



HAL
open science

Pharmacologie des anti-infectieux

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Pharmacologie des anti-infectieux. 2009, Université de Poitiers, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02030788

HAL Id: hceres-02030788

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02030788v1>

Submitted on 20 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Pharmacologie des anti-infectieux
de l'Université de Poitiers



Février 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Pharmacologie des anti-infectieux
de l'Université de Poitiers



Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

mars 2009



Rapport d'évaluation

L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Pharmacologie des anti-infectieux

Label demandé : UMSR_S INSERM

N° si renouvellement :

Nom du directeur : M. William COUET

Université ou école principale :

Université de Poitiers

Autres établissements et organismes de rattachement :

Date de la visite :

17 février 2009

Membres du comité d'évaluation



Président :

M. Pierre MARQUET, Université de Limoges

Experts :

M. Jean Paul TILLEMENT, Université Paris 12

M. Rodolphe GARRAFFO, Université de Nice Sophia-Antipolis

M. Bruno LACARELLE, Université d'Aix-Marseille 2

Expert(s) représentant des comités d'évaluation des personnels (CNU, CoNRS, CSS INSERM, représentant INRA, INRIA, IRD.....) :

M. Eric BELLISSANT, Représentant des CSS de l'INSERM

Observateurs



Délégué scientifique de l'AERES :

M. Jacques BARATTI

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Olivier BONNAUD, Représentant de l'Université de Poitiers

Représentantes des organismes tutelles de l'unité :

Mme LABBE-JULLIE, INSERM

Mme Liliane CHARTIER, INSERM

1 • Présentation succincte de l'unité

- Effectif de l'unité: 24 personnes dont :
 - o 9 enseignants-chercheurs
 - o 3 praticiens hospitaliers
 - o 1 postdoctorant (ATER)
 - o 6 doctorants, tous financés: 2 salariés CHU de Poitiers, 2 bourses étrangères, une bourse régionale, une bourse de l'université de Madison au Wisconsin
 - o 2 ingénieurs
 - o 3 techniciens et personnels administratifs
- Nombre de HDR, nombre de HDR encadrant des thèses : 7 dont 4 encadrant des thèses dans l'unité
- Nombre de thèses soutenues depuis 4 ans : 4
- Durée moyenne des thèses soutenues : 42 mois
- Nombre de membres bénéficiant d'une PEDR : 1
- Nombre de publiants : 9 sur 9

2 • Déroulement de l'évaluation

La visite d'évaluation s'est déroulée dans d'excellentes conditions humaines et matérielles, selon le planning suivant :

08h15 : Accueil du Comité

08h30-09h30 : Réunion préliminaire du comité à huis clos

09h30 - 09h40 : Présentation du comité (Délégué AERES et Président du comité)

09h40 - 11h00 : (40 min d'exposé + 40 min d'échange avec le comité) Présentation du bilan et du projet de l'unité par le directeur de l'unité.

11h00 - 12h30 : trois réunions en parallèle

- réunion avec les chercheurs
- réunion avec les personnels techniques
- réunion avec les doctorants et post-doctorants

12h00 - 12h45 : rencontre avec les représentants des tutelles : INSERM et Université de Poitiers. Les représentants de la Région Poitou-Charente et de la municipalité de Poitiers étaient également présents.

14h30 - 15h00 : Rencontre avec la direction de l'unité

15h00 - 16h30 : Réunion finale du comité à huis clos

3 • Analyse globale de l'unité, de son évolution et de son positionnement local, régional et européen

Cette unité est une Equipe mixte Université de Poitiers et INSERM (ERI) avec le label "ESPRIT" depuis le 01/01/2007, c'est-à-dire une reconnaissance de l'INSERM pour trois ans et un financement pour moitié par cet organisme et pour



moitié par la Région Poitou-Charente. La mission donnée à l'unité et à son directeur était de préparer un dossier de création d'unité INSERM, dossier qui est examiné aujourd'hui.

L'unité est implantée sur un site universitaire proche du CHU de Poitiers avec lequel elle entretient des liens forts en particulier avec une équipe de médecins cliniciens. Ce lien est un atout important de l'unité, il doit cependant rester en appui de la démarche scientifique définie par l'unité et non influencer trop directement celle-ci (exemple du choix de l'antibiotique colistine).

L'unité développe une thématique translationnelle, bâtie autour de compétences fortes et reconnues, en particulier en microdialyse appliquée à l'animal et à l'homme. Microdialyse, modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique (en devenir) et formulation galénique sont utilisées conjointement pour comprendre les causes pharmacologiques de la résistance aux antibiotiques et si possible pour y remédier.

La recherche des causes pharmacologiques de résistance aux anti-infectieux présente un intérêt clinique et un intérêt de santé publique indéniables. Cependant le choix des antibiotiques étudiés manque d'originalité et la question de la pertinence de ce choix reste posée. Par exemple, l'étude des mécanismes de résistance à la colistine (un antibiotique très ancien et peu utilisé, même si c'est devenu un dernier recours dans des situations de multi-résistance) pose le problème de son impact clinique réel. Une solution possible pourrait être que l'unité mette en place un partenariat plus suivi et plus en amont avec l'industrie pharmaceutique, pour intervenir si possible dès les phases pré-cliniques ou cliniques de nouvelles molécules ou sur des antibiotiques plus récents.

D'une manière plus générale, la stratégie scientifique de l'unité n'apparaît pas avec suffisamment de clarté. Dans cet esprit, il semble important que le directeur de l'unité soit en mesure de prendre suffisamment de recul pour préciser la question scientifique à laquelle l'unité veut répondre, la stratégie scientifique pour y parvenir et pour mieux préciser le projet scientifique en s'appuyant sur le bilan actuel qui est de très bonne qualité. Une manière d'atteindre ces objectifs serait d'étoffer l'unité en cadres dirigeants (un DR ou un PR) qui viendraient épauler efficacement le Directeur actuel dans la démarche stratégique.

Compte tenu des thématiques développées, l'unité est vivement encouragée à intégrer des microbiologistes et/ou à accélérer son rapprochement avec des équipes de microbiologie, référentes en matière de résistance aux anti-infectieux.

Globalement l'activité scientifique de l'unité se situe à un bon niveau avec une accélération importante ces deux dernières années. Les publications sont de qualité, dans de bonnes et parfois de très bonnes revues scientifiques (publication dans des revues scientifiques internationales depuis 2003 : 39 articles dans les thématiques (IF moyen = 4.4, IF max = 8.391), 32 articles hors thématiques). Pendant cette même période, l'équipe a obtenu trois contrats avec l'industrie pharmaceutique (65 k€) et un PHRC régional (47 k€).

Le rayonnement national et international de l'équipe est également en augmentation. L'unité a des collaborations établies avec des équipes aux Etats-Unis, en Suède, au Portugal, avec des échanges d'étudiants et de post-doctorants. Des chercheurs de l'unité ont fait et font des stages de moyenne durée à l'étranger pour acquérir des techniques essentielles au fonctionnement de l'unité.

L'équipe a encadré 4 thèses en 4 ans, toutes avec une ou plusieurs publications internationales.

Il lui est toutefois conseillé de participer plus activement aux congrès ou colloques nationaux et internationaux dans les disciplines concernées (infectiologie, pharmacologie), pour augmenter sa notoriété et si possible intégrer un réseau de recherche constitué (en particulier en ce qui concerne les applications cliniques de la recherche) ou en créer un autour d'elle.

Une des caractéristiques importantes de cette unité est le soutien fort des divers acteurs régionaux pour lesquels elle représente une priorité clairement exprimée et matérialisée dans les moyens mis à disposition de l'unité par l'université, le CHU, la ville de Poitiers et le Conseil Régional de Poitou-Charente qui lui assurent de très bons moyens matériels pour mener un projet de recherche ambitieux.



4 • Analyse par projet

Etude des facteurs de distribution des antibiotiques aux sites infectieux

Il est important que l'équipe évite de multiplier les applications du savoir-faire développé en microdialyse à divers antibiotiques ou à divers sites infectieux, en fonction des opportunités, pour se recentrer sur une stratégie verticale de résolution de problèmes scientifiques.

Ce volet de la thématique de recherche n'a pas été repris dans le projet de recherche présenté oralement lors de la visite des experts, ce qui pose question quant à son avenir.

Il pourrait être intéressant, au plan fondamental, d'étudier la place de la méthode de microdialyse dans l'évaluation des concentrations actives dans les tissus, la signification de la concentration de la seule forme libre des médicaments, les cas où les formes liées peuvent servir de réservoir disponible pour compenser une diminution de forme libre et probablement envisager une comparaison des affinités respectives des bactéries et des protéines de stockage pour les antibiotiques.

Modélisation PK-PD des antibiotiques

Cette thématique devrait se développer avec l'arrivée d'un jeune chercheur (pour l'instant sur un poste d'ATER) formé dans ce domaine.

Il est conseillé à l'équipe d'utiliser de nouveaux outils de modélisation, en particulier pharmacodynamiques, car les outils expérimentaux et PK/PD utilisés jusqu'ici pour les antibiotiques n'ont pas été jugés innovants par le comité d'experts.

Formulation d'aérosols d'antibiotiques

Cette thématique concerne uniquement les infections pulmonaires. Sa cohérence avec les autres projets n'apparaît pas assez clairement.

Le niveau de publication est bon, mais souvent sans rapport apparent avec la thématique affichée par l'équipe.

L'intégration des galénistes dans l'équipe doit être renforcée.

5 • Analyse de la vie de l'unité

– En termes de management :

- Collaborations étroites entre les cliniciens et les pharmacologues de l'unité.
- Réunions informelles fréquentes, pendant lesquelles sont prises les décisions de dépenses et d'investissement. Une seule réunion générale par an.
- Définition satisfaisante des attributions des personnels IATOS, qui co-signent fréquemment les publications.
- Démarches hygiène et sécurité et qualité prévues ou ayant démarré.
- La stratégie de recherche de l'équipe et l'articulation entre les trois projets semblent surtout gérées par le directeur d'unité.

– En termes de ressources humaines :

- Très bon potentiel quantitatif (avec un très fort soutien du CHU et de la Région pour les personnels IATOS) et qualitatif.
- Une partie des compétences scientifiques et techniques ont été acquises lors de stages post-doctoraux et d'échanges avec des équipes internationales référentes.
- Les recrutements récents et les recrutements prévus sont en adéquation avec les nouvelles compétences nécessaires au développement de la thématique de l'unité.



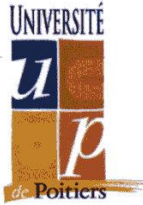
- En termes de communication :
 - o Bonne entente entre les membres de l'unité.
 - o Bonne communication avec les instances locales et les tutelles.
 - o La notoriété nationale de l'équipe pourrait être accrue par la participation plus active aux réseaux et congrès dans les spécialités concernées (infectiologie, pharmacologie).

6 • Conclusions

- Points forts :
 - o De réelles compétences.
 - o Dynamisme évident de la direction de l'équipe.
 - o Très bonnes conditions matérielles et humaines pour la recherche.
 - o Thématique (pharmacologie des anti-infectieux) peu développée en France, en particulier à l'INSERM.
 - o L'équipe réussit à publier à un très bon niveau.
- Points à améliorer :
 - o L'objectif scientifique et/ou médical de la recherche.
 - o La cohérence du projet.
 - o Le caractère innovant de la recherche.
 - o Les compétences en microbiologie.
- Recommandations :
 - o Définir plus précisément la question de recherche étudiée.
 - o Mieux structurer le projet en fonction de l'objectif principal (unique). En particulier, dégager la cohérence des trois projets de recherche entre eux, et l'avenir de chacun d'eux.
 - o Renforcer et structurer la gouvernance de l'équipe, avec une plus grande collégialité/répartition des missions.
 - o Adosser à la recherche un enseignement délivré aux M2R et doctorants.
 - o Rechercher des liens plus pérennes et plus en amont avec l'industrie pharmaceutique.
 - o Elargir encore le champ des collaborations, aux niveaux national et international, en particulier avec des équipes de microbiologie.

Pharmacologie des anti-infectieux (ERI 23)

Note de l'unité	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	A	A	A



Direction de la Recherche & des Etudes Doctorales

Affaire suivie par Barbara MERIGEAULT
tél.: 05.49.45.30.42
email : barbara.merigeault@univ-poitiers.fr

Le Président de l'Université de Poitiers

à

Monsieur Glorieux
Directeur de la section 2
des Unités de Recherche de l'AERES

Poitiers, le 14 avril 2009

Objet : Evaluation de l'Unité ERI-23 : Pharmacologie des anti-infectieux

Monsieur le Directeur,

Suite au rapport d'évaluation d'avril 2009 concernant le projet visé en objet, je vous prie de trouver en pièce jointe la réponse du directeur Monsieur William COUET concernant les aspects scientifiques et généraux.

Nous notons avec satisfaction que les experts ont considéré que l'ERI-23 présente de réels points forts, avec un bilan de qualité et en progression dans le temps.

Je tiens à souligner tout particulièrement le point lié à la microbiologie. Il s'avère en effet indispensable de renforcer cet axe, c'est pourquoi l'Université envisage de redéployer en 2010 un poste de MCU dans cette discipline.

L'Université de Poitiers prend acte des conclusions favorables de l'évaluation de l'AERES. L'établissement adhère aux conclusions de ce rapport et aux réponses apportées. Nous confirmons notre soutien à ce projet qui s'inscrit dans le cadre de la politique scientifique globale de l'établissement et qui renforcera, à terme, les relations avec l'INSERM et le CHU.

En vous remerciant pour le travail de qualité effectué par les experts du comité d'évaluation, je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'assurance de ma considération distinguée.

Le Président

Jean-Pierre GESSON





ERI 23 Pharmacologie des Anti-infectieux
Directeur : Professeur William Couet



Réponses à l'évaluation AERES de l'ERI-23

3 • Analyse globale de l'unité, de son évolution et de son positionnement local, régional et européen

Les réponses à certaines questions ou commentaires tel que la justification du choix de la colistine suivent les analyses par projet. Nous n'avons donc pas de commentaire particulier vis-à-vis de ce chapitre N°3, si ce n'est sur le paragraphe suivant.

Globalement l'activité scientifique de l'unité se situe à un bon niveau avec une accélération importante ces deux dernières années. Les publications sont de qualité, dans de bonnes et parfois de très bonnes revues scientifiques (publication dans des revues scientifiques internationales depuis 2003 : 39 articles dans les thématiques (IF moyen = 4.4, IF max = 8.391), 32 articles hors thématiques). Pendant cette même période, l'équipe a obtenu trois contrats avec l'industrie pharmaceutique (65 k€) et un PHRC régional (47 k€).

Le paragraphe ci-dessus pourrait laisser croire que nous avons obtenu seulement 3 contrats avec l'industrie pharmaceutique et un PHRC régional à hauteur de 47 k€ depuis 2003. Nous tenons donc à apporter un complément d'information.

Pour ce qui est des seuls PHRC nous en avons obtenu 3 pour des travaux de microdialyse :

- 1 en 2004 (60 k€, page 7 de notre bilan)
- 1 en 2005 (29 k€, page 8 de notre bilan)
- 1 en 2008 (120 k€, page 4 de notre projet) pour un travail de microdialyse intracérébrale chez le patient de réanimation neurochirurgicale, suite à une collaboration avec l'Université de Cambridge (non mentionné par les experts dans leur rapport).

Et les 2 PHRC, dont un national, attribués à des projets portant sur la pharmacocinétique de la colistine :

- 1 en 2007 (47 k€, page 8 de notre projet)
- 1 national en 2008 (219 k€, page 8 de notre projet)

4 • Analyse par projet

Etude des facteurs de distribution des antibiotiques aux sites infectieux

Il est important que l'équipe évite de multiplier les applications du savoir-faire développé en microdialyse à divers antibiotiques ou à divers sites infectieux, en fonction des opportunités, pour se recentrer sur une stratégie verticale de résolution de problèmes scientifiques.

Pôle Biologie Santé, 40 Avenue du recteur Pineau, 86022 Poitiers Cédex, France

+33 (0)5 49 45 43 79 ; Fax : +33 (0)5 49 45 43 78 ; Email : william.couet@univ-poitiers.fr

Loin de chercher à multiplier des études descriptives à financement industriel, nous avons utilisé la microdialyse pour étudier expérimentalement des problèmes de distribution tissulaire prévisibles à partir de la théorie. Le plan retenu tant dans le rapport écrit que lors de l'exposé oral (ci-après) traduit cette volonté:

- B.1 : simple diffusion passive (étude imipénème muscle)
- B.2 : effet d'une dégradation périphérique (méro-pénème & liquide péritonéal + 1PHRC)
- B.3 : effet des transporteurs d'efflux (méro-pénème dans le cerveau + 1PHRC)
- B.4 : effet des modifications de débit sanguin (pied diabétique)
- B.5 : effet de la fixation protéique (ertapénème)

Notre attachement à aborder ces études de microdialyse sous un angle résolument théorique est aussi illustré par le titre d'un de nos récents articles « Application of basic pharmacokinetic concepts to analysis of microdialysis data : illustration with... », qui débute par un développement théorique sur la distribution tissulaire des médicaments.

Si l'on ajoute à cela que ces études de microdialyse constituent la première étape des travaux de modélisations PK-PD, nous sommes effectivement dans une « stratégie véritable de résolution de problèmes scientifiques ».

Cette stratégie ainsi que notre leadership international dans le domaine de la microdialyse, est illustrée par les travaux que présentera W. Couet lors d'un Webinar organisé par l'American association of Pharmaceutical Scientists intitulé « What about target site concentrations and how to measure » le 27 mai prochain.

Ce volet de la thématique de recherche n'a pas été repris dans le projet de recherche présenté oralement lors de la visite des experts, ce qui pose question quant à son avenir.

Comme nous l'avons précisé lors de notre exposé, nous avons arbitrairement décidé de présenter dans la partie bilan, les études de microdialyse en cours ou à initier mais pour lesquelles les financements étaient obtenus (par exemple le projet de microdialyse intracérébrale chez les patients de réanimation neurochirurgicale), et dans la partie projet les travaux de modélisations PK-PD. Mais les études de microdialyse en cours vont être poursuivies lors des prochaines années et d'autres seront vraisemblablement initiées.

Il pourrait être intéressant, au plan fondamental, d'étudier la place de la méthode de microdialyse dans l'évaluation des concentrations actives dans les tissus, la signification de la concentration de la seule forme libre des médicaments, les cas où les formes liées peuvent servir de réservoir disponible pour compenser une diminution de forme libre et probablement envisager une comparaison des affinités respectives des bactéries et des protéines de stockage pour les antibiotiques.

Un paragraphe entier (page 8 de notre projet), intitulé « Consequences of physiopathologically induced altered protein binding on tissue distribution of antibiotics extensively bound », ainsi que la diapositive 24 de notre présentation orale, montrent que nous avons commencé à étudier cette question, avec des travaux portant sur l'ertapénème réalisés chez le rat par notre étudiant post-doctorant de l'Université de Floride et dans un proche avenir chez l'homme grâce à un soutien financier des laboratoires MSD. Nous sommes donc en total accord avec les experts sur ce point particulier.

Modélisation PK-PD des antibiotiques

Cette thématique devrait se développer avec l'arrivée d'un jeune chercheur (pour l'instant sur un poste d'ATER) formé dans ce domaine.

Il est conseillé à l'équipe d'utiliser de nouveaux outils de modélisation, en particulier pharmacodynamiques, car les outils expérimentaux et PK/PD utilisés jusqu'ici pour les antibiotiques n'ont pas été jugés innovants par le comité d'experts.

La plupart des travaux de PK-PD consacrés aux antibiotiques réalisés jusqu'à présent reposent sur des indices empiriques utilisant la CMI. Notre approche est radicalement différente puisque nous développons des modèles PK-PD semi-mécanistiques, comparables à ceux utilisés dans d'autres domaines thérapeutiques, mais pas encore validés en antibiothérapie. Les autres équipes développant ces approches sont peu nombreuses mais parmi les meilleures au monde dans le domaine de la pharmacocinétique (Université de Buffalo, avec A. Forrest, J.B. Bullita et W. Jusko pour les USA et Université d'Uppsala avec O. Cars et M.O. Karlsson pour l'Europe). Ces approches constituent donc bien de « nouveaux outils de modélisation » présentant un caractère innovant indéniable. Elles le seront encore plus lorsqu'il s'agira de développer des modèles d'interactions PK-PD, comme nous avons prévu de le faire pour caractériser la synergie d'effet entre la ciprofloxacine et la colistine sur *Pseudomonas aeruginosa*.

Les experts ont noté que nous disposions des ressources et des compétences nécessaires pour développer cette thématique et que pour ce qui est de la modélisation proprement dite, nous pourrions compter sur l'arrivée d'un jeune chercheur. Nous tenons à ajouter que nous entretenons depuis plusieurs années une collaboration étroite (co-direction de thèse, publications communes), avec le Dr E. Comets de l'Unité Inserm U-738 dirigée par F. Mentré, extrêmement utile pour nous aider à résoudre des problèmes « pointus » de modélisation.

Enfin les modélisations PK-PD en antibiothérapie devront bénéficier de la découverte de nouveaux marqueurs de l'infection. Il convient donc que nous restions vigilants par rapports aux progrès accomplis dans cet autre important domaine de la recherche afin de pouvoir saisir des opportunités de collaborations, et même d'y participer. Ainsi nous avons montré (page 10 du bilan) des résultats de travaux réalisés en collaboration avec le Centre d'Imagerie du Petit Animal d'Orléans (CNRS, UPS44), utilisant l'émission de bioluminescence par des bactéries transfectées pour quantifier avec précision l'activité bactéricide *in-vivo* de la ciprofloxacine sur *Pseudomonas aeruginosa*.

Formulation d'aérosols d'antibiotiques

Cette thématique concerne uniquement les infections pulmonaires. Sa cohérence avec les autres projets n'apparaît pas assez clairement.

La cohérence de ce projet défendue ci-après, est en partie liée au « fil conducteur » qu'est la colistine, qui avec l'amikacine est l'un des rares antibiotiques à être administré sous forme d'aérosols. Mais la colistine nous a aussi apporté une ouverture sur la mucoviscidose et ainsi des liens avec l'équipe de F. Becq à Poitiers (UMR CNRS 6187), tout comme une collaboration (pharmacocinétique de la colistine administrée sous forme d'aérosols avec mesure de dépôts chez le singe) avec celle de F. Gauthier et P. Diot à Tours (Inserm U 618).

Par ailleurs F. Gauthier est porteur d'un projet de cluster « Pathologies Pulmonaires » auquel nous sommes associés (mentionné page 9 de notre projet, et diapositive 73), qui comprend des équipes INSERM, CNRS et INRA de Tours, Orléans et Poitiers, et qui renforce l'opportunité de travaux sur la formulation d'aérosols d'antibiotiques.

Le niveau de publication est bon, mais souvent sans rapport apparent avec la thématique affichée par l'équipe.

Ce groupe a effectivement accompli la plus importante reconversion thématique.

L'intégration des galénistes dans l'équipe doit être renforcée.

Nous avons indiqué lors de notre présentation (diapositive 75) que nous avons recruté grâce à un financement de la Région Poitou-Charentes, un ingénieur de recherche avec une expérience du privé (C. Adier), qui prendra ses fonctions début mai pour renforcer cet axe.

5 • Analyse de la vie de l'unité

Nous n'avons pas de commentaire particulier concernant ce paragraphe.

6 • Conclusions

– Points forts :

- De réelles compétences.
- Dynamisme évident de la direction de l'équipe.
- Très bonnes conditions matérielles et humaines pour la recherche.
- Thématique (pharmacologie des anti-infectieux) peu développée en France, en particulier à l'INSERM.
- L'équipe réussit à publier à un très bon niveau.

– Points à améliorer :

- L'objectif scientifique et/ou médical de la recherche.

Contrairement à d'autres domaines thérapeutiques où les modélisations PK-PD sont couramment utilisées pour optimiser les modalités d'administrations des médicaments, le développement de modèles PK-PD en antibiothérapie constitue en soit un thème de recherche innovant. Les couples antibiotiques-bactéries sur lesquels nous travaillons doivent être pertinents d'un point de vue clinique, mais ils doivent aussi permettre de valider ces approches méthodologiques innovantes, de portée plus générale. Cette dualité explique vraisemblablement que notre « objectif scientifique et/ou médical » n'apparaisse pas toujours de manière claire, et nous espérons que cette précision contribue à sa clarification.

- La cohérence du projet.

Les experts ont souligné que nous développons une thématique translationnelle avec des objectifs scientifiques et médicaux. La cohérence de notre projet tient à la complémentarité des 3 axes que nous développons. Ainsi la maîtrise de la pharmacocinétique tissulaire des antibiotiques est nécessaire au développement des modélisations PK-PD, qui en permettant de prédire le profil de concentrations idéal pour un effet optimal, vont définir un objectif précis au galéniste.

De plus si la complémentarité de ces axes de recherche confère la cohérence à notre projet, la maîtrise des compétences et des moyens matériels nécessaires à la réalisation de cette recherche translationnelle, en constitue l'originalité et l'une des principales forces.

Nos travaux portant sur la colistine illustrent la cohérence médicale et scientifique de notre projet.

La principale problématique médicale est celle des cliniciens réanimateurs de notre équipe, qui sont essentiellement préoccupés par la prévention et la lutte contre les infections pulmonaires nosocomiales à bactéries à Gram négatif multirésistantes (*P. aeruginosa* et *A. Baumannii*). A ce titre nous avons travaillé et travaillons sur divers antibiotiques dont les β -lactamines et les fluoroquinolones, dans le cadre de PHRC ou de contrats industriels.

La colistine constitue une autre molécule d'intérêt pour nos cliniciens. Les experts soulignent qu'il s'agit « d'un antibiotique très ancien et peu utilisé » bien que « devenu un dernier recours dans les situations de multi-résistance ». Ceci est vrai en France mais l'usage de la colistine est très variable en fonction de la géographie. Etant (encore) efficace et bon marché, la colistine est fréquemment utilisée dans les nations du Sud comme la Grèce ou les pays du Maghreb, là où les problèmes d'écologie bactérienne et de résistances sont les plus aigus. Nous avons d'ailleurs mentionné un projet de collaboration avec la Tunisie sur cette thématique. A ce titre notre recherche aura un impact réel dans la prise en charge des infections à germes multirésistants.

Ayant obtenu une AMM en 1958, les données pharmacocinétiques et PK-PD concernant la colistine sont quasiment inexistantes, contraignant les cliniciens y compris dans nos pays, à utiliser cet antibiotique potentiellement toxique de manière totalement empirique chez des patients à pronostic vital engagé, et au risque d'accélérer l'émergence de mutants résistants. La colistine illustre donc bien la problématique médico-scientifique qui nous concerne et la nécessité de développer des travaux suivant les 3 axes qui nous intéressent.

a) *La pharmacocinétique* : La colistine correspond à un mélange de plusieurs constituants (essentiellement colistine A et B) et elle est administrée sous forme de pro-drogues (CMS A et B), ce qui pose des problèmes analytiques et pharmacocinétiques qu'il est important d'appréhender. Sachant qu'il n'y aurait pas de place pour un grand nombre d'équipes, nous avons souhaité être parmi les premiers à travailler sur cette molécule.

Cette stratégie s'est avérée payante puisque nous avons obtenu en 2007 un PHRC Inter-Régional de 47 000 € en 2007 (mentionné par les experts) pour réaliser la première étude de pharmacocinétique de la colistine administré par voie intraveineuse sous forme de CMS chez le volontaire sain. Nous tenons à préciser qu'un PHRC National de 219 000 € (non mentionné dans le rapport des experts) nous a été attribué en 2008 pour réaliser une étude de pharmacocinétique de population multicentrique chez les patients de réanimation. Par ailleurs nous avons aussi bénéficié d'un support industriel (Laboratoires Sanofi-Aventis) d'un montant de 45 000€ pour réaliser une étude pharmacocinétique de la colistine chez les patients de réanimation mais après administration sous forme d'aérosols.

Ainsi et du fait du spectaculaire regain d'intérêt que connaît actuellement la colistine, une session spéciale intitulée « Colistin pharmacokinetics/Dynamics » a été organisée lors du dernier congrès de l'ICAAC en octobre 2008 à Washington, qui a permis d'illustrer la reconnaissance internationale dont bénéficie notre équipe sur cette thématique, puisque nous (W. Couet) avons été conviés à co-moderer cette session.

b) Les modélisations-PK-PD : Afin de conforter notre leadership sur cette molécule il nous a semblé cohérent d'utiliser la colistine (au même titre que la ciprofloxacine) pour développer nos modèles PK-PD vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa*. Ces données (colistine et ciprofloxacine) seront ensuite utilisées comme point de départ pour le développement de modèles PK-PD d'interaction applicables aux traitements simultanés par deux antibiotiques, ce qui constitue une part importante et ambitieuse de notre projet. Outre un aspect essentiellement théorique, ces travaux présenteront aussi un intérêt clinique dans la mesure où l'association ciprofloxacine (orale) -colistine (aérosol) est utilisée pour traiter les surinfections bronchiques chez les patients atteints de mucoviscidose.

c) L'optimisation galénique : Alors que la colistine est administrée sous forme d'aérosols et avec des modalités totalement différentes chez les patients de réanimation et ceux atteints de mucoviscidose, il n'y a à notre connaissance aucune donnée biopharmaceutique disponible à ce sujet. En particulier il n'est pas démontré que le CMS inactif soit hydrolysé en colistine active au niveau pulmonaire. Nous avons donc pour objectif de mettre au point une formulation de colistine, et non de CMS, vraisemblablement plus efficace tout en étant bien tolérée après administration sous forme d'aérosol. D'après les résultats des travaux de PK-PD nous saurons s'il est éventuellement judicieux de mettre au point ou non des formes à libération prolongées (type microsphères).

Les travaux de recherche que nous consacrons à la colistine ne constituent qu'une partie de notre projet global, mais nous espérons que les clarifications apportées à cette série de travaux permettront de mieux comprendre l'intérêt et la cohérence de notre démarche dans son ensemble.

- Le caractère innovant de la recherche.

Cette question a déjà été évoquée dans le paragraphe 4 (Analyse par projet), point N°2 : Modélisations PK-PD des antibiotiques, et nous y avons répondu.

Il est aussi intéressant de noter que nos collègues de Buffalo et Uppsala, qui comme nous ont décidé de développer et valider de nouvelles approches de modélisations PK-PD en antibiothérapie, ont eux aussi identifié la colistine comme un antibiotique intéressant d'un point de vue médico-scientifique.

- Les compétences en microbiologie.

Ce point était déjà identifié par la direction de l'ERI-23 dans son autoévaluation (page 13 du bilan) et au moment de la visite l'équipe cherchait un bon candidat pour se renforcer sur cet axe. Ces démarches ont maintenant abouti et grâce au très fort soutien local dont bénéficie l'équipe, nous devrions pouvoir recruter à partir du 1^{er} janvier 2010 en tant qu'ingénieur de recherche, et dans l'attente de pouvoir candidater sur un poste de MCU, le Dr C. Vidailac, pharmacien en post-doc depuis janvier 2008 dans l'équipe du Dr MJ Rybak à Détroit, dont les travaux de recherche post-doctoraux correspondent exactement à nos besoins. Ce recrutement devrait de plus permettre d'initier des collaborations entre l'équipe du Dr Rybak et la nôtre.

Par ailleurs l'ERI-23 va aussi pouvoir profiter de l'expertise d'un nouveau MCU-PH de microbiologie (Mme le Dr J. Cremniter) recruté par l'UFR de Médecine-Pharmacie à compter du 1^{er} octobre 2009, dont la thématique de recherche concerne les phénomènes de résistances des bactéries aux antibiotiques.

— **Recommandations :**

- Définir plus précisément la question de recherche étudiée.

Cet aspect a été largement évoqué dans notre réponse aux « Points à améliorer 1 et 2 »

- Mieux structurer le projet en fonction de l'objectif principal (unique). En particulier, dégager la cohérence des trois projets de recherche entre eux, et l'avenir de chacun d'eux.

La cohérence des trois projets a déjà été défendue, et pour ce qui est de leur avenir :

- L'axe pharmacocinétique en général et microdialyse en particulier a atteint sa phase de maturité et nous en attendons beaucoup en termes de production scientifique, y compris sur des travaux « hors colistine » comme par exemple ceux de microdialyse intracérébrale, initiés avec l'Université de Cambridge.
- L'axe modélisations PK-PD est en plein développement et constitue notre priorité pour les 4 années à venir.
- L'axe galénique est bien structuré autour de la thématique aérosols d'antibiotiques et sera rapidement amené à évoluer dans le cadre de rapprochements inter-régionaux, type cluster pathologies pulmonaires.
 - o Renforcer et structurer la gouvernance de l'équipe, avec une plus grande collégialité/répartition des missions.

La gouvernance de l'équipe va évoluer avec un renforcement du rôle joué par le comité de direction. Le Pr O. Mimoz se concentrera davantage sur les études cliniques (gestion du PHRC national, contrats industriels...) et le Pr J.C. Olivier conservera la responsabilité de la galénique. Depuis son retour d'un séjour de 6 mois à l'Université de Floride en 2008, le Dr S. Marchand a commencé à prendre la responsabilité du laboratoire de pharmacocinétique. Cette restructuration nécessaire compte tenu de la croissance de l'équipe, va libérer du temps pour son directeur qui pourra ainsi davantage se consacrer à d'autres tâches et à la démarche stratégique comme suggéré par les experts.

- o Adosser à la recherche un enseignement délivré aux M2R et doctorants.

Pour ce qui est des enseignements nous ne participons certes pas de manière importante au M2R local, mais comme évoqué lors de la visite, des projets « mis en sommeil » pourront être repris dans le cadre des regroupements entre les Universités de notre PRES et l'Université de Tours. Par ailleurs nous avons accès à plusieurs M2 couvrant nos divers besoins, par exemple celui de Biostatistiques de Bichat (Pr F. Mentre) pour la formation en modélisations ou celui de Microbiologie de Tours (Pr A. Goudeau) pour la microbiologie, dans lesquels nous pourrions enseigner à l'avenir.


- o Rechercher des liens plus pérennes et plus en amont avec l'industrie pharmaceutique.

Plusieurs études ont déjà été financées ou co-financées par des laboratoires pharmaceutiques dont MSD et Sanofi-Aventis, mais il convient de noter comme nous l'avons indiqué dans notre rapport que l'antibiothérapie est un domaine relativement délaissé par l'industrie pharmaceutique, en particulier française et européenne. Ceci limite les possibilités de collaboration industrielles et accentue la nécessité d'une recherche à financement public dans le domaine. Néanmoins nous suivrons les recommandations des experts, tout en veillant à ce que celles-ci n'influencent pas démesurément notre politique scientifique (commentaire sur les études de microdialyse).

- o Elargir encore le champ des collaborations, aux niveaux national et international, en particulier avec des équipes de microbiologie.

Pour ce qui est des collaborations avec des équipes de microbiologie, outre celle déjà initiée avec le Pr M.C. Ploy de Limoges grâce à un contrat d'interface entre les deux Universités (diapositive 54), l'ERI-23 vient d'être sollicitée par le Pr C. Quentin et le Dr B. Ba (Groupe Microbiologie Cellulaire et Moléculaire et Pathogénicité de l'UMR CNRS 5234 de Bordeaux) pour relancer dans le cadre d'un prochain Appel à Projet ANR, un projet intitulé « Mise au point d'une nouvelle technique d'association des antibiotiques dans un modèle PK-PD in vitro : application au traitement des infections sévères à bacilles gram négatif multi-résistants ». Ce projet, en plein dans notre thématique, avait été recalé lors d'une précédente demande, essentiellement à cause d'un manque de données obtenues à partir de modèles d'infections expérimentales chez l'animal, tels que ceux que nous maîtrisons et utilisons en routine.

A Paris, le 14 avril 2009


Dr. William Couet