

RECHERCHE ET CONTROLE

Intervenant :

Sylvie Guyomard
Sanofi Aventis

Mme Guyomard nous a présenté ses activités ainsi que sa formation.

1- Fonction principale actuelle

Mme Guyomard est responsable du laboratoire de Microbiologie analytique, en recherche et développement chez Sanofi Aventis.

A - Responsable

- D'une équipe de 9 personnes (2 cadres, 7 techniciens) ⇒ Management
- De la réalisation d'analyses microbiologiques:
 - o Essais microbiologiques de contrôle des produits fabriqués
 - o Support microbiologique à la fabrication des médicaments
- Responsabilité technique des analyses réalisées, de la veille technologique (dernières versions des méthodes biologiques,...), de la qualité et de la sécurité de réalisation des essais
- **Essais** 1/ Contrôle des produits fabriqués:
 - o Essai de stérilité des médicaments injectables : vérification de l'absence de bactéries dans les médicaments fabriqués destinés à la voie injectable. Cet essai se fait de façon manuelle par une méthode très standardisée dans les textes réglementaires (Pharmacopée Européenne, JP (Japon), USP (USA), Australie : Libération des lots cliniques dans un environnement propre (classe A) en surpression pour ne pas qu'il y ait de contamination pendant l'essai.
 - o Estimation de la contamination microbienne des produits non stériles (dans les comprimés, les principes actifs, les excipients) par un dénombrement de bactéries puis identification et filiation entre les microorganismes.
 - o Efficacité des conservateurs sur les médicaments multidoses,
 - o Titrage microbiologique des antibiotiques : on utilise la méthode HPLC qui est une méthode physico-chimique mais pour les molécules complexes tels que les mélanges de molécules naturelles, on détermine l'activité des antibiotiques sur les microorganismes.
 - o Essai des endotoxines bactériennes (toxines de la paroi des bactéries à coloration de Gram négative). Leur présence dans une préparation injectable peut aboutir à la mort car ces endotoxines sont toxiques par injection avec des quantités de l'ordre du ng.... Les tests sur les

endotoxines peuvent se faire manuellement ou de manière robotisée (dépôt de l'échantillon et du réactif et la machine donne le résultat).

2/ Support microbiologique à la fabrication

- Surveillance des environnements de fabrication (environnements classés sans microorganismes. Il faut donc extraire les bactéries de l'air, de la surface, les dénombrer, et les identifier si nécessaire...)
 - Suivi des circuits d'eaux utilisés pour la fabrication des médicaments : présence de gros circuits d'eau qu'il faut entretenir. Contrôle microbiologique de l'eau car il faut une eau de bonne qualité pour fabriquer les médicaments.
 - Qualification du matériel de fabrication nécessitant une action microbiologique (autoclaves de stérilisation, four de dépyrogénéisation ...)
- **Technique** :
- Choix des analyses à effectuer sur chacun des médicaments
 - Ecrire des dossiers d'enregistrement au cours du développement du médicament
 - Bibliographie et formation continue: « veille technologique »
- **Qualité**
- Respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou GMP
 - Méthodes de contrôle doivent être validées
 - Suivi des procédures opératoires, lorsqu'on refuse un lot, ou lors de l'expression de résultats.
 - ⇒ Tous les lots de produits fabriqués, doivent être contrôlés avant administration chez l'homme.
- **Sécurité**
- Connaissance et Respect des règles de sécurité notamment pour la manipulation des souches de microorganismes. Par exemple pour les souches L2 qui sont pathogènes, on doit appliquer des règles de sécurité.

B - R et D : Recherche et Développement

La microbiologie analytique fait partie du développement pharmaceutique (par opposition à la recherche: stade précoce de naissance de la molécule potentiellement active). Ici on a déjà une molécule active qui va être mise en forme pour donner un médicament administrable à l'homme.

- Mise au point et validation des méthodes de contrôle pour les 1ers essais cliniques chez l'homme : Phase 1 (preuve d'efficacité chez l'animal, études toxicologiques de base chez l'animal réalisées)
- Écriture des méthodes de contrôles et des rapports de validations pour les dossiers d'enregistrement aux différentes phases de développement du médicament (CTX en Angleterre, IND et NDA aux USA, AMM en France ...)
- Connaissance et Respect des règles de sécurité par exemple pour la manipulation des souches de microorganismes et des produits manipulés

- Suivi des projets: contrôle d'un principe actif (molécule choisie pour être développée) puis contrôle du produit fini (ex : des ampoules injectables) puis amélioration pour passer de la forme pour étude clinique à un médicament commercialisable.

C - Sanofi Aventis

- Produit du rachat d'Aventis (11ème mondial) par Sanofi
3ème groupe Pharmaceutique mondial
1er groupe Européen et Français
- Aventis: Fusion de HMR avec Rhône Poulenc Rorer.

Avantages :

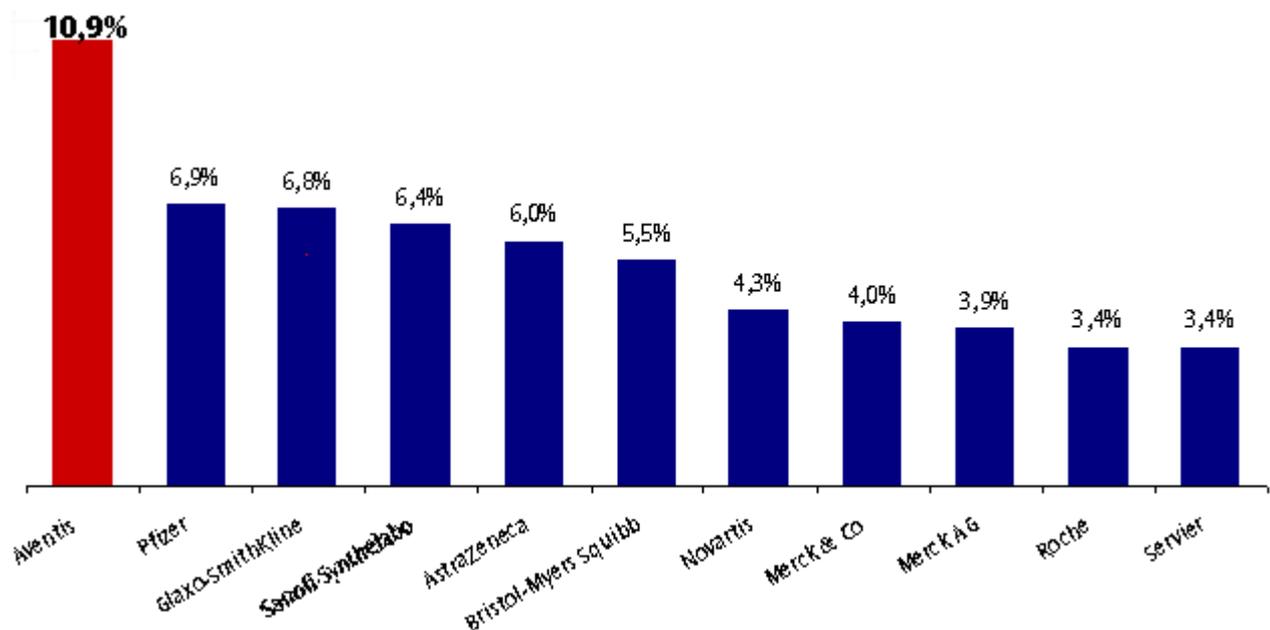
- Gros groupe industriel
- Moyens financiers importants
- Richesse de communication Internationale

Inconvénients :

- Lourdeur d'organisation et de réorganisation
- Nombre de niveaux hiérarchiques important et dans tous les sens (horizontal, vertical)

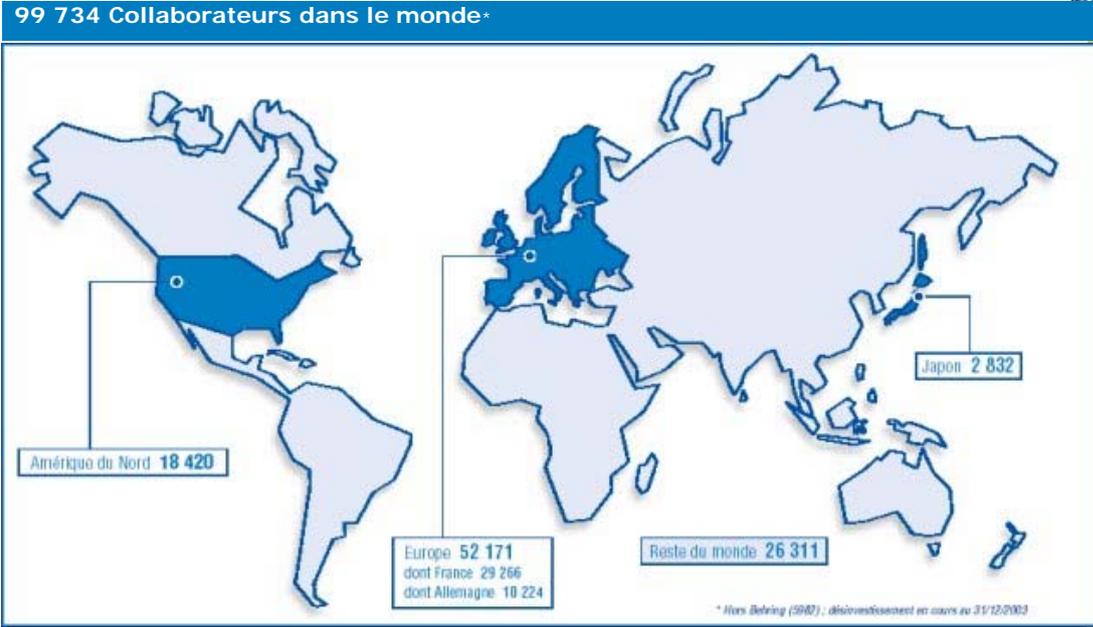
Résultats de 2003 :

Parts de marché France: Ville + Hôpital (en %) des 10 premiers laboratoires pharmaceutiques en 2003 (Source Top Gers)



Parts de marché France: Ville + Hôpital (en %) des 10 premiers laboratoires pharmaceutiques en 2003 (Source Top Gers)

Une recherche de classe mondiale, de grands médicaments à fort potentiel :



Sur la base des chiffres d'affaires 2003 (données IMS), le nouveau groupe Sanofi-Aventis dispose déjà de 10 produits à plus de 500 millions d' Euros de Chiffre d'Affaires présentant un remarquable potentiel de croissance.

Sur la base des chiffres d'affaires 2003 (données IMS), le nouveau groupe Sanofi-Aventis dispose déjà de 10 produits à plus de 500 millions d'euros de Chiffre d'Affaires présentant un remarquable potentiel de croissance.

10 premiers médicaments	Domaine Thérapeutique	CA 2003 données IMS (Mds euros)	Evolution
Plavix®	Thrombose	2.8	+40%
Allegra®	Medecine Interne	1.9	+6%
Lovenox®	Thrombose	1.7	+18%
Stilnox®/Ambien®	Système nerveux Central	1.5	+21%
Taxotere®	Cancer	1.2	+23%
Aprovel®/Avapro®	Cardiovasculaire	1.0	+26%
Delix®	Cardiovasculaire	1.0	+23%
Eloxatin®	Cancer	0.7	+128%
Amaryl®	Diabète	0.6	+23%
Lantus®	Diabète	0.5	+100%

Sylvie Guyomard – fac Pharma- 1 Déc 2004

2- Fonction Secondaire

Mme Guyomard est également expert représentant la France à la Pharmacopée Européenne.

- Elle fait partie du groupe analyse microbiologique (I)
 - Écriture des différents textes réglementaires définissant les méthodes de référence opposables pour le contrôle des médicaments
 - Harmonisation de ces textes avec les USA et le Japon
- Elle fait également partie du groupe de travail sur les méthodes alternatives en microbiologie dites « MMM » (Méthodes rapides en microbiologie)
 - Écriture de guides pour l'utilisation des AMM dans les dossiers d'enregistrement des médicaments.
- Diffusion du travail effectué par ces 2 groupes : congrès.

Méthode classique de dénombrement :

On fait pousser les microorganismes sur un milieu de culture et ce que l'on compte se sont les colonies.

Méthodes rapides :

1/ On fait une filtration pour concentrer les microorganismes, on marque le microorganisme avec un substrat de viabilité qui est pris par les cellules, métabolisé par les microorganismes. Tous les microorganismes vivants deviennent fluorescents et sont comptés.

2/ les microorganismes sont détectés par la présence d'ATP. Pour cela, on utilise un réactif qui émet de la lumière en présence d'ATP.

Méthodes d'identification :

1 / méthodes classiques qui sont à la Pharmacopée

2 / méthodes plus modernes

Par exemple, on extrait les acides gras de la paroi des microorganismes et on injecte dans la CPG. On obtient alors une « forêt de pics » qui nous donne le profil d'acide gras qui permet de les identifier.

3/ méthodes plus classiques où on voit le profil biochimique c'est à dire que selon le métabolisme des nutriments, par exemple à partir des sucres qui sont utilisés par les microorganismes, on verra des changements de coloration (réaction notée +). S'il n'y a pas de changement de coloration, le sucre n'est pas assimilable (réaction notée -). Le profil de (+) et de (-) obtenu est comparé à un profil standard d'une souche de microorganismes.

3- Fonctions principales anciennes

- Pharmacien des hôpitaux: Praticien hospitalier des hôpitaux de Paris pendant 3 ans à Ambroise Paré (Boulogne) en pharmacie pure puis à Cochin pharmacie et toxicologie.

⇒ pas de poste en hygiène ou microbiologie possible

- Conseiller scientifique Europe pour l'essai des endotoxines bactériennes (Biowhittaker) pendant 2 ans

⇒ Très rentable économiquement mais pas de vie familiale possible du fait des déplacements sur toute l'Europe

- Rhone Poulenc Rorer: Adjointe du responsable de service de microbiologie analytique (4 ans)

Poste très adapté à mes compétences et à ma vision long terme de mon activité

4- Formation(s) ?

- Pharmacien option biologie

- Interne des hôpitaux de Paris pendant 5 ans

- Pharmacien des hôpitaux (Pharmacopat)

- DESS de contrôle biologique à Paris V

- Thèse d'université (PhD) en microbiologie (3ème cycle) sur les endotoxines bactériennes

5 – Conclusions

- Formation de Pharmacien très polyvalente
 - Chimie, Microbiologie, Pharmacocinétique, toxicologie, Sciences végétales
 - Travail en industrie pharmaceutique à tous les stades de développement d'un médicament
 - Chimie de Synthèse ou fermentation , modélisation, (en compétition avec les chimistes)
 - Recherche: screening des molécules, preuve d'activité
 - Développement: compétition existe avec les chimistes mais la polyvalence des pharmaciens est très appréciable
 - Doubles compétences de spécialités appréciées:
 - Chimie-Microbiologie
 - Pharmacie-Statistiques appliquées
 - Pharmacie-assurance qualité....
 - Pharmacies-bi ou trilingue
- Choix de son activité
 - Stages, contrat à durée déterminée, intérim permettent de voir réellement les activités
 - Saisir les opportunités même si ce n'est pas exactement la voie qu'on avait choisie
 - Changer de voie si l'expérience montre une incompatibilité à long terme.
 - Pas facile dans le contexte actuel dans l'industrie Pharmaceutique

6 - Questions

Comparatif entre le secteur public et le secteur privé

- Dans le secteur publique (hôpital) :
 - o Ambiance +++
- Dans le secteur privé :
 - o Fatigant
 - o Stressant (impose des dates)
 - o Problème de réorganisation de l'entreprise
- Dans les 2 :
 - o Equivalent au niveau financier
 - o Les 2 sont compatibles avec une vie de famille.

Mme Guyomard nous a dit qu'elle aimerait revenir dans le secteur public dans un service d'hygiène ce qui était très difficile avant car les postes étaient réservés à des médecins alors que maintenant des pharmaciens y ont accès.

Comment êtes vous rentrée dans la Pharmacopée Européenne ?

J'ai proposé ma candidature ; chaque année il y a un renouvellement. Les experts sont nommés par l'Agence Française du médicament.

Avez-vous des contacts avec l'extérieur ?

Ca dépend, chez Rhone Poulenc oui, chez Aventis moins et chez Sanofi je ne sais pas encore.

L'anglais est très important et nécessaire pour la communication.