



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

Section des Unités de recherche

Evaluation de l'AERES sur l'unité :
Pharmacologie et évaluation des médicaments chez
l'enfant et la femme enceinte
sous tutelle des
établissements et organismes :
Université Paris Descartes



Décembre 2012



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

Section des Unités de recherche

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des Unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glaudes



Notation

À l'issue des visites de la campagne d'évaluation 2012-2013, les présidents des comités d'experts, réunis par groupes disciplinaires, ont procédé à la notation des unités de recherche relevant de leur groupe (et, le cas échéant, des équipes internes de ces unités). Cette notation (A+, A, B, C) a porté sur chacun des six critères définis par l'AERES.

NN (non noté) associé à un critère indique que celui-ci est sans objet pour le cas particulier de cette unité ou de cette équipe.

Critère 1 - C1 : Production et qualité scientifiques ;

Critère 2 - C2 : Rayonnement et attractivité académique ;

Critère 3 - C3 : Interaction avec l'environnement social, économique et culturel ;

Critère 4 - C4 : Organisation et vie de l'unité (ou de l'équipe) ;

Critère 5 - C5 : Implication dans la formation par la recherche ;

Critère 6 - C6 : Stratégie et projet à cinq ans.

Dans le cadre de cette notation, l'unité de recherche concernée par ce rapport a obtenu les notes suivantes :

- Notation de l'unité : Pharmacologie et évaluation des thérapeutiques chez l'enfant et la femme enceinte

C1	C2	C3	C4	C5	C6
A+	A+	A	A+	A+	A



Rapport d'évaluation

Nom de l'unité :	Pharmacologie et évaluation des thérapeutiques chez l'enfant et la femme enceinte
Acronyme de l'unité :	
Label demandé :	EA
N° actuel :	
Nom du directeur (2012-2013) :	M. Jean-Marc TRÉLUYER
Nom du porteur de projet (2014-2018) :	M. Jean-Marc TRÉLUYER

Membres du comité d'experts

Président : M. Christian LIBERSA, Université de Lille

Experts :

- M. Marc LALLEMANT, Université de Genève, Suisse
- M. Bart Van OVERMEIRE, Université de Bruxelles, Belgique
- M. Nicolas SIMON, Université de Marseille
- M. Christian THUILLEZ, Université de Rouen

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Bernard DASTUGUE

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

M. Stefano MARULLO, Université Paris Descartes



1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité :

L'unité en demande de création résulte du rapprochement de l'équipe de Pharmacologie du Centre Hospitalier de Necker antérieurement impliquée dans l'EA 3620 (Paris 5) et de l'équipe de Pharmacologie de l'hôpital Robert Debré (Paris 7).

Cette équipe est localisée sur 2 sites (Paris 5 & Paris 7).

Équipe de Direction :

L'équipe est dirigée par M. Jean-Marc TRÉLUYER. Il est assisté d'un adjoint (M^{me} Evelyne JACQZ-AIGRAIN) et d'un comité de direction constitué des responsables des axes thématiques de recherche.

Nomenclature AERES :

SVE_LS7 Epidémiologie, Santé publique, Recherche Clinique, Technologies biomédicales.

Effectifs de l'unité :

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014	2014-2018 Nombre de produisants du projet
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés		6	6
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés		1	1
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)		3	3
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		0	0
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)		0	0
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)		6	6
TOTAL N1 à N6		16	16

Taux de producteurs	100 %
---------------------	--------------



Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014
Doctorants	8	
Thèses soutenues	14	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *	3	
Nombre d'HDR soutenues	0	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	4	5



2 • Appréciation sur l'unité

Points forts et possibilités liées au contexte :

L'objectif de l'unité est de développer des recherches méthodologiques permettant d'améliorer les évaluations des médicaments chez la femme enceinte et l'enfant. Ceci devrait favoriser une prise de conscience de l'importance de ces problèmes par les professionnels de santé ainsi que les instances réglementaires et avoir un impact de santé public décisif pour ces populations dites « vulnérables ».

Ces recherches ne s'avèrent possibles que par des recherches collaboratives, s'appuyant sur des expertises en pharmacologie pédiatrique et pharmacogénétique, en modélisation, et en recherche clinique et éthique. Ces expertises sont présentes dans les trois hôpitaux pédiatriques concernés par la présente demande (Necker-Enfants Malades, Robert Debré, et Port Royal-Cochin) avec des équipes qui sont très complémentaires, collaborent depuis plusieurs années et ont une expérience quasi unique et reconnue comme telle en France, jouant un rôle moteur dans l'évaluation du médicament en pédiatrie et chez la femme enceinte.

L'unité trouve dans les groupes hospitaliers Cochin et Robert Debré un support paraclinique de qualité avec en particulier des plate-formes de dosage des médicaments et de génétique du groupe hospitalier Cochin adaptés à l'enfant (ex : dosages en microméthodes).

Le rapprochement déjà effectif des partenaires de cette unité est favorisé par leur appartenance au même PRES (Sorbonne Paris-Cité) et leur implication dans le projet IDEX.

Cette expérience est mise à profit dans de nombreux enseignements spécifiques de la thématique.

Points à améliorer et risques liés au contexte :

Il existe un déficit en personnel formé aux spécificités pharmacologiques pédiatriques (techniciens, ingénieurs). Ceci pourrait être, en partie, amélioré par l'excellence du site.

Le financement dépend trop des aléas de conjoncture budgétaire et de la chronologie des appels d'offre.

La ligne directrice du projet est insuffisamment affichée.

Recommandations :

- Inciter les doctorants à effectuer des stages postdoc à l'étranger (ex : équipes d'excellence du domaine en Suède, au Canada, aux USA) afin de les mettre en bonne position pour concourir à des postes de chercheurs statutaires ;
- Apporter les compétences en pharmacologie-pédiatrie aux plates-formes de dosage des médicaments des groupes hospitaliers Cochin et Robert Debré et de génétique du groupe hospitalier Cochin. Il s'agit ainsi de contribuer aux orientations stratégiques de recherche de ces plates-formes ;
- Le renforcement de la visibilité du projet devrait favoriser la venue de chercheurs statutaires ;
- Poursuivre les réunions régulières en alternance sur les deux sites ;
- Inciter les chercheurs ayant les pré-requis nécessaires à passer leur HDR afin d'amplifier les capacités d'encadrement.



3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques :

Les thématiques scientifiques du projet concernent des problématiques importantes portant sur la pharmacocinétique du médicament très particulière chez l'enfant (fonction de l'âge, du poids, de la taille...) et du passage transplacentaire. Ces éléments vont avoir des conséquences directes sur le mode de prescription et les posologies des médicaments dans ces populations. Elles n'ont pas été à l'origine de véritables « ruptures théoriques » mais ont permis des réflexions méthodologiques et des propositions d'algorithmes de modélisation spécifiques adaptés aux particularités de l'enfant (micro dosage, maturation enzymatique, modélisation...).

La production scientifique est abondante (plus de 200 articles dans des journaux anglo-saxons à comité de lecture) et de qualité (top 10 des journaux de pharmacologie tels que Clin Pharmacol Ther, Br J Clin Pharmacol, Pharmacogenomics avec une position en 1^{er} ou dernier auteur dans plus de la moitié des publications pour les responsables des thématiques de recherche) mais aussi des revues plus généralistes telles que le JAMA (n=1), le NEJM (n=1), PLoSOne (n=4), Blood (n=9), Ann Intern Med (n=1), Hum Mol Gen, Nat Immunol (n=1).

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques :

Cette unité est la seule équipe française structurée de pharmaco-pédiatrie et est bien positionnée parmi les rares équipes européennes de cette thématique (ex : MRC de Liverpool, centre Mario negri de Milan ...) comme le confirment la participation à plusieurs projets européens et même la prise en charge par cette équipe de la coordination de 2 de ces projets européens. L'un des responsables du projet est coordinateur du réseau des CIC pédiatriques (réseau thématique de recherche INSERM et réseau Cengeps reconnu par l'EMA comme réseau de qualité 1). A souligner l'obtention de 8 PHRC nationaux, et d'1 projet translationnel DHOS-INSERM.

L'attractivité de cette équipe est réelle comme en témoignent le nombre important et constant d'étudiants doctorants (8 doctorants, 14 thèses soutenues, 3 post-doc) pour 4 titulaires de l'HDR.

La qualité des travaux de ces étudiants est réelle, couronnée des prix dans des réunions internationales (ex : Chunhui Award- Ministry of Education, ChinaYoung Investigator Bursary, European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Edinburgh, Young Investigator Award - Best Poster Prize, European Society for Developmental Périnatal and Pédiatric Pharmacology, Chamonix, Chinese Government Award for Outstanding Self-Financed Students Abroad, China Scholarship Council, Paris).

L'expertise dans ces domaines de recherche est reconnue sur le plan international. Les responsables des différentes thématiques ont été chargés de la direction scientifique de plusieurs colloques internationaux de l'Unicef, d'expertises Nord-Sud, et Afrique subsaharienne, de rapports pour l'EMA (Agence Européenne du Médicament), ainsi que de présentations sur invitation dans des conférences nationales ou internationales (Suède, USA, Chine, Belgique, Pays-Bas ...).

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel :

L'équipe de direction est très impliquée dans des actions visant à améliorer les soins chez l'enfant et la femme enceinte, par exemple : interactions avec les comités d'éthiques, les autorités de santé et les associations de parents qui contribuent à une meilleure évaluation des médicaments dans ces populations vulnérables, et rédactions de livret sur la recherche clinique à destinée des enfants et de procédures qualité et éthiques.

Les travaux de modélisation pharmacocinétique chez l'enfant et chez la femme enceinte sont originaux et les responsables de cette thématique insistent sur la nécessité de continuer à les développer et à les complexifier. Les relations avec l'industrie sont réelles malgré le caractère délicat des évaluations dans ces populations vulnérables et ont abouti au dépôt d'un brevet sur une nouvelle indication thérapeutique.



Appréciation sur l'organisation et la vie de l'unité :

La coordination est efficace et consensuelle, les différents membres de l'équipe étant manifestement très impliqués dans le projet, et désirant travailler ensemble comme en témoignent les présentations et les réunions effectuées hebdomadairement par les équipes, et mensuellement en alternance sur les deux sites par le comité de direction.

Ces réunions mensuelles sont complétées par des réunions de concertations scientifiques trimestrielles et des lettres d'information biannuelles.

Les étudiants sont encouragés à participer à des réunions de formation ou d'information et à participer à des congrès internationaux de façon active.

Les locaux sont adaptés aux besoins de l'unité.

Un site internet spécifique de la pharmacologie périnatale et pédiatrique est en projet pour le deuxième semestre 2013.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche :

L'unité est très impliquée dans les actions de formations et d'informations avec une implication forte dans l'organisation et la prise en charge d'enseignements dans le cadre de masters et de doctorats de 3^{ème} cycle dédiés aux problématiques de la pharmacologie pédiatrique qui nécessite des approches méthodologiques particulières, avec accueil régulier et soutenu de stagiaires.

L'Unité dépend de l'Ecole Doctorale du Médicament ED 436 Paris Descartes.

L'Unité a la responsabilité de :

M1 Santé Parcours Physiologie, Pharmacologie, Toxicologie ; responsable de l'UE PPT : iatrogénie médicamenteuse, pharmacocinétique et suivi thérapeutique pharmacologique, pharmacogénétique.

M2 Sciences du médicament Parcours recherche Pharmacologie intégrée préclinique et clinique. Responsable de l'UE P8 Spécificités en pharmacologie : exemple de la pharmacologie pédiatrique. Principes de pharmacologie périnatale et pédiatrique.

M2 Professionnel Pharmacocinétique : responsable de l'UEP23 : clinical pharmacokinetics.

L'unité est impliquée dans des groupes de travail du projet GRIP (Global Research in Paediatrics) en particulier celui dédié à l'enseignement dans un cadre européen dont un master de « Pharmacologie pédiatrique et évaluation des thérapeutiques » (Paris, Liverpool, Rome, Rotterdam).

Des collaborations avec la Chine sont engagées pour un enseignement alterné France-Chine.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans :

Le projet de l'unité est de poursuivre le développement d'approches méthodologiques innovantes prenant en compte les caractéristiques particulières de ces populations (en pharmaco-épidémiologie, et pharmacogénétique, avec des techniques de modélisation et simulation utilisant des covariables courantes et nouvelles : biomarqueurs pharmacogénétiques, et pharmacodynamiques). La complémentarité des partenaires favorisera les projets de recherche translationnelle cherchant à identifier et caractériser les variabilités individuelles de réponse aux traitements chez la femme enceinte et l'enfant.

La mise en oeuvre logistique de ce projet sera facilitée par la participation de l'équipe au réseau thématique de recherche des CIC pédiatriques dont le coordonnateur est l'un des responsables du projet évalué et qui permettra d'apporter des capacités importantes de recrutement et de valider la pertinence des choix stratégiques de cette équipe.



Le choix par les responsables du projet de mutualiser les compétences analytiques, pharmacogénomiques, pharmacoéconomiques et en modélisation des partenaires impliqués est particulièrement important. Compte-tenu des questions très spécifiques posées (tant sur le plan fondamental que sur le plan des applications thérapeutiques) par ces populations vulnérables et dont la prise en charge pharmacologique laisse encore beaucoup de zones d'ombre, cette mutualisation s'avère indispensable.

Conclusion :

● Points forts et possibilités liées au contexte :

- Très forte implication des chercheurs cliniciens qui ont une forte activité publicitaire et une emprise certaine sur la population ciblée, ce qui est un atout important compte-tenu de la thématique et de la discipline impliquant des populations spécifiques et « vulnérables » délicates à prendre en charge ;
- Environnement d'excellence pouvant positionner cette équipe en première ligne sur le plan national et européen dans le cadre de l'évaluation et du développement d'indications de médicaments dans une population en grande partie « négligée » et sous évaluée.

● Points à améliorer et risques liés au contexte :

Les choix stratégiques de cette équipe originale et à forte potentialité pourront être valorisés grâce au soutien fort, qui semble acquis, de la part de l'environnement hospitalo-universitaire, rendant ainsi des services évidents de santé publique à la communauté des chercheurs et des patients.

● Recommandations :

Renforcer l'équipe de chercheurs statutaires et de techniciens.



4 • Déroulement de la visite

Date de la visite :

Début : 21/11/2012 à 08h00

Fin : 21/11/2012 à 16h00

Lieu de la visite : GH Cochin site Tarnier

Institution : Université Paris Descartes

Adresse : 89, rue d'Assas 75006 Paris

Déroulement ou programme de visite :

La commission a été accueillie sur le site Tarnier du GH Cochin dans les locaux administratifs de l'unité.

Les présentations ont été faites par chaque responsable de thématique en présence des étudiants et doctorants impliqués dans les projets et de la représentante de l'université.

Le Vice-président Recherche de l'université, en dehors de la présence des porteurs du projet, a rappelé les objectifs d'excellence de l'université et confirmé le soutien de cette université à cette « bonne » équipe sans préciser la nature exacte de ce soutien.



5 • Statistiques par domaine : SVE au 10/06/2013

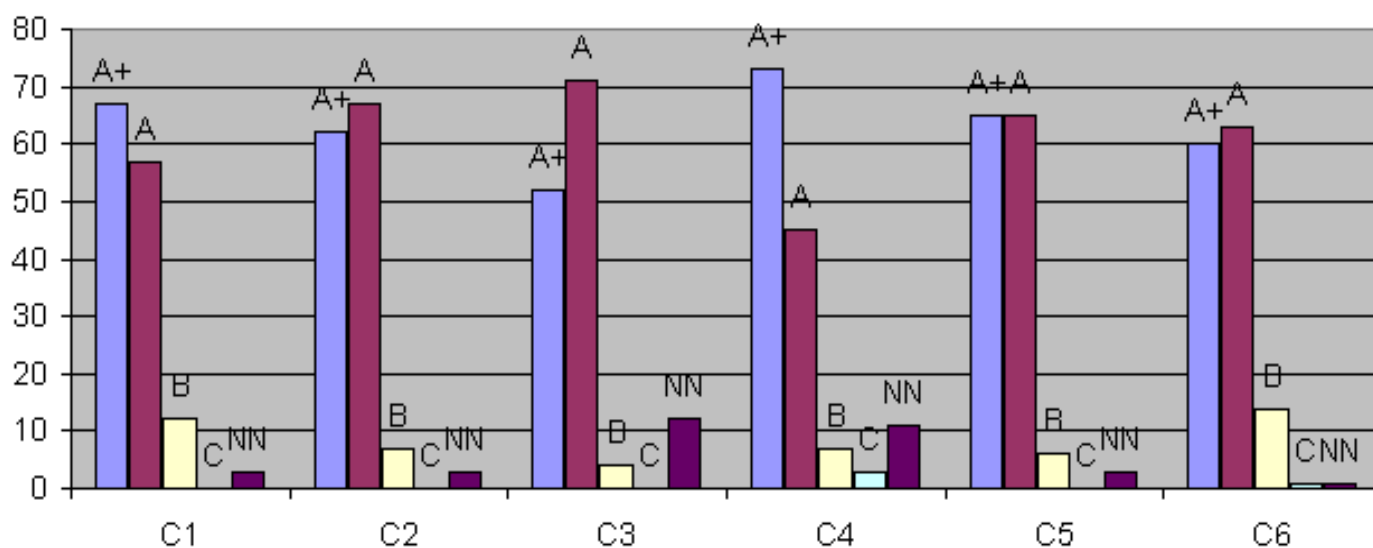
Notes

Critères	C1 Qualité scientifique et production	C2 Rayonnement et attractivité académiques	C3 Relations avec l'environnement social, économique et culturel	C4 Organisation et vie de l'entité	C5 Implication dans la formation par la recherche	C6 Stratégie et projet à cinq ans
A+	67	62	52	73	65	60
A	57	67	71	45	65	63
B	12	7	4	7	6	14
C	0	0	0	3	0	1
Non Noté	3	3	12	11	3	1

Pourcentages

Critères	C1 Qualité scientifique et production	C2 Rayonnement et attractivité académiques	C3 Relations avec l'environnement social, économique et culturel	C4 Organisation et vie de l'entité	C5 Implication dans la formation par la recherche	C6 Stratégie et projet à cinq ans
A+	48%	45%	37%	53%	47%	43%
A	41%	48%	51%	32%	47%	45%
B	9%	5%	3%	5%	4%	10%
C	0%	0%	0%	2%	0%	1%
Non Noté	2%	2%	9%	8%	2%	1%

Domaine SVE - Répartition des notes par critère





6 • Observations générales des tutelles

Vice Président du Conseil Scientifique

Paris le 26 Juin 2013

Vos ref : S2PUR140006462-
Evaluation des thérapeutiques et
pharmacologie périnatale et
pédiatrique -0751721N

Monsieur Pierre GLAUDES
Directeur de la section des unités de recherche
Agence d'Évaluation de la Recherche et de
l'Enseignement Supérieur
20, rue Vivienne
75002 PARIS

Monsieur le Directeur

Je vous adresse mes remerciements pour la qualité du rapport d'évaluation fourni à l'issue de la visite du comité d'expertise concernant l'unité « Evaluation des thérapeutiques et pharmacologie périnatale et pédiatrique »

De même que le Directeur de l'unité, Jean-Marc TRELUYER, le Président et moi-même n'avons aucune remarque particulière à apporter.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de ma considération distinguée.

Le Vice Président du Conseil Scientifique



Stefano Marullo, DM, DesSci