

LABORATOIRES  
**Théa**  
Moteur d'innovation

1<sup>er</sup> groupe européen indépendant en ophtalmologie



# S O M M A I R E

## Les Laboratoires Théa : entrée dans le XXI<sup>e</sup> siècle

### Théa, moteur d'innovation

Un seul métier : la recherche et le développement	6
- Un domaine : l'ophtalmologie	
- Un atout : une veille technologique active	
Une méthode : l'externalisation ou outsourcing	7
Un objectif : des dossiers d'enregistrement de niveau international	

### Pôles d'excellence de la recherche

Inflammation allergique	8
Sécheresse oculaire	10
Respect de la surface oculaire	12
Pathologies palpébrales	14
Les maladies "un peu oubliées"	15

Théa en France	16
Internationaliser ses innovations	18
Savoir-faire familial et racines régionales	20
Des dates, des évènements	21



Henri Chibret et ses collaborateurs  
au siège des Laboratoires **Théa**  
à Clermont-Ferrand en France

# Les Laboratoires Théa : entrée dans le XXI<sup>e</sup> siècle

**L**es Laboratoires Théa se sont hissés en quelques années au rang de **premier groupe pharmaceutique européen indépendant en ophtalmologie**.

Ils résultent de la fusion entre Transphyto, leur propre centre de recherche et de développement, l'un des rares spécialisés en ophtalmologie, et leurs entités commerciales en France et à l'étranger.

Cette fusion traduit la volonté du nouveau groupe Théa d'accroître considérablement ses moyens de recherche et de finaliser dans les deux années à venir son implantation européenne afin de mettre en phase ses capacités d'innovation et les besoins des prescripteurs.

Le succès du groupe Théa, dirigé par Henri CHIBRET, est dû à l'application de trois principes : **un métier**, la recherche et le développement en ophtalmologie, **une méthode**, l'externalisation, **un objectif**, des médicaments à vocation internationale.

Grâce à cette démarche originale, nous avons largement participé aux avancées pharmacologiques des deux dernières décennies, prouvant ainsi que Théa est bien **moteur d'innovation**.

# Théa

moteur  
d'innovation

## Un seul métier : la recherche et le développement

Depuis sa création, Théa a délibérément fait de la R&D sa raison d'être, ce qui explique que sa productivité en innovation soit internationalement reconnue.

**La recherche est et restera notre credo.**

### Un domaine : l'ophtalmologie

Théa possède un savoir-faire scientifique, technique et commercial unique en ophtalmologie qui demeure son domaine de prédilection.

Les thérapeutiques et les techniques chirurgicales oculaires sont dans une phase d'évolution accélérée et grâce aux acquis sur les mécanismes physiopathologiques et aux progrès des biotechnologies et de la génétique, des médicaments susceptibles de bouleverser les thérapeutiques actuelles, devraient voir le jour d'ici à 2010.

Théa s'est doté de moyens pour faire face à ce nouveau défi comme il l'a fait dans les deux dernières décennies en contribuant largement au développement de nouvelles classes pharmacologiques : anti-allergiques, antiviraux majeurs, bêtabloquants, gels lacrymaux sans compter les collyres sans conservateur.

Théa va accélérer ses efforts d'innovation dans deux directions :

- Le développement dans les cinq prochaines années, au niveau international, de nouvelles familles thérapeutiques dans les domaines majeurs de l'ophtalmologie, notamment dans le glaucome, l'antibiothérapie, l'allergie.
- Le renforcement de la prise en compte du patient en poursuivant les progrès en matière d'innovation galénique : évolution du système ABAK®, nouveaux modes de délivrance de formes ophtalmiques.

### Un atout : une veille technologique active

Nous disposons dans notre centre de recherche de Clermont-Ferrand, d'une équipe pluridisciplinaire qui regroupe la totalité des compétences nécessaires à l'innovation pharmaceutique : pharmacologues, toxicologues, ophtalmologistes, pharmaciens galénistes, ingénieurs chimistes, spécialistes en brevets...

Cette équipe va identifier des projets de recherche dans le monde entier grâce à une veille technologique très active et un réseau de relations scientifiques étoffé tant au niveau des universités, des hôpitaux, des instituts, que des firmes pharmaceutiques (groupes multinationaux ou start-up).

Ce réseau mondial est une des clés de la performance de Théa, car il nous permet une implication précoce dans les nouveaux axes pharmacologiques.

**L'assurance de la qualité :** Théa a obtenu les Certifications des normes internationales ISO 9002 et EN 46002 pour la qualité de la fabrication et de la vente de principes actifs, spécialités pharmaceutiques, produits d'hygiène, dispositifs médicaux...

## Une méthode : l'externalisation ou outsourcing

Une fois un projet de recherche identifié, l'équipe de recherche de Théa élabore un plan de développement en tenant compte des exigences sanitaires d'enregistrement. Elle assure alors un rôle de promoteur et de coordinateur des essais pharmacologiques, toxicologiques, pharmacocinétiques et cliniques.

L'une des originalités de Théa est d'externaliser la réalisation de la majorité de ses études avec deux avantages majeurs :

- l'externalisation permet le recours systématique aux meilleurs experts internationaux, par disciplines et par sujets abordés. En effet, l'évolution permanente des techniques et du savoir rend illusoire de réunir les compétences les plus pointues au sein d'une même entreprise.
- elle évite des investissements internes dans des centres de toxicologie et des laboratoires qui vieillissent prématurément.

Théa se démarque ainsi des structures lourdes et figées qui restent souvent stériles en matière d'innovation.

## Un objectif : des dossiers d'enregistrement de niveau international

Nos dossiers d'enregistrement sont conçus d'emblée pour satisfaire les principales agences sanitaires. La réalisation de ces dossiers est souvent onéreuse, c'est pourquoi nous privilégions des accords de partenariat avec d'autres firmes pharmaceutiques pour en réduire les coûts.

**ANVAR** : L'Agence Nationale de Valorisation de la Recherche a contribué au développement de la recherche Théa sous forme d'aides à l'innovation.

### 10 nouveautés en 10 ans en France

1<sup>er</sup> antiallergique à action anti-inflammatoire sans conservateur

1<sup>er</sup> substitut lacrymal en gel

1<sup>er</sup> gel pour l'hygiène des paupières

1<sup>res</sup> unidoses de timolol remboursées

1<sup>er</sup> bêtabloquant sans conservateur en flacon

1<sup>er</sup> gel antiherpétique

1<sup>res</sup> larmes artificielles sans conservateur en flacon

1<sup>er</sup> cromoglicite sans conservateur en flacon

1<sup>er</sup> lavage oculaire en unidoses remboursées

1<sup>er</sup> gel fluide en flacon



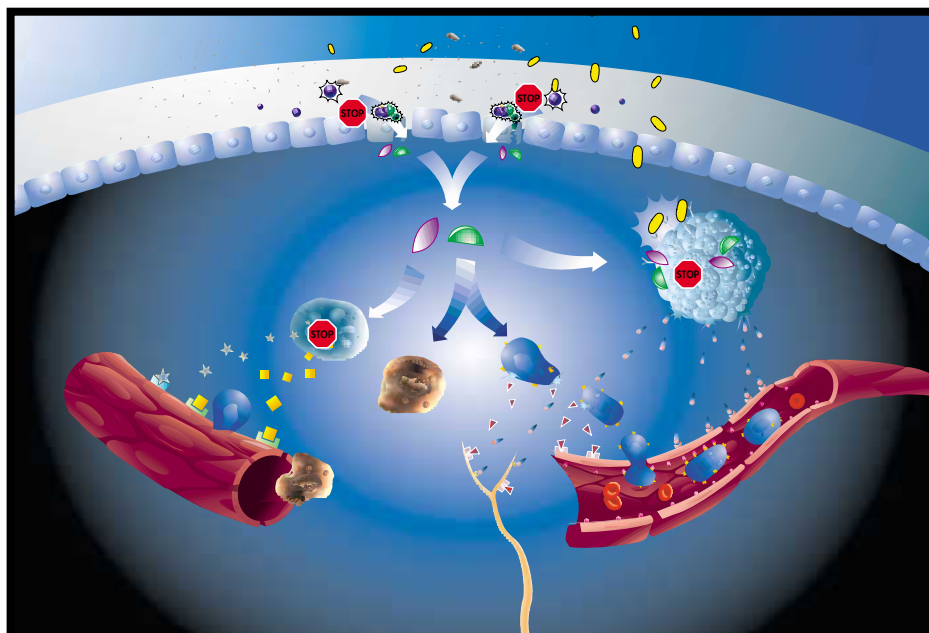
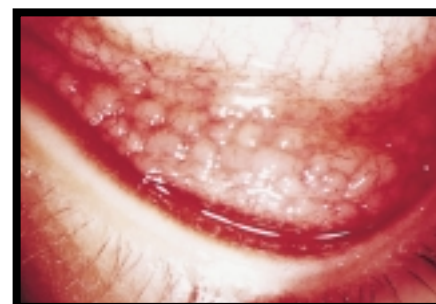
# Allergie oculaire

## Théa découvre le NAAGA

Depuis les années cinquante, l'utilisation des corticoïdes s'est largement étendue et a révélé au fil du temps leurs nombreux effets secondaires.

Le **NAAGA**, succédant au cromoglicatate de sodium, a représenté **l'alternative indispensable à l'ophtalmologiste** pour traiter les affections allergiques en toute sécurité.

Découverte issue d'une collaboration entre l'institut Pasteur et Théa, le **NAAGA** est la seule molécule française antiallergique.



La mise en évidence de points d'impact sur les acteurs ou les médiateurs de l'allergie a permis de mieux comprendre le mécanisme d'action des collyres antiallergiques.



# recherche

## Quelques dates...

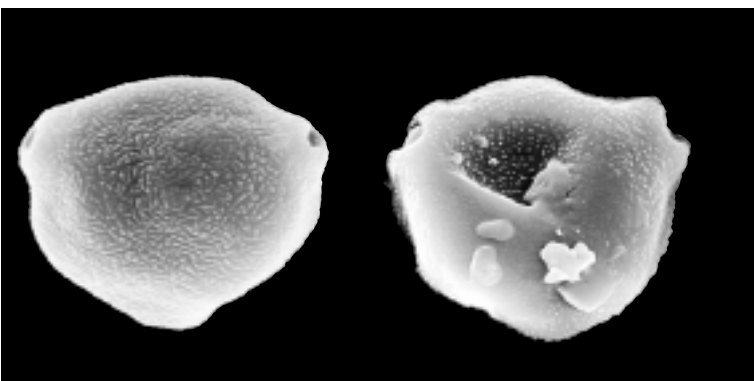
- 1895 : découverte du complément
- 1907 : Von Pirquet crée le terme "allergie"
- 1967 : isolement des IgE
- 1987 : molécules d'adhésion ICAM
- 1989 : concept TH1 et TH2
- 1993 : le RANTES
- 1994 : l'éotaxine
- 1997 : rôle de l'IL6 dans l'inflammation allergique
- 1999 : modulation des cytokines proinflammatoires par les métalloprotéinases matricielles

## Faire évoluer les traitements

En 1970, pour étudier un antiallergique, il suffisait de faire appel à un spécialiste de l'histamine. Aujourd'hui, il faudrait ajouter celui des éicosanoïdes, des molécules d'adhésion, des cytokines, du RANTES, de l'éotaxine spécifique des éosinophiles, sans oublier l'interleukine IL4 , etc.

Ces nouvelles connaissances des mécanismes physiopathologiques impliqués dans les réactions inflammatoires allergiques laissent entrevoir pour la prochaine décennie des perspectives thérapeutiques prometteuses dans lesquelles Théa devra conforter sa place de leader.

Parallèlement à ces acquisitions, l'étude de l'environnement des pollens, de la pollution, pourrait permettre de mieux interpréter l'augmentation de l'incidence des maladies allergiques.



La pollution aggrave les symptômes de l'allergie. Les particules diesel émises par les pots d'échappement sont capables de se fixer sur les pollens et de modifier leurs propriétés allergisantes.

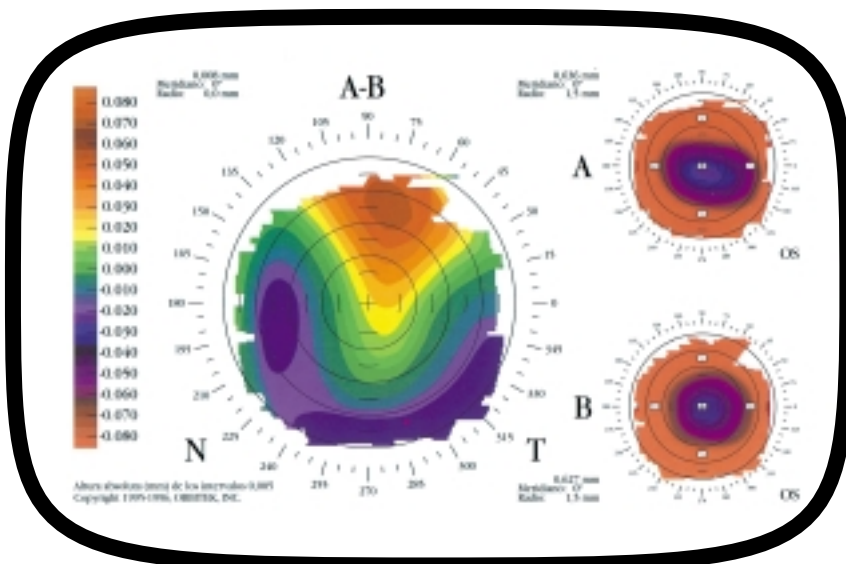
## Sécheresse oculaire

### L'avancée thérapeutique liée aux carbomères

Les substituts lacrymaux, solutions de plus ou moins grande viscosité, représentent l'essentiel du traitement de la sécheresse oculaire.

Dans le cadre d'un partenariat de recherche franco-allemand, Théa a joué un rôle décisif dans le développement des premiers gels avec **Gel-larmes®**, puis dans celui d'une nouvelle génération de gels fluides avec **Siccafluid®**

Les propriétés rhéologiques non newtoniennes des viscoélastiques sont depuis longtemps connues en chirurgie ophtalmologique. Théa a rendu disponible le hyaluronate de sodium en unidoses pour les ophtalmologistes : **Vismed®** (dispositif médical).



La qualité d'étalement des substituts lacrymaux est aujourd'hui bien étudiée à l'aide de nouvelles techniques d'exploration tridimensionnelles.

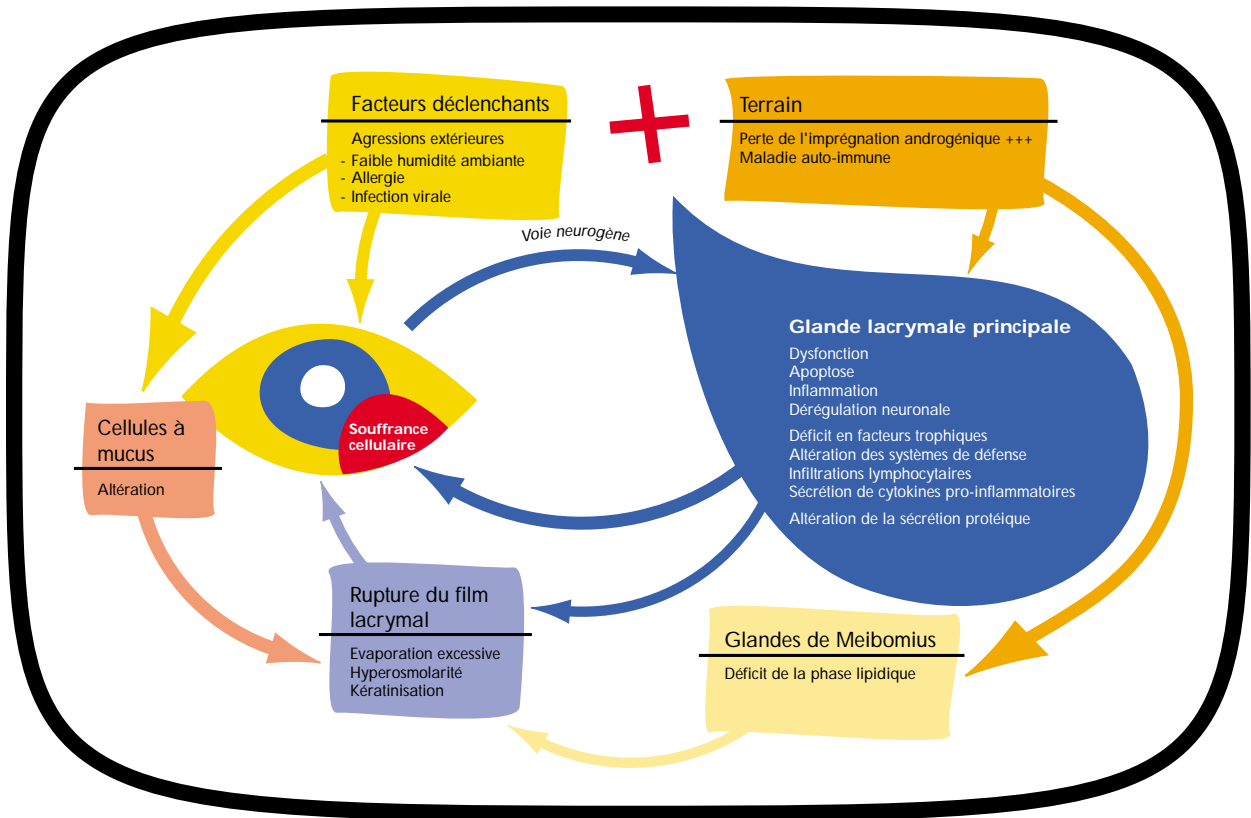
L'innovation galénique est primordiale pour les traitements de la sécheresse oculaire.



collyre sans conservateur en flacon



gel lacrymal en tube



Les causes environnementales sont invoquées, le rôle des androgènes est mieux cerné, l'implication de la sécrétion Meibomienne, de la dynamique et du contrôle palpébraux est reconnue, ainsi que les intrications entre allergies et sécheresses.

# ou OSD ?

## Varier les mécanismes d'action

La recherche a contribué à mettre à jour de nouvelles connaissances de l'étiopathogénie des sécheresses oculaires. Elles ne sont plus seulement considérées comme un simple manque de larmes mais comme des maladies de la surface oculaire ou Ocular Surface Diseases (OSD).

L'hydratation restera toujours incontournable, mais ce sont des mécanismes d'action originaux qui caractériseront les molécules de demain : neurotrophiques, sécrétagogues, androgènes, mucines-like, antiévaporatifs, etc.

Les Laboratoires Théa prévoient de développer un ambitieux projet de recherche pour accompagner ces innovations.

Théa est particulièrement performant dans ce domaine.



gel lacrymal sans conservateur en unidoses



gel fluide en flacon



viscoélastique sans conservateur en unidoses.

# Pôles d'excellence de la recherche



In vitro, l'apoptose ou mort cellulaire est un phénomène fréquemment observé après instillation de BAK, (chlorure de benzalkonium) ou de cétrimide, conservateurs les plus utilisés dans les collyres.

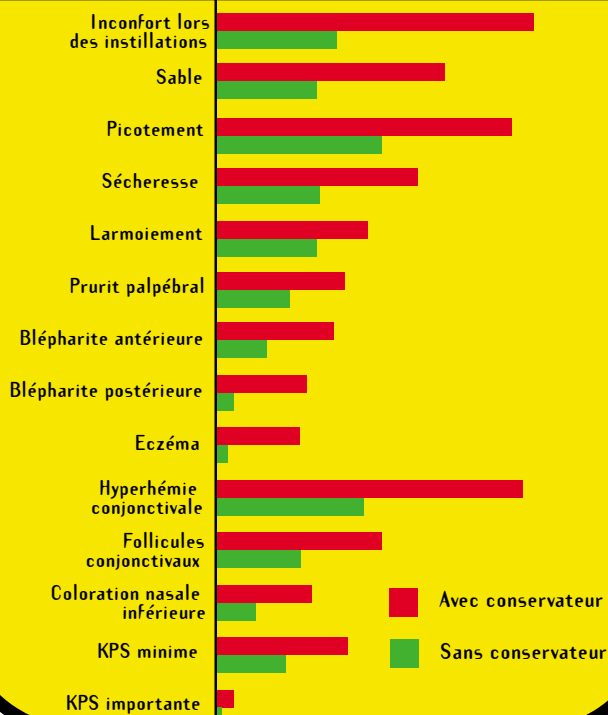
## Respect de la surface oculaire

### Pionniers de la lutte contre les conservateurs

Les laboratoires Théa ont consacré des efforts importants aux problèmes des conservateurs dans les collyres : en collaboration avec les plus grands spécialistes, des programmes d'exploration in vitro, ex vivo et en clinique ont été lancés.

Fréquence des signes et symptômes  
chez des patients glaucomateux traités  
par des collyres bêtabloquants

% des patients 0% 5% 10% 15% 20% 25% 30% 35% 40% 45%



### Un axe majeur : glaucome et qualité de vie sans conservateur

Effets détergents sur le film lacrymal et destruction des cellules à mucus par les conservateurs expliquent la fréquence anormalement élevée de symptômes d'inconfort et de signes objectifs d'atteinte oculaire comme le démontre notamment une étude unique en Europe menée sous l'égide des Laboratoires Théa auprès de patients glaucomateux.

La fréquence des effets secondaires habituellement observés sous bêtabloquants avec conservateurs peut être réduite de façon significative par l'utilisation de collyres sans conservateur.

**Théa a développé deux antiglaucomateux sans conservateur en unidoses et en flacon ABAK®.**

Levrat et col. Tolérance clinique des collyres antiglaucomateux conservés et non conservés. *Réflexions Ophthalmologiques* N°33 Février 2000 p 27 - 34

## La révolution ABAK®

Avec **Abak®**, Théa a inventé le premier flacon multidose au monde capable de délivrer des gouttes sans conservateur.

**Abak®** offre aux ophtalmologistes et aux patients la première alternative pratique et économique aux collyres renfermant un conservateur.

## Naabak®, Cromabak®, Larmabak® et Timabak®

sont commercialisés en France et dans de nombreux pays étrangers.

Plusieurs millions de patients bénéficient de ce système unique au monde.

Théa poursuit ses recherches pour étendre la gamme de molécules efficaces disponibles en **Abak®** : cartéolol, diclofénac, PVP, etc.



Oscar de l'emballage et multiples brevets récompensent cette innovation majeure en matière de conditionnement.



Issu d'une technologie avancée, le flacon **Abak®** repose sur un concept simple mais novateur : garantir l'absence de contamination de la solution ophtalmique multidose durant l'utilisation par le patient tout en permettant des instillations vierges de tout conservateur.

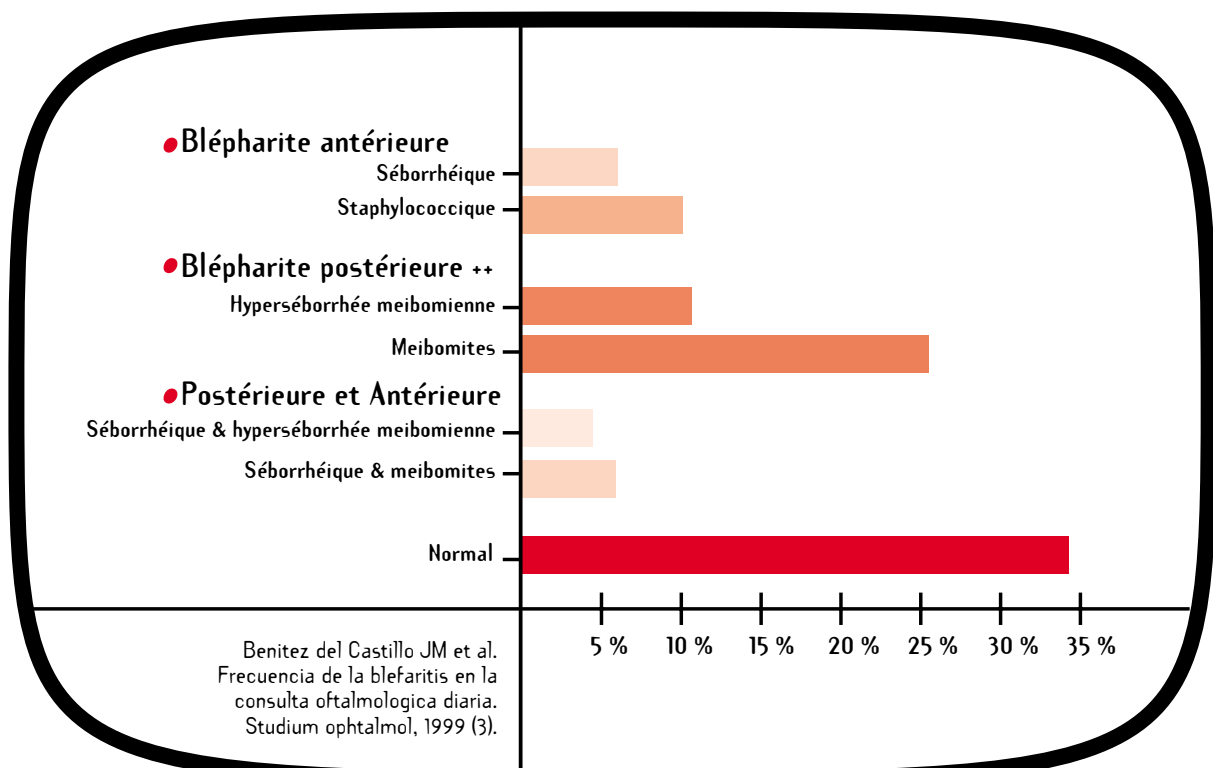
Dix ans de recherche ont été nécessaires à l'industrialisation et chaque étape apporte de nouvelles améliorations.

## Pathologies palpébrales

Les pathologies palpébrales sont indissociables des OSD, Ocular Surface Diseases ou pathologies de la surface oculaire. La fréquence des inflammations palpébrales, longtemps sous-estimée, a été récemment révisée à la hausse : 66 % des patients en souffriraient.

Théa a proposé une approche originale de l'hygiène oculopalpébrale avec **Bléphagel**<sup>®</sup>, premier gel pour l'hygiène des paupières, **Bléphasol**<sup>®</sup>, première lotion micellaire pour un nettoyage précis du bord palpébral .

Théa est N°1 mondial  
dans l'hygiène des paupières  
avec Bléphagel<sup>®</sup> et Bléphasol<sup>®</sup>



Répartition des différents types de blépharites en consultation quotidienne

# Les maladies "un peu oubliées"

La vocation d'un laboratoire orienté vers la recherche est de s'intéresser également aux affections peu courantes et parfois délaissées. Théa a enrichi l'arsenal thérapeutique des praticiens avec un antiviral oculaire et un vaccin contre la leptospirose ictérohémorragique.

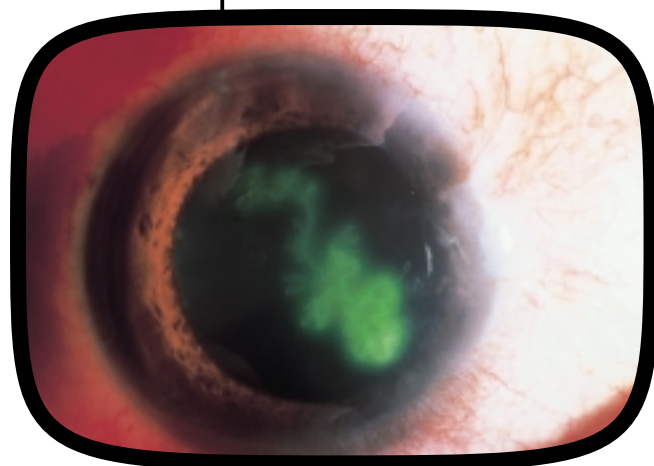
## Les infections oculaires virales

**Virgan®**, représente une **nouvelle approche** moléculaire (application locale du ganciclovir à l'ophtalmologie) et galénique (gel oculaire) au sein de la classe pharmacologique des antiviraux.

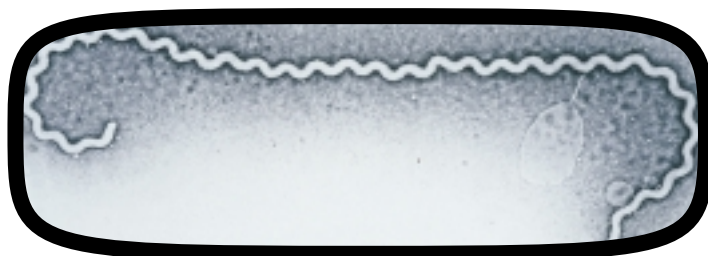
## La leptospirose

Liée à l'exercice de certains métiers (égoutiers, agriculteurs, pompiers, etc.) et loisirs, cette anthroozoonose peut être considérée comme un problème de santé publique et fait partie des maladies professionnelles indemnissables.

Théa a mis sur le marché en partenariat avec l'Institut Pasteur, **le seul vaccin humain contre la leptospirose ictérohémorragique : Spirolept®**.



**Virgan®** a fait l'objet du plus important programme clinique développé pour un médicament antiherpétique oculaire.



La conjonctive est l'une des portes d'entrée classiques des leptospires.

# Théa

## Des performances remarquées

**Théa est le premier laboratoire français en ophtalmologie.**

Avec à ce jour une quinzaine de spécialités commercialisées, il s'est imposé comme leader du marché dans plusieurs domaines thérapeutiques de l'ophtalmologie :

**N°1\***

- Collyres sans conservateur
- Allergie oculaire
- Antiglaucomeux sans conservateur
- Hygiène oculopalpébrale

**N°2\***

- Sécheresse oculaire
- Herpès oculaire



Des performances rendues possibles grâce, entre autres, à la qualité de l'information diffusée par l'équipe de vente Théa.





en  
France

## L'esprit partenaire au service des ophtalmologistes

Henri Chibret a toujours à cœur, comme ses ascendants, d'entretenir un partenariat privilégié avec les ophtalmologistes.

### L'information médicale

La qualité de l'information est reconnue grâce au travail et à la motivation d'un réseau de délégués médicaux spécifiquement formés qui assurent un lien étroit entre la recherche et les cliniciens. La documentation scientifique contribue également à parfaire cette image de qualité.

### Les évènements

Fidèle à la traditionnelle rencontre organisée chaque année par son père, Henri Chibret a souhaité réunir les internes et les chefs de clinique dans un cadre convivial : **le Futurophtha.**

### La documentation scientifique

La Librairie Médicale propose une collection de publications rédigées par les plus grands noms de l'ophtalmologie. Au rythme de plusieurs numéros par an, elles portent sur l'actualité dans quatre domaines thérapeutiques.

Théa diffuse aussi de multiples brochures scientifiques qui ont pour objectif de faire le point sur des pathologies émergentes encore peu connues.

Appréciables des ophtalmologistes, elles apportent des informations utiles à la pratique quotidienne, aussi bien sur le plan diagnostique que thérapeutique en se basant sur des notions fondamentales.

# Internationaliser ses Innovations

## Recherche et exportation : deux vocations inséparables.

Le développement de médicaments innovants nécessite des investissements de plus en plus importants. Leur commercialisation dans un grand nombre de pays est indispensable au financement de nouveaux programmes de recherche.

Depuis sa création, Théa a toujours tendu avec succès vers cet objectif : les produits issus de notre recherche sont commercialisés dans plus de cinquante pays et l'international représente la moitié des activités du groupe.

## L'Europe de l'ophtalmologie : Théa premier laboratoire indépendant.

Historiquement, la commercialisation en Europe de nos innovations a été confiée, en licence, à des firmes prestigieuses comme Alcon Cusi, Allergan, Merck-Sharp-Dohme ou CIBA Vision Ophthalmics.

Depuis 1994, nous avons décidé de commercialiser directement nos produits. Le groupe Théa compte aujourd'hui quatre implantations européennes : France (1994), Espagne (1996), Italie (1999) et Belgique-Luxembourg (2000).

Notre ambition est de consolider cette position avec l'objectif de couvrir directement **80 % du marché européen** en 2003, grâce à la création de nouvelles filiales en Suisse, au Portugal, aux Pays-Bas, en Allemagne...



F. Mico, directeur général de la filiale espagnole, est un homme heureux : en quatre ans, Laboratorios Thea s'est imposé sur son marché.



## Dans le reste du monde, une volonté farouche de conquérir de nouveaux marchés.

Les innovations issues de la recherche Théa sont commercialisées sur les cinq continents avec une présence forte en Amérique du Sud et en Asie.

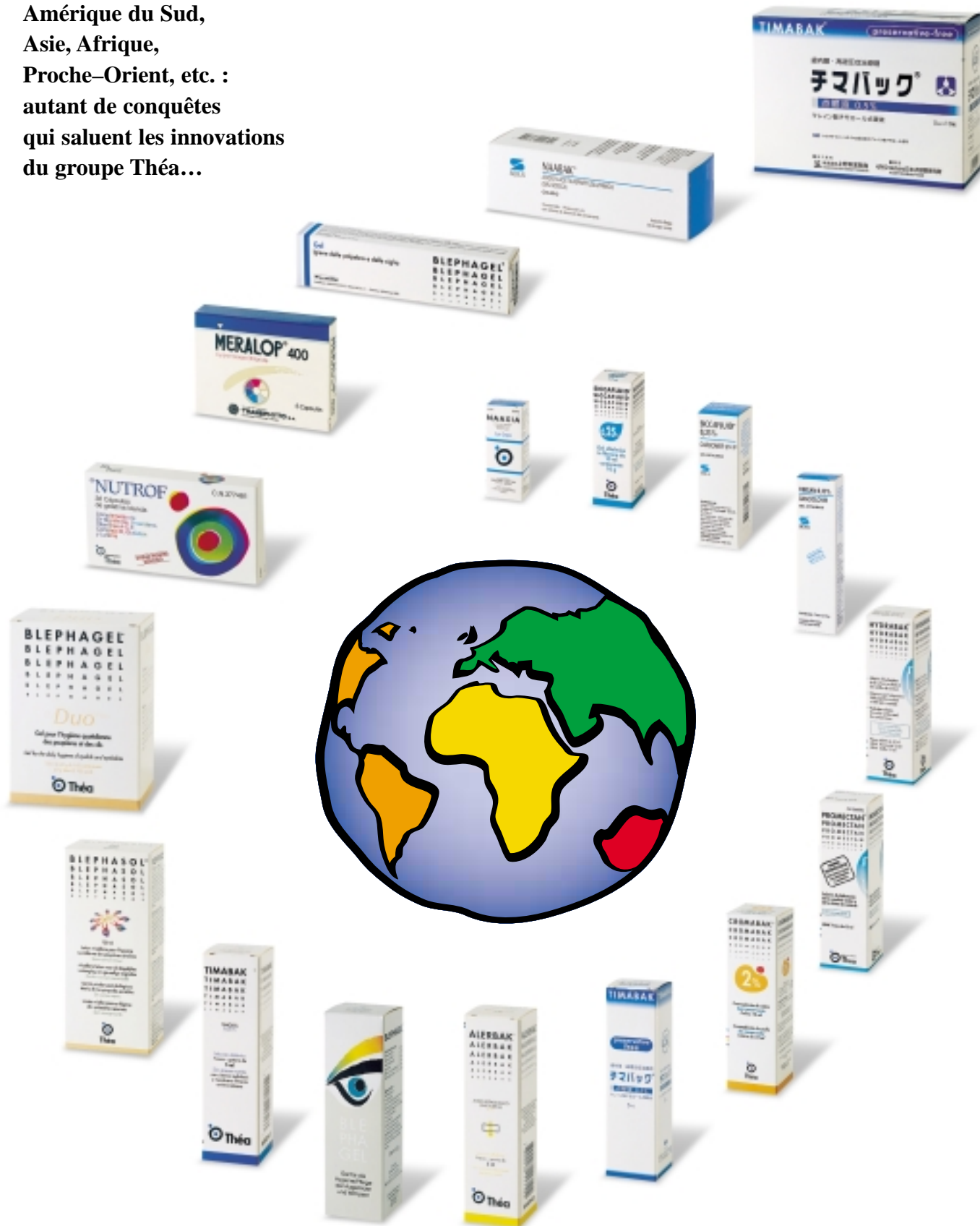
Dans ces pays nous confions la commercialisation de nos spécialités à des sociétés multinationales comme à des laboratoires indépendants leaders sur leur marché (voir liste de nos partenaires en annexe)

Outre la qualité intrinsèque de nos produits, notre succès hors de nos frontières repose sur l'intégration des différents requis réglementaires dès les premières étapes du développement.

Nos produits ont ainsi été acceptés dans de nombreux pays dont certains ont un très haut niveau d'exigence dans l'examen des dossiers d'enregistrement (Japon, Afrique du Sud, Singapour, etc ...).

2001-2002 verra le lancement de nos spécialités dans de nouveaux marchés (Japon, Canada, Mexique, etc ...) qui viendront s'ajouter aux territoires où Théa est déjà fortement présent comme la Corée du Sud, le Brésil, l'Argentine ou l'Afrique francophone.

Amérique du Sud,  
Asie, Afrique,  
Proche-Orient, etc. :  
autant de conquêtes  
qui saluent les innovations  
du groupe Théa...



### Quelques succès à l'étranger

**SICCAFLUID**® premier collyre français à être enregistré selon  
la procédure européenne de reconnaissance mutuelle.

**VIRGAN**® premier collyre français à être enregistré en Angleterre.

**TIMABAK**® premier collyre français à être enregistré au Japon.

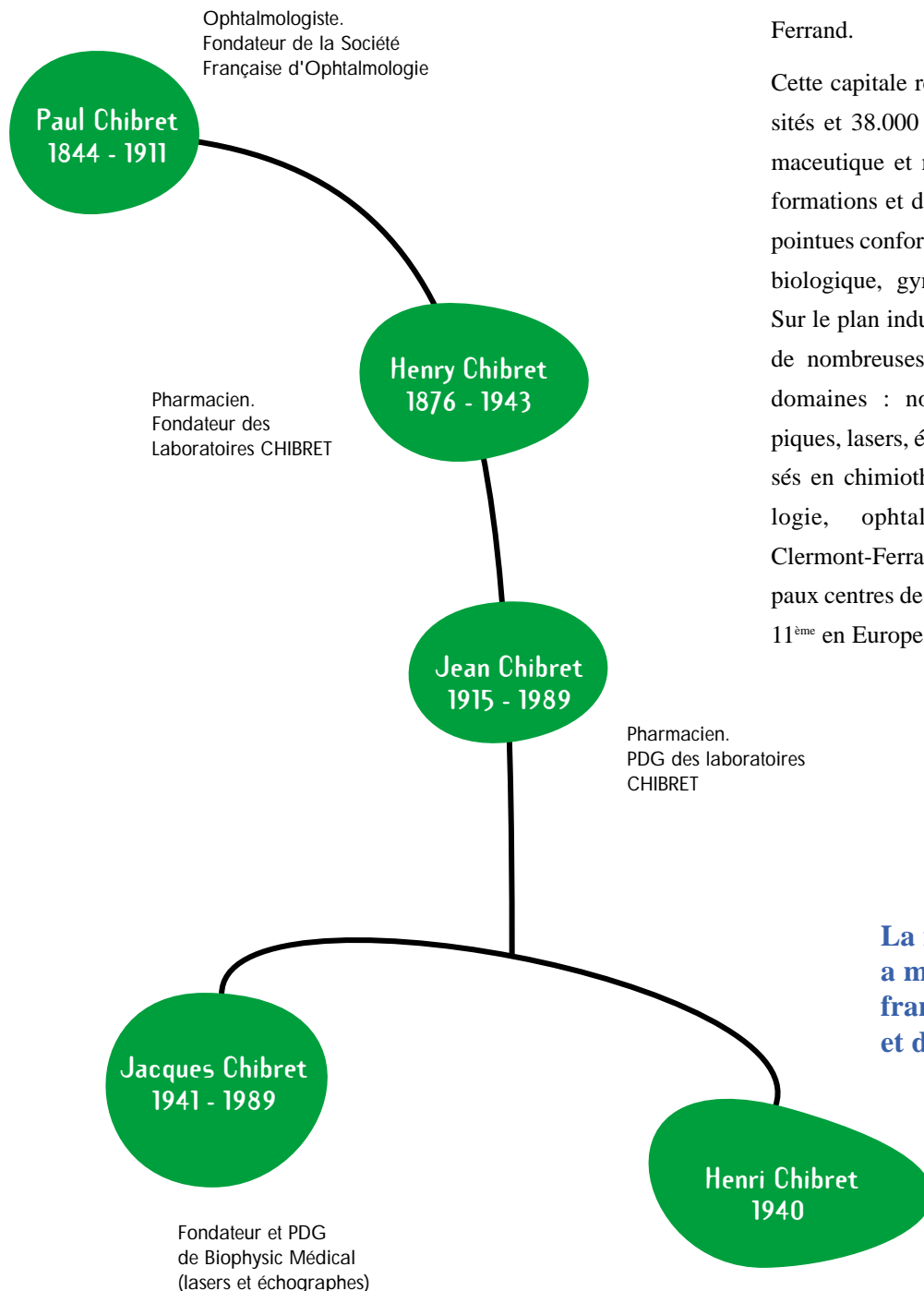
# Savoir-faire familial et racines régionales

## Participer au dynamisme régional

Parce que sa famille est originaire de Clermont-Ferrand et y a laissé son empreinte, Henri Chibret, fort de cette identité, a souhaité installer les Laboratoires Théa à Clermont-Ferrand.

Cette capitale régionale dotée de deux universités et 38.000 étudiants est un biopôle pharmaceutique et médical très actif. Un tissu de formations et de recherches universitaires très pointues conforte la tradition ophtalmologique, biologique, gynécologique et cytogénétique. Sur le plan industriel, l'agglomération a fourni de nombreuses contributions dans différents domaines : nouvelles techniques endoscopiques, lasers, échographes, médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuse, cardiologie, ophtalmologie, nutrition, etc... Clermont-Ferrand est, de plus, l'un des principaux centres de biotechnologies en France et le 11<sup>ème</sup> en Europe.

**La famille CHIBRET  
a marqué l'ophtalmologie  
française de ses travaux  
et découvertes.**



Ophthalmologiste.  
Fondateur de la Société  
Française d'Ophtalmologie

Paul Chibret  
1844 - 1911

Pharmacien.  
Fondateur des  
Laboratoires CHIBRET

Henry Chibret  
1876 - 1943

Jean Chibret  
1915 - 1989

Pharmacien.  
PDG des laboratoires  
CHIBRET

Jacques Chibret  
1941 - 1989

Fondateur et PDG  
de Biophysic Médical  
(lasers et échographes)

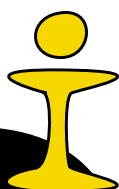
Henri Chibret  
1940

Pharmacien.  
Fondateur et PDG de Transphyto  
puis du groupe Théa.

# Des dates, des évènements...

- 2001** Création de Théa Pharma en **Suisse** et de Laboratorios Thea au **Portugal**.
- 2001** **Fusion Transphyto-Théa**
- 2000** Commercialisation de Timabak® au **Japon** et enregistrement en **Italie**.  
Création de **Théa Pharma en Belgique** à Bruxelles.  
Obtention du **prix de l'innovation** INPI.
- 1999** Lancement de **Siccafluid**®, gel fluide en flacon.  
Création de "**Thea Farmaceutici**" en Italie.  
Organisation du premier "**FUTUROPHTA**" à l'attention des internes et des chefs de cliniques.
- 1998** Lancement de **Larmabak**®, larmes artificielles sans conservateur en flacon.  
Lancement de **Cromabak**®, cromogliclate sans conservateur en flacon.  
Lancement de **Dacudoses**®, lavage oculaire en unidoses.  
Certifications des normes de qualité **EN 46002**.
- 1997** Lancement de **Timabak**®, timolol sans conservateur en flacon.  
Lancement de **Xalatan**®, prostaglandine antiglaucomateuse dans le cadre de "**Pharmathéa**", joint-venture issue de l'alliance avec Pharmacia-Upjohn.
- 1996** Lancement de **Ophtim**®, timolol en unidoses .  
Lancement de **Virgan**®, gel antiherpétique.  
Création de "**Laboratorios Thea**" en Espagne.
- 1995** Lancement de l'Abak® appliqué aux antiallergiques : **Naabak**®.  
Obtention de l'oscar de l'emballage dans la catégorie "innovations".
- 1994** **Bléphagel**®, l'hygiène des paupières a un nom.  
Certifications des normes de qualité **ISO 9002**
- 1994** **Création des Laboratoires Théa**
- 1990** Lancement de **Gel-Larmes**®, gel ophtalmique, par les Laboratoires Allergan.
- 1989** Dépôt du premier brevet sur le système **Abak**®.
- 1985** Lancement de **Naaxia**®, collyre antiallergique à activité anti-inflammatoire par les Laboratoires Dulcis.
- 1984** Lancement de **Virophtha**® par les Laboratoires Dulcis.
- 1981** Lancement de **Méralops**® par les Laboratoires Dulcis.
- 1978** **Création de Transphyto** laboratoire de recherche et de développement, par Henri Chibret.

Conception  
Rédaction :  
Caroline GODON  
06 61 88 34 45  
Email :  
amazonie@wanadoo.fr



Conception graphique  
Jean Michel Istre  
Assistants  
Nathalie Navarre  
Samuel Rilliard  
00 39 34 77 22 66 11







