naturelles et efficaces ! « La Rosée » évoque la fraîcheur, la pureté et le naturel.

Quelle est selon vous la place de La Rosée dans la dermo-cosmétique actuelle ?

La Rosée ce n'est pas une gamme qui a été inventée de toute pièce et plaquée sur le marché de la pharmacie. C'est exactement le contraire ! C'est une gamme qui est née du terrain, née des constats que l'on a faits en connaissant parfaitement les problématiques du pharmacien d'une part et du consommateur d'officine d'autre part. Les produits sortent au prix de la dermatologie. C'est un positionnement qui n'existe tout simplement pas. La gamme est dans toutes les tendances actuelles, et il n'y a pas de frein prix. Ça se vend très facilement ! Pour encore faciliter le conseil du pharmacien, nous avons voulu faire une gamme courte, qui répond à 80 % de la demande en officine : l'hydratation. Nous avons 7 produits qui représentent l'essentiel du soin. Cela évite les gammes à rallonge où seuls quelques produits tournent vraiment et cela permet au Pharmacien de ne pas avoir de trésorerie qui dort sur les étagères. A terme, nous serons au maximum à quinze produits. Le but c'est vraiment d'être une gamme courte et de répondre à la demande courante en pharmacie sur l'hydratation. Il y a une fidélité qui se met en place autour des produits La Rosée qui est incroyable ! Le bouche à oreille fonctionne également très bien parce que les odeurs et les textures plaisent énormément. Ce sont vraiment les consommateurs qui ont validés nos produits. C'est pour cela qu'ils plaisent autant maintenant ! Actuellement, nous faisons voter les pharmaciens pour savoir quel(s) produit(s) ils aimeraient voir arriver dans la gamme.

En Brève

KDOG, UN PROJET QUI A DU FLAIR !



L'institut Curie avait présenté en février dernier, face à l'Académie Nationale de Médecine, une phase de tests sur l'efficacité de l'odorat canin dans le dépistage du cancer du sein. Les résultats obtenus étaient très prometteurs. En effet, après six mois d'entraînement, les deux chiens formés Thor et Nikios avaient su distinguer les échantillons sains de ceux porteurs de marqueurs tumoraux sur une cohorte de 130 femmes, avec 100 % de réussite ! Ce succès a ouvert la voie à une étude clinique qui débutera en 2018. Celle-ci s'appuiera sur un échantillon plus important (1000 femmes sélectionnées) afin de valider la sensibilité du projet Kdog. Elle visera également à montrer le projet est indépendant de la race du chien renifleur et de son maître grâce au dressage de deux chiens de races différentes.

Cette potentielle nouvelle méthode de dépistage suscite un grand intérêt car elle offrirait une alternative à la mammographie. En effet, les chiens sont dressés pour détecter un cancer du sein sur une simple lingette imprégnée de transpiration, ou même sur un tissu prélevé sur le sujet. La méthode est très simple, non invasive, et à bas coût. Elle pourrait donc être facilement mise en place dans les pays en voie de développement. L'Institut Curie a également indiqué vouloir sur le long terme étendre cette méthode à d'autres types de cancers.

Lorène DUMARTIN

Par exemple, ils nous ont dit qu'il manquait un produit du quotidien, le démaquillant. Nous sortons donc sur leurs conseils, une gelée micellaire démaquillante (ndrl : la gelée est disponible au moment de la publication de cet article). Nous leur faisons tester les formulations, c'est comme ça que l'on garde un pied sur le terrain. C'est vraiment l'ADN de la Rosée.

Vous affirmez que les huiles essentielles représentent une demande de plus en plus importante en officine ?

En effet, les huiles essentielles sont en plein boom en officine. Les consommateurs en raffolent de plus en plus. Ce sont des produits très concentrés qu'il faut manier avec précaution.

Elles pénètrent en profondeur dans la peau, jusqu'à la circulation sanguine, entraînant avec elles certains ingrédients avec qui elles ont une forte affinité. C'est pour cela qu'il faut les mélanger à des bases très neutres, comme par exemple, des huiles végétales.

Ces associations avec les huiles essentielles permettent aux pharmaciens de pouvoir faire un conseil vraiment personnalisé. Ce concept plaît énormément. Par exemple, pour avoir un effet anti-âge dans nos crèmes hydratantes, nous proposons d'ajouter une goutte d'immortelle ou de géranium. Pour avoir un coup d'éclat, une goutte d'huile essentielle de citron, ou pour enlever les boutons, une goutte de tea tree dans une noisette de notre gel crème purifiant et matifiant. Cela permet de décliner notre gamme courte en d'innombrables conseils tous plus naturels et efficaces les uns que les autres !

Comment ont été mises au point les formulations galéniques ?

Nous avons choisi un grand façonnier cosmétique qui est à Caen. Nous travaillons directement avec les formulatrices. Nous leur adressons un cahier des charges très précis avec l'odeur que nous voulons, la texture, les actifs à mettre en avant, les produits à bannir... Elles nous proposent des prototypes que nous faisons valider par les pharmaciens et les consommateurs. Et quand tout le monde aime le produit, on le valide ! Puis il y a 6 mois de tests réglementaires et 1 mois de production. En cosmétique, il n'y a pas d'AMM, ni de marquage CE, mais des tests cosmétiques obligatoires, comme les tests de stabilité, cytotoxicité, ou encore le patch test. Très important, il y a le test d'usage sur des volontaires qui répondent à un questionnaire composé de 20 questions, comme par exemple : « est-ce que votre peau est assouplie ? oui ou non ? ». Dès que nous avons 60 % de réponses positives nous avons le droit d'inscrire l'allégation sur le produit ou

sur le site internet. Nous avons également un dossier cosmétique pour chaque produit, avec par exemple toutes les traces d'ingrédients présents dans le produit final, le protocole de fabrication, ou encore un rapport de sécurité très précis.

Avez-vous eu du mal à lancer votre projet en tant que pharmaciennes ?

Le master de Mahault (HEC entrepreneurs) nous a permis de nous lancer et de nous donner l'impulsion de départ. Après, il fallait les connaissances d'un pharmacien d'officine parce qu'il fallait connaître les besoins du pharmacien d'officine, ses attentes... Et Coline a travaillé 5 ans en tant qu'assistante. Nos deux expériences ont été totalement complémentaires et indispensables pour lancer La Rosée. Quand on se lance, il y a forcément des embûches, beaucoup d'obstacles à surmonter. Il faut une volonté de fer, car c'est un travail colossal ! Quand on se retourne aujourd'hui et que l'on regarde tout ce qu'on a fait, on se rend compte de l'immense chemin parcouru. Nous avons pris le développement étape par étape sans nous poser de questions sur l'après et en essayant de résoudre les problèmes les uns après les autres. Il n'y a pas eu de moment où l'on s'est dit c'est fini, on y arrivera pas. Au contraire dès qu'on avait un petit doute, il se passait quelque chose qui nous relançait. Il faut quand même un peu de folie et d'insouciance pour se lancer dans un marché aussi compétitif ! Et en même temps, cela faisait plus de vingt ans qu'il y avait les mêmes leaders sur le marché. Les équipes officielles et le consommateur de Pharmacie, ont besoin de nouveautés et de gammes dans les tendances actuelles !

Vous nous parliez d'une tendance de retour au naturel que vous avez su capter mais est-ce que c'était d'abord une volonté personnelle d'aller vers ce type de produit ? Votre éthique en quelque sorte ?

Oui, nous avons un mode de vie assez healthy (ndrl : sain). Nous faisons du sport, nous avons une alimentation équilibrée. Nous sommes complètement attirées par cet esprit « nature ». En officine, les conseils de Coline étaient toujours orientés vers le naturel. Depuis le début, même en tant qu'étudiante. Mahault, c'est pareil, elle a toujours aimé ce qui est sain. Nous avons donc créé notre propre charte qualité. Même si beaucoup de nos ingrédients sont bios, et nos produits à plus de 95 % naturels, nous avons voulu nous émanciper des labels Bio et des codes cosmétiques habituels.

Vous tenez-vous régulièrement au courant des nouvelles législations sur les perturbateurs endocriniens mais également sur tous les autres produits dits « toxiques » ?

Oui complètement ! D'ailleurs notre charte grossit de mois en mois. On ajoute des produits à polémique que nous n'avions pas. Nous nous renseignons beaucoup sur les actualités scientifiques. La réglementation n'est pas exhaustive ! Il y a beaucoup d'ingrédients dans notre charte qui ne sont pas interdits par la réglementation. Le domaine de la cosmétique est très peu réglementé à ce niveau là.

En seulement 2 ans, LA ROSÉE c'est... :

- ⊗ Une présence dans plus de 450 pharmacies, dans toutes les plus grosses villes de France. Mais également une présence dans 5 pays, la France, le Chili, à Londres, en Belgique et à New-York.
- ⊗ Plus de 100 000 produits vendus.
- ⊗ Un site internet marchand : www.larosee-cosmetiques.com, avec plein de petits conseils beauté sympas.
- ⊗ 16 personnes dont des commerciaux, des pharmaciens, des animateurs et une équipe de communication qui a tout compris... !

N'hésitez pas à nous suivre sur Facebook et Instagram !



*Interview réalisée par
Amel GHAOUTI et
Jonathan LEVY*

LE MICROBIOTE INTESTINAL : DE LA RECHERCHE À LA THÉRAPEUTIQUE

Avec ses 100 000 milliards de bactéries appartenant à 160 espèces différentes localisées principalement entre l'intestin grêle et le côlon, le microbiote intestinal est propre à chaque individu.

Constitué dès la naissance, sa composition évolue au cours de la vie, sous l'influence de facteurs extérieurs mais également de la génétique. Le microbiote joue un rôle varié dans l'assimilation des aliments, aide au renforcement du système immunitaire et aurait une influence sur l'obésité. Considéré comme un organe à part entière et pesant pas moins de deux kilos, il est exploré depuis une cinquantaine d'années par les chercheurs et fait l'objet de nombreuses études - à l'instar de l'étude MétaHIT lancée en 2008 et coordonnée par l'Inra, visant à identifier l'ensemble des génomes microbiens intestinaux (métagénome) par séquençage haut débit-. Si l'on parle de "revolution intestinale" ou encore d'"Eldorado de la médecine", c'est que ces bactéries auraient une importance thérapeutique majeure, dont l'étendue n'est pas encore bien appréhendée. Leur rôle est complexe mais surtout très divers, si bien qu'elles sont impliquées dans les maladies intestinales chroniques, dans les maladies métaboliques, dans la cancérogénèse et la thérapie anticancéreuse ou encore dans les maladies neuropsychiatriques. Le microbiote intestinal revêt également d'une grande importance pour l'industrie pharmaceutique, d'autant que la France est mondialement reconnue dans le domaine, avec des start-up dédiées qui se multiplient sur le territoire. C'est également un domaine porteur de thérapies prometteuses, comme le révèlent les essais cliniques réalisés dans différents hôpitaux, encadrés notamment par des pharmaciens. Ce dossier présente les parcours de chercheurs, pharmaciens et entrepreneurs qui tous sont animés par la volonté de découvrir et de développer des thérapies nouvelles.

Bienvenue dans le monde de la pharmacie de demain ...

Anaëlle SCHEER

INTERVIEW

LIENS ENTRE microbiote intestinal et immunité



Gérard EBERL

Checheur à l'Institut Pasteur, responsable d'unité de recherche au département d'immunologie

Pour commencer, pouvez-vous nous détailler votre parcours et votre poste actuel au sein de l'Institut Pasteur ?

Gérard Eberl : Je suis chef d'unité à l'Institut Pasteur. Je dirige une unité qui s'appelle microenvironnement et immunité. On travaille beaucoup sur l'intestin, l'immunité de l'intestin et donc beaucoup sur le microbiote : on essaye de comprendre comment l'immunité de l'intestin peut s'accommoder de toute ces bactéries.

Pour en arriver là, j'ai fait une faculté de biologie à Lausanne qui s'est achevée sur une thèse en immunologie. Puis après un premier stage postdoctoral à Lausanne, sur des cellules immunitaires régulatrices, j'ai fait un deuxième stage à New-York sur le développement des tissus

lymphoïdes. J'ai été recruté à Pasteur comme chef de groupe junior puis après je suis passé chef d'unité en 2010 puis chef de département en 2015.

Parlons peu parlons microbiote. Pour vous, quelle est la grande définition du microbiote ?

G.E : C'est assez flou, le microbiote c'est littéralement l'ensemble des microbes. Mais « notre » microbiote, ce sont les microbes qui vivent de façon relativement stable avec nous. Je dis « relativement » parce que certains sont un peu des « touristes » (par exemple, les bactéries du yaourt qui restent peu dans le corps). Ces bactéries sont très stables, même après un traitement antibiotique qui va en éliminer pas mal, ce sont toujours les mêmes souches qui reviennent. A peu près 200-300 types de bactéries différents par individu, et au total on arrive à 500-1000 espèces différentes dans l'espèce humaine.

UNE NOUVELLE FORME DE DIVERSITÉ ENTRE LES INDIVIDUS DÉCOUVERTE !

L'expression monoallélique aléatoire ou RMAE (pour Random MonoAllelic Expression) est un phénomène découvert il y a quelques années. C'est un ensemble de mécanismes qui entraîne l'expression d'un seul allèle sur un gène autosomique donné, de façon aléatoire. La RMAE concerne 0,5 % à 15 % des gènes autosomiques, elle est transmise lors de la mitose, est indépendante de la séquence génomique et est spécifique du type cellulaire. On peut donc avoir 4 cas de figure différents :

- ⊗ L'expression de l'allèle maternel uniquement,
- ⊗ L'expression de l'allèle paternel uniquement,
- ⊗ Une expression biallélique,
- ⊗ Pas d'expression du tout.

L'expression va donc différer en fonction du tissu, de l'organe, mais aussi en fonction des cellules à l'intérieur d'un tissu. On se retrouve alors avec une mosaïque allélique qui permet une diversité intra-individu et inter-individus. La RMAE permet ainsi de réguler très finement l'expression d'un gène dans une cellule donnée, d'expliquer certaines différences observées chez les jumeaux monozygotes et d'expliquer la pénétrance incomplète et la variabilité phénotypique de certaines maladies génétiques.

Marine BROUSSEAU

Chaque individu a donc son propre microbiote ?

G.E : Oui. Certains proposent même l'idée qu'on puisse le considérer comme une empreinte digitale. Néanmoins, pour rester dans l'analogie, on a tous 10 doigts. Le rôle du microbiote est le même chez tout le monde. Le microbiote qu'on a est déterminé en partie par nos gènes, puisqu'ils font partie de notre système immunitaire et déterminent un certain nombre de réactions qui vont façonner notre microbiote. Maintenant, le microbiote est déterminé par l'environnement surtout, ce qu'on mange, ceux qu'on côtoie. Au sein d'une famille, l'élément génétique est là. Des jumeaux auront sûrement le même microbiote, à moins qu'ils aient une alimentation très différente. Mais une fois qu'on sépare les jumeaux, l'environnement peut prendre le dessus.

Comment et pourquoi ces microbes sont-ils tolérés par le système immunitaire ? Quel est le rôle du microbiote dans les allergies ?

G.E : Avant, on avait la Théorie du soi/non-soi : on pensait qu'un microbe était systématiquement dangereux et donc éliminé. Maintenant, on s'intéresse à l'effet qu'ils ont : tant qu'ils n'ont pas d'effets délétères, en réalité, on s'en accommode. En revanche, lorsqu'ils attaquent les tissus, ils déclenchent une réponse immunitaire.

En fait, on réagit toujours aux microbes, grâce aux IgA notamment. Mais le problème est « comment faire la différence entre le bon et le mauvais microbe ? ». Le système immunitaire réagit toujours et doit toujours réagir, son but est de maintenir l'équilibre. Si cet équilibre est rompu, il y a une réaction beaucoup plus forte : fièvre, etc.

Selon la théorie de l'hygiène – dans les pays industrialisés, il y a une baisse des maladies infectieuses (grâce à la vaccination et à l'hygiène) mais qui est corrélée à celle des maladies inflammatoires.

L'hypothèse est qu'on a évolué avec un certain nombre de pathogènes. A cause de cette perte d'équilibre due à l'hygiène, on est plus susceptible aux allergies. Comme lorsqu'on compare les enfants nés à la campagne qui sont moins susceptibles de développer des allergies que ceux qui ont toujours vécu en ville. Il y a une association entre hygiène excessive et développement des allergies. On peut reproduire ça chez la souris – sans microbiote, les souris développent plus d'allergie.

En fait c'est une question d'équilibre de réponse immunitaire, les allergies sont un type de réponse différent de celui contre les virus et les bactéries.

En quoi consiste vos recherches ?

G.E : On travaille sur l'aspect positif du microbiote. Comment il participe au système immunitaire, comment il fait partie de notre physiologie. On a

une étude qui montre que certaines bactéries ou certains fragments de bactérie remontent jusqu'au cerveau et peuvent avoir entraîné des réponses spécifiques. D'autres études montrent que certaines parties des microbes vont dans le foie et manipulent ses fonctions (métabolisme) également. Il aide aussi à digérer les fibres. Je cherche donc à savoir quel est le rôle normal, intégré, des microbes.

Et à propos de votre métier, comment vous décririez votre quotidien de chercheur, de chef d'unité ?

G.E : Un chercheur dans un laboratoire passe beaucoup de son temps à réaliser des expériences. Mon rôle est de discuter avec ces chercheurs pour prendre un peu de recul (pourquoi l'expérience n'a pas marché, qu'est-ce qu'on pourrait faire pour avancer par exemple). Mon rôle est surtout d'avoir une vision d'ensemble, de savoir où on va. Après on officialise les données par des publications.

Un autre aspect de mon métier est la recherche de fonds : je dois trouver l'argent pour faire tout ce travail. On fait le lien avec les autres chercheurs aussi, on assiste à des congrès internationaux. J'ai également un rôle de gestion de la recherche : on peut me demander de vérifier si un travail a été bien fait ou pas. Et également l'évaluation des personnes qui souhaitent travailler à l'institut Pasteur. Pour finir, l'institut Pasteur a plusieurs missions : la recherche, la santé publique et l'enseignement. Je fais donc beaucoup d'enseignement en Master 2. La formation fait partie de notre métier à part entière.

Quel type de Master 2 ? Acceptez-vous des stagiaires ?

G.E : Des masters de recherche principalement. On a 11 départements et chaque département a ses masters correspondants : immunologie, neurologie, développement des organismes, microbiologie (bactériologie, mycologie, parasitologie & virologie), épidémiologie... Il y a aussi des centres qui permettent le travail de terrain. Nous acceptons des Stagiaires de tous les niveaux (du lycéen au M2), il suffit d'envoyer un mail. On a beaucoup de demandes.

Est-ce que vous auriez des conseils pour quelqu'un qui voudrait se lancer dans la recherche ?

G.E : Le mieux, c'est de faire un stage pour savoir si ça peut nous plaire. Après il faut savoir que la recherche est un métier difficile. Une des qualités maîtresses nécessaire est la persévérance, dans les études d'abord mais dans le métier surtout.

Interview réalisée par
Esteban INGRAO et Marie SOUCHET

RÔLE DU MICROBIOTE INTESTINAL

dans le développement de maladies métaboliques

Philippe GÉRARD,
Directeur de recherche à l'INRA, à la tête de l'équipe AMIPEM (Alimentation, Microbiote Intestinal, Pathologies Encéphaliques et Métaboliques).

Parcours

Directeur de recherche INRA, Philippe Gérard dirige l'équipe AMIPEM (Alimentation, Microbiote Intestinal, Pathologies Encéphaliques et Métaboliques) au sein de l'institut MICALIS de Jouy-en-Josas. Ses recherches portent essentiellement sur le rôle du microbiote intestinal dans le développement de maladies métaboliques telles que l'obésité, le diabète ou les pathologies hépatiques. Pour cela, il développe des modèles basés sur l'utilisation de rongeurs sans germe et des stratégies de transferts de microbiote.

Il est actuellement membre du conseil scientifique de la Société Française de Nutrition et membre du conseil de l'International Association for Gnotobiology. Son sujet de recherche porte sur les bactéries de l'intestin (ou microbiote intestinal), responsables du développement des complications métaboliques du foie associées à l'obésité.

Quel a été votre parcours avant d'être directeur de recherche à l'INRA et de diriger l'équipe AMIPEM ?

PG : J'ai fait toutes mes études à l'université de Nancy, un doctorat en microbiologie puis un post doctorat au CEA à Grenoble. Enfin, j'ai été recruté comme chercheur à l'INRA en 2001 et je suis devenu responsable de l'équipe AMIPEM en 2009.

La viande rouge est un facteur favorisant le cancer colorectal, comment pourrait-on l'expliquer ?

PG : C'est probablement la grande quantité de fer présente dans la viande rouge qui favoriserait le développement du cancer colorectal. Une équipe de chercheurs à Toulouse travaille d'ailleurs sur ce lien entre cancer colorectal et viande rouge. Cette équipe se demande si un déséquilibre du microbiote intestinal n'expliquerait pas en partie l'apparition du cancer colorectal.

Nos bactéries intestinales pourraient donc favoriser le développement du cancer ou au contraire nous en protéger ?

PG : Oui, on en est quasiment sûr. Des métabolites produits par certaines bactéries peuvent avoir des effets positifs ou négatifs sur le développement du cancer et sur de nombreuses autres pathologies d'ailleurs. L'effet de la viande rouge sur le cancer serait donc en partie lié au microbiote. On aurait un microbiote favorisant le cancer ou un microbiote protecteur du cancer constitué de bactéries qui pourraient capter le fer, en considérant que c'est le fer qui a un impact négatif dans le développement du cancer colorectal.

Vos études portent sur l'interaction entre le microbiote intestinal et l'alimentation, avec votre équipe vous tentez de montrer que cette interaction explique le développement de pathologies humaines, c'est bien ça ?

PG : On essaye de comprendre comment l'interaction entre l'alimentation et le microbiote module le développement de pathologie humaine.

Ce qui pourrait être une explication à la question : « Pourquoi ne sommes-nous pas tous égaux face à certaines maladies ? ». On s'intéresse principalement aux maladies métaboliques (l'obésité, le diabète, des maladies du foie) mais aussi aux maladies du cerveau.

Pouvons-nous prévenir des maladies métaboliques en modifiant notre alimentation ?

PG : Bien sûr, le lien entre alimentation et maladie métabolique est direct. Mais la majorité des patients ne sont pas assez conscients de cela, même si un changement d'alimentation changerait considérablement leur état de santé.

Aujourd'hui les traitements du diabète agissent au niveau des hormones -notamment l'insuline-, pourrait-on imaginer un traitement qui agirait directement sur la flore intestinale ?

PG : On pense déjà que certains médicaments dont on ne connaît pas encore le mode d'action pourraient jouer via le microbiote à la fois pour le diabète et pour d'autres pathologies.

Par exemple, certaines études ont montré que c'était peut-être via une modulation du microbiote que la metformine (très utilisée dans le diabète) agissait.

Un des membres de votre équipe travaille sur les relations entre le microbiote et notre cerveau, quelles sont les types de communication qui résident entre ces deux organes ?

PG : Il y a un lien direct entre l'intestin et le cerveau, ils communiquent via le nerf vague. Ce lien est bidirectionnel. Il y a quasiment autant de neurones dans l'intestin que dans le cerveau ! Ils sont très liés, tout le monde en a fait l'expérience, par exemple quand on est stressé, c'est le cerveau qui est stressé mais il a une influence sur l'intestin, on peut avoir des diarrhées ou des constipations.

Ils communiquent aussi par le sang. En effet les bactéries présentes au niveau de l'intestin produisent des métabolites qui vont être absorbés et arriver dans la circulation sanguine, ces métabolites circulent alors dans tout le corps et vont avoir la capacité d'influencer l'ensemble des organes y compris le cerveau puisque ces molécules traversent la barrière hémato-encéphalique. On a donc dans le cerveau des molécules qui sont produites par les bactéries intestinales.

Interview réalisée par
Katell LEOSTIC

MICROBIOTE INTESTINAL et maladie de Crohn

Pr Harry SOKOL,
Gastro-entérologue à
l'Hôpital Saint-Antoine

Parcours

Harry Sokol est gastro-entérologue à l'hôpital Saint-Antoine. Spécialiste des maladies inflammatoires de l'intestin, il est également chercheur sur le rôle du microbiote dans l'immunité. En 2016, le conseil européen de la recherche lui décerne une bourse « Starting Grant », destinée aux jeunes chercheurs prometteurs.

Quel est votre parcours ?

J'ai suivi des études de médecine à Paris V (Necker) et ce qui m'a beaucoup plus, c'était tout ce qui était lié à l'immunologie et à l'inflammation.

J'ai ensuite choisi ma spécialité, la gastro entérologie et on m'a proposé de faire un DEA (NDLR : diplôme d'études approfondies, équivalent du Master 2 aujourd'hui), sur le microbiote intestinal auprès de Joël Doré à l'INRA.

Après avoir fait ce DEA, continuer dans la recherche fondamentale m'est apparue comme une évidence, je ne pouvais pas faire uniquement de la médecine clinique et je me suis donc engagé dans une thèse. Après mon internat, je suis retourné à l'INRA 1 an pour finir ma thèse. J'ai complété ma formation clinique par un clinicat de 2 ans à l'hôpital Saint Antoine tout en restant en relation avec les unités de recherche. A ce moment-là j'ai participé à des travaux plus cliniques sur les maladies inflammatoires de l'intestin.

En septembre 2011, j'ai eu un post de MCU-PH à l'hôpital Saint Antoine en gastro-entérologie, j'ai relancé une activité de recherche tout en ayant comme objectif d'être indépendant et j'ai donc cherché activement des financements. J'ai obtenu le soutien de l'INSERM, ainsi que de l'INRA.

Qu'est-ce que la maladie de Crohn ?

C'est une maladie inflammatoire de l'intestin, comme la rectocolite hémorragique. C'est une maladie dans laquelle le système immunitaire s'active de manière inappropriée contre le microbiote intestinal. L'inflammation peut survenir à tous les endroits du système digestif, de la bouche à l'anus contrairement à la rectocolite hémorragique qui ne touche que le rectum et le colon.

Cette maladie dépend de facteurs génétiques, environnementaux et du microbiote. Ainsi, on observe que l'incidence et la prévalence de ces maladies a augmenté en France et en Europe après la seconde guerre mondiale, c'est-à-dire, à partir du moment où on a commencé à acquérir un mode de vie proche de celui que l'on a aujourd'hui et ces courbes épidémiologiques sont retrouvés dans d'autres pays qui sont en train d'acquérir un mode de vie semblable au notre comme la Chine par exemple.

Quelles en sont les causes ?

Ces maladies sont liées à une réponse inadaptée de l'immunité vis-à-vis du microbiote. Il existe plusieurs hypothèses.

La première hypothèse est celle de la théorie de l'hygiène, en ayant une hygiène trop importante, aucune infection dans l'enfance ou très peu, on n'éduque pas notre système immunitaire. Or la tâche du système immunitaire est de différencier une bonne bactérie d'une mauvaise bactérie et on pense que si le système immunitaire est mal éduqué alors il peut se retourner contre le microbiote.

Il y a clairement des signaux actifs générés par le microbiote qui lui permettent de se faire tolérer par l'organisme.

La bactérie *Faecobacterium prausnitzii* par exemple, sécrète une grande quantité de molécules dont certaines sont immuno-régulatrices.

La deuxième hypothèse est donc une réduction de ces signaux de tolérance, ce qui peut être dû au régime alimentaire qui altère le microbiote ou à la prise d'antibiotiques. Le système immunitaire de l'organisme n'est alors plus « calmé » par les signaux du microbiote et va alors se retourner contre lui.

Beaucoup d'étude ont regardé les effets de la prise d'antibiotiques sur la survenue de maladies inflammatoires et des travaux ont montré qu'il y a une corrélation assez nette entre le nombre de prises d'antibiotiques dans l'enfance et le risque de développer une maladie de Crohn.

Aujourd'hui y a-t-il des traitements vraiment efficaces ?

Jusqu'à la fin des années 1990, les seuls traitements que nous avons à notre disposition étaient la cortisone et des immunosuppresseurs classiques comme l'azathioprine ou le methotrexate mais c'est à partir des années 2000 que l'on a découvert les anti TNF-alpha qui ont vraiment changé les choses car ils étaient beaucoup plus efficaces. Néanmoins, ce n'est pas la panacée et on a un vrai besoin médical à couvrir puisque les anti TNF-alpha ne sont réellement efficaces que chez un tiers des patients.

Le traitement n'est pas curatif mais il est dit suspensif, c'est-à-dire qu'il faut continuer à prendre le traitement tout au long de la vie

Dans le cadre de vos recherches, travaillez-vous avec des pharmaciens que ce soit au laboratoire ou à l'hôpital ?

Oui, je travaille avec des industries pharmaceutiques qui peuvent financer certains projets de recherche ou simplement nous demander des conseils, notre expertise.

Pour la transplantation fécale, je travaille de façon très rapprochée avec les pharmaciens de l'hôpital Saint Antoine et notamment avec Anne-Christine Joly parce que les selles ont été désignées, comme médicaments et donc, ce sont les pharmaciens qui ont la responsabilité de la préparation et de la traçabilité du produit.

D'autre part, j'ai créé en 2014 le groupe français de transplantation fécale dans lequel les pharmaciens ont une place très importante. Nous avons d'ailleurs rédigé des recommandations nationales. Au laboratoire, j'accueille actuellement, une interne en pharmacie de la filière IPR qui a commencé une thèse et j'encadre également un autre interne en pharmacie de l'hôpital Saint Antoine pour un autre projet sur le microbiote.



Interview réalisée par
Esteban Ingraó

Zoom sur LA TRANSPLANTATION FÉCALE

Dr Rui BATISTA,
Pharmacien hospitalier,
chef de service à
l'Hôpital Cochin

Dr Damien LANNOY,
Pharmacien hospitalier,
MCU-PH à l'Université
Lille 2

Pour peu que nous possédions des flores intestinales relativement proches en termes d'espèces de bactéries et autres microorganismes, chacune d'elle est unique. C'est sur cette constatation et pour faire face à certaines pathologies intestinales, qu'à été proposée, dès les années 1950, la technique de transplantation fécale. Ce traitement, assez déroutant de prime abord, suit des procédures et procédés particuliers et a déjà fait foi de sa très grande efficacité.

Nous avons interviewé deux spécialistes :

Dr Damien Lannoy, pharmacien hospitalier, MCU-PH à l'Université Lille 2, responsable des activités de préparation au CHRU de Lille

Dr Rui Batista, pharmacien hospitalier, membre de l'Académie nationale de pharmacie et chef de service à l'Hôpital Cochin.

Quel est le rôle d'un pharmacien dans une PUI ?

R. Batista : L'activité du pharmacien hospitalier est très vaste. En premier lieu, il doit assurer l'approvisionnement, la dispensation des médicaments et dispositifs médicaux pour les patients hospitalisés et ambulatoires. Il peut également faire des préparations de chimiothérapie, de médicaments radiopharmaceutiques ou de nutrition parentérale, de la stérilisation, des essais cliniques, des rétrocessions de médicaments pour les patients ambulatoires, ou encore valider les ordonnances des patients hospitalisés.

Vous pouvez vous renseigner sur Internet, notamment sur le site du conseil de l'Ordre : les missions obligatoires et optionnelles de pharmacie à usage intérieur.

D. Lannoy : J'exerce en tant que pharmacien hospitalier, je suis responsable des activités de préparation à la pharmacie au CHRU de Lille : cela représente environ 110 000 unités par an fabriquées, des gélules, des sirops, des collyres, des pommades, de l'allergologie, des essais cliniques, ... et la transplantation du microbiote fécal !

Quel est le statut réglementaire du microbiote fécal ?

D. Lannoy : En France, le microbiote fécal est considéré par l'ANSM comme un médicament (ce qui n'est pas forcément le cas dans d'autres pays), obtenu sous forme de préparation magistrale ou hospitalière selon les cas. Il s'agit donc d'une mission du pharmacien hospitalier régie par les bonnes pratiques de préparation. La préparation de matière fécale est réalisée par quelques pharmacies (Lille, Clermont-Ferrand, Paris).

Comment en êtes-vous venus à travailler sur le microbiote intestinal ?

R. Batista : En mars 2014, au cours d'une réunion de service, le chef de service a parlé d'une publication à propos de la greffe de matière fécale. On a d'abord cru qu'il s'agissait d'une plaisanterie ! Puis nous nous sommes dit qu'il y avait quelque chose à faire à ce sujet, nous avons donc contacté des cliniciens puis l'ANSM. Nous avons alors commencé à travailler dans ce domaine et à faire des préparations pour les patients. Les premières préparations ont été faites le 15 mai 2014.

D. Lannoy : J'avais été sollicité pour intervenir au comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) relatif à la transplantation du microbiote fécal à l'agence du médicament (ANSM). Qu'est-ce que les CSST ? Ce sont des réunions d'experts qui doivent rendre des conclusions sur une question posée en un temps réduit (quelques réunions). A l'époque l'ANSM avait statué sur le fait que le transplant était un médicament sous forme de préparation, et j'étais le seul pharmacien hospitalier au milieu d'une trentaine d'experts cliniciens, biologistes, à participer au CSST. La technique a alors été mise en place au CHRU de Lille ; il a fallu former les équipes (préparateurs et étudiants en pharmacie), et mettre en place le circuit en lien avec le service d'inféctiologie, avec des cliniciens très investis comme le Pr Guéry et le Dr Galpérine.

En quoi consiste la greffe de matière fécale ?

R. Batista : Cela consiste à remplacer le microbiote intestinal d'un malade par le microbiote d'un donneur sain, c'est-à-dire qu'un écosystème équilibré va venir remplacer celui qui est pathologique.

Lorsqu'on abaisse la diversité des microorganismes dans le tube digestif, d'autres vont prendre la place vide laissée et se développer encore plus.

On parle de dysbiose quand un microorganisme se développe au dépend des autres. Ce déséquilibre peut faire suite à la prise d'antibiotiques. La dysbiose peut causer des infections. Parmi celles-ci, on retrouve fréquemment le clostridium difficile dont on peut être porteur asymptomatique.

Sur quoi les essais cliniques pour la transplantation fécale reposent-ils ? Quelle est le rôle du pharmacien dans ces essais cliniques ?

D. Lannoy : Les problématiques pharmaceutiques des essais cliniques sont régies par un document de l'agence du médicament. La même technique est aussi utilisée en routine, en soins courants (hors essai clinique), notamment dans les récurrences d'infections à clostridium. Le pharmacien intervient pour assurer la préparation, le contrôle et la dispensation du médicament et il concourt au bon usage de ce médicament particulier, par exemple par la vérification de l'indication et du lien clinico-biologique ; il est aux côtés des autres professionnels impliqués (cliniciens, biologistes) et du patient.

Sur quels critères sont sélectionnés les donneurs ?

D. Lannoy : Le plus compliqué dans cette technique est de trouver un pool de donneurs sains ; il faut être en bonne santé, exempt de pléthores de germes (parasites, bactéries, virus) qui sont recherchés lors du screening, ne pas avoir de comportement à risque, ne pas voyager dans des zones à risque, ne pas prendre de médicament et avoir un régime alimentaire sain tout en évitant certains aliments comme les sushis ou les crustacés.

R. Batista : Les dons sont gratuits et peuvent être dirigés (famille, proches), ou anonymes.

Une fois le donneur potentiel recruté, on procède à une batterie d'examen sur le sang et du donneur pour vérifier l'absence de virus (HIV, CMV, EBV, HSV, HTLV, VHA, VHB, VHC, VHE), parasites (toxoplasmose,

DES HUILES ESSENTIELLES POUR LUTTER CONTRE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES ?



Selon l'OMS, les infections résistantes aux antibiotiques provoquent près de 700 000 morts chaque année.

Adnane Remmal, professeur en biologie à l'université de Fès, est parvenu à obtenir une synergie en alliant les antibiotiques et les huiles essentielles : les molécules aromatiques contribuent à détruire encore plus efficacement les bactéries, mais surtout elles permettent une efficacité contre des bactéries dites multi-résistantes.

Cette propriété a été vérifiée par le pharmacologue avec le carvacrol, molécule antibactérienne contenue dans la marjolaine, le thym et l'origan.

Adnane Remmal a déjà mis au point un complément alimentaire pour bétail à base d'huiles essentielles afin de diminuer l'utilisation des antibiotiques chez les animaux et l'émergence des résistances que cela implique.

Et en 2017 il a reçu le prix de l'inventeur de l'Office européen des brevets en obtenant 56 700 voix, et vous qu'en pensez-vous ?

Morgane Bonnevey

trichinose, anguillulose) ou de bactéries (syphilis) et un bilan hématologique (NFS, TP, TCA), de la fonction hépatique) et des examens sur les selles (absence de microorganismes pathologiques).

Le donneur potentiel remplit un questionnaire pour vérifier son éligibilité avant les examens. Il n'y a pas d'incompatibilité, on vérifie seulement l'absence de virus, bactéries, parasites, une séroconcordance entre donneur et receveur pour CMV et EBV et toxoplasmose.

Dans la pratique courante, le groupe français de transplantation fécale - dont le président est Harry Sokol (voir interview p 20) - a déterminé des examens à minima à pratiquer sur le donneur pour recueillir ses selles, on ne demande pas de séroconcordance pour la toxoplasmose et EBV, uniquement CMV.

Comment un transplant fécal est-il préparé et conservé ?

R. Batista : Une fois qu'on a recueilli les selles du donneur, elles sont mélangées avec un solvant de dilution 90/10 v/v de chlorure de sodium isotonique / glycérol, pour former une suspension. On va verser la suspension dans un mixeur, puis réaliser une filtration dans une gaze de coton stérile afin d'éliminer tous les morceaux et fibres.

La suspension est conservée congelée à -80°C . Lorsqu'on en a besoin, elle est décongelée la veille puis mise sous forme de poche à lavement ou seringue de 50mL qui sera alors administrée par voie haute (sonde nasogastrique, nasojejunale ou nasoduodénale) ou par voie basse (rectale ou par coloscopie).

Pensez-vous que le microbiote intestinal sera l'un des enjeux de la médecine et de la pharmacie des années à venir ?

D. Lannoy : Dans l'indication pour laquelle la technique est recommandée (récidives d'infections à clostridium), l'effet est quasi miraculeux, proche de 100 % de réussite là où précédemment l'emploi d'antibiotique permettait d'obtenir des niveaux d'efficacité de l'ordre de 40 %. Dans d'autres situations cliniques (maladies intestinales, obésité, et peut-être même certaines maladies neuropsychiatriques, où l'on sait que le microbiote intestinal est perturbé), il demeure encore beaucoup de promesses qui doivent être validées par des essais cliniques. Des problématiques pharmaceutiques se posent également quant à la sélection des souches les plus pertinentes dans ces transplants, la maîtrise du risque sanitaire et la traçabilité, et, comme pour tout médicament, dans la collaboration avec les autres soignants et le patient.

R. Batista : On a beaucoup de perspectives thérapeutiques. A ce jour ne sont reconnues au niveau français, européen et international, que les infections récidivantes à Clostridium difficile. Les autres sont en phase de recherche clinique et nous avons beaucoup de perspectives cliniques investiguées et d'essais cliniques en cours. Les pathologies étudiées sont des pathologies inflammatoires comme la rectocolite hémorragique, la maladie de Crohn, l'obésité, le syndrome métabolique, les diabètes de type 1 et 2, ou encore le syndrome du côlon irritable et la spondylarthrite ankylosante. A la liste s'ajoutent des pathologies neurologiques (Parkinson, sclérose en plaque, même l'Alzheimer mais il n'y a pas encore d'investigation).

Nous sommes également co-investigateurs avec le service des maladies infectieuses de l'hôpital Raymond Poincaré à Garches, pour valider l'idée qu'on peut remplacer le microbiote d'un porteur de bactéries multirésistantes (symptomatiques ou non dans leur tube digestif) par un qui en est exempt pour se débarrasser de ces bactéries. Au niveau des perspectives pharmaceutiques, on pense à une sélection de souches pertinentes, plutôt que d'administrer un microbiote imprécis. Pour la perspective galénique, on peut améliorer la forme, par exemple en fabriquant des gélules gastro-résistantes de microbiote.

Avez-vous des conseils à donner aux étudiants ?

D. Lannoy : Pour les étudiants désirant s'orienter vers la pharmacie hospitalière, il est vivement conseillé de faire des stages en pharmacie hospitalière ou y travailler (j'ai été magasinier au CHU et dans une maison de retraite pendant mes études à Angers) et préparer au plus tôt le concours de l'internat !

R. Batista : Passez le concours de l'internat d'abord ! Concernant le sujet du microbiote fécal en particulier, c'est un sujet hospitalier. A moyen terme, il est possible que les industriels reprennent ce sujet, car à l'hôpital nous n'avons pas les moyens pour sélectionner les souches, les mélanger et les transformer en médicament. Il faut s'intéresser à l'infectiologie, l'hygiène, le médicament. Ce sujet est très complet et il y a de nombreuses perspectives et plein de choses à explorer. On sait ce qu'on ne transfère pas, mais on ne sait pas ce qu'on transfère. Il reste beaucoup de choses à faire de formidable.

Interview réalisée par
Ying CHEN, Lorène DUMARTIN

DR EMILIE PLANTAMURA, Chef de projet clinique chez MaaT Pharma

Quel est votre parcours ?

J'ai fait mes 5 années d'étude de Pharmacie à la faculté de pharmacie de Marseille, puis mon internat en Pharmacie Spécialisée à Lyon. Pendant mon internat, j'ai enchaîné les stages dans des laboratoires de recherche qui m'ont confirmé mon envie de poursuivre dans cette voie.

À l'origine, je souhaitais faire une carrière hospitalo-universitaire en immunologie, mais les difficultés rencontrées lors de mon internat (manque de poste, filière qui menaçait d'être supprimée, et surtout le fait que le DES n'était plus qualifiant pour pouvoir exercer la biologie dans un service hospitalier) m'ont obligé à revoir mon plan de carrière. J'ai ainsi passé une thèse de doctorat en immunologie dans un laboratoire INSERM afin d'envisager une carrière de chercheur plus classique. Durant cette thèse, je me suis rendue compte que la recherche académique et fondamentale ne comblait pas toutes mes attentes. J'aspirais à une approche plus translationnelle et orientée vers le patient, c'est pourquoi j'ai postulé chez MaaT Pharma.

Pourquoi vous êtes-vous intéressée au sujet du microbiote intestinal dans votre thèse ?

C'est un peu un hasard. Je devais à l'origine étudier le système immunitaire de souris génétiquement modifiées, déficientes pour une voie de récepteurs de l'immunité innée impliquée dans la détection des virus. Ces souris avaient un phénotype inflammatoire exacerbé dans plusieurs modèles d'inflammation (dermatite de contact allergique, colite). Nous avons observé que lorsqu'on les mettait dans la même cage que des souris sauvages, au bout de quelques semaines, les souris sauvages devenaient elles-mêmes « hyperinflammatoires ». Nous avons alors pensé que ce phénomène pouvait être lié au microbiote intestinal, les souris étant coprophages, d'autant que la littérature à ce sujet commençait à abonder dans le domaine. Nous avons fait séquencer le microbiote intestinal de nos souris mutantes et effectivement découvert qu'elles étaient « dysbiotiques », c'est-à-dire que la composition de leur microbiote était altérée par rapport à des souris sauvages. Cela a été un tournant au cours de ma thèse, qui a totalement modifié ma façon d'appréhender le sujet et surtout m'a totalement passionnée et m'a donné envie de poursuivre ma carrière professionnelle dans ce domaine, chez l'homme.

Pourquoi le microbiote intestinal est-il au centre de nombreux projets scientifiques ces dernières années ?

Le microbiote intestinal est composé en majeure partie d'espèces non cultivables par les techniques classiques et est donc resté pendant longtemps quelque chose de méconnu. Les récents progrès des techniques de séquençage de l'ADN ont permis de découvrir l'ampleur de sa diversité et ont totalement bouleversé notre vision de l'écosystème digestif humain. Des liens directs ont été démontrés entre le microbiote et le système immunitaire, le cerveau et bien d'autres organes, car au-delà de la sphère digestive, le rôle du microbiote, grâce aux molécules et métabolites produits, est colossal. Nous ne sommes actuellement qu'en phase exploratoire de son rôle et de ses fonctions, et nous avons encore beaucoup à découvrir. . .

Pouvez-vous nous présenter MaaT Pharma ? Quels sont vos principaux objectifs ?

MaaT Pharma, pour Microbiota as a therapy, est une start-up lyonnaise fondée en 2014 par Hervé Affagard, notre CEO, et par des experts reconnus Joël Doré, Mohamad Mohty et Pierre Béliard. Notre objectif principal est de traiter les maladies associées aux déséquilibres du microbiote intestinal en rétablissant la symbiose entre l'hôte et son microbiote. Pour cela, nous avons développé la première plateforme GMP de transfert de microbiote fécal européenne permettant la fabrication de notre médicament, à l'aide d'un dispositif médical et d'un diluant cryoprotecteur afin de conserver à long terme le microbiote intestinal.

Quel est votre poste actuel ?

Chef de projet clinique, je m'occupe des essais cliniques développés par MaaT Pharma dans le domaine de l'onco-hématologie.

Quelle est la stratégie thérapeutique développée par MaaT Pharma ?

Dans un premier temps, nous avons lancé des essais cliniques de transfert de microbiote fécal (TMF) chez des patients leucémiques ou atteints d'infections ostéo-articulaires, dont les traitements lourds provoquent de sévères dysbioses avec de graves conséquences sur la santé.

Nous travaillons en parallèle sur d'autres indications thérapeutiques et espérons pouvoir aider de nombreux patients ne pouvant être traités par les thérapeutiques actuelles.

Acceptez-vous des stagiaires ? Si oui, quels profils recherchez-vous ?

Oui, nous acceptons des stagiaires de nombreux profils différents : ingénieurs, techniciens, master 2, pharmaciens dans différents domaines : AQ, communication, R&D, production. . .

Quelle est la place de la France dans la recherche et le développement dans ce domaine ?

La France fait partie des pionniers qui ont permis l'avancée spectaculaire des connaissances dans le domaine du microbiote. L'équipe de Joël Doré, à l'INRA, a été la première à proposer un catalogue exhaustif des espèces de la flore intestinale humaine. N'oublions pas le projet européen MétaHIT, coordonné par l'INRA, qui a permis de publier dans la revue Nature en 2010 le premier séquençage du métagénome intestinal. D'un point de vue industriel, MaaT Pharma est la première biotechnologie européenne à développer une **plateforme GMP de TMF** avec un processus entièrement standardisé et maîtrisé, de la collecte des selles jusqu'à l'administration au patient.

Y a-t-il, selon vous, encore beaucoup à découvrir dans ce domaine ? Quelles perspectives d'avenir ?

Oui, il reste encore énormément de choses à découvrir dans ce domaine. La plupart des recherches actuelles sont concentrées sur les rôles et fonctions des bactéries du microbiote intestinal et leur impact sur la physiopathologie. Il ne faut pas négliger les autres composants du microbiote intestinal, à savoir les parasites, les champignons et les virus, notamment les phages, qui font partie intégrante de cet écosystème et qui, je suis sûre, ont un rôle important dans la physiologie humaine.

J'espère que dans les années à venir, le microbiote sera considéré comme un organe à part entière et que la médecine tiendra compte de cet organe dans la prise en charge des patients.

*Interview réalisée par
Anaëlle SCHEER*

DR PIERRE BÉLICHARD, PDG d'Enterome, biotech française spécialisée dans le développement de médicaments pour les maladies chroniques liées à des anomalies du microbiote

Quel est votre parcours ?

Docteur en Pharmacie de la Faculté de Grenoble, suivi d'un PhD en Pharmacologie Moléculaire à l'Université Pierre et Marie Curie et complété par des post docs au Canada et Californie. Après quelques années passées comme chercheur au sein des laboratoires Fournier, et suite à l'obtention d'un MBA au CEDEP de l'INSEAD (ndrl: Institut européen d'administration des affaires), j'ai modifié le cours de ma carrière vers des activités de Business Développement chez Fournier puis chez Ethypharm (société de Drug Delivery/Galénique). Après une première expérience dans une start-up de Biotechnologie (Urogene, vendue à Pierre Fabre médicament), j'ai travaillé comme « manager en résidence » au sein de la société de capital-risque Sofinnova pour y créer et développer la société Fovea Pharmaceuticals vendue à Sanofi quatre années post-crétion. Après deux ans passés à la direction du business development et M&A de la division Ophthalmologique de Sanofi, j'ai créé la société Enterome.

Comment est née Enterome ?

Enterome est née de la rencontre entre une équipe de chercheurs de l'INRA spécialisée dans le microbiote intestinal et dirigée par Dusko Ehrlich, la société de capital-risque Seventure dirigée par Isabelle de Cremoux ainsi qu'une équipe restreinte de managers tels que Marie-Laure Bouttier en particulier avec laquelle j'avais déjà créé Fovea.

Enterome travaille avec l'INRA, et récemment avec Nestlé. Comment sont organisées ces collaborations ?

La collaboration avec l'INRA est consubstantielle des activités d'Enterome, il s'agit ici de transformer la science et les découvertes de l'INRA dans le domaine du Microbiote Intestinal en une innovation thérapeutique donnant naissance à des médicaments et des diagnostics. En ce qui concerne notre collaboration avec Nestlé Health Science, il s'agit de mettre en commun nos forces pour développer les produits de diagnostics issus de la recherche d'Enterome sur le microbiote intestinal au sein d'une nouvelle entité appelée Microbiome Diagnostic Partner (MDP).

Quel est l'arsenal thérapeutique d'Enterome ? Quelles pathologies sont ciblées ?

La partie diagnostique de notre portefeuille étant maintenant développée dans MDP (la Joint Venture 50/50 créée entre Enterome et Nestlé), nous consacrons désormais 100 % de nos efforts au développement de nouveaux médicaments issus de notre plateforme Microbiote Intestinal. Nous ciblons en particulier les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) avec un médicament entrant en Phase 2 clinique en 2018. Dans ce domaine nous avons également des collaborations de R&D avec les sociétés pharmaceutiques Takeda et J&J.

Notre second domaine d'expertise est l'immunoncologie où nous avons un candidat médicament qui va être testé chez l'homme en 2018 dans l'indication Glioblastome qui est une tumeur cérébrale sévère. Dans ce domaine de l'immunoncologie, nous avons également noué un partenariat fort avec la société Américaine Bristol Myers Squibb (BMS).

La revue Science a classé Enterome parmi les 5 percées scientifiques majeures de l'année 2011 : quels sont vos atouts ?

La spécificité d'Enterome est de ne pas travailler sur l'administration de bactéries vivantes (probiotiques) car il est difficile - voire impossible - de faire coloniser un microbiote intestinal par des bactéries exogènes. Au contraire, nous avons démontré que certaines espèces bactériennes dont l'abondance est dérégulée (qui sont soit trop abondantes ou qui ont disparues du microbiote intestinal des malades dans le contexte de leur pathologie) produisent des facteurs (métabolites, peptides, épitopes, ...) qui peuvent devenir des médicaments correcteurs de ces dysbioses intestinales.

Pensez-vous que de nombreux défis scientifiques sont encore à relever dans le domaine du microbiote intestinal ?

Oui, en particulier dans la démonstration d'une relation de cause à effet forte entre le développement d'une pathologie et l'anomalie de la composition

du microbiote intestinal. Le nombre de maladies que peut moduler le microbiote intestinal est beaucoup plus large qu'on ne l'imaginait jusqu'ici. Agir sur la préservation de l'équilibre du microbiote intestinal représente un potentiel majeur pour la médecine et la pharmacie de demain.

Quel(s) conseil(s) pourriez-vous donner aux étudiants qui souhaiteraient travailler dans le domaine des biotechnologies (et spécifiquement sur le microbiote) ?

Je conseillerais à ces étudiants - s'ils désirent faire de la science - de se rapprocher d'un groupe académique qui travaille dans le domaine (INRA, Pasteur, ...) ou s'ils souhaitent travailler dans le domaine de la gestion de projets ou du business development d'une des sociétés qui opère dans le domaine en France comme Enterome ou Eligo à Paris, Targedys à Rouen, MaaT Pharma à Lyon ou aux US avec Seres Therapeutics ou Vedanta à Boston ou SecondGenome à San Francisco.



Interview réalisée par
Anaëlle SCHEER

LE MICROBIOTE VAGINAL et LA SANTÉ DES NOUVEAUX-NÉS



Déborah PERROT

sage-femme échographiste

Diplômée de l'école de sage-femme Baudelocque en 2015, Deborah Perrot a débuté son expérience professionnelle hospitalière à l'Hôpital d'Antony, puis à l'Hôpital Robert Debré.

Elle a ensuite complété sa formation avec un Diplôme Inter Universitaire d'échographie gynécologique et obstétricale (Paris V, Necker).

Elle travaille à présent en libéral en tant que sage-femme échographiste à Paris.

Le vagin est un écosystème dynamique où chaque femme possède 8 à 10 germes en équilibre. Le terme « microbiote vaginal » regroupe la flore vaginale de Döderlein composée à 95 % de lactobacilles, mais aussi certains germes anaérobies.

Cette flore vaginale évolue selon l'âge, le cycle, le contexte hormonal, et peut être modifiée sous l'influence d'agressions banales (rapport sexuels, règles, stress, fatigue, etc.).

Quel est le rôle du microbiote vaginal ?

Il exerce une fonction protectrice en limitant l'adhérence et la colonisation des germes responsables d'infections urinaires et vaginales. Il aide à la fabrication d'acide lactique nécessaire au bon maintien du pH vaginal (entre 4 et 5), ce qui est un facteur protecteur des infections uro-génitales.

Le microbiote vaginal joue aussi un rôle essentiel dans la santé reproductive et la grossesse.

En effet, la réussite des techniques de procréation médicalement assistée dépend aussi de la qualité du microbiote vaginal.

Quel est l'impact du microbiote vaginal sur la santé des nouveaux-nés ?

De récentes études suggèrent que dès la vie « in-utéro » la colonisation de l'intestin du fœtus par des bactéries commencerait à se produire. Le méconium, correspondant aux premières selles du nouveau-né, contient déjà certaines bactéries. Le microbiote est transmis au nouveau-né principalement au moment de l'accouchement par voie basse, par contact avec le microbiote vaginal maternel. Une étude que publie Adv Neonatal Care, montre que les bébés nés par la césarienne n'auraient pas le même microbiote intestinal que les enfants nés par voie basse et que celui-ci serait plus proche du microbiote cutané, retrouvé sur la peau maternelle. Ces enfants semblent en particulier manquer de certaines bactéries de type Bifidobactéries et Bactéroïdes, qui jouent un rôle immunomodulateur et créent un micro-environnement favorable à la colonisation du système digestif du nouveau-né par des bactéries commensales, « utiles ».

Par ailleurs, des études épidémiologiques ont signalé des associations entre l'accouchement par césarienne et un risque accru d'obésité, de

diabète de type 1, de troubles digestifs, d'asthme, d'allergies, de pathologies métaboliques, et de déficiences immunitaires.

Malgré l'absence de lien de causalité directe entre ces pathologies et une non exposition au microbiote vaginal pendant l'accouchement, la restauration de la flore intestinale des bébés nés par césarienne pourrait sembler prometteuse.

Comment restaurer la flore intestinale des bébés nés par césarienne ?

Des chercheurs viennent de montrer qu'il était possible de lutter contre ce préjudice, en mettant le nouveau-né en contact avec les sécrétions vaginales de sa mère, juste après la césarienne. Leurs résultats suggèrent qu'il est possible de restaurer partiellement le microbiote intestinal de ces bébés, pour ressembler à celui des bébés nés par voie basse. En effet, un mois après la naissance, la flore intestinale des bébés ayant été mis en contact avec la flore vaginale maternelle était beaucoup plus proche de celle des bébés dont les mères avaient accouché par voie basse, que de celle des enfants nés par césarienne non exposés aux sécrétions vaginales. Les résultats de ces travaux pourraient être prometteurs et leur application dans les maternités semble simple et peu coûteuse, d'autant plus que le nombre d'accouchement par césarienne concerne environ 20 % des naissances.

Cependant de vastes essais cliniques avec de nombreuses années de suivi seront nécessaires, pour que la mise en place de cette pratique soit validée par les sociétés savantes, et protocolisée de façon sécurisée.

Faute de preuves à ce jour, il reste à encourager l'allaitement maternel qui permet de transmettre une flore protectrice à l'enfant.



Déborah PERROT



INTRODUCTION

S'il est couramment admis que « les voyages forment la jeunesse », il est d'autant plus vrai qu'ils forgent un parcours professionnel. A l'heure où pharmacie et innovation sont de plus en plus liés, les expériences à l'étranger attirent. En tant qu'acteur de la santé évoluant au sein d'un secteur dynamique et largement mondialisé, le pharmacien se doit d'avoir une vision large, tant sur les nombreux domaines qui le concernent -de la pharmacie clinique, à l'industrie en passant par la santé publique- que sur ses vastes champs d'application.

Par la polyvalence de son domaine de compétences, le pharmacien doit pouvoir s'adapter aux différentes situations qu'il rencontre. Il doit également être capable de s'adapter aux divers lieux d'exercice permis par sa profession ainsi qu'aux différents pays où il peut être amené à exercer sa mission.

Ce dossier présente les parcours de différents professionnels et étudiants, qui tous ont pris part à cette aventure internationale. Que ce soit pour les besoins d'un poste en industrie, pour apporter une valeur ajoutée à leur cursus ou encore à l'occasion d'une mission humanitaire - où le pharmacien a depuis peu une place de choix -, tous ont en commun cette expérience humaine et/ou professionnelle riche.

Pour vivre cette expérience, une bonne maîtrise de l'anglais et un solide sens de l'adaptation sont toutefois des prérequis nécessaires. Si le cursus pharmaceutique permet d'acquérir de nombreuses compétences, les parcours internationaux restent un défi personnel à construire et à alimenter par la volonté, la curiosité et les opportunités.

Anaëlle SCHEER

INTERVIEW

L'EXPÉRIENCE ERASMUS

Manon DE MOREL,
Étudiante en pharmacie

Manon de Morel est étudiante en 5^{ème} année de pharmacie à Paris Descartes. Elle a suivi le master Santé Publique et est aujourd'hui dans la filière industrie.

Pourquoi as-tu décidé de partir une année à l'étranger ?

J'ai toujours eu la bougeotte et vivre « ailleurs » m'attirait. Après être partie 3 mois à Brooklyn en fin d'année scolaire de ma 3^{ème}, je voulais réitérer l'expérience pour une période plus longue. Dès mon arrivée en 2^{ème} année de pharmacie, je me suis mise à chercher le bureau des relations internationales ! Pour moi, au-delà d'apprendre à mieux maîtriser une langue (ici l'anglais qui me semble indispensable à mon projet : travailler en industrie pharmaceutique), c'est une expérience humaine extraordinaire qui permet une vraie ouverture d'esprit, une parenthèse de folie et une curiosité de l'autre !

Est-ce que ce choix est lié à ton projet professionnel ?

Totalement ! Je savais dès la fin de la PACES que je voulais faire des études de pharmacie pour ensuite effectuer un double cursus avec une école de commerce. Maîtriser l'anglais n'était pas un plus mais un prérequis pour évoluer dans ce monde.

Quelles sont les formalités pour participer à un programme Erasmus ?

La procédure commence avec une réunion d'information en février (la date peut changer selon les années). La faculté ne fait pas particulièrement

d'efforts de communication à ce sujet donc n'hésitez pas à envoyer un mail à la scolarité ou au bureau des relations internationales pour connaître la date de la réunion d'information ou les modalités à suivre. Cette réunion a pour objectif de vous présenter les différentes destinations possibles : Espagne, Portugal, Allemagne, Italie, Malte... Chaque pays a ses spécificités académiques : l'Allemagne est plus tournée vers la chimie par exemple. Selon moi, le meilleur moyen de savoir si une destination pourrait vous correspondre et vous plaire est de contacter les anciens déjà partis. Une fois votre pays choisi, vous devrez constituer un dossier qui doit comporter une lettre de motivation, un CV et votre dossier scolaire. Partir en Erasmus est à la portée de la grande majorité des étudiants (seuls de nombreux rattrapages dans votre dossier scolaires pourraient dévaloriser votre dossier). Parler la langue locale est aussi un vrai plus ! Allez suivre un cours de pharmacognosie en allemand sans avoir aucune notion germanique... Si on vous autorise à partir après étude du dossier, le parcours du combattant n'est pas fini car il faudra aussi que vous validiez un test de langue, attendre que votre fac d'accueil rédige votre programme d'étude, que ce dernier soit validé, etc., etc. Bref, armez-vous de patience car le jeu en vaut la chandelle !

Où logeais-tu ?

Après avoir hésité entre prendre un appartement ou vivre à la résidence étudiante, j'ai opté pour la deuxième option. Sûrement la meilleure décision de mon Erasmus : ce lieu est un mélange extraordinaire de cultures. Tout le monde est avenant et prêt à faire des rencontres : les étudiants veulent découvrir de nouveaux horizons, discuter avec d'autres jeunes de tous les continents, voyager et vivre une expérience commune. Si vous voulez faire cela autour d'une piscine avec une assiette de pasta cuisinées par votre colocataire, la résidence est pour vous ! En plus, le personnel de la résidence nous organisait plein de surprises, comme des randonnées à l'autre bout de l'île maltaise ou des jeux olympiques entre les pays.

Comment s'est déroulée ton année à la faculté ?

Une super année, aussi enrichissante que palpitante ! Sur le plan académique, l'année scolaire se passe différemment puisque nous suivons des cours toute l'année mais avons seulement 2 partiels en janvier puis 8 en juin. Malgré cela, les cours restent très accessibles. Les professeurs accordent une grande importance à notre compréhension et demandent souvent aux Erasmus s'ils sont perdus. Ils nous encouragent aussi à la recherche personnelle. Bref, un enseignement très différent de celui à la

française, beaucoup plus centré sur l'élève et sa compréhension que sur la quantité d'informations à retenir. A titre d'exemple, nous avons vu en détail les glucocorticoïdes ou encore les neuroleptiques et je me souviens encore parfaitement de ces cours. La faculté est aussi très présente pour nous aider dans notre scolarité et la réactivité de l'administration par mail est extrêmement appréciable. Une grande qualité d'enseignement en résumé !

As-tu eu l'occasion de faire un stage ? Et quelle a été ton impression ?

Un stage de 6 semaines nous a été proposé, soit en hôpital soit en industrie. J'ai choisi de faire un stage chez Associated Drug Company (un groupe pharmaceutique comme Pfizer ou Sanofi). Concrètement, j'ai fait 4 semaines en contrôle qualité post-commercialisation et 2 semaines avec des visiteurs médicaux. Une super équipe mais ce stage m'a permis de me rendre compte que ce n'était vraiment pas les métiers que je souhaitais faire plus tard.

Que faisais tu en dehors de la faculté ? (Sorties, visites ?)

Le premier mois, nous partions tous les jours avec des amis de la résidence vadrouiller à travers l'île : weekend à Gozo, barbecue à Saint Peter's pool, visite de La Valette, L-Imdina ou Tas-Silema. Quand on ne visitait pas dans la journée, nous flanions près de la piscine de la résidence ou nous allions à la mer. Et la nuit, Paceville, la fameuse rue de boîtes et bars de Malte, nous maintenait éveillés jusqu'à l'aube. La vie nocturne de Malte est un paradis !

As-tu eu l'occasion de visiter d'autres pays aux alentours de Malte ?

Qui dit Malte dit aussi Ryanair, une compagnie aérienne à prix cassé qu'on ne connaît pas assez à Paris à cause de l'aéroport situé à Paris Beauvais.

Avec des allers-retours pour moins de 100 € à destination du Maroc ou de la Grèce, j'ai pu profiter de ces prix bas. Le plus compliqué est de concilier ses voyages avec les cours mais c'est faisable. Le moins cher reste l'Italie mais on peut aussi s'envoler pour la Sardaigne, Budapest et plein d'autres destinations.

Les matières enseignées à Paris et à Malte étaient-elles similaires ? Sinon comment as-tu pu pallier à ce problème ?

Il y a des ressemblances mais vous n'aurez jamais le même niveau que ceux qui seront restés à Paris en 3A. C'est pour cela que l'Erasmus est déconseillé si vous voulez faire l'internat. Vous verrez globalement les mêmes notions mais pas de la même manière. Le mieux, c'est d'avoir des amis pour récupérer leurs fiches à la fin de l'année et assurer au CSP (le fameux oral portant sur la 2A + 3A + 4A).

Comment as-tu fait de ton Erasmus une expérience valorisante ? Que t'apportera cette expérience dans ton parcours professionnel selon toi ?

Partir un an à l'étranger et être « fluent » en anglais, ça valorise forcément un CV ! Erasmus apporte une ouverture au monde qui, je pense, est indispensable de nos jours ! Aborder les gens, parler d'autres langues, être curieux des autres, c'est très important !

Conseillerais-tu aux étudiants en pharmacie de faire un Erasmus ?

OUI OUI OUI ! L'Erasmus est une expérience formidable ! Je trouve que la fac n'encourage pas assez les expériences à l'étranger, ce qui est à mon sens très dommage. Si vous avez la moindre question concernant mon expérience sur une année d'Erasmus, n'hésitez pas à m'envoyer un mail à manon2m@hotmail.com !

*Interview réalisée par
Katell Léostic*



DES ÉTUDES DE PHARMACIE À LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE : L'expérience du stage à l'étranger

Akpéli NORDOR

Parcours

Depuis 2016 : Chercheur post-doctorant à l'Institut Curie.

2013-2016 : Diplôme de Doctorat en Biologie Interdisciplinaire

2014-2015 : Visiting Research Scholar au Massachusetts General Hospital (Boston).

2007-2013 : Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie (filière industrie et recherche).

2008-2016 : Parcours Pharma-Sciences (première promotion).

En citant le Professeur Alain Carpentier, inventeur du cœur artificiel développé par la société Carmat, il explique que "l'innovation biomédicale est essentiellement translationnelle".

Pouvez-vous nous décrire votre parcours ?

J'ai commencé, dans un premier temps par intégrer le parcours « Pharmasciences », qui m'a permis d'effectuer plusieurs stages afin de m'initier à la recherche. J'ai ainsi pu découvrir : comment on génère une idée, une hypothèse de travail ; comment on teste cette hypothèse ; puis, comment on analyse les résultats obtenus au regard des connaissances actuelles. Ensuite, j'ai effectué le master 1 parcours « Biologie Cellulaire Physiologie Pathologie, ou BCPP » dont j'ai mixé les UMRs avec une UMR du parcours « Génétique ». Ces choix étaient tous naturels pour moi puisque je me suis toujours plus intéressé à la biologie qu'à la chimie. De plus, la biologie cellulaire (avec les UMRs BCPP) et la biologie moléculaire (avec l'UMR de Génétique) représentent deux disciplines à la base du fonctionnement des médicaments biotechnologiques, la majorité des médicaments en cours de développement à l'heure actuelle.

Ensuite, quelle filière avez-vous choisie en 5^{ème} année ?

Après cette période, je me suis dirigé vers la filière « Industrie et Recherche ». Dans cette filière, et grâce au parcours « Pharmascience », j'ai eu l'opportunité de construire la maquette de ma 5^{ème} année hospitalo-universitaire de sorte qu'elle m'a permis de m'initier à des activités plus industrielles, puis de poursuivre ma formation à la recherche.

J'ai choisi un hôpital où on prescrivait beaucoup de médicaments issus des biotechnologies : l'hôpital Saint-Louis, dont les principales spécialités sont l'hématologie et l'oncologie. J'ai ainsi fait mon stage de clinique de 6 mois au sein du Centre d'Investigations Cliniques et Biothérapies. J'ai aussi fait un stage de 3 mois à l'Office du Transfert de Technologie et des Partenariats Industrielles (OTT&PI) de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) où je participais au tout début d'un projet de partenariat de recherche industrielle entre le CIC-BT et plusieurs entreprises biotech et pharmaceutiques. Enfin, j'ai fait mon stage de pharmacie industrielle chez bluebird bio, inc. à Boston, une startup qui, depuis, est devenu un leader mondial dans le domaine de la thérapie génique pour les maladies rares et certains cancers. Je travaillais dans une optique scientifique et business sur le « New Product Planning », c'est-à-dire l'exploration d'opportunités pour le développement de la plateforme technologique de l'entreprise ; il pouvait par exemple s'agir de la poursuite d'une nouvelle indication clinique.

Cette année très riche m'a confortée dans mon orientation vers la recherche translationnelle*, et les biotechnologies avec une forte composante interdisciplinaire et internationale : « interdisciplinaire » parce que la découverte et le développement de médicaments biotechnologiques nécessitent la collaboration entre des équipes scientifiques d'expertises extrêmement variées et des équipes business/entrepreneuriales dont les expertises sont tout aussi diverses ; et « internationale » parce que de telles équipes s'organisent grâce à des réseaux internationaux dont Boston représente l'un de principaux hubs. Pour citer le Professeur Alain Carpentier, inventeur du cœur artificiel, « l'innovation biomédicale est essentiellement translationnelle ».

Du coup, comment s'est passée votre 6^{ème} année ?

J'ai choisi de faire un master 2, en continuant dans la lignée de mon parcours jusqu'à lors, et en vue d'une formation scientifique plus complète dans le cadre d'un doctorat d'université. J'ai ainsi opté pour le master 2 « BioMedical Engineering (BME) » dans la spécialité « Molecular & Cellular Biotherapies (MCB) » organisé par le Professeur Salima Hacein-Bey-Abina à l'Université Paris Descartes et ParisTech. Les cours de ce master 2 – tous en anglais – étaient essentiellement enseignés par des chercheurs qui travaillaient sur des projets de recherche translationnelle en thérapie cellulaire et génique, ainsi que sur le développement d'anticorps monoclonaux thérapeutiques. Il y avait aussi un cours de stratégie industrielle et un cours d'affaires réglementaires sur les médicaments de thérapie innovante. Pour mon stage de master 2, j'ai choisi de le faire avec le Professeur Dominique Bellet au laboratoire d'immunologie de notre faculté et à l'Institut Curie. Mon stage portait en quelque sorte sur ce qui est devenu mon sujet de thèse de sciences, et ce qui reste, en fait, mon principal sujet de recherche : l'utilisation de la recherche sur le placenta comme plateforme pour la découverte de traitements innovants en cancérologie. Je travaillais en fait, déjà depuis quelques mois, avec le Professeur Dominique Bellet sur ma thèse de pharmacie qui consistait en une exploration des processus d'innovation dans les biotechnologies médicales.

Vous parlez de deux thèses : la thèse de pharmacie et la thèse de sciences. Pouvez-vous nous expliquer la différence et, au passage, en quoi a consisté votre thèse de sciences ?

La thèse de pharmacie est en fait à une « thèse d'exercice de la pharmacie » pour l'obtention du « diplôme d'État de docteur en pharmacie » (le « Pharm.D. » pour « Doctor of Pharmacy » dans le système anglo-saxon). Elle représente la dernière étape de la formation du pharmacien, et elle est obligatoire pour exercer ses responsabilités pharmaceutiques à l'officine, à l'hôpital ou dans l'industrie. La thèse de sciences correspond en fait à une « thèse de doctorat d'université » pour l'obtention du diplôme de docteur d'université (le « Ph.D. » pour

DES RÉFORMES POUR LE MONDE DE LA PHARMACIE

La dispensation des médicaments à l'unité

Dans un souci d'économies, de lutte contre le gaspillage et souhaitant éviter la surconsommation ainsi que la consommation hors prescription, c'est une des mesures phares du nouveau gouvernement pour le monde de la pharmacie. Très décriée par les pharmaciens et le LEEM, cette mesure est antérieure et avait été expérimentée par Marisol Touraine – dans le cadre du budget de la Sécurité Sociale en 2015- auprès de 100 pharmacies volontaires. L'évaluation avait été confiée à l'Inserm. Si le bilan divise, il apparaît clair que ce nouveau mode de dispensation est chronophage pour les pharmaciens, puisque le temps moyen de découpe du blister, de vérification du numéro de lot, de réimpression de la notice, est estimé à 6 minutes. En dédommagement, l'Inserm prévoyait un budget – considéré comme largement insuffisant pas l'Union Nationale des Pharmaciens de France- de 500 à 1500 euros par an.

La création d'un service sanitaire de 3 mois

40 000 étudiants en santé seraient concernés chaque année par cette mesure consistant en trois mois d'actions de prévention.

Les étudiants seraient amenés à se rendre dans les écoles, EHPAD, maisons de retraites... faire de la sensibilisation sur des comportements à risque, ainsi que la prévention des pathologies adaptées à leur public. Considérée comme une politique de santé publique s'adressant à tous, cette mesure permettrait d'approfondir la prévention, encore trop peu développée en France par rapport à la médecine curative.

Anaëlle SCHEER

« Doctor of Philosophy » dans le système anglo-saxon). Elle sanctionne le dernier cycle du système européen LMD (« D » pour Doctorat) après trois ans, voire quatre ans, de travail à plein temps. Ce travail s'inscrit dans le cadre d'une discipline définie et d'une thématique définie, et il s'effectue au sein d'un laboratoire de recherche. Le doctorat d'université est à terme incontournable pour diriger des travaux de recherche académique ou industrielle ; il permet aussi d'accéder aux fonctions d'enseignement à l'université. C'est aussi un diplôme reconnu dans le monde entier. J'ai donc choisi d'intégrer le programme de doctorat d'université « Frontières du vivant » du Centre de Recherche Interdisciplinaire de Paris (C.R.I Paris) pour faire une thèse de sciences dans la continuité de mon master 2 à l'Institut Curie. Au cours de ces trois années, je me suis intéressé à des marques de régulation de l'expression des gènes – des marques épigénomiques – qui pourraient expliquer les similarités (et les différences) entre le développement du placenta, au cours de la grossesse, et celui des tumeurs, au cours du cancer. Puisqu'il s'agit de centaines de milliers, même de millions de marques, par échantillon, je me suis très vite intéressé aux approches bioinformatiques permettant d'appréhender de telles quantités de données, et c'est ainsi que nous avons monté une collaboration scientifique avec le laboratoire du Docteur Martin Aryee aux Massachusetts General Hospital – le premier hôpital universitaire de la Harvard Medical School – à Boston, où je suis retourné travailler pendant une année.

Vous m'avez parlé de Hello Tomorrow, une initiative dans laquelle vous vous êtes beaucoup impliqué et qui est en rapport plus direct avec votre intérêt pour les aspects entrepreneuriaux et business de la recherche. Pouvez-vous nous en dire plus et nous dire que cela vous a apporté ?

Hello Tomorrow est une association à but non lucratif qui fédère une communauté internationale d'entrepreneurs scientifiques autour d'un concours de startups, de conférences locales et d'une conférence globale organisée chaque année à Paris. Cette année, par exemple, le « Hello Tomorrow Global Summit » accueillera : 1 300 entrepreneurs scientifiques du monde entier, 300 jeunes chercheurs des meilleures universités, ainsi que 300 cadres dirigeants des plus grandes entreprises (Carrefour, Roche, Solvay, Apple, Merck, Facebook, Syngenta, Novartis, Google etc), 100 journalistes (de BBC, Bloomberg, Wired, etc.) et 200 investisseurs en capital risque (de Flagship, Accel, MPM, Index, Google Ventures, etc.).

Notre but est de promouvoir l'entrepreneuriat scientifique parmi les jeunes chercheurs, de les encourager à transformer leurs idées, et les technologies qu'ils développent, en produits et en entreprises susceptibles de changer le monde ; aussi bien dans le domaine des biotechnologies que dans l'énergie, la robotique, les transports, etc. J'étais secrétaire général au sein de la première équipe puis j'ai été directeur de la conférence et je continue maintenant à conseiller l'équipe en tant que membre du conseil d'administration. Au-delà de rester au contact d'innovateurs dans l'industrie, je pense que cette expérience m'a permis de développer mon sens des initiatives, et des compétences nécessaires à la gestion de projets innovants aussi bien en milieu académique que dans l'industrie : organiser un événement de grande ampleur, démarrer un projet en partant de rien, lever des fonds, communiquer ses idées, convaincre, etc.



*Interview réalisée par
Nolwenn MORRIS*

L'EXPÉRIENCE HUMANITAIRE

Antoine LAVERNHE,
Chargé de communication
pour Pharmaciens sans
Frontières (PSF) France

Quel est votre parcours ?

J'ai choisi de suivre des études de pharmacie à Grenoble. A partir de ma 3^e année, je me suis investi dans pharmaciens sans frontières et j'ai créé une association culturelle, dont le but était d'ouvrir les étudiants en pharmacie à d'autres étudiants et à la culture. Arrivé en 5^e année, j'ai pris en compte mon intérêt pour l'associatif dans mon choix de filière. J'ai choisi la filière Industrie qui permet de faire un Master 2 dans des domaines très variés en 6^e année. J'ai fait un master en Communication Humanitaire et Solidarité à l'Université des Lumières à Lyon 2. Il était ouvert aux étudiants en pharmacie, mais j'ai été le premier à le suivre. Je suis chargé aujourd'hui de communication pour PSF France, dont le véritable lancement est en septembre 2017. Au risque de déconstruire un mythe, je ne suis jamais parti à l'étranger. En humanitaire, pour une personne qui part, il faut derrière toute une équipe. Personnellement, je fais partie de ce « back office » qui travaille à la réalisation des départs et des missions.

Mais aujourd'hui on observe un phénomène de plus en plus répandu : le « volontourisme ». Il faut lutter contre ce phénomène. Personnellement, je fais partie de ce « back office ».

Quelles sont les missions de PSF ?

Avant de faire des missions pharmaceutiques, on doit prendre certaines précautions. L'une des premières missions d'une association du réseau PSF est une mission nutrition. Cette association travaille depuis près de 15 ans avec une ONG au Burkina Faso. Il faut se rendre compte de la situation sur place et répondre aux premiers besoins vitaux avant d'instaurer un système de santé. En arrivant sur un lieu de mission, il ne faut pas avoir d'idées préconçues sur ce qu'on va être amené à y faire, mais d'abord répondre aux manques primordiaux, autrement la mission ne sera pas viable. Il est nécessaire de garder à l'esprit les déterminants socio-économiques. A ses débuts, il y a 20 ans, PSF avait mis en place une maternité et des lits médicalisés. Ils se sont rendu compte que les Burkinabais ne les utilisaient pas.

Les femmes avaient l'habitude d'accoucher sur un sol en terre chez elle et l'instauration de ce nouveau système n'a pas pu changer leurs habitudes. PSF l'a donc pris en compte et a adapté le système aux coutumes locales : ils ont installé des blocs de pierre, au sein de village, sur lesquels les femmes accouchaient. Elles avaient la sensation du sol mais pour les travailleurs médicaux c'était plus ergonomique. Cela a été un vrai travail de remise en question, très révélateur de l'état de l'humanitaire aujourd'hui : remettre en question les solutions qu'on apporte en fonction des réalités du terrain.

Autre exemple, au Burkina Faso a été mise en place une campagne de santé publique pour lutter pour l'abandon des mutilations génitales féminines. Est-ce aux pharmaciens de s'en occuper ? Les avis divergent sur la question. Pour caricaturer, les pharmaciens allemands, français, italiens et espagnols y répondent positivement alors que pour certains autres pays, cette mission n'est pas du ressort du pharmacien. C'est une réflexion plus large sur le rôle du pharmacien qui est aujourd'hui à redéfinir : le pharmacien, dans l'humanitaire comme sur notre territoire, peine à donner une illustration claire de ce qui est de son ressort. A mon sens, il est la sentinelle de la santé, apprécié des patients, qui inspire la confiance. Ainsi le pharmacien est un acteur majeur de la santé publique. Il ne faut pas non plus négliger le sens pratique du pharmacien, qui est un véritable atout pour le travail humanitaire. Par exemple la gestion minutieuse du médicament (les répertorier, les installer au-dessus du sol...).

Pour donner un exemple concret, une des missions d'une association PSF au Bénin est la mise en place d'une gestion de médicaments au niveau des distributeurs de la zone régionale appelés dépôt répartiteur de zone ainsi que la mise en place d'un logiciel de gestion de stock. On est ici dans le cas d'une mission pharmaceutique extrêmement pointue.

J'ai mis en relation le responsable de cette mission avec une Start Up qui permettra, on l'espère, le développement d'une application sur smartphone, très utilisée en Afrique, pour améliorer encore la gestion de stock.

Ainsi le pharmacien est tour à tour, agent de santé publique, technicien, communicant au sein d'une ONG. Il faut savoir s'adapter avec l'ensemble de nos compétences.

Quelle est la situation de l'accès aux médicaments dans les pays où PSF réalise ses missions ?

Un des enjeux majeur est la distribution, qui ne fonctionne pas du tout sur notre modèle. Il faut néanmoins encore une fois rester ouverts aux traditions locales : dans les Pharmacopées africaines, il y a énormément de produits qui sont aujourd'hui abandonnés ou en voie d'abandon : il faut penser la mission comme une occasion d'échange et pas un moyen d'imposer notre système.

L'un des projets de l'initiative 5, contribution Française au fond mondiale, vise à réduire le paludisme. C'est encore un fléau, notamment suite à des catastrophes naturelles, même si l'on trouve beaucoup plus facilement des anti-palustres qu'il y a 50 ans. Mais de nouveaux problèmes émergent, s'ajoutant aux maladies endémiques et celui des maladies non infectieuses qui connaissent une véritable explosion. Par exemple, lors de la récente crise pandémique d'Ebola, les médicaments traitant les maladies non infectieuses ont vu leur budget coupé au profit des traitements d'urgence. Par voie de conséquence, il y a eu une explosion de maladies cardio-vasculaires, des diabètes, etc. Mettre en place un système de gestion de stocks de médicaments pour permettre, en cas de pandémie, de ne pas orienter tout le budget vers l'urgence, semble être une solution. Cela est un réel projet de développement, et c'est ici qu'intervient le réseau PSF.

Le problème est que l'humanitaire se développe dans l'urgence, on répond à des crises mais il faut continuer à faire du développement. Un équilibre est à trouver pour qu'à long terme les pays où nous réalisons nos missions aient leur propre système de santé est n'aient plus besoin de notre aide en situation de crise, qui représente des dépenses monumentales. Où s'arrête l'urgence et où commence le développement ? Voilà un autre débat actuel des travailleurs humanitaires. Ce qui est certain c'est que si le développement était plus réel en amont d'une urgence, les crises ne seraient pas si coûteuses.

Quels sont les objectifs à long terme ?

PSF a pour objectif à long terme l'autonomisation des populations. Par exemple, l'une des associations du réseau créent des centres de santé. Ce sont des projets qui peuvent s'étaler sur 15 ans. Au final, certains de ces centres sont pris totalement en

charge par le gouvernement béninois et ainsi ils deviennent totalement autonomes. L'organisation peut ainsi créer de nouveaux centres, dans de nouvelles régions sur un cycle de 10 à 15 ans. C'est ainsi que fonctionne le développement, la patience est de mise. Sur le long terme, cela paye réellement. Finalement le but de tout travailleur humanitaire serait de ne plus avoir à travailler. Pour PSF France, sont but est de faire connaître les projets des associations du réseau et à long terme devenir un

acteur à part entière pharmaceutique. Nous sommes aux prémices et il nous faudra encore travailler en communication pour nous faire connaître. Aujourd'hui nous recrutons et j'espère que certain de vos jeunes lecteurs n'hésiteront pas à nous contacter.

Je reste à la disposition de tous pour continuer cette discussion et merci de m'avoir contacté.

*Interview réalisée par
Anaëlle SCHEER*



LE SPORT EST-IL UNE DROGUE ?



Refuser une soirée pour aller courir le lendemain matin ? Ne pas aller en cours pour pouvoir faire sa séance de musculation ? Tels sont les signes d'une addiction au sport. Et celle-ci est bien réelle. Comme pour toutes les autres addictions, le patient est dépendant d'une substance, ici ce sont les hormones et autres neuromédiateurs sécrétés par son organisme.

On retrouve en particulier les endorphines, hormones à la fois du plaisir et de lutte contre la douleur. Ces opiacés endogènes vont être à l'origine d'une sorte de dépendance due à l'accoutumance du corps. Le sportif va donc devoir aller toujours plus loin pour ressentir les effets euphorisants.

C'est souvent suite à une blessure que l'addiction à l'activité sportive se fait ressentir. En effet, après une journée ou deux de repos forcé, le sportif se sent nerveux et ressent un réel besoin physique d'aller faire du sport. Certains sont même amenés à continuer leur activité malgré leur blessure.

Ce type d'addiction est encore mal expliqué. De nombreux autres facteurs entrent aussi en jeu comme l'amélioration de la silhouette, le besoin de se dépasser ou encore combler un vide affectif. Certains vont même jusqu'à la dépression.

Le sport est bon pour la santé mais à consommer avec modération !

Héloïse RUSSO

De l'expérience humanitaire à L'INSERTION PROFESSIONNELLE



Marie DE SOLÈRE

Coordnatrice d'une équipe d'attachés de recherche clinique

Parcours

Marie de Solère est diplômée de la Faculté de pharmacie de Rouen.

Après un stage auprès de Pharmaciens Sans Frontières au Bénin et un master en santé publique internationale, elle travaille à l'ANRS (France Recherche Nord & Sud Sida-HIV Hépatites, agence française de recherches sur le VIH/Sida et les hépatites virales.) en tant que chef de projet au service recherche dans les pays à ressources limitées. Elle est travaille actuellement au CHU de Lille, où elle encadre une équipe d'attachés de recherche clinique.

Quel est votre parcours ?

Marie de Solère : J'ai un profil très scientifique et j'ai été très tôt attirée par l'humanitaire. C'est pourquoi j'ai postulé pour faire de la médecine militaire, mais j'ai finalement opté pour des études de pharmacie, car les débouchés sont nombreux, tout comme les possibilités de trouver une voie en adéquation avec mes attentes.

J'ai choisi la filière industrie, pensant que c'est celle qui m'offrirait le plus de débouchés pour partir à l'étranger. En 6^e année, j'ai effectué mon master en santé publique internationale à Bordeaux, mais ne voulant pas être novice sur le sujet, j'ai fait un stage à Pharmaciens Sans Frontières Indre et Loire, qui m'ont envoyé en mission au Bénin. J'ai fait ce stage dans le cadre du stage hospitalo-universitaire de 5^e année.

En quoi consistait votre stage ?

MDS : J'étais dans le Nord du Bénin, à la frontière du Niger et du Nigéria. Le but de la mission était d'optimiser le fonctionnement de la pharmacie de l'hôpital. J'y suis restée un peu plus de 3 mois, le résultat était très positif. Au sortir de ce stage, j'ai été reçue au master de l'ISPED -Institut de Santé Publique d'Epidémiologie et de Développement- (Bordeaux) en santé publique internationale et Pharmaciens Sans Frontières m'a proposé de faire mon stage de master avec eux et continuer à travailler sur l'accès au médicament au Bénin. J'ai accepté, et en a découlé mon sujet de thèse. C'est pendant ce stage de master que j'ai découvert ce que je voulais faire dans mon parcours professionnel, et que j'ai décidé de me spécialiser dans la santé publique.

Quels ont été vos postes par la suite ?

MDS : J'ai travaillé un peu plus de 3 ans à l'ANRS, ils cherchaient alors un profil international avec une expérience pays du Sud. J'ai été chef de projet au département « pays à ressources limitées ». Mon poste consistait à encadrer les équipes de recherche, à mettre en place et suivre les projets de recherche dans les pays du Sud et particulièrement en Afrique, et dans une moindre mesure en Asie et Amérique du Sud. J'ai travaillé avec une équipe très pluridisciplinaire, essentiellement avec des médecins, des chercheurs (infectiologues, virologues...), des personnes avec un profil sciences sociales, des anthropologues, économistes de la santé. J'ai été référente des sites de l'ANRS

en Côte d'Ivoire et au Burkina Faso. Avoir eu un profil Bénin qui est dans une région frontalière a beaucoup aidé à l'obtention de ce poste, ainsi que le fait d'avoir suivi un master santé publique. Je pense que ce n'est pas forcément mon profil de pharmacienne qui a été retenu, mais plutôt mon profil santé publique, même si la rigueur des études pharmaceutiques ainsi que la bonne connaissance du médicament ont été des avantages non négligeables.

J'ai depuis peu un poste au CHU de Lille, je coordonne une équipe d'ARC (attachés de recherche clinique) qui mène les projets de recherche à promotion du CHU. Je suis donc toujours dans la recherche, dans le domaine de l'infectiologie et de l'immunité mais sur un projet très différent, bien que j'espère pouvoir à nouveau travailler sur les pays du Sud. Hors de Paris, il est plus rare de trouver des postes qui travaillent pour l'étranger.

Avez-vous été encouragée par la faculté pour vos stages à l'étranger ?

MDS : Quand j'ai dit à ma faculté que j'avais trouvé la possibilité de faire un stage au Bénin, ils ont d'abord affirmé qu'ils ne me le valideraient pas. J'ai été une des premières à partir à l'étranger faire mon stage, il y en a maintenant de plus en plus et la faculté commence à en réaliser l'importance et les avantages. Cela prendra encore du temps avant que ces expériences soient courantes, il faut que les mentalités changent.

Quel est l'état de la situation pharmaceutique au Bénin ?

MDS : Au Bénin comme dans la plupart des pays de l'Afrique de l'Ouest, il y a deux circuits de distribution des médicaments : un circuit privé, qui marche comme le circuit des officines en France (on y trouve des princeps, l'offre est quasiment la même que celle d'une pharmacie en France) et que l'on retrouve dans la capitale et les grandes villes. Un 2^e circuit hospitalier, d'approvisionnement public, où l'on retrouve uniquement des génériques. Il y a très peu de médecins privés, donc la population s'adresse aux centres de santé, approvisionnés par le secteur public et donc par les génériques (pré-qualifiés par l'OMS et tout aussi efficaces que les princeps). Les pharmacies de ville sont réservées aux classes moyennes voire hautes, mais il n'y a « normalement » pas de problème de qualité entre ces deux circuits.

Il faut toutefois être prudent car certains produits du circuit illicite peuvent se retrouver dans ces circuits, celui du marché noir, on retrouve toutes sortes de produits plus ou moins nocifs.

Quels sont les besoins en pharmaciens dans ces pays ?

Il existe des Facultés de pharmacie dans ces différents pays, en général une dans la capitale. Seulement, de nombreux étudiants poursuivent leur master en France, en Allemagne, en Europe de l'Est ou aux Etats-Unis et ne reviennent pas forcément après leurs études. Cette « fuite des cerveaux » fait qu'il y a un fort besoin en pharmaciens, d'autant que ceux qui reviennent ont tendance à rester dans la capitale. En dehors de la capitale, on ne retrouve donc que les pharmaciens dans les officines privées, ils sont absents du secteur public : les pharmacies des hôpitaux ne sont pas tenues par des pharmaciens mais par des gestionnaires ayant souvent un niveau bac au mieux. La gestion des médicaments y est donc très compliquée, ce que j'ai étudié dans ma thèse sur « le circuit de prise en charge des médicaments périmés » : n'ayant pas la culture pharmaceutique, délivrer un médicament périmé sans vérifier la date de péremption n'est souvent pas problématique. La simple règle du premier produit périmé = premier produit vendu n'est pas systématiquement respectée. Il y a donc un fort manque en pharmaciens dans le secteur public.

Quels conseils donneriez-vous aux étudiants qui souhaiteraient suivre un parcours similaire ?

De plus en plus de pharmaciens suivent le master que j'ai suivi, quel que soit leur profil (officinaux, industriels ou internes). S'il est vrai que l'industrie est le parcours le plus simple et le plus court, l'internat apporte des avantages pour les postes en recherche. L'important est surtout de se forger son parcours, de ne pas avoir peur d'aller à l'encontre d'un éventuel refus de la Faculté si l'on est convaincu de la cohérence de son parcours. Mon stage au Bénin avait d'abord été refusé. Ensuite, lorsque j'ai soumis mon choix de master à mes professeurs référents, on m'a affirmé qu'un master de santé publique n'était pas adéquat avec mon cursus de pharmacie. Il faut être sûr de ses choix et les assumer, les mentalités commencent à évoluer et les parcours un peu plus « à la marge » tendent à être plus reconnus. On a un réel besoin de pharmaciens en santé publique et à l'international, il y a des postes à saisir et la culture pharmaceutique et ses nombreuses facettes sont de véritables atouts appréciés.

*Interview réalisée par
Anaëlle SCHEER*



En Brève

LES FILMS D'HORREUR GLACENT LITTÉRALEMENT LE SANG

L'expression "à vous glacer le sang" trouverait son origine dans un concept médiéval selon lequel la peur fige le sang dans les veines. Des chercheurs néerlandais du centre médical de l'université de Leiden ont voulu savoir si cette expression illustre une réalité scientifique. Et selon leurs résultats, publiés dans l'édition de Noël du *British Medical Journal*, un film d'horreur a réellement la capacité de vous glacer le sang.

Ces chercheurs ont demandé à plusieurs personnes en bonne santé de regarder deux films : un documentaire sur le champagne et un film d'horreur jugé « assez effrayant » par les participants (note moyenne de 7 sur une échelle de la peur allant de 1 à 10). Après le visionnage de ces 2 films, les chercheurs ont prélevé des échantillons de sang sur l'ensemble des participants.

Ils ont mesuré le niveau du facteur VIII, une protéine qui favorise la coagulation du sang, et là, surprise : il avait fortement augmenté chez 57 % des participants juste après le visionnage du film d'horreur, et chez seulement 14 % à la suite du documentaire sur le champagne...

"Quand vous avez vraiment très peur, tous vos nerfs sont en état d'hyperexcitabilité, explique Luul Scheres, co-auteur de l'étude. L'expérience de la peur fait que votre corps se prépare à perdre du sang."

Mais heureusement : regarder un film d'horreur (et de manière générale, éprouver un sentiment de peur) ne peut pas entraîner la formation d'un caillot : en effet, à l'exception du facteur VIII, le niveau des autres protéines favorisant la coagulation n'augmente pas dans ce contexte.

Ouf ! Cette brève a bien failli vous glacer le sang...

Audrey BARON

L'EXPÉRIENCE ANGLO-SAXONNE



Laurence MIZRAHI

IMS Health Parcours

Diplômée de la Faculté de Pharmacie de Paris V, Laurence Mizrahi s'est expatriée dès la cinquième année. Elle travaille aujourd'hui à Paris après avoir effectué dix-sept ans à l'international dont deux ans à Boston, deux à New-York et treize à Londres. Après avoir débuté sa carrière dans le conseil en management et un passage de deux ans dans une start-up en tant que directrice Marketing et Stratégie, elle a rejoint IMS Health en 2003. Après avoir travaillé dans les bureaux de Londres et de New-York, elle a rejoint la filiale française de Quintiles IMS (ndlr : issue de la fusion entre Quintiles Transnational et IMS Health) en tant que Directrice de l'activité Hôpital et des partenariats stratégiques.

Pouvez-vous nous parler de vos débuts à l'étranger ?

Mon envie de m'expatrier – plus particulièrement aux Etats-Unis – s'est manifestée très tôt. En cinquième année de Pharmacie, après mon stage hospitalier à Paris (Saint Antoine et AGEPS), j'ai saisi l'opportunité d'effectuer un stage au Brigham & Women's Hospital à Boston. L'hôpital faisant parti de *Harvard Medical School*, c'était une opportunité unique d'apprendre – de par les technologies utilisées et la richesse des échanges avec des étudiants venant du monde entier-. Souhaitant rester au Etats-Unis, j'y ai effectué ma sixième année de Pharmacie (filière industrie) comme assistante de recherche clinique chez Parexel (ndlr : une CRO, *Contract Research Organization*) puis en tant que consultante en stratégie chez Cap Gemini.

A l'époque il était très difficile d'obtenir des stages à l'étranger. De plus, je souhaitais commencer une carrière dans le conseil en management –domaine plutôt réservé aux écoles de commerce ou d'ingénieurs-. Allier un stage aux Etats-Unis dans un cabinet de conseil était donc un vrai défi ! Pour le réussir, j'ai fait valoir ma première expérience hospitalière à Boston et j'ai fait preuve de proactivité. En effet, j'ai envoyé aux principaux cabinets de conseil en France (McKinsey, KPMG, CapGemini...) la proposition détaillée d'une « mission » dont la réalisation impliquait d'aller aux Etats-Unis. Me retrouvant à Boston, j'en ai profité pour compléter mon cursus universitaire par des cours à Harvard en financement de la santé. Je recommande fortement de compléter les études de pharmacie par des cours d'économie/de management –cela apporte une double compétence-.

Vous êtes ensuite partie à Londres ?

Oui, à la suite de mon stage chez CapGemini à Boston, j'ai accepté une proposition d'emploi dans le bureau de Londres car je souhaitais continuer mon expérience à l'étranger dans le conseil en management. Même si la langue est la même, le travail à Londres est très différent du travail aux Etats-Unis. Les anglais ont une réserve notoire là où les américains peuvent paraître plus directs. A noter que le fait de connaître les différences de culture et les différentes façons de travailler constitue un fort atout pour occuper des postes globaux/internationaux. Cela offre également un enrichissement personnel considérable sur le plan des relations humaines.

Suite à mon expérience chez CapGemini, j'ai intégré une *start-up* anglaise en tant que Directrice Marketing et Stratégie. Puis après deux ans, j'ai rejoint IMS Health qui débutait alors son activité de conseil.

Forte de ces expériences à l'étranger, que conseillez-vous aux étudiants qui souhaitent travailler à l'étranger ?

L'essentiel selon moi est d'être persévérant... et créatif ! Il faut montrer que l'on est animé par ce que l'on fait et être capable de valoriser ses atouts. Les notes et le CV ne font pas tout ! Là encore, il y a une différence d'approche entre la France et les pays anglo-saxons dans lesquels l'expérience est plus valorisée. Je pense également qu'il faut savoir s'écouter, suivre son instinct qui n'est pas forcément de suivre la « voie royale ». Il faut savoir rester ouvert et multiplier les rencontres –c'est souvent grâce à des « mentors », des rencontres, que les opportunités arrivent-.

Dans mon parcours à l'étranger, il m'a fallu être persévérante et ne pas sous-estimer mes ressources. Concernant le niveau en anglais, je n'étais pas bilingue au début de mes stages. C'est la pratique sur place qui m'a permis de le devenir.

Comment se valorise votre diplôme de Pharmacien en France et à l'étranger ?

C'est en arrivant en France après pourtant 20 ans d'expérience que j'ai le plus valorisé ma formation ! Pour l'anecdote, j'ai rajouté "Docteur en pharmacie" sur ma carte de visite en France alors que je ne l'avais jamais mentionné de toutes mes années d'exercice. Si l'on veut faire une carrière à l'étranger, le métier de pharmacien est adéquat, avec ou sans master complémentaire mais il faut toutefois garder un fil conducteur dans les différents postes que l'on choisit.

Observez-vous des différences culturelles entre les pays ou entre les entreprises par lesquels vous êtes passée ?

Sur le plan international, mes expériences ont été très différentes. À Londres, j'avais un rôle à l'échelle de l'Europe. A New-York j'avais une vision plus globale et un rôle de coordination entre les pays. A Paris, je travaille pour la filiale française de l'entreprise. Cela me permet d'être en interaction directe avec mes clients et d'exercer une activité plus opérationnelle. L'inconvénient est que j'ai perdu cet aspect "multiculturel".

En termes de culture d'entreprise, Quintiles IMS est une société américaine. Je peux quand même dire que dans la filiale française l'ambiance est imprégnée de la "culture française", c'est-à-dire que les salariés sont très qualifiés, avec un esprit très structuré mais qu'ils semblent moins entreprenants et plus sensibles aux contraintes que les américains. Il y a d'autres exemples de la vie quotidienne, comme par exemple la pause déjeuner, alors qu'à Londres tout le monde prenait son sandwich à son bureau. Je remarque enfin qu'en France le rythme est différent : les personnes restent plus tard au travail le soir.

Quelle est la mission d'IMS Quintiles ?

IMS Health a fusionné en 2016 avec Quintiles (une CRO) pour former Quintiles IMS.

Cette entreprise dédiée au domaine de la santé est une société de service qui cible plusieurs acteurs de santé : laboratoires pharmaceutiques, autorités de santé, mutuelles, hôpitaux.

Quintiles IMS a les données en santé les plus riches : depuis les données de consommation, de prescription, jusqu'aux données de patients, très valorisées aujourd'hui. Nous collectons ces données à travers nos partenaires que sont les officines et les hôpitaux. Tout l'enjeu est ensuite de savoir les traiter et les rendre intelligibles afin de les utiliser pour répondre à des besoins en santé. Grâce à ces données, Quintiles IMS a développé une très forte activité de *consulting* et permet de faire des projets dans tous les secteurs du médicament : depuis le *marketing* jusqu'au *market access* en passant par des projets cliniques et des modèles médico-économiques.

Les données en vie réelle complètent les données issues des essais cliniques et sont très utilisées par les laboratoires pour pouvoir démontrer l'efficacité de leurs produits et renégocier leurs prix/remboursements. Ces données sont très utilisées par les laboratoires mais peuvent également nous être demandées par les autorités de santé ou par des agences tel que l'INCA.

Pouvez-vous nous parler de votre poste actuel au sein de cette entreprise ?

J'occupe le poste de directrice des activités hôpital et partenariats stratégiques au sein de la filiale France de Quintiles IMS. Mon équipe travaille exclusivement sur les activités liées à l'hôpital. Notre mission est de collecter des données Hospitalières et de développer de nouvelles offres pour tous

les acteurs de santé (laboratoires, hôpitaux). Ces développements peuvent se faire à l'aide de partenariats stratégiques. Il s'agit donc de pouvoir également identifier des cibles potentielles.

Il s'agit de rendre la donnée « intelligente » et de développer des bases de données, des algorithmes qui permettent de répondre aux questions clés des laboratoires pharmaceutiques et hôpitaux. Aujourd'hui le besoin de suivi de performance et d'indicateurs est prédominant chez tous les acteurs de santé. Le champ d'action est donc très vaste puisqu'il s'agit de développer des choses nouvelles avec tous les acteurs hospitaliers. C'est passionnant !

Dans le recrutement, quels sont vos critères de sélection ?

Dans ma fonction actuelle, je dirige une petite équipe et je suis donc amenée à recruter.

Je cherche des personnes proactives, motivées et désireuses d'apprendre. Au-delà des connaissances, c'est la capacité de se poser les bonnes questions et la curiosité qui permettent souvent de faire avancer les choses. La persévérance, l'enthousiasme et la proactivité sont des qualités clés selon moi.

J'en profite pour mentionner que je suis amenée à prendre régulièrement des stagiaires. J'ai déjà eu la chance d'avoir deux stagiaires en pharmacie grâce à l'ALEE, alors si vous êtes intéressés contactez-moi !



*Interview réalisée par
Jonathan LEVY*



INTRODUCTION



Paul Paubel

Pharmacien, Professeur associé, Faculté de Pharmacie de Paris, Université Paris Descartes.

Institut Droit et Santé, Inserm UMR S 1145.

Pharmacien, praticien hospitalier, chef de service, Evaluations pharmaceutiques et bon usage, Agence générale des équipements et produits de santé (AGEPS), Assistance publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP).

Depuis quelques années, la cherté des nouvelles thérapeutiques médicamenteuses (par exemple, les nouveaux traitements antiviraux de l'hépatite C ou les anti-PD1), l'évolution croissante des dépenses consacrées aux médicaments et les contraintes budgétaires auxquelles sont soumis les systèmes de protection sociale de tous les pays, prennent une place de plus en plus importante dans le débat public sur l'accès au marché des médicaments et le financement de l'innovation thérapeutique. Ce débat pose également la question de la soutenabilité financière de ces dépenses à terme pour les systèmes de santé, mais il ne doit pas être restreint au financement de l'innovation médicamenteuse, puisque la problématique de l'accès au marché et de l'évaluation médico-économique concerne tous les produits de santé, que ce soient des médicaments ou des dispositifs médicaux, notamment les dispositifs médicaux implantables révolutionnant la prise en charge des patients dans certaines situations cliniques (par exemple, la neurostimulation dans le traitement de la maladie de Parkinson « résistante » aux traitements pharmacologiques ou les implants cochléaires dans le traitement de certaines surdités profondes).

L'évaluation médico-économique s'impose donc comme un outil indispensable pour éclairer les décideurs dans leur prise de décision. Travailler dans l'évaluation économique des produits de santé nécessite des connaissances et des compétences dans de nombreux domaines : économie de la santé, droit pharmaceutique, épidémiologie, statistiques, mathématiques, gestion, marketing, etc.

La faculté de pharmacie de Paris a renforcé depuis quelques années son expertise dans ce domaine et offre aux étudiants en pharmacie des cours en formation initiale, dans les parcours industrie et internat (DES de pharmacie hospitalière). Une spécialisation « médico-économie » est ouverte pour quelques étudiants chaque année dans le parcours industrie. Ces formations ont pour objectifs de donner aux étudiants en pharmacie les bases sur l'évaluation médico-économique et les différents types d'études qui peuvent être utilisées, ainsi que sur l'accès au marché des produits de santé.

Des formations sont également organisées dans le cadre de la formation continue (par exemple, le DU Pharmaco-économie des médicaments et des

dispositifs médicaux). Elles sont assurées principalement par des pharmaciens spécialistes de ces thématiques : Albane Degrassat-Théas, MCU-PH, François Bocquet, AHU, Patrick Tilleul, professeur associé, chef de service de la pharmacie du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière et moi-même.

L'évaluation médico-économique et l'accès au marché offrent actuellement pour les jeunes pharmaciens de nombreux débouchés dans les industries des médicaments et des dispositifs médicaux, dans les institutions de santé nationales et internationales, dans les sociétés de conseil, et également demain dans la e-santé pour les objets de santé connectés ou dans les start-up développant de nouvelles thérapeutiques ou des médicaments de thérapie innovante (thérapie cellulaire, thérapie génique).

Je remercie très sincèrement l'initiative de l'ALEE, et notamment Jonathan Levy, pour ce dossier spécial consacré aux études médico-économiques et à l'accès au marché, et souhaite souligner la qualité des intervenants.

Tous les aspects sont traités avec des interviews des professionnels du domaine que je salue très amicalement pour leur implication dans la formation des jeunes pharmaciens. Ce sont les responsables des formations académiques « incontournables » en économie de la santé appliquée aux produits de santé :

Pierre Lévy, maître de conférences en économie, responsable du Master « Evaluation médico-économique et accès au marché » à l'université Paris Dauphine (page 38).

Isabelle Borget, MCU-PH, responsable du Master 2 « Market access et évaluation médico-économique » à la Faculté de pharmacie de Chatenay-Malabry (page 39).

Et le Professeur Gérard de Pouvourville, responsable de la chaire santé à l'ESSEC (page 41).

Ce dossier est enrichi par les contributions de pharmaciens spécialisés ou en cours de spécialisation dans ce domaine, et exerçant au sein des industries de santé, d'institutions publiques ou de cabinets de conseil :

- ⊗ Sandrine Belkhous, étudiante en pharmacie actuellement à la chaire santé de l'ESSEC (page 43).
- ⊗ Thibaut Zaccherini, pharmacien, secrétariat du Comité économique des produits de santé (CEPS) (page 45).
- ⊗ Bertrand Dehesdin, pharmacien, Laboratoires Roche (page 47).
- ⊗ Vincent Leprou, pharmacien, consultant chez HEVA (page 48).

Je suis convaincu que ce dossier permettra aux jeunes étudiants en pharmacie de notre faculté de comprendre les principes et les objectifs de la médico-économie, et d'être sensibilisés aux opportunités de carrière qui s'ouvrent à eux.

Merci à l'ALEE pour ce travail remarquable.



Le parcours EMAM de l'Université Paris Dauphine



Pierre LEVY

Directeur du parcours « Évaluation médico-économique et accès au marché (EMAM) » du Master « économie et gestion de la santé » de l'université Paris-Dauphine

Parcours

Diplômé d'une maîtrise d'économétrie à l'Université Paris Dauphine, puis d'une thèse de macroéconomie à la Sorbonne, Pierre Levy enseigne la macroéconomie puis l'économie de la santé à l'Université Paris Dauphine. En 2000, il rejoint Claude Le Pen à la tête du DESS de l'économie de la Santé, devenu le Master "Économie et gestion de la santé". Depuis deux ans, il dirige le parcours « Évaluation médico-économique et accès au marché (EMAM) » de ce Master.

LE PARCOURS EMAM

Quels sont les profils des étudiants qui accèdent à ce parcours ?

Il y a environ 90 % de jeunes pharmaciens (avec de plus en plus d'internes), possédant pour la plupart un Master 1 de santé publique ou un Master 2 en affaires réglementaires. Il y a aussi, en nombre minoritaire, des économistes issus de Dauphine ou de la Sorbonne. Ce parcours en un an offre une remise à niveau en économie, et permet aux étudiants de se constituer une double compétence en pharmacie et en économie.

Comment s'organise ce master ?

Alors nous accueillons une promotion de 35 étudiants : dont vingt apprentis du CFA du LEEM qui sont donc en apprentissage en entreprise ; dix autres en formation initiale (généralement des internes en pharmacie qui ne peuvent suivre l'apprentissage en entreprise) ; et cinq personnes en formation continue, qui ont déjà une expérience professionnelle mais qui veulent faire évoluer leur carrière.

Tous ces étudiants suivent ensuite les mêmes cours ensemble, en parallèle de leur activité en entreprise ou à l'hôpital (internat). L'année se termine ensuite par un voyage d'étude à l'Université de Leeds, où nous assistons à un module court de formation en anglais sur les derniers développements de l'évaluation économique au Royaume-Uni (sur le plan réglementaire et méthodologique). Les étudiants doivent ensuite préparer un mémoire qu'ils soutiennent entre le 15 septembre et le 15 octobre.

Quels sont les débouchés de ce master ?

Les débouchés sont soit dans l'industrie du médicament ou du dispositif médical, soit dans le conseil ou certains organismes publics. J'attire votre attention sur le fait que les dispositifs médicaux sont désormais soumis aux mêmes règles d'accès au marché que les médicaments. Il y a donc un besoin important de formation et de recrutement dans ce domaine. Il y a aussi un recrutement dans le conseil surtout, y compris à l'international, et dans des organismes publics comme le ministère de la Santé (à la direction de la Sécurité Sociale notamment) ou encore la HAS. Enfin, nous avons également des recrutements hospitaliers dans les CHU qui ont aussi besoin d'une évaluation économique interne des médicaments et des dispositifs médicaux. Actuellement, le recrutement dans ce domaine n'est pas encore saturé. Il y a donc bel et bien un besoin de former les étudiants au Market Access.

LE MARKET ACCESS

Comment évolue l'accès au marché des produits de santé ?

Depuis cinq ans, les réglementations des produits pharmaceutiques n'ont cessé de se durcir, et les entreprises ont donc besoin de ces compétences méthodologiques, institutionnelles et réglementaires dans le développement des produits. Désormais, il est donc nécessaire d'anticiper l'accès au marché en effectuant des études dès les premières étapes du développement clinique d'un produit. Le Market Access s'intéresse également à la période qui suit la mise sur le marché en effectuant des réévaluations périodiques. Ces études supplémentaires répondent à la demande accrue de preuves cliniques thérapeutiques mais également économiques en vie réelle.

Aujourd'hui, on distingue deux types de métiers complémentaires dans la mise sur le marché des médicaments :

- ⊗ D'une part, le Market Access opéré par les laboratoires qui consiste à la mise au point des dossiers de remboursement et de prix, au développement de l'argumentaire clinique pour le dossier de transparence et à la négociation avec les instances.
- ⊗ D'autre part, les spécialistes de HEOR (*Health Economics and Outcome Research*) produisent l'argumentaire économique. Ils s'appuient pour cela sur des modélisations économiques, en particulier les analyses coût-efficacité et d'impact budgétaire. Ils ont également la tâche d'adapter le modèle standard international défini par le laboratoire à un marché précis, le marché français par exemple.

Il est désormais nécessaire de montrer la valeur économique d'un médicament, en plus de sa valeur thérapeutique initiale. En France c'est d'ailleurs à l'industriel qu'il incombe d'apporter toutes ces preuves.

En quoi consiste l'évaluation économique des produits de santé (EE) ?

Les produits de santé sont utilisés dans le cadre de stratégies thérapeutiques qui doivent d'abord faire la démonstration de leur efficacité clinique (et de leur sécurité). Cette évaluation de la valeur clinique ne nous dit cependant pas tout de l'intérêt de ces traitements. On procède donc à une évaluation économique pour appréhender leur valeur économique. Cela consiste à comparer des stratégies alternatives à la fois sur leur efficacité, ce qui va faire apparaître un différentiel d'efficacité (par exemple

en survie), mais aussi sur leur coût respectif, avec un différentiel de coût. Une évaluation économique consiste à rapporter le différentiel de coût d'une innovation thérapeutique (par hypothèse souvent plus coûteuse) au différentiel d'efficacité qu'elle permet (éventuellement). Ces études coût-efficacité permettent donc de savoir si le coût supplémentaire d'un traitement se justifie au regard de sa plus grande efficacité. Ou pour dire les choses autrement, elle fournit au décideur une estimation du prix à payer pour une plus grande efficacité.

Cette approche permet de montrer les limites d'un raisonnement simpliste qui voudrait qu'on choisisse toujours le traitement le moins cher, sans prendre en compte son apport thérapeutique. Bien sûr, ces études sont complexes à mener car il faut la mesure pertinente de l'efficacité et trouver les meilleures sources de données possibles. Et comme on simule souvent l'effet des stratégies thérapeutiques à long terme, il faut aussi estimer l'impact de l'incertitude qui en découle sur les résultats de l'étude.

Pouvez-vous nous parler des analyses d'impact budgétaire (AIB) ?

Si avec les études coût-efficacité, l'évaluation économique nous renseigne sur l'efficacité des stratégies, elle ne nous dit rien sur l'effort financier à consentir si l'on veut généraliser le recours à une innovation thérapeutique. C'est le propos des analyses d'impact budgétaire de prévoir sur un horizon de 3 à 5 ans l'effet d'une éventuelle adoption d'un traitement sur le budget d'un acteur du système de santé (en général l'assurance maladie, ou un hôpital).

Il s'agit de prédire la variation du budget compte tenu du *switching* d'une partie des patients pré-traités vers la nouvelle stratégie, de l'éventuelle variation de la population traitée (du fait de l'indication et de l'épidémiologie), et de la modification du niveau et de la structure des ressources mobilisées.

Cette approche, qui nous renseigne sur l'abordabilité financière d'une stratégie (a-t-on les moyens de se la payer) diffère de l'évaluation économique en ce qu'elle considère l'ensemble de la population à traiter (et non un individu représentatif) et qu'elle ne prend en compte les effets sur la santé que si cela modifie le volume des ressources consommées (par exemple les journées d'hospitalisation).

L'AIB et l'EE sont-elles des approches substituables ou complémentaires ?

Compte tenu de ce qui précède, il est clair que les deux approches sont complémentaires. Pour le dire de façon imagée, l'évaluation économique nous renseigne sur le rapport qualité-prix des traitements (la qualité étant ici assimilée à l'efficacité) pour nous permettre d'identifier les meilleurs choix. Reste à savoir si on a les moyens de se les payer, c'est le rôle des analyses d'impact budgétaire.

Comment se déroule l'accès au marché des DM en comparaison avec celui des médicaments ?

Sauf à rentrer dans des détails techniques, on peut dire qu'il s'agit globalement de la même démarche. En revanche, en amont de ces évaluations, les DM n'ont besoin que d'obtenir un marquage CE pour pouvoir être commercialisés. Ils ne sont donc pas évalués par l'EMA pour obtenir une autorisation de mise sur le marché.

Une fois le marquage CE obtenu, ils peuvent être commercialisés en France. Mais pour être remboursés, ils doivent obtenir une évaluation favorable d'une commission spécialisée de la HAS, la CNEDiMTS, à l'image de la Commission de la Transparence pour les médicaments. Eventuellement, ils peuvent faire l'objet d'une évaluation économique, mais c'est moins fréquent.

Il existe néanmoins des spécificités des DM qui posent quelques problèmes méthodologiques. Il est difficile de faire des essais en double aveugle, l'efficacité des DM est souvent opérateur-dépendant, il existe souvent une courbe d'apprentissage, les DM évoluent plus rapidement que les médicaments, d'où un décalage entre le produit évalué et celui qui est sur le marché. Et avec l'innovation technologique, on peut imaginer que l'univers du DM n'a pas fini son développement.

*Interview réalisée par
Alban XHABIA et
Jonathan LEVY*



LE MASTER 2 MA&EME de l'Université Paris Saclay



Isabelle BORGET

Parcours

Pharmacienne diplômée de l'Université Paris-Sud, Isabelle Borget effectue ensuite un doctorat de Santé Publique, option économie de la santé, sous la direction de Gérard de Pourville, sur l'optimisation de la prise en charge des patients atteints d'un cancer de la thyroïde. Depuis 12 ans, elle est économiste de la santé au sein du Service d'Etudes et Recherche en Economie de la Santé de Gustave Roussy, où elle réalise des évaluations médico-économiques appliquées aux innovations en oncologie. Depuis 2015, elle a lancé et est responsable du Master 2 spécialisé "Market-Access et Evaluation Médico-Économique", un Master en apprentissage avec le CFA LEEM.

Quels sont les profils des étudiants qui intègrent cette formation ?

Même si le recrutement cible majoritairement des pharmaciens, la tendance est à une diversification des profils avec notamment la présence cette année d'un médecin oncologue et de deux personnes en reconversion professionnelle, l'une ayant une formation en finances et l'autre issue des études de marché. Cette diversification des profils permet d'enrichir la qualité des échanges et de réduire la compétition lors des candidatures en entreprise à la sortie du Master. La sélection à l'entrée se fait sur plusieurs critères. Le dossier académique et les stages effectués sont évidemment pris en compte.

La réalisation d'un stage en Market Access ou HEOR (*Health Economics and Outcomes Research*) est un critère majeur de sélection. Ensuite, au moment de postuler, il est important d'avoir réfléchi et construit un projet professionnel clair pour le futur (Industrie, conseil, institutions ; médicament ou dispositif médical), afin de savoir quel parcours l'étudiant devra suivre pour atteindre cet objectif. Sur le plan de la personnalité, je recherche des étudiants curieux, force de proposition, réactifs, qui aiment travailler en mode projet et qui sont capables de travailler en groupe. Ce sont les qualités nécessaires des futurs spécialistes du Market-Access et HEOR car ils devront être capables de collaborer avec des équipes du Médical, du Réglementaire, des Études de marché et du Marketing. Avec plus de 120 candidatures cette année, nous sélectionnons avec un jury de professionnels, une vingtaine d'étudiants.

Qu'est-ce qui caractérise votre Master ?

Les enseignements du Master MA&EME portent sur l'environnement économique des produits de santé, le financement et la régulation des dépenses de santé, les institutions, le market-access et les évaluations médico-économiques appliquées au médicament et aux dispositifs médicaux, la méthodologie des analyses cliniques, le market-access des produits spéciaux (vaccins, biosimilaires, e-santé, télémédecine...).

Pendant le Master, les étudiants sont en apprentissage (au rythme d'une semaine de cours pour trois semaines en entreprise) dans des laboratoires pharmaceutiques ou chez des

fabricants de dispositifs médicaux, dans des cabinets de conseil (spécialisés en médicaments ou DM, en market-access ou HEOR), mais aussi dans des institutions (HAS, DREES, DGOS) ou dans des hôpitaux. Durant l'année, tous les étudiants doivent rédiger une **Note d'Intérêt Thérapeutique** (NIT, dossier médico-technique inclus dans le dossier de transparence) et effectuer une **Evaluation Médico-Economique** (dossier d'efficacité). Dans la réalité des faits, les NITs sont évaluées par la Commission de Transparence et l'évaluation médico-économique par la Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP) respectivement, qui sont deux commissions de la HAS. Dans les deux cas, je choisis des dossiers réellement en cours d'évaluation à la HAS afin de placer les étudiants dans des conditions proches de la réalité. Les étudiants font aussi du Market-Access stratégique, où ils apprennent à positionner leur produit et à défendre leur stratégie, participent à un séminaire de négociation au cours duquel ils se familiarisent avec les postures et le langage de la négociation. Cela permet aux étudiants de s'entraîner sur des dossiers et des cas concrets pendant le master, et qu'ils soient opérationnels à la sortie. D'autre part, j'emmène chaque année toute la promotion au Congrès de l'ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, cette année pendant 5 jours à Glasgow) où sont présentés toutes les nouvelles tendances et innovations en termes de Market Access et d'Évaluations Médico-Economiques et les actualités économiques. Cela permet aux étudiants de s'immerger pleinement dans un environnement spécialisé et européen, de créer leur réseau. Durant le congrès, je demande aux étudiants de se concentrer sur un sujet précis, et de l'expliquer à leur retour sous la forme d'un poster, qu'ils présenteront au cours d'une soirée organisée au LEEM intitulée « **ISPOR Replay** », où l'on invite les professionnels en MA et HEOR et les étudiants de la Faculté intéressés. Cette année, les étudiants ont aussi pris l'initiative d'intégrer le réseau étudiant international de l'ISPOR (l'ISPOR Student Network). Ce dernier regroupe les masters mondiaux spécialisés en MA et HEOR. L'ISPOR est ainsi l'occasion de rencontrer les étudiants d'autres masters similaires à l'étranger. L'ouverture vers l'international encourage le développement et le partage des connaissances dans ces domaines.

A la fin de l'année, les étudiants du master MA&EME participent avec les étudiants du Master « Marketing pharmaceutique » à un **wargame**. Le wargame est un exercice au cours duquel sept laboratoires pharmaceutiques ou entreprises fictifs sont créés, chacun présentant une problématique en Market-Access ou Marketing spécifique. Pendant 3 jours, les étudiants vont prendre des postes-clés dans la direction de ces entreprises et avoir pour mission de sortir leur entreprise de la situation dans laquelle elle se trouve, sachant que le temps est accéléré (1 heure dans le wargame = 1 mois de leur entreprise). Ils sont pour cela challengés par des boards de spécialistes. Pendant l'année, les étudiants doivent également rédiger un mémoire sur une problématique en Market-Access ou HEOR.

Quel sont les débouchés du Master ?

Le Master prépare aux métiers de l'accès au marché que l'on divise en deux catégories. On a d'une part les métiers du Market Access qui correspondent à l'élaboration des dossiers de transparence (avec la NIT), ainsi qu'aux négociations de prix ou remboursement. D'autre part, on retrouve les métiers HEOR qui sont plus techniques et qui s'occupent d'effectuer les évaluations médico-économiques des avis d'efficacité. Certains laboratoires séparent ces deux entités de métiers alors que d'autres effectuent plutôt leur segmentation en fonction de l'aire thérapeutique. Ces métiers peuvent être effectués dans différents types de structures : dans les laboratoires pharmaceutiques ou chez les fabricants de DM, dans des cabinets de conseil, dans des institutions (HAS, CEPS, DGOS, DSS, DGS, CNAMTS, ARS...), ou dans des hôpitaux. L'avantage de ce Master 2 est d'être très spécialisé et professionnalisant, à la différence des écoles de commerce qui proposent un enseignement plus général. A la sortie, les étudiants sont prêts à répondre aux offres d'emploi, en France ou à l'étranger, en Market Access ou HEOR, dans l'industrie, dans le conseil ou dans les institutions (cf. interview de Thibaud Zaccherini).

Pouvez-vous nous parler plus précisément des avis d'efficacité ?

En complément des évaluations faites par la Commission de Transparence pour les médicaments (SMR, ASMR), et par la CNEDiMTS pour les dispositifs médicaux (ASA), la HAS a introduit en 2013 les avis d'efficacité. Ceux-ci concernent uniquement les produits de santé annoncés comme « **innovants** » (l'industriel revendiquant un bon ASMR ou ASA), ainsi que les médicaments onéreux, susceptibles

d'avoir un « **impactif significatif** » sur les dépenses de l'Assurance Maladie (avec un chiffre d'affaires prévisionnel supérieur ou égal à 20 millions d'euros après 2 ans de commercialisation).

Les avis d'efficacité s'appuient sur une **évaluation médico-économique** (dossier d'efficacité), c'est-à-dire une analyse comparative des stratégies thérapeutiques dans une pathologie donnée. Le grand avantage de l'évaluation médico-économique est d'aggréger dans un indicateur unique, trois données : la quantité de vie gagnée, la qualité de vie et les coûts. Cet indicateur, nommé Ratio Différentiel Coût-Résultat (RDCR) nous permet donc de comparer les produits de santé et de les hiérarchiser du point de vue de leur rapport coût/efficacité.

Le RDCR est égal à la différence de **coûts** rapportée à la différence d'**efficacité** entre deux produits. On mesure l'efficacité en QALYs : années de vie gagnées pondérées par la qualité de vie.

$$\text{RDCR} = \frac{\Delta \text{ Coût}}{\Delta \text{ Efficacité}}$$

Le dossier médico-économique, est évalué par la CEESP de la HAS. Cette commission émet ensuite l'avis d'efficacité. Aujourd'hui, la CEESP ne juge pas sur la valeur même du RDCR mais sur la méthodologie appliquée pour l'estimer. D'ailleurs elle peut émettre des réserves plus ou moins importantes sur la qualité méthodologique du dossier. L'avis d'efficacité est ensuite envoyé par la CEESP au CEPS. Celui-ci le prend en compte dans la fixation du prix. En France, les évaluations médico-économiques sont utilisées dans la fixation du prix. Elles n'interviennent pas dans le choix de mettre ou non un médicament sur le marché. Contrairement à nous, les anglo-saxons ont intégré plus fortement dans leur accès au marché l'évaluation médico-économique. Les anglais, par exemple, ont défini un seuil (en livres par QALY) au-dessus duquel la mise sur le marché d'un médicament est refusée au laboratoire.

Mot de la fin

Au-delà des connaissances théoriques, le market-access contient une grande composante liée à l'environnement économique et réglementaire des produits de santé. Tout change en permanence et il faut actualiser sa connaissance de l'environnement et se tenir au courant des nouvelles lois, de la LFSS, des avis rendus, des prix fixés tout le temps. Il est nécessaire d'être curieux en permanence pour être au fait de l'actualité riche et de l'évolution constante

dans l'accès au marché des produits de santé. C'est d'ailleurs pour cette raison que, dans le cadre du Master, tous les étudiants sont abonnés à l'APM (Agence de Presse Médicale) et nous analysons tous les mois les rapports des institutions (HAS, CEPS, Véran, Polton...). Ce domaine passionnant, en plus d'être en constante évolution, offre également une diversité de métiers intéressants, dont le *market-access*, les négociations de prix et remboursement, les évaluations médico-économiques (HEOR), etc.

Pour en savoir plus sur le Master MA&EME :

<http://www.slidshare.net/IsabelleBorget/master-ma-eme2017>

Suivez-nous : <http://www.maeme.fr/>

LinkedIn : <https://www.linkedin.com/groups/8388854>

Facebook : <https://www.facebook.com/mastermaeme>



Interview réalisée par
Jonathan LEVY

L'ESSEC et le financement de l'innovation



Gerard DE POUVOURVILLE

Directeur de l'Institut d'Economie et de Management de la Santé de l'ESSEC

Parcours

Diplômé de Polytechnique, le Pr Gérard de Pouvourville s'est ensuite spécialisé dans l'économie et la gestion, plus particulièrement sur le sujet de la stratégie et de l'organisation des établissements hospitaliers. En tant que Directeur des Etudes Economiques à l'Institut Gustave Roussy, il a occupé un rôle dans le management hospitalier réalisé des études d'évaluation économique pour les innovations en cancérologie.

Actuellement, il dirige la Chaire Santé de l'ESSEC. Dans ce contexte, il poursuit des travaux en économie de la santé sur des thèmes plus larges tels que la mesure de la qualité de vie, le financement des établissements hospitaliers, ou encore les modèles d'organisation des soins primaires. Il a consacré ces dernières années un investissement plus important dans l'évaluation économique des produits de santé et dans la politique des médicaments en France et à l'International. "Market-Access et Evaluation Médico-Économique", un Master en apprentissage avec le CFA LEEM.

L'ESSEC

L'ESSEC, une école ouverte aux pharmaciens

Deux voies permettent d'intégrer notre école. La première est celle des **Mastères Spécialisés (MS)**. Ce sont des formations professionnalisantes composées de six mois de cours et six mois de stage. Historiquement, le MS "Marketing, Management et Digital" est celui qui a accueilli le plus d'étudiants en Pharmacie. Le MS Management de Projets Technologiques et le MS "Management International Agro-alimentaire" accueillent également des Pharmaciens.

La deuxième voie est celle des **Admissions sur Titre (AST)**. Elle correspond au Programme Grande Ecole qui comprend notamment 9 mois à l'étranger et 18 mois en entreprise. Avec une grande diversité de cours en Finance, en Gestion ou encore en Stratégie, ce programme plus généraliste permet aux étudiants d'acquérir une compétence managériale plus importante qu'avec un MS.

Deux Chaires spécialisées dans le domaine de la santé

Au cours de leur scolarité à l'ESSEC, les étudiants ont la possibilité de suivre ou non les cours des Chaires.

La **Chaire Santé** que je dirige est plutôt généraliste. Elle a pour vocation de préparer les étudiants à des futures carrières dans l'Industrie Pharmaceutique, notamment dans le Marketing ou le Market Access. La qualité et l'implication du réseau des anciens élèves constitue un des principaux facteurs d'attractivité de la Chaire. Un autre atout majeur est l'insertion professionnelle à sa sortie. En effet, une étude de 2015 a montré que, dans 75 % des cas, les étudiants issus de cette Chaire obtiennent un CDI en moins d'un an.

La **Chaire Innovation thérapeutique**, dirigée par le Professeur Karine Lamiraud, se déroule entièrement en anglais et s'adresse plutôt à des étudiants internationaux. L'enseignement s'intéresse aux politiques de R&D et développement de l'Innovation Thérapeutique. Il comprend également des cours sur les problèmes éthiques soulevés par l'innovation et sur la responsabilité sociétale du médicament. Cette Chaire fonctionne plutôt par études de cas et travaux en équipe autour de projets.

Le Market Access

L'accès au marché, ou le *Market Access*, qui intervient après l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), consiste en la conquête du marché des médicaments remboursés. Pour ce faire, les laboratoires doivent démontrer la valeur d'un produit et remporter l'adhésion des payeurs de chaque pays ; le ministère de la Santé et l'Assurance Maladie en France, les Assurances Santé aux Etats-Unis. Une étape essentielle dans l'accès au remboursement est donc l'élaboration des dossiers de transparence et de prix.

Ces dernières années, les critères demandés par les payeurs pour évaluer la valeur d'une innovation se sont considérablement durcis. Ce durcissement se ressent d'une part sur les négociations de prix et de remboursement et d'autre part sur les évaluations cliniques. En effet, les exigences sur la valorisation scientifique des médicaments se sont renforcées. Les payeurs cherchent à déterminer la vraie valeur du produit, son rapport bénéfice-risque et les sous-groupes de patients pour lesquels les bénéfices seront maximums. Le *Market Access* doit aussi prendre en compte le contexte dans la mesure où les produits ont pour vocation de s'insérer dans des stratégies thérapeutiques existantes et différentes selon les pays.

Cette situation oblige les laboratoires à réfléchir pendant le développement clinique, avec notamment des études parallèles dès la Phase II qui permettent de collecter des données, notamment sur les pratiques de prise en charge de la pathologie, afin d'anticiper les négociations de remboursement. Le *Market Access* a donc un rôle stratégique. Il a également une fonction transversale au sein des laboratoires. Il implique la compréhension fine des essais cliniques et des analyses économiques. Les médecins et les pharmaciens sont à même d'exercer ces fonctions car ils sont capables de se poser les bonnes questions sur le plan scientifique, d'entretenir des relations solides avec les experts, ou encore de rédiger une Note d'Intérêt Thérapeutique.

Financement de l'Innovation en Santé

Le système français peut-il soutenir les innovations thérapeutiques coûteuses telles que le Glivec (Leucémie Myéloïde Chronique) ou le Sovaldi (Hépatite C) ?

Il existe des soupapes qui permettent de faire des économies. Je pense notamment aux génériques et aux biosimilaires qui permettent de réduire significativement les coûts de traitement. Plusieurs thérapies, orales ou de biotechnologie, vont prochainement perdre leur brevet. De plus, il existe aujourd'hui des génériques pour le Glivec (Imatinib) et un biosimilaire pour le Rémicade (Infliximab). En moyenne le coût d'un médicament diminue d'environ 60 % avec un générique et de 30 % avec un biosimilaire.

D'autre part, dans ce contexte de durcissement des négociations, les études coût/efficacité sont appelées à jouer un rôle grandissant. En effet, elles rendent visible le prix à payer pour un bénéfice donné en années de vie en bonne santé (ou en QALY, Quality Adjusted Life Years), et introduisent de ce fait un parangonage des prix.

Que pensez-vous de l'idée de faire varier le prix d'un médicament en fonction de l'indication ?

C'est une pratique qui existe déjà pour des produits dont l'ASMR varie en fonction de l'indication. En général, dans ce cas, le prix facial est le même pour toutes les indications mais les laboratoires reversent des remises à l'Assurance Maladie selon le prix moyen pondéré et la répartition par indication des ventes effectuées. En revanche, il me paraît encore trop compliqué au niveau de la faisabilité technique d'attribuer un prix facial différent selon l'indication. De plus, cette idée mise en pratique exposerait à un risque d'augmentation du commerce parallèle, avec l'achat de médicaments pour les indications les moins coûteuses dans certains pays, et la revente pour des indications plus coûteuses dans d'autres. Néanmoins, certains laboratoires tels que Roche proposent de tester ces modèles de remboursements personnalisés (PRM ; voir page 44).

Il y a quelques années, s'est présenté le cas de l'alemtuzumab. Préalablement utilisé en hématologie sous le nom de Campath®, ce produit a fait l'objet d'essais cliniques pour une autre indication : la Sclérose en Plaques. Finalement, Genzyme l'a commercialisé pour cette nouvelle indication,

sous le nom de Lemtrada®, avec un prix plus élevé en comparaison avec les autres médicaments de la SEP. Il existait pour le laboratoire un risque que les acheteurs hospitaliers utilisent le produit d'héματο-oncologie pour traiter les patients atteints de Sclérose en Plaques. Pour éviter ce risque, le laboratoire a retiré le Campath® du marché, préférant le distribuer de façon discrétionnaire à la demande. Ce cas démontre que le fait de payer un produit en fonction de sa valeur est un idéal qui ne se retrouve pas forcément dans la pratique.

Aujourd'hui on rencontre le même type de problème avec les produits de la liste en sus. Il faut savoir qu'un produit en ASMR 4 (qualifié "mineur") ne peut pas être placé sur la liste en sus. Si l'on fait varier l'ASMR en fonction de l'indication, on verra apparaître des cas où le produit sera en ASMR3 et donc sur liste en sus pour une indication, mais en ASMR4 et donc en GHS (Groupes Homogènes de Santé dans la Tarification à l'activité) pour une autre indication. Dans cette situation, les acheteurs hospitaliers seront tentés de surestimer leur demande et de négocier des prix plus faibles pour les produits en GHS. De la même manière, ils sous-estimeront leur demande et négocieront les prix à la hausse pour les produits en liste en sus.

Pour conclure, l'infrastructure informationnelle et les moyens techniques actuels du système français ne permettent pas, selon moi, de mettre en pratique cette idée.

C'est également pour ces raisons qu'en France, le CEPS est très prudent quant à la mise en place d'accords de prix "innovants", du type paiement à la performance.

Le Mot de la fin

Malgré l'existence des soupapes citées précédemment, nous sommes confrontés à des problématiques concrètes et durables dans le financement des innovations.

L'une d'entre elles, est celle du financement des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU), un dispositif permettant l'accès aux traitements avant obtention de l'AMM. A l'heure actuelle, les produits en ATU sont remboursés sur une enveloppe spécifique. Mais lorsque l'AMM publiée est plus restrictive que les indications acceptées par l'ATU, certains patients qui avaient été initiés au traitement hors indication ne sont en théorie plus éligibles au remboursement.

En oncologie et en onco-hématologie, les praticiens sont toujours désireux de tester de nouvelles indications et ces développements hors AMM sont

difficiles à financer. Dans le futur, on s'attend à la mise sur le marché d'une multitude de produits innovants, seuls ou en combinaison, avec des développements cliniques plus courts, et on a du mal à en prévoir l'impact financier. La Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) 2017 a bien prévu un fond de financement de l'innovation de 875 M €, abondé par les remises des laboratoires, mais il faut attendre sa mise à l'épreuve.



*Interview réalisée par
Jonathan LEVY*

Le Prix ESSEC SANTÉ et le financement de l'innovation



Sandrine BELKHOUS

Parcours

Sandrine Belkhous est entrée en Pharmacie à la Faculté de Paris en 2011. Elle a effectué un Master 1 de Santé Publique, s'est orientée en filière Industrie et Recherche puis est entrée dans la Spécialité Market-Access/ Médico-économie dirigée par le Pr Pascal Paubel. En parallèle de ses études, elle a notamment été Vice-Présidente en charge de la communication de l'association Pharma Paris V (PPV). Intégrée à l'ESSEC après sa 5^{ème} année de Pharmacie, elle a passé 6 mois sur le campus de l'ESSEC à Singapour. Dans le cadre de la Chaire Santé de l'ESSEC dirigée par le Pr Gérard de Pouvourville, elle s'est distinguée avec la 2^{ème} place du Prix ESSEC Santé.

Le Programme Grande Ecole de l'ESSEC

Ce programme, à la différence d'un Master Spécialisé, apporte une grande polyvalence aux étudiants. Sans acquérir de domaine d'expertise, nous acquérons une compétence générale en *management* et la faculté de nous adapter dans nos futurs environnements professionnels. A l'ESSEC, je m'ouvre à des sujets plus larges que la santé et l'industrie pharmaceutique. Je peux confronter ma connaissance du domaine pharmaceutique avec d'autres secteurs, notamment lors de cours en négociation, en stratégie d'entreprise ou encore en éthique. L'ESSEC donne accès à un environnement stimulant qui permet de s'épanouir sur le plan professionnel mais également sur le plan personnel. Le fait de choisir nos cours "à la carte" nous permet de constituer un parcours optimal pour atteindre nos aspirations le plus rapidement et le plus efficacement possible. La multiplicité des cours, des intervenants et des événements nous permet d'être en permanence stimulés et nous donne l'occasion de nous impliquer sur des sujets diversifiés.

Une chaire dédiée à l'industrie pharmaceutique et aux systèmes de santé

Dirigée par le Pr Gérard de Pouvourville, la Chaire Santé offre un enseignement de grande qualité sur les systèmes de santé et sur le marketing des produits de santé. Elle se distingue par la diversité des étudiants (médecins, pharmaciens, ingénieurs, biologistes) mais aussi des intervenants dont les secteurs professionnels sont très variés. En effet, ils sont issus de l'industrie pharmaceutique, de cabinets de conseil, d'instances réglementaires (EMA, CEPS) ou encore d'associations de patients. Plusieurs d'entre eux font d'ailleurs partie de notre réseau d'anciens étudiants. Cette Chaire s'inscrit parfaitement dans le choix de l'école de s'orienter vers l'international. En effet, nous étudions les systèmes de santé de nombreux pays, nous recevons de nombreuses offres de stages ou VIE à l'international, nous partageons des enseignements avec des Universités étrangères comme UCLA aux Etats-Unis ou Fudan en Chine. A la différence des études de Pharmacie, il n'y a pas d'examen écrit traditionnel ; l'objectif ici étant de mettre en application le contenu théorique des cours. Le programme est très professionnalisant car il se compose de travaux de groupes, de présentations

et de cas pratiques. D'ailleurs, la Chaire organise le prix ESSEC Santé auquel j'ai participé.

Le Prix ESSEC Santé

Le prix « Smart Pharma - ESSEC Santé – ALK » consiste en une sélection de trois étudiants de la Chaire, qui devront présenter à l'oral devant un jury professionnel composé de plusieurs directeurs de laboratoires et une centaine de personnes, un sujet déterminé sur une thématique importante du monde pharmaceutique. J'ai présenté le sujet "Comment peut-on financer l'innovation" et j'ai obtenu le deuxième prix du Jury. Cette année, le jury était composé de 7 industriels, dont le Président de Pfizer France ou Jean-François Brochard, Président – Directeur Général GSK France, pour n'en citer que quelques-uns.

Le financement de l'innovation, un défi sociétal majeur

La question du financement de l'innovation se pose car l'innovation est souvent concomitante d'une augmentation des dépenses pharmaceutiques. Cette hausse peut s'expliquer par diverses raisons telles que l'augmentation du nombre de **molécules onéreuses** sur le marché ou encore l'augmentation des **durées de traitement**. Cette dernière s'explique par le changement de paradigme que constitue la « chronicisation de la maladie ». En effet, l'arrivée de nouveaux traitements peut transformer des maladies mortelles en maladies chroniques, amenant à une augmentation de la survie des patients. Celle-ci risquant, in fine, de représenter des coûts d'organisation et de traitement supplémentaires à la charge du payeur. La question du financement de l'innovation, dont l'opinion publique s'est saisie, représente donc un défi pour les décideurs politiques en termes de gestion des dépenses pharmaceutiques. C'est également un enjeu majeur pour les industriels ainsi que pour les associations de patients. Dans ce contexte, il est légitime d'envisager de nouvelles solutions et de remettre en cause le modèle actuel de financement et de remboursement des médicaments. Dans cette réflexion sur le financement de l'innovation, il faut garder à l'esprit que la mise en place de mesures de contrôle budgétaire trop drastiques risquerait d'entraîner une baisse de l'attractivité du pays vis-à-vis des industriels, causant des retards ou même des annulations de mises sur le marché des médicaments.

Une perte d'attractivité de la France liée à ses processus réglementaires et administratifs pourrait, à terme, entraîner des inégalités d'accès aux traitements pour les patients.

Face à cet enjeu, des solutions émergent

L'arrivée sur le marché du Sovaldi®, un médicament contre l'hépatite C, a eu un fort impact sur les budgets publics. Pour des raisons financières, le remboursement de ce médicament innovant n'a d'abord été ouvert qu'aux patients en stade avancé (fibrose). Dû à un environnement budgétaire contraint, il existe donc un risque de sélection des malades et d'inégalité d'accès aux soins qui va à l'encontre du principe français d'égalité pour tous. Devant cette situation, l'Etat a créé en 2015 le **taux W**. Dans ce contexte, on a également observé l'émergence des **analyses d'impact budgétaire**. Un autre point d'amélioration concerne le modèle français de l'accès au marché des médicaments. Premièrement, les avis d'efficacité remis par la CEESP à partir des études fournies par les laboratoires n'ont actuellement qu'une valeur consultative. Il serait intéressant d'encadrer ces avis plus précisément et d'inscrire réellement leurs analyses dans le processus d'évaluation des médicaments. Deuxièmement, on peut s'interroger sur le SMR (intérêt thérapeutique d'un médicament) et l'ASMR (rôle comparateur). On observe en effet que la frontière entre ces deux indicateurs n'est pas parfaitement définie. Il serait probablement intéressant de les faire évoluer. Enfin, il existe également des modèles de prix plus fins : les **contrats de Partage des risques**. En s'appuyant sur un recueil de données en vie réelle (donc post-AMM) défini par un accord entre le régulateur et l'industriel, ils constituent un bon outil de régulation des prix. L'objectif étant de permettre la **révision du prix** si l'efficacité du traitement observée est inférieure à l'efficacité initialement envisagée. Une telle évaluation est coûteuse à mettre en place et repose sur la capacité du régulateur à réviser les contrats sur la base des résultats obtenus. Finalement, le contrat de performance permet de ne pas entraver l'accès au traitement, ce qui serait une perte d'accès pour les patients, et d'affiner la connaissance de son efficacité en vie réelle.

L'initiative des laboratoires de s'appuyer sur l'utilisation des données en vie réelle

Celgene a récemment proposé aux autorités une nouvelle façon de financer l'innovation. En s'appuyant sur la mise en place d'un registre et sur l'observation de données en vie réelle (contrairement aux essais cliniques), le laboratoire

s'engagerait à **rembourser l'Assurance Maladie** en cas d'échec du traitement. Le nombre de patients du registre qui n'aurait pas répondu au traitement déterminerait le montant à rembourser par Celgene. Avec cette méthode, on pourrait corréler le prix avec la valeur thérapeutique réelle des médicaments. Pour l'État, c'est également un moyen d'avoir un accès plus précoce aux médicaments (en évitant des négociations trop longues), d'abaisser le coût moyen des médicaments et de minimiser les risques sur le plan financier pour l'Assurance Maladie.

De son côté, Roche s'est engagé à suivre en vie réelle les femmes traitées avec l'Herceptin (cancer du sein). A terme, le laboratoire espère pouvoir lier le prix de ses médicaments avec les données observées. Dans cette logique, Corinne Le Goff, présidente de la filiale française de Roche estime que « le principe du prix au milligramme ne fonctionne plus ». Elle envisage des Modèles de Remboursements Personnalisés

(PRM). Sur le site de Roche on peut ainsi lire que « Le bénéfice du médicament varie d'un groupe de patients à l'autre. Le prix du médicament pourrait donc varier d'un groupe de patients à l'autre, selon les indications, les profils de patients, les stades de la maladie, les associations de traitements ou les bénéficiaires patients observés ».

L'utilisation des données en vie réelle semble donc être une des clés pour améliorer l'utilisation et l'accès au marché des produits innovants.

Pour conclure, quelle est votre ambition professionnelle ?

Il est difficile de répondre à cette question de manière brève. Ce que je veux, c'est un travail dans lequel je m'épanouis avec cette impression de réellement participer aux avancées thérapeutiques et à leur accès pour tous.



*Interview réalisée par
Jonathan LEVY*

LE CEPS et la fixation du prix des produits de santé



Thibaut ZACCHERINI

Pharmacien, membre du secrétariat général du CEPS

Parcours

Diplômé de la Faculté de Pharmacie de Paris Sud, Thibaut Zaccherini a suivi la filière industrie puis le Master 2 Market Access et Evaluation Médico-Economique de Châtenay-Malabry.

Dans le domaine de l'accès au marché, il effectue un premier stage au sein de la HAS, puis un second chez Roche. Il est aujourd'hui membre du secrétariat général du CEPS, dans la gestion des dispositifs médicaux.

Pouvez-vous nous parler des commissions de la HAS ?

Concernant l'évaluation des produits de santé, la HAS est composée de trois commissions d'experts (CT, CNEDIMTS, CEESP) qui émettent deux types d'avis. La CT et la CNEDIMTS, s'appuient sur les données cliniques pour émettre un avis médical. Ces avis comprennent l'indication retenue pour le remboursement, la population cible, le SMR (ou SA) ainsi que l'ASMR pour les médicaments et l'ASA pour les dispositifs médicaux. La CEESP s'appuie sur des données économiques et cliniques pour émettre l'avis médico-économique, ou avis d'efficacité, tant pour les médicaments que pour les DM. Ces avis sont ensuite utilisés pour le remboursement et par le CEPS pour fixer les prix.

Il faut savoir qu'à chacune des commissions de la HAS est affilié un service. Leur rôle étant d'effectuer

l'analyse critique des dossiers déposés par les laboratoires puis de proposer un projet d'avis lors des commissions qui se tiennent toutes les deux semaines (ou tous les mois pour la CEESP). En séance, les membres des commissions votent les avis définitifs.

Dans quelle commission avez-vous effectué votre stage ?

J'ai effectué mon stage de cinquième année (filière industrie) à la SEESP qui est le service de la CEESP. J'y assistais des chefs de projet dont le rôle est d'analyser les dossiers médico-économiques fournis par les laboratoires, avant de proposer des projets d'avis à la CEESP. Le CEESP se prononce sur l'efficacité du nouveau produit de santé par comparaison avec le ou les produits de référence déjà disponibles dans la même indication. L'enjeu est de guider les choix de financement par la collectivité et d'aider à définir le « juste prix » des traitements innovants. Quel sera son surcoût pour la collectivité, au regard de ses bénéfices pour la santé ? Aujourd'hui, la commission a une composition multidisciplinaire (professionnels de santé, économistes, épidémiologistes, sociologues, géographe, ingénieur, ...) alors que le service est essentiellement composé d'économistes, de professionnels de santé (pharmaciens notamment) et statisticiens.

Au terme de son analyse, la Ceesp peut assortir son avis de réserves méthodologiques (majeures, importantes ou mineures), qui reflètent le degré d'incertitude du ratio coût/résultat (RDCR). En cas de réserve majeure, le modèle fourni est considéré comme non recevable et le RDCR (cf. article d'Isabelle Borget page 40) n'est donc pas exploitable. Une réserve majeure peut avoir des conséquences sur la fixation du prix par le CEPS et l'enjeu majeur des laboratoires est donc d'avoir une bonne méthodologie afin d'éviter ce type de réserve.

Pour résumer, l'avis d'efficacité s'appuie principalement sur la recevabilité et donc la qualité méthodologique du dossier médico-économique.

Avez-vous eu l'occasion d'exercer des fonctions de Market Access dans un laboratoire ?

Oui ! J'ai effectué un stage d'un an chez Roche, en alternance, dans le cadre du Master 2 Market Access et Evaluation Médico-Economique de Châtenay-Malabry. J'étais dans l'équipe qui s'occupait notamment de l'élaboration des dossiers médico-économiques (envoyés à la CEESP pour l'obtention des avis d'efficacité) c'est-à-dire qui concevait les modèles d'efficacité et qui rédigeait les dossiers.

Pour faire simple, un modèle doit capter les différences d'un produit avec un comparateur en termes d'années de vie, de qualité de vie et de coût. Ces différences s'observent sur un horizon temporel, qui peut être toute la vie du patient.

Par exemple, dans le cas d'une chirurgie versus un traitement oral, le but du modèle est de montrer les différences de coûts, de survie et de qualité de vie entre ces deux stratégies. Les différences attendues peuvent être moins d'effets indésirables, d'hospitalisations, mais un coût du traitement plus important.

Pour les modélisations, on utilise beaucoup Excel et les statistiques. Par exemple, un essai clinique va nous donner des données à court terme (à 2 ans) mais l'enjeu va être d'extrapoler ces résultats à long terme. Il faudra donc utiliser ces outils pour envisager l'efficacité à long terme du produit étudié.

Le modèle n'est qu'un outil car l'aboutissement des modélisations est la détermination d'un résultat (un RDCR) qui est un indicateur qui nous permet de déterminer quel sera son surcoût pour la collectivité, au regard de ses bénéfices pour la santé.

Vous travaillez désormais au CEPS, pouvez-vous nous expliquer son fonctionnement ?

Le CEPS, organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie, est principalement chargé par la loi de fixer les prix des médicaments et les tarifs des dispositifs médicaux à usage individuel pris en charge par l'assurance maladie obligatoire.

Les décisions du CEPS sont prises de manière collégiale, en conformité avec les orientations qu'il reçoit publiquement des ministres. Les prix ou les tarifs sont fixés de préférence par la voie de conventions conclues avec les entreprises commercialisant les produits, à l'issue d'une négociation entre le laboratoire (ou fabricant de DM) et le CEPS.

Le CEPS contribue, par ses propositions, à la définition de la politique économique des produits de santé. Le CEPS est composé de 2 sections, la section du médicament et la section des dispositifs médicaux.

Quels sont les critères de fixation des prix ?

Le prix est fixé par le Comité économique des produits de santé sur la base notamment de :

- ⊗ L'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) pour les médicaments ou ASA (Amélioration du Service Attendu) pour les dispositifs médicaux.
- ⊗ Du prix des médicaments (dispositifs médicaux) à même visée thérapeutique.
- ⊗ Des volumes de vente envisagés.
- ⊗ De la population cible.
- ⊗ Des prix pratiqués à l'étranger (4 pays de référence : Allemagne, Espagne, Italie, Royaume-Uni).
- ⊗ Et de l'évaluation médico-économique (le cas échéant).

En plus de ces critères légaux, l'action du CEPS est orientée par :

- ⊗ Les lettres d'orientations, envoyées par les ministres ayant autorité sur le comité au président du CEPS, donnent les orientations générales de la politique du CEPS. La dernière lettre d'orientation date d'août 2016,
- ⊗ Un accord-cadre, signé pour une durée de trois ans, constitue le cadre de référence de la régulation conventionnelle du médicament. Concernant les médicaments, il est signé entre le CEPS et le LEEM (Les Entreprises du Médicament).

Pouvez-vous nous donner des détails supplémentaires sur le contenu des négociations ?

Les décisions sont prises au cours de réunions (ou Comité) dont le rythme est d'une réunion par semaine pour la section « médicaments » et deux réunions par mois pour la section « dispositifs médicaux ».

Sur la base des critères de fixation des prix cités ci-dessus, le comité débat et vote pour proposer, aux entreprises, une convention contenant un prix, et éventuellement des clauses associées à ce prix.

L'entreprise peut décider :

- ⊗ De signer la convention, et dans ce cas, l'arrêté d'inscription et l'avis tarifaire seront publiés au Journal officiel.
- ⊗ De refuser de signer la convention. Les échanges continuent, des contre-propositions peuvent être effectuées par les industriels. Il existe la possibilité pour les industriels de demander à être reçus en « audition » c'est-à-dire de venir échanger avec les membres lors d'une séance du comité.

Au-delà du prix publié au Journal officiel, des clauses confidentielles peuvent être signées entre le CEPS et l'industriel dont, par exemple, des clauses prix-volume (à partir d'un certain nombre d'unités vendues, le laboratoire doit remiser à l'assurance maladie un pourcentage du prix). Ainsi, le prix publié au Journal Officiel n'est pas obligatoirement identique au prix « net » (prenant en compte les remises dues).

Il faut aussi concevoir le fait que nous sommes dans un cadre international et que de nombreux pays s'appuient sur le prix français pour négocier leur prix national. Le prix français est donc un enjeu primordial pour une entreprise.

Le prix est fixé dans une convention signée entre le CEPS et l'entreprise exploitant le produit de santé. Cependant, une décision unilatérale peut être prise par le CEPS.

Quels rôles pour des pharmaciens ?

Plusieurs pharmaciens travaillent au secrétariat général du CEPS et dans les différentes administrations ou organismes composant le CEPS.

Il s'agit, le plus souvent, de pharmaciens ayant complété leur formation par un Master spécialisé en économie de la santé comme, le master « Market-access et évaluation médico-économique » dispensé à la Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry par exemple. Cette formation permet de se spécialiser en économie de la santé et de se former sur l'environnement économique et l'accès au marché des produits de santé. Elle vient compléter la formation initiale de pharmacien, permettant une compréhension plus fine du secteur du médicament et des dispositifs médicaux. Cette double compétence est intéressante pour réaliser une analyse économique en vue de la fixation des prix.

Quels rôles du secrétariat général du CEPS ?

Pour faire simple, le secrétariat est la porte d'entrée, le premier contact, des industriels avec le CEPS. Il joue un double rôle, procédural, d'une part, (avec l'enregistrement du dossier qui ouvre la procédure) et analytique, d'autre part. En s'appuyant sur toutes les données reçues, une analyse économique est réalisée par les agents du secrétariat. Ces données correspondent aux avis de la HAS (CT ou CNEDIMTS et CEESP le cas échéant) mais également à la note d'intérêt économique déposée par les industriels. Cette note doit justifier le prix revendiqué. Elle contient notamment les prévisions de ventes, les prix et le statut de remboursement appliqués dans les autres pays européens. L'analyse réalisée par le

secrétariat général est transmise à l'ensemble des membres pour examen lors d'un comité.

Le secrétariat retourne vers les industriels pour les informer de la décision du comité.

Enfin, quand un accord est trouvé, le secrétariat doit rédiger des lettres aux sociétés pour annoncer la décision du comité, des conventions, des arrêtés d'inscription (de renouvellement ou de modification des conditions d'inscriptions), des avis tarifaires... Il s'occupe également de la publication des textes officiels au Journal Officiel.

En comparaison avec le développement et l'accès au marché du médicament, quelles sont les spécificités du dispositif médical (DM) ?

Je ne connaissais pas bien le dispositif médical mais je m'y suis intéressé grâce aux enseignements du Master qui réservent un module complet à ce secteur. L'accès au marché des DM se complexifie et les profils de pharmacien spécialisé en économie de la santé sont recherchés dans l'industrie du DM.

Les dispositifs médicaux ont un parcours de fixation du prix et de remboursement similaire à celui des médicaments. En revanche, il est vrai qu'ils se démarquent de ces derniers par certaines spécificités :

L'hétérogénéité des produits est un autre point de différenciation des dispositifs médicaux. La section des dispositifs médicaux traitent aussi bien des valves cardiaques, des mains myoélectriques, des pansements, des lecteurs de glycémie, des stimulateurs cardiaques, des neurostimulateurs, des solutions ophtalmiques pour sécheresse oculaire...

- ⊗ L'innovation dans le domaine des DM est très rapide et les cycles de vie des produits sont bien plus courts. Par exemple, dans le cas des stents utilisés dans des pathologies cardio-vasculaires, de nouveaux modèles sont susceptibles de sortir tous les deux ans.
- ⊗ La difficulté méthodologique à réaliser des études cliniques. Par exemple, concevoir un essai en double aveugle peut ne pas être possible. Comment faire un double aveugle entre une valve cardiaque posée par voie transfémorale et une chirurgie cardiaque à « cœur ouvert » ?
- ⊗ Les DM ne sont pas soumis à l'AMM mais au marquage CE qui est régi par la réglementation européenne. Celui-ci donne le droit de commercialiser un DM en Europe. Dans les années à venir, l'obtention du marquage CE va nécessiter plus de preuves cliniques.

Interview réalisée par
Jonathan LEVY

Le MARKET ACCESS au niveau national et au niveau régional



Bertrand DEHESDIN

Diplômé de la Faculté de Pharmacie de Rouen, Bertrand Dehesdin effectue en 2001 un DESS à l'Université Paris Sud en Droit et Economie de la Santé. Sa Thèse d'exercice réalisée ensuite en 2003 porte sur l'accès au marché des médicaments en Europe. A la fin de ses études, il travaille chez Servier pendant une dizaine d'années. Il y occupe successivement différents postes dans les Affaires Réglementaires puis dans l'accès au marché national et régional. Il est ensuite recruté par les Laboratoires Grünenthal pour créer la direction Market Access, avec un focus sur le national dans un premier temps puis très vite un développement au niveau régional. En juin 2017, il intègre l'équipe Market Access régional de Roche.

Des Affaires Réglementaires au Market Access

A une époque où il n'existait pas de Master en Market Access, le DESS que j'ai effectué m'a permis d'intégrer les affaires réglementaires et de me familiariser aux questions d'accès au marché. Chez Servier, j'ai débuté dans la division internationale des affaires réglementaires où je m'occupais des questions d'enregistrement et d'accès au marché sur le Royaume-Uni, l'Irlande et l'Afrique du Sud – des marchés pour lesquels les requis demandés par les

autorités présentaient des similitudes. Mon rôle était de faire l'interface entre nos filiales, les autorités de santé et le siège afin de faciliter l'accès au marché de nos médicaments. C'était une expérience riche en enseignements et passionnante sur le plan culturel. J'ai ensuite rejoint la division française des affaires réglementaires avec un premier poste de *management*. Je supervisais l'équipe en charge de la constitution des dossiers d'enregistrement en lien avec l'ANSM et de la constitution des dossiers de transparence en lien avec la HAS. Les dossiers prix et remboursement étant gérés par deux services différents chez Servier, je ne traitais donc pas directement de la négociation de prix.

J'ai in fine basculé aux affaires hospitalières en qualité de Directeur. Ce poste, très opérationnel au contact direct des clients correspond à ce qu'on appelle aujourd'hui le Market Access Régional. Je m'occupais alors des référencements et des négociations commerciales de nos molécules à l'Hôpital.

En quoi consiste le Market Access National ?

Le Market Access National s'occupe des dossiers prix et remboursement. Le « dossier de transparence » déposé à la HAS est un dossier scientifique dont la qualité méthodologique des études développées sera examinée de près par la Commission de Transparence. Il a pour objectif d'obtenir les meilleurs niveaux de SMR (Service Médical Rendu) et d'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) possibles, ainsi que l'agrément aux collectivités (qui autorise l'usage hospitalier). Le « dossier prix » est déposé en parallèle au CEPS. Il présente des études médico-économiques qui serviront de base aux négociations. A l'Hôpital le prix des médicaments est libre et dépend de négociations prises en charge par le Market Access Régional. Le Market Access National s'occupe néanmoins de l'inscription de certains médicaments purement hospitaliers – considérés comme onéreux – qui sont inscrits sur la liste en sus.

J'ai eu la chance de diriger le Market Access chez Grünenthal. Ce poste était vraiment passionnant car il m'a permis de découvrir les différents métiers et les fonctions du Market Access : *définir une stratégie en lien avec la stratégie globale du Laboratoire, constituer les dossiers prix et remboursement, négocier avec les agences sur le plan national, négocier avec les hôpitaux sur le plan régional et répondre aux appels d'offre.*

Qu'est-ce que le Market Access Régional et comment se déroulent les négociations avec les hôpitaux ?

Une fois le médicament enregistré et inscrit sur les listes il faut le commercialiser. Pour commercialiser un médicament à l'Hôpital il faut le référencer dans les établissements publics et privés puis le faire acheter. C'est le travail de l'accès régional. Ce dernier va interagir avec les différentes parties prenantes au niveau régional et local : pharmaciens référents, acheteurs, directions d'établissements, OMEDIT et ARS, pour que les médicaments soient utilisés dans les meilleures conditions et aux meilleurs prix pour le Laboratoire.

Les personnes de l'accès régional sont de fins négociateurs. On les appelle les grands comptes ou KAM (ndlr : *Key Account Manager*). Ils travaillent en lien direct avec l'équipe des marchés hospitaliers qui traduit leurs offres. Les négociations avec les établissements de santé ou les groupements régionaux sont principalement d'ordre économique. Elles sont basées sur la concurrence, l'environnement et le budget de l'établissement. L'acheteur en charge des négociations pour le compte de l'hôpital est aussi très souvent un pharmacien. Dans le cas des hôpitaux privés, les négociations se font à l'échelle nationale avec de grands groupes comme Elsan ou Ramsay GDS.

Les KAM ne sont pas forcément des pharmaciens mais ils ont une compétence solide sur les plans scientifique, marketing-vente et négociation. Leur job est passionnant et en constante évolution.

Notez que certains laboratoires disposent également sur le terrain de Chargés de Relations Institutionnelles, en charge de développer l'offre du laboratoire, en particulier auprès des instances locales.

Vous avez commencé chez Roche il y a quelques mois, pouvez-vous nous parler de votre nouvelle activité ?

Dans ma nouvelle fonction, je continue de travailler sur l'accès régional. C'est pour moi le domaine de l'accès le plus dynamique et le plus proche des clients. Je manage une équipe mixte de grands comptes et de responsables de relations institutionnelles. C'est une première pour moi et un vrai challenge.

Roche est un très beau laboratoire avec un portefeuille hospitalier riche. L'accès au marché est au cœur de leurs problématiques tant sur la défense du portefeuille existant que sur le référencement de nos nouvelles molécules.

*Interview réalisée par
Jonathan LEVY*

La société HEVA et le BIG DATA EN SANTÉ



Vincent LEPROU

Pharmacien consultant chez HEVA

Parcours

Pharmacien de l'Université d'Amiens, Vincent Leprou est également diplômé du Master Sciences du Management de l'IAE (option Administration) et du Master Spécialisé en Marketing d'HEC. Pendant ses études, il est également Vice-Président en charge de l'industrie de l'ANEPF (ndlr : Association Nationale des Etudiants en Pharmacie de France). Après un stage de cinquième année comme chargé de communication chez TEVA, il effectue son stage de fin d'études chez AbbVie en tant que chef de projets relations institutionnelles et économiques. En mars 2016 il intègre HEVA en tant que consultant.

Pouvez-vous nous parler de HEVA ?

La société HEVA a été fondée en 2005 par Ludovic Lamasalle et Alexandre Vainchtock qui sont tous deux pharmaciens. Elle a été l'une des premières entreprises privées en France à obtenir une autorisation de la CNIL (ndlr : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés), en vue de traiter les données du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information). Depuis quelques

années, nous avons également enrichi notre offre de services en proposant la mise en place d'études internationales, grâce à un accès aux bases de données de plusieurs pays européens (Allemagne, Royaume-Uni, Suisse, Espagne, Belgique) et nord-américains (Etats-Unis et Canada). Notre analyse des bases du PMSI, couplée à l'utilisation de techniques de data mining et de machine learning, permet en effet la réalisation d'études épidémiologiques, de modèles d'impact budgétaire et de modèles prédictifs. La société HEVA développe également des outils de visualisation de ses résultats d'études, de cartographie dynamique et de modélisation, sous la forme d'applications iPad et d'interfaces web, permettant ainsi une utilisation en temps réel.

Pouvez-vous nous parler de votre rôle chez HEVA ?

HEVA est une structure à taille humaine, la séquence type est donc la suivante : j'interviens d'abord dans la gestion de la relation client, puis dans le design des études – partie technique où il faut avoir un bagage solide en médico-économie et une connaissance approfondie du domaine des bases de données de santé et du contexte réglementaire français. Les laboratoires nous appellent sans vraiment connaître les bases sur lesquelles on travaille, nous devons donc arriver à traduire leurs objectifs en algorithmes et designer l'étude pour eux. Je m'occupe également de la gestion de nos équipes Bases de Données et Multimédia en interne (brief, suivi, rendu, etc.) et de la représentation lors d'événements (congrès, événements). Ce qu'il faut noter, c'est que petit à petit j'ai glissé du marketing vers la médico-économie ; deux domaines qui sont à priori assez éloignés. C'est le fait de rentrer chez AbbVie, à un poste en relation avec une équipe terrain dédiée à la médico-éco, qui m'a permis ce virage.

Pouvez-vous nous parler du « Big Data » en santé ?

Le « Big Data en Santé », se traduit par l'existence de mégabases de données, créées à l'origine dans le cadre de la tarification à l'activité des établissements (pour le PMSI) et de la gestion des dépenses de l'Assurance Maladie (pour le SNIIRAM). Extraites puis traitées, les informations contenues dans ces bases permettent ensuite pour une pathologie donnée, un acte ou un médicament onéreux, la mise en place d'études épidémiologiques et médico-économiques à grande échelle, ainsi que l'analyse des parcours patients et de l'organisation des soins. Permettant également le croisement de données médicales et économiques issues des

pratiques réelles, le « Big Data en Santé » représente donc un potentiel indispensable à l'optimisation de notre système de santé.

Quelles bases de données utilisez-vous principalement ?

Nous utilisons principalement le PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Informations), dont les données couvrent l'ensemble des prises en charge réalisées dans les établissements de santé en France. Cela permet d'avoir un suivi des patients et de leurs prises en charge pendant plusieurs années, l'évaluation de la pertinence des soins, la veille sanitaire, le pilotage des politiques de santé ou encore la maîtrise des dépenses de l'assurance maladie.

Compte-tenu de la mise en place du SNDS (Système National des Données de Santé), nous travaillerons prochainement avec le SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie), déjà considéré par beaucoup comme la plus importante base médico-administrative au monde, qui recense l'ensemble des consommations de soins - consultations, actes et produits de santé - pris en charge par l'Assurance Maladie en ville ou en établissement de santé.

Quelle a été la raison de la création d'une nouvelle société, HEVA HEOR, en 2012 ?

HEVA HEOR, dirigée par Stéphane Roze, est spécialisée dans la réalisation d'analyses médico-économiques de types coût-efficacité, coût-utilité, et analyses d'impact budgétaire. HEVA HEOR travaille régulièrement avec HEVA dans la mise en place d'études médico-économiques, HEVA traitant et fournissant les données à implémenter dans les modèles et HEVA HEOR réalisant ensuite le modèle associé. Dans un contexte actuel de recherche de l'efficacité, et de maîtrise des dépenses de santé, il est en effet nécessaire d'avoir des outils d'aide à la décision permettant d'éclairer les décideurs dans leur choix entre différentes stratégies de santé, qu'il s'agisse d'un médicament, d'un dispositif médical, ou d'un test diagnostique. Grâce aux techniques de modélisation, et de simulation, l'évaluation médico-économique permet de mettre en regard les résultats attendus d'une stratégie de santé, aux ressources consommées pour atteindre ces résultats. La finalité de ces analyses est de comparer différentes stratégies, et ainsi de les hiérarchiser selon leur capacité à apporter un maximum de bénéfice clinique à partir des ressources mobilisées.

Quels sont les débouchés dans

l'accès au marché pour un pharmacien ? Pouvez-vous nous parler des métiers Market Access, HEOR, RIE ?

L'accès au marché est présent depuis assez longtemps en France et consiste entre autres en la réalisation de dossiers de prix, de transparence et de remboursement ; tandis que le HEOR (ndlr : *Health Economics and Outcomes Research*) est une branche plus technique qui implique beaucoup de modélisation. HEOR est progressivement arrivé ces dernières années - en premier lieu au sein des laboratoires commercialisant des thérapies innovantes, pour lesquelles la réalisation de modèles basés sur l'efficacité notamment est devenue essentielle.

A noter que ces deux débouchés sont des postes de siège ou cabinets de conseil, auxquels sont recrutés des profils similaires et accessibles aux juniors.

Les Responsables des Relations Institutionnelles et Economiques (RRIE, ou KAM dans certains laboratoires), sont quant à eux les acteurs terrain chargés d'apporter à leurs interlocuteurs régionaux les informations médico-économiques produites par les départements accès au marché et HEOR. Ce type de poste est plus senior.

Quelles compétences devrait développer un pharmacien qui voudrait entrer dans le secteur du Market Access ?

Il doit être curieux, s'intéresser à notre système de santé (notamment hospitalier) et au système de

fixation des prix. Ce secteur ne nécessite pas de compétences particulières en informatique par rapport à un autre poste en laboratoire ou en conseil - la maîtrise des outils Excel, Word et Powerpoint étant maintenant essentielle à tout type de poste. Pour travailler en médico-économie, un bagage en statistiques est utile, ainsi que la connaissance des concepts liés - qui sera obtenue grâce à une formation en 6^{ème} année (ou après) axée sur l'accès au marché et la médico-économie.

*Interview réalisée par
Jonathan LEVY*



LET'S DO WORD SEARCH PUZZLE !

E	R	T	U	S	V	P	U	B	O	N	R	C	U	I	A
T	A	L	K	A	L	I	R	U	I	O	N	C	O	C	P
T	G	A	U	I	K	A	R	S	M	U	A	H	E	S	R
E	R	A	P	E	S	O	D	U	L	T	G	E	N	A	I
B	U	A	R	I	T	D	E	L	S	B	C	L	U	O	S
O	R	G	A	N	O	P	H	O	S	P	H	A	T	E	E
L	U	A	S	Q	X	A	U	L	O	R	H	T	O	D	P
T	I	L	E	S	I	A	L	F	R	E	S	I	U	N	R
D	E	E	R	O	D	S	E	U	I	S	R	N	O	D	O
I	A	M	I	C	R	O	B	I	O	M	E	G	S	D	B
N	E	R	Q	O	O	C	L	A	R	A	D	A	E	V	I
A	L	T	I	Y	M	O	I	T	S	R	E	G	R	U	O
M	A	F	O	N	E	A	O	L	M	U	I	E	S	R	T
V	E	N	O	M	E	A	M	O	U	N	I	N	O	S	I
P	L	E	N	C	L	L	S	N	A	O	N	T	Z	I	C
I	N	T	O	X	I	C	A	T	I	O	N	I	S	E	S

FIND IT :

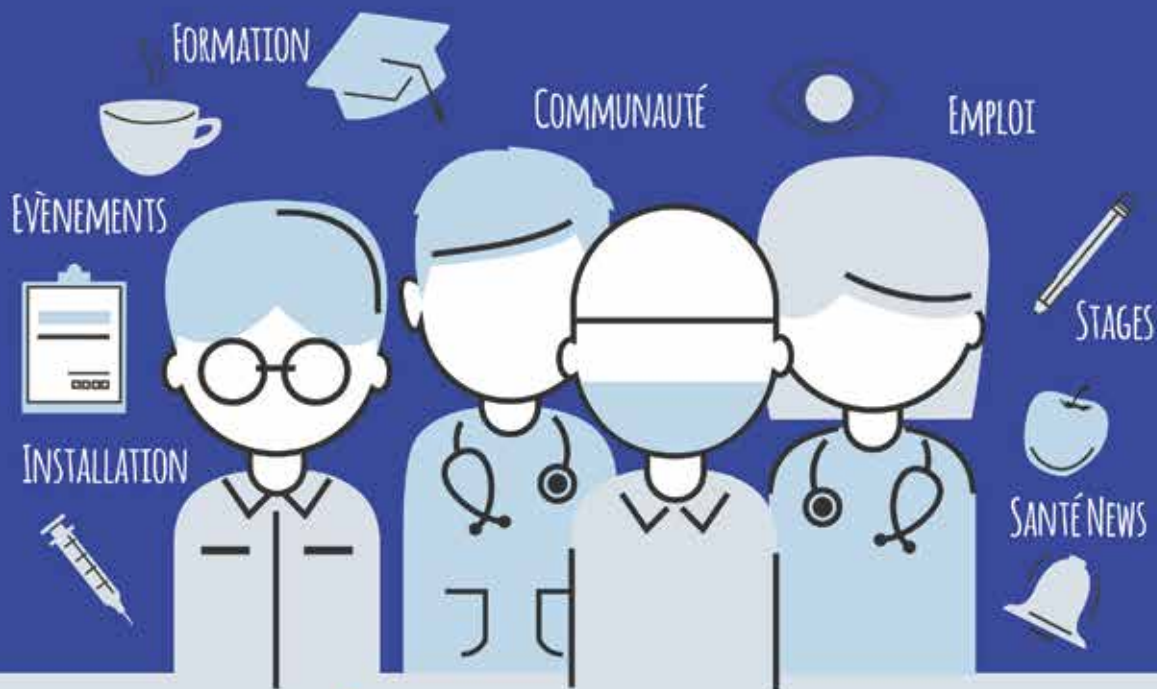
- | | |
|-----------------|------------|
| Alkalis | Microbiome |
| Chelating agent | Gut |
| Intoxication | Virus |
| Organophosphate | Fungal |
| Toxidrome | Yeast |
| Venom | Probiotic |



CORRECTION

S	E	S	I	N	O	I	T	A	C	I	X	O	T	N	I
C	I	Z	T	N	O	A	N	S	L	L	C	N	E	N	P
I	S	O	N	I	N	U	O	M	A	E	M	O	N	E	V
T	R	S	E	I	U	M	L	O	A	E	N	O	F	A	M
O	U	R	G	E	R	S	T	I	O	M	Y	I	T	A	L
I	V	E	A	D	A	R	A	R	C	O	O	Q	R	E	N
B	D	S	G	E	M	O	B	O	R	O	C	M	I	A	I
O	D	O	N	R	S	I	U	S	D	O	R	E	R	E	D
R	N	U	S	I	R	E	R	F	A	L	S	I	L	E	T
P	D	O	T	H	R	L	O	A	U	X	Q	A	S	A	L
E	E	A	T	H	P	S	O	H	P	O	N	A	G	A	O
S	O	U	L	C	B	S	L	E	D	T	I	A	R	A	B
I	A	I	E	G	T	U	L	D	O	S	E	P	A	P	E
R	S	R	H	A	U	M	S	R	A	K	A	U	A	U	T
P	C	O	C	N	O	I	R	I	R	A	L	K	A	L	T
A	I	A	C	U	R	O	N	B	U	P	V	S	U	T	E

- Alkali**
A substance with a pH greater than 7; also known as a "base" or "caustic"
- Chelating Agent**
A substance that can bind metals; used as an antidote to many heavy metal poisonings
- Intoxication**
Being under the effect of a toxin or drug; common terminology (non-medical) refers to intoxication as being under the effect of alcohol or illegal drugs
- Organophosphate**
A pesticide that inhibits acetylcholinesterase
- Toxidrome**
A classification system of toxic syndromes by signs and symptoms
- Venom**
The poison injected by venomous animals such as snakes, insects, and marine creatures
- Microbiome**
The microorganisms in a particular environment (including the body or a part of the body)
- Gut**
The long tube in the body of a person or animal, through which food moves during the process of digesting food
- Virus**
An infectious agent that replicates only within the cells of living hosts, mainly bacteria, plants, and animals; composed of an RNA or DNA core, a protein coat, and, in more complex types, a surrounding envelope.
- Fungal**
Caused by a fungus
- Yeast**
A microscopic fungus consisting of single oval cells that reproduce by budding, and capable of converting sugar into alcohol and carbon dioxide.
- Probiotic**
Denoting a substance which stimulates the growth of microorganisms, especially those with beneficial properties (such as those of the intestinal flora).



Réseau PRO Santé

VOTRE RÉSEAU SOCIAL PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ
DES MILLIERS D'OFFRES POUR VOUS



RENDEZ-VOUS SUR WWW.RESEAUPROSANTE.FR
INSCRIPTION GRATUITE

