



agence d'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur
l'unité :

Pharmacologie des Anti-infectieux

sous tutelle des

établissements et organismes :

Université de Poitiers

INSERM

Janvier 2011



agence d'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Pharmacologie des Anti-infectieux

sous tutelle des

établissements et organismes :

Université de Poitiers

INSERM

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Janvier 2011



Unité

Nom de l'unité : Pharmacologie des Anti-infectieux

Label demandé : UMR_S INSERM

N° si renouvellement :

Nom du directeur : M. William COUET

Membres du comité d'experts

Président :

M. Etienne CHATELUT, Université de Toulouse 3, Toulouse

Experts :

M. Olivier PETITJEAN, Hôpital Avicenne, Bobigny

M. Paul TULKENS, Université de Louvain, Belgique

M. Jean-Michel SCHERMANN, Université Paris 5, Paris, au titre du CNU

M. Bruno VILLOUTREIX, Université Paris Diderot, Paris, au titre des CSS de l'INSERM

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Jacques Baratti

Représentant(s) des établissements et organismes tutelles de l'unité :

Mme Catherine LABBE-JULIE, INSERM

M. Olivier BONNEAU, Université de Poitiers



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

La visite s'est déroulée le 19 janvier 2011 selon le programme détaillé ci-dessous, permettant de véritables échanges entre, d'une part, les membres de l'équipes et les experts, et, d'autre part, les représentants des tutelles et les experts. La visite a commencé à 9h30 et s'est terminée à 16h30.

- Historique et localisation géographique de l'unité et description synthétique de son domaine et de ses activités :

L'équipe a été reconnue comme Equipe d'Accueil (EA-3809) depuis le 1er janvier 2004, elle a bénéficié d'une labellisation par l'INSERM (ERI-23) dans le cadre du programme ESPRI sur une période de 3 ans à compter du 1er janvier 2007, cette labellisation a été renouvelée pour 2 années supplémentaires afin de permettre une remise en phase avec la vague B de contractualisation à laquelle est rattachée l'Université de Poitiers. Il s'agit d'une unité mono-équipe. Le domaine des travaux de l'équipe est la pharmacologie des médicaments antibiotiques, l'étude de leurs relations pharmacocinétique-pharmacodynamique à partir de modèles expérimentaux et dans le cadre d'essais cliniques.

- Equipe de Direction :

Le directeur de l'unité est M. William COUET.

- Effectifs de l'unité :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	10	12
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	0	0
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaire 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	6	8
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	4	4
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	3	3
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	6	6
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées		6



2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global sur l'unité:

L'équipe a une reconnaissance internationale dans le domaine de la pharmacologie des médicaments anti-infectieux. Les risques pris dans le choix de la colistine comme sujet d'étude central des travaux de l'équipe se sont avérés pertinents. L'évaluation a permis d'apprécier les réels progrès réalisés par l'équipe en terme de reconnaissance internationale et d'organisation depuis l'évaluation précédente (Février 2009).

- Points forts et opportunités :

Les membres de l'équipe présentent une très bonne complémentarité et collaborent activement entre eux. Ils adhèrent pleinement au projet de l'équipe. L'équipe maîtrise des technologies originales (microdialyse intracérébrale humaine) faisant d'elle une équipe référente dans le domaine. Ces moyens technologiques sont employés pour la réalisation de projets dont la pertinence clinique est assurée par l'intégration de médecins praticiens hospitaliers dans l'équipe. Les tutelles locales auxquelles sont rattachées les membres de l'équipe (Université et Centre Hospitalier Universitaire) mettent à la disposition de l'équipe les moyens humains et matériels nécessaires à la réalisation des projets.

- Points à améliorer et risques :

Il sera déterminant que se concrétise le recrutement d'un microbiologiste ayant des connaissances et une expérience récente dans le domaine de la résistance bactérienne et fongique (y compris dans ses aspects moléculaires) sur le support déjà obtenu (Chaire mixte d'excellence Inserm-Université). La stratégie scientifique à long terme n'est pas suffisamment définie.

- Recommandations:

Le transfert du savoir faire en terme d'analyse des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la colistine vers d'autres problématiques, par exemple le traitement des aspergilloses, doit être anticipé. Il est important que les travaux actuels et ceux programmés puissent faire l'objet de publications dans des journaux à plus fort facteur d'impact, c'est-à-dire dépassant le domaine de l'infectiologie. Cela signifierait que l'objectif ambitieux de remettre en cause l'utilisation de la CMI (concentration minimale inhibitrice) comme base principale de la mesure de l'activité des antibiotiques (dogme simpliste) (i) aura permis de mieux analyser de façon qualitative et quantitative l'action des antibiotiques dans des modèles expérimentaux pertinents (aspects pharmacologiques) et (ii) aura permis à l'équipe d'ouvrir des perspectives d'application dans la pratique clinique. Le quinquennat à venir devra représenter pour cette équipe, une période pendant laquelle elle passera de travaux observationnels à la mise en place de recommandations impactant sur les pratiques cliniques des médicaments anti-infectieux étudiés.



- Données de production :

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	12
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	6
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	1
A4 : Nombre d'HDR soutenues (cf. Formulaire 2.10 du dossier de l'unité)	1
A5 : Nombre de thèses soutenues (cf. Formulaire 2.9 du dossier de l'unité)	4

3 • Appréciations détaillées :

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

La plus grande partie des réalisations scientifiques au cours de la période 2006-2010 correspond aux études sur la diffusion tissulaire des antibiotiques. Celles-ci ont été réalisées par technique de microdialyse appliquée à des modèles expérimentaux ou études cliniques. Plus récemment, une approche de modélisation des données PK-PD a été mise en place. Le troisième axe de recherche correspond au développement de formes galéniques aérosols pour le traitement des affections pulmonaires.

Une grande partie des moyens analytiques (dosage par méthode LC-MS-MS) et humains ont été mobilisés pour la réalisation de travaux sur la colistine. La valeur des travaux réalisés a permis à l'équipe de devenir partenaire d'un projet européen (FP7) ayant obtenu lors des premières phases d'évaluation des notes prometteuses. L'équipe est devenue Centre référent pour le suivi thérapeutique pharmacologique de la colistine, cela dans le cadre d'un PHRC National 2008 dont l'achèvement des inclusions est prévu fin 2011.

Les 31 publications internationales correspondant aux travaux de l'équipe peuvent être subdivisées en 6 groupes :

- Les travaux de microdialyse ont donné lieu à 10 articles ; IF compris entre 2 et 8 dont 5 dans Antimicro Agents Chemother (IF :4.8).
- Ceux de pharmacocinétique et PK-PD à partir de modèles expérimentaux : 5 publications dans Antimicro Agents Chemother (IF :4.8).
- Ceux de pharmacocinétique clinique : 5 publications (IF : 2.1 - 5) dont 1 dans Antimicro Agents Chemother (IF :4.8) et 1 dans Intensive Care Med (IF : 5).
- Ceux consacrés à la colistine : 3 (1 dans Antimicro Agents Chemother et 2 dans J Antimicrob Chemother (IF :4.3)), tous en 2010.
- Les travaux cliniques dans le domaine anti-infectieux et soins intensifs, dirigés par le Responsable « Etudes Cliniques » de l'équipe : 4 publications (IF : 4.9-8.4) dont 2 dans Intensive Care Med (IF : 5).
- Les travaux dans le domaine galénique : 4 publications (IF entre 2.8 et 5.7) dont 1 dans Antimicro Agents Chemother (IF :4.8).



Antimicro Agents Chemother et J Antimicrob Chemother sont parmi les journaux au plus fort IF dans le domaine de la pharmacologie des médicaments anti-infectieux et représentent, au niveau américain (AAC) et Européen (JAC), les meilleurs journaux pour la publication de données de la nature de celles proposées par l'équipe. 34 autres publications ont été réalisées par les différents membres de l'équipe hors champs des travaux de l'équipe (IF entre 0.7 et 8 dont 20 supérieurs à 2). L'équipe publie également un nombre important d'articles à visée éducative, ce qui doit être considéré comme un signe d'investissement dans une bonne dissémination des connaissances au niveau national et local. Enfin, 4 thèses et 1 HDR ont été soutenues depuis 5 ans. A noter également que le responsable de l'unité est un des 10 praticiens qui rapporte le plus de crédits MERRI au CHU de Poitiers.

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'unité de recherche dans son environnement :**

Le responsable de l'unité a été invité à organiser et modérer une session consacrée à la microdialyse lors du congrès international annuel ACCP (New Orleans, Nov 2010), ainsi qu'à réaliser 3 conférences sur invitation (2 congrès internationaux et 1 national). Le responsable clinicien de l'équipe a effectué une conférence sur invitation dans un congrès international.

L'unité va être un des 6 laboratoires à bénéficier de la construction d'une animalerie (800 m², 10 000 animaux) (emménagement octobre 2012) ; de surcroît, existera une fonctionnalité directe entre ce nouveau bâtiment et la salle dédiée d'expérimentation animale de l'unité.

Les travaux de recherche clinique bénéficient d'un adossement à un CIC local (CHU de Poitiers).

L'équipe a établi des collaborations avec les principales équipes référentes mondiales dans le domaine de la modélisation PK-PD des médicaments anti-infectieux. La « mécanique » de ces collaborations est équilibrée. L'équipe pourra compenser sa demande de support en termes de concepts mathématiques et statistiques, par la maîtrise des techniques analytiques et modèles expérimentaux nécessaires à l'acquisition des données.

L'équipe présente une grande attractivité locale : 4 étudiants accueillis en M2, 4 en M1. Certains d'entre eux sont actuellement en thèse dans l'équipe ; cette fidélisation d'étudiants découle de la qualité de l'encadrement qui leur est assuré. Les collaborations avec les équipes étrangères sont également utilisées pour organiser des stages de plus courtes durées réalisés par des étudiants de 2^{ème} cycle des études pharmaceutiques, assurant l'essentiel des échanges internationaux de l'UFR correspondant.

Cinq contrats avec l'industrie pharmaceutique pour des études pharmacocinétiques de médicaments anti-infectieux ont donné lieu à des financements et, pour 3 d'entre eux, à des publications scientifiques.

Les responsables de l'équipe ont assuré des informations grand-public sur le thème de l'antibiothérapie et des infections nosocomiales.

- **Appréciation sur la gouvernance et la vie de l'unité:**

Le responsable de l'équipe est secondé : par un PU-PH pour le domaine des essais cliniques ; une MCU-PH pour la pharmacocinétique, domaine lui-même subdivisé en travaux sur modèles cellulaires (sous la responsabilité d'un MCU de pharmacie) et pharmacométrie /modélisation PK-PD (autre MCU de pharmacie) ; par un PU de pharmacie pour les travaux de galénique. Des réunions hebdomadaires regroupant l'ensemble des membres de l'unité sont organisées. La communication entre les membres de l'équipe est réelle. Le fait que certains personnels techniques de l'unité possèdent actuellement un statut CDD n'est pas vécu comme source d'inquiétude, la gestion concertée des ressources humaines par les deux tutelles, hospitalière et universitaire, étant facilitante.

Cette équipe ne comprend aucun chercheur statutaire. Elle est composée d'enseignants-chercheurs de la faculté de médecine et de pharmacie, très impliqués de fait dans les activités d'enseignements, et de praticiens hospitaliers. Le responsable de l'équipe est responsable de 2 UE d'un M2 de Pharmacologie de l'Université de Rennes et probablement co-habilité pour l'ensemble des Universités du Grand Ouest dans un proche avenir.



- **Appréciation sur la stratégie et le projet :**

Le financement des travaux de l'équipe est assuré par la dotation annuelle, l'obtention du PHRC en 2008 consacré à l'étude clinique de la colistine en Réanimation et différents contrats ponctuels avec l'industrie pharmaceutique. Les projets galéniques ont d'ores et déjà obtenus de premiers financements en réponse à des appels à projet organisés par les associations contre la mucoviscidose.

L'équipe vient de recruter (2010) un enseignant-chercheur venant du secteur industriel, possédant une solide expertise en modélisation PK-PD qui devra permettre de développer dans l'équipe cette approche encore originale (peu d'équipes maîtrise cette approche à un niveau aussi soutenu au niveau mondial).

Le projet de l'équipe est articulé autour de deux axes principaux : la concrétisation en terme de schéma d'administration et adaptation individuelle de posologie de la colistine administrée dans le cadre de la prise en charge des patients de réanimation infectés par des souches bactériennes multirésistantes ; le développement de critères pharmacodynamiques de sensibilité des bactéries qui viendront se substituer à la CMI.

L'expérience et la reconnaissance acquise pour ce qui concerne la colistine assurent la faisabilité du premier projet. La prise de risque du second axe est importante : les travaux de modélisation PK-PD pourraient rester confinés à une discussion entre spécialistes, sans transfert possible en clinique, en particulier si la méthode d'analyse des données ne parvient pas à résoudre la complexité liée au fait que les antibiotiques sont souvent prescrits dans le cadre d'association.

Le projet dans le domaine de la galénique (développement des formes aérosol) est rattaché aux autres axes de l'équipe par le biais de la colistine et de la focalisation de l'équipe sur les infections pulmonaires. Néanmoins, l'interaction entre les travaux PK-PD et le développement de ces formes galéniques n'apparaît pas clairement dans le projet.

Globalement, l'équipe devrait montrer et justifier une plus grande vision à moyen et long terme dans ses projets scientifiques. Ceci est important si elle souhaite passer du stade d'un groupe de chercheurs reconnus pour la qualité de leurs observations (et des méthodes correspondantes) à celle d'un groupe capable d'ouvrir de nouvelles voies et de participer de façon active à l'élaboration de concepts nouveaux en pharmacologie des médicaments anti-infectieux.

Par ailleurs, l'équipe représente un excellent groupe au niveau européen et est reconnue au niveau international (y compris aux E.U.). L'originalité de sa composition est certainement un gage de succès pour le type d'études auxquelles elle s'attache. Il est même vraisemblable que l'équipe ira plus loin que ce qu'elle-même annonce. Cette appréciation du Comité est largement inspirée du développement du projet "colistine" qui a permis à l'équipe d'atteindre un niveau de reconnaissance internationale.

Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
PHARMACOLOGIE DES ANTI-INFECTIEUX	A	A	A	A	A

C1 Qualité scientifique et production

C2 Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement

C3 Gouvernance et vie du laboratoire

C4 Stratégie et projet scientifique



Statistiques de notes globales par domaines scientifiques (État au 06/05/2011)

Sciences du Vivant et Environnement

Note globale	SVE1_LS1_LS2	SVE1_LS3	SVE1_LS4	SVE1_LS5	SVE1_LS6	SVE1_LS7	SVE2_LS3 *	SVE2_LS8 *	SVE2_LS9 *	Total
A+	7	3	1	4	7	6		2		30
A	27	1	13	20	21	26	2	12	23	145
B	6	1	6	2	8	23	3	3	6	58
C	1					4				5
Non noté	1									1
Total	42	5	20	26	36	59	5	17	29	239
A+	16,7%	60,0%	5,0%	15,4%	19,4%	10,2%		11,8%		12,6%
A	64,3%	20,0%	65,0%	76,9%	58,3%	44,1%	40,0%	70,6%	79,3%	60,7%
B	14,3%	20,0%	30,0%	7,7%	22,2%	39,0%	60,0%	17,6%	20,7%	24,3%
C	2,4%					6,8%				2,1%
Non noté	2,4%									0,4%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

* les résultats SVE2 ne sont pas définitifs au 06/05/2011.

Intitulés des domaines scientifiques

Sciences du Vivant et Environnement

- SVE1 Biologie, santé
 - SVE1_LS1 Biologie moléculaire, Biologie structurale, Biochimie
 - SVE1_LS2 Génétique, Génomique, Bioinformatique, Biologie des systèmes
 - SVE1_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement animal
 - SVE1_LS4 Physiologie, Physiopathologie, Endocrinologie
 - SVE1_LS5 Neurosciences
 - SVE1_LS6 Immunologie, Infectiologie
 - SVE1_LS7 Recherche clinique, Santé publique
- SVE2 Ecologie, environnement
 - SVE2_LS8 Evolution, Ecologie, Biologie de l'environnement
 - SVE2_LS9 Sciences et technologies du vivant, Biotechnologie
 - SVE2_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement végétal



Objet : Réponse de Pharmacologie des Anti-infectieux (EA 3809, ERI 23) au rapport AERES.

Je tiens à remercier les membres du comité d'évaluation de l'AERES pour la qualité du rapport concernant notre laboratoire Pharmacologie des Anti-infectieux. J'apprécie bien évidemment l'avis donné sur notre projet et j'ai peu d'observations à formuler sur ce rapport qui exprime des remarques fondées et pertinentes ainsi que des recommandations judicieuses.

Je vous confirme que l'Université de Poitiers et l'Inserm s'accordent sur le projet de recrutement d'un MCU microbiologiste sur une chaire mixte et qu'un poste de MCU en microbiologie est d'ores et déjà fléché sur l'ERI 23.

William Couet
Directeur ERI 23

L'Université de Poitiers s'associe à l'ensemble des observations faites par le directeur de Pharmacologie des Anti-infectieux.

Fait à Poitiers le 15 avril 2011

Le Vice-président chargé de la Recherche

Professeur Olivier Bonneau