



**HAL**  
open science

# Développements analytiques et pharmaceutiques appliqués aux maladies négligées et aux contrefaçons

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Développements analytiques et pharmaceutiques appliqués aux maladies négligées et aux contrefaçons. 2010, Université Bordeaux 2. hceres-02032432

**HAL Id: hceres-02032432**

**<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032432>**

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 de l'AERES sur  
l'unité :

Développements analytiques et pharmaceutiques  
appliqués aux maladies négligées et aux  
contrefaçons.

sous tutelle des  
établissements et organismes :

Université Bordeaux 2 Victor Segalen

Juillet 2010



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

Section des Unités de recherche

## Rapport de l'AERES sur l'unité :

Développements analytiques et pharmaceutiques  
appliqués aux maladies négligées et aux  
contrefaçons.

sous tutelle des établissements et  
organismes :

Université Bordeaux 2 Victor Segalen

Le Président  
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités  
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Juillet 2010

# Unité



**Nom de l'unité :** Développements analytiques et pharmaceutiques appliqués aux maladies négligées et aux contrefaçons.

**Label demandé :** Création EA

**N° si renouvellement :**

**Nom du directeur :** Mme Karen GAUDIN

## Membres du comité d'experts

**Président :**

Mme Marie Claire HENNION, ESPCI Paris

**Experts :**

M. Eric MARCHIONI, université Strasbourg

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

M. Michel MANFAIT (CNU)

## Représentants présents lors de la visite

**Délégué scientifique représentant de l'AERES :**

M. Pascal DUMY

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

M. Alain BLANCHARD, Vice président du conseil scientifique de l'université Bordeaux 2



# Rapport

## 1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

Le comité s'est réuni le 30 novembre dans les locaux du site Carreire. Après une discussion à huis clos, le comité a écouté les exposés situant l'historique, le bilan et le projet correspondant à cette demande de création d'équipe associée. Le comité a ensuite visité les locaux et entendu le Vice président du conseil scientifique de l'université Bordeaux 2. Le comité a discuté avec l'ensemble des acteurs de cette demande puis s'est réuni à huis clos.

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

Le domaine d'activité concerne les développements analytiques et les développements pharmaceutiques appliqués aux maladies négligées (paludisme) et aux contrefaçons.

La base du projet est le regroupement d'enseignants chercheurs autour de trois enseignants-chercheurs qui appartenaient dans le précédent quadriennal à la structure PPF "parasitologie-pharmacie" (qui ne sera pas reconduite) et qui travaillaient ensemble. Dans le projet de création d'EA, ces trois chercheurs seront les porteurs des trois axes scientifiques (développements pharmaceutiques des maladies négligées, développements analytiques, détection des contrefaçons). Viennent les rejoindre des enseignants-chercheurs non affiliés à une structure de recherche dans le dernier quadriennal mais effectuant leur recherche soit dans le laboratoire de Chimie Analytique, soit dans le laboratoire de Galénique et Biopharmacie et ayant tous publié avec les trois chercheurs porteurs des thématiques scientifiques.

Le personnel est situé sur le site Carreire à l'UFR des sciences pharmaceutiques.

- Equipe de Direction pour le projet :

Directrice : Mme Karen GAUDIN

- Effectifs de l'unité pour le projet : (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)		10
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)		0
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)		0
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)		3,5
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)		0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)		2
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées		7



## 2 • Appréciation sur l'activité de recherche passée (dans les axes du projet d'EA)

- Avis global :

L'axe "développement pharmaceutiques pour les maladies négligées" repose la réalisation de nouvelles préparations associant deux principes actifs avec une implication forte au niveau de l'Europe et de l'OMS. Il repose sur une bonne collaboration entre le chercheur porteur de cette thématique et les personnels des Laboratoires Galéniques et Biopharmaceutiques d'une part et Chimie Analytique d'autre part. La participation active à un premier programme a résulté en la réalisation d'une préparation pharmaceutique avec un transfert chez Sanofi-Avantis. Des travaux originaux ont été également menés sur des nouvelles formulations adaptées au milieu rural tropical. Ces deux activités ont en pour conséquence la participation à un nouveau programme en phase de faisabilité pour le développement de traitements pré-référence pour le traitement des fièvres aggravées chez l'enfant en milieu tropical et qui va servir de départ pour l'activité de l'EA future dans cet axe.

L'axe "développements analytiques" s'est également montré actif, comme le démontre la mise en oeuvre de nouvelles méthodes analytiques appliquées à l'analyse de traces d'impuretés et à des études de dégradation. Des premières études ont également été menées avec succès sur la détection des contrefaçons.

- Points forts et opportunités :

- Illustre bien les avantages de la réunion des compétences en galénique, analytique et santé publique dans les pays en voie de développement pour répondre à la demande dans le domaine de l'accès aux médicaments notamment pour les maladies négligées et dans les pays à ressources limitées.
- Développement d'une préparation d'association artesunate-amodiaquine et transfert chez Sanofi-Avantis.
- Collaboration forte avec l'OMS et l'Université d'Oxford.
- Nouveau projet dans la phase de faisabilité (2008-2010) ayant de fortes chances de passer avec succès à la phase suivante.
- Contrat en cours de réalisation avec Sanofi-Avantis sur la détection des contrefaçons.
- Contribution forte de l'ensemble du personnel à la formation licence et master.

- Points à améliorer et risques :

- Aller vers de la recherche plus innovante pour les maladies négligées que la simple réunion de principe actifs connus et les études pharmacocinétiques qui en découlent.

- Données de production :

(cf. [http://www.aeres-evaluation.fr/IMG/pdf/Criteres\\_Identification\\_Ensgts-Chercheurs.pdf](http://www.aeres-evaluation.fr/IMG/pdf/Criteres_Identification_Ensgts-Chercheurs.pdf))

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	10
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	0
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	1
Nombre d'HDR soutenues	0
Nombre de thèses soutenues	0
Autre donnée pertinente pour le domaine (à préciser...)	Une préparation sur le marché



- **Appréciations détaillées :**

### **Axe développement pharmaceutiques appliquées aux maladies négligées :**

Cet axe repose sur le projet FACT (Fixed Artemisin Combination Therapy), financé par la fondation DNDi et le projet Immediate Drug Development, coordonné par l'EA 3677 de l'Université de Bordeaux et impliquant différents partenaires (UK, Brésil, Malaisie, Burkina Faso, Thaïlande). Ceci a permis d'identifier de nouvelles associations fixes pour le traitement du paludisme, afin de combattre la chimiorésistance aux monothérapies actuelles, de développer de nouvelles méthodes analytiques adaptées, de réaliser études non cliniques et des investigations cliniques. Deux thèses sont encore en cours à Madagascar et au Sénégal. Le porteur du projet a été chargé de la gestion, coordination et rédaction du dossier d'enregistrement. Ceci a abouti à une nouvelle préparation avec un transfert chez Sanofi-Avantis. Des modèles impliquant la pharmacocinétique et la pharmacodynamique in vitro ont été mis en oeuvre et ont démontré leur intérêt.

Outre ce projet, dans ce même axe ont été développées de formes galéniques innovantes à usage pédiatrique (intrarectales sous forme de gel mucoadhésif et gel thermosensible) contenant des sels de quinine pour le traitement des accès palustres en milieu rural tropical à des coûts de 21cts la dose.

Ces deux études ont permis une participation au projet ARIamal en collaboration avec l'université d'Oxford et l'OMS qui a démarré très récemment et est dans l'étape de faisabilité. Les premiers résultats obtenus, réalisés sur le terrain en Guinée Bissau, montrent une bonne acceptabilité d'une stratégie de prise en charge d'un enfant fébrile dans un état grave en zone rurale en l'absence d'un accès immédiat à des structures de santé via une bi-thérapie antibiotique-antipaludique intra-rectale pré-référence.

### **Axe chimie analytique pharmaceutique :**

Cet axe concerne toute la chaîne du médicament, matière première, dégradation, dosage, stabilité. Diverses méthodes séparatives sont utilisées, chromatographies en phase gazeuse et liquide, électrophorèse capillaire. Parallèlement aux développements galéniques réalisés dans le premier axe, des méthodes analytiques spécifiques et sensibles ont été développées selon les exigences répondant aux normes ICH. D'autres résultats originaux sont la mise en oeuvre de nouvelles méthodes analytiques permettant l'analyse à l'état de traces d'additif dans un polymère, l'étude des interactions principe actif/excipients par l'étude du profil de dégradation de la formulation, l'optimisation de la détection par diffusion de lumière, l'analyse du tamiflu par électrophorèse capillaire non consommatrice de solvant organique. Enfin, les premiers résultats couplant la spectroscopie IR avec la chimométrie montrent comment on peut obtenir des réponses beaucoup plus rapides dans le domaine des contrefaçons que les méthodes de références décrites dans les pharmacopées européennes. L'acquisition récente de la spectroscopie proche IR (SPIR) va permettre d'étendre cette activité et est à la base d'une collaboration qui se met en place avec le laboratoire des contrefaçons de Sanofi-Avantis

- **Appréciation sur la qualité scientifique et la production :**

- **Pertinence et originalité des recherches, qualité et impact des résultats :**

Pertinence forte dans le domaine des maladies négligées et dans la mise en oeuvre de formulations adaptés pour les enfants en milieu tropical

- **Quantité et qualité des publications, communications, thèses et autres productions :**

Publications de rang A      31

Nombre de publiants      10

Nombre de publications (rang A)/chercheur/an      1,4

2 articles dans des revues avec comité de lecture non répertorié dans des bases de données internationales

1 ouvrage scientifique

Thèses soutenues en moyenne par année durant le contrat écoulé      0



### 3 • Appréciation sur le projet de création d'EA

- Appréciation sur le projet :
  - Existence, pertinence et faisabilité d'un projet scientifique à moyen ou long terme :

Le projet reprend l'axe "développement pharmaceutiques pour les maladies négligées " avec la poursuite du projet ARLamal, s'il passe avec succès la phase de faisabilité.

Du point de vue développements analytiques, le porteur de la thématique veut développer des techniques analytiques séparatives "plus vertes" en privilégiant les phases mobiles aqueuses pour diminuer la consommation de solvants organiques.

Le troisième axe, détection de contrefaçons peut être considéré comme un axe nouveau qui sera fortement développé.

Cependant, la pyramide des âges montre deux départs avant le démarrage du prochain quadriennal et des départs après un premier quadriennal.

La faisabilité de ce projet dépend fortement de la participation du laboratoire de galénique et de biopharmacie dirigé actuellement par un professeur sur le départ. Son remplacement et son affectation à l'EA est nécessaire pour la réalisation du projet.

Avec cette condition, l'équipe a montré sa capacité à réaliser le projet précédent. Elle est tout-à-fait capable de réaliser le projet à moyen terme et d'innover pour le plus long terme.

- Existence et pertinence d'une politique d'affectation des moyens

Chaque axe a ses moyens affectés et son matériel. Cependant, surtout en analytique, le matériel est assez ancien et il faudra prévoir du remplacement

- Originalité et prise de risques :

Le projet scientifique actuel est défini par les deux programmes financés en cours, certainement pour limiter les prises de risques, et vu le nombre de personnes de l'équipe. Il devra être étoffé avec plus d'innovation.

- Effectifs affectés au projet :

Donnés prédemment page 3

- Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration du projet dans son environnement :

- Capacité à recruter des chercheurs, post-doctorants ou étudiants de haut niveau, en particulier étrangers :

Vu le sujet traité des maladies négligées et de contrefaçons pour une meilleure santé publique dans les pays à faibles finances, le recrutement actuel des deux doctorants est parmi ces pays. Outre les programmes européens ou de l'OMS, le financement de chercheurs post-doctorants passe par des participations à d'autres projets scientifiques plus larges.

- Capacité à obtenir des financements externes, à répondre ou susciter des appels d'offres, et à participer à l'activité des pôles de compétitivité :

C'est un point qu'il faudra creuser dès le début en élargissant le programme scientifique. Les collaborations existantes mentionnées dans le rapport devront être renforcées pour aboutir à des projets de type ANR.





- Participation à des programmes internationaux ou nationaux, existence de collaborations lourdes avec des équipes étrangères :

La participation aux programmes internationaux et la collaboration étrangère est déjà sur place pour l'axe maladies négligées. Et comme c'est un axe prioritaire de l'OMS, l'équipe devrait être bien placée pour des collaborations futures.

- Valorisation des recherches, et relations socio-économiques ou culturelles :

Bonne, vu le domaine considéré.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet**

Bonne.

- Pertinence de l'organisation, qualité de la gouvernance et de la communication interne et externe :

L'équipe est petite et semble bien soudée autour du porteur du projet et des deux autres porteurs de thématiques.

- Implication des membres dans les activités d'enseignement et dans la structuration de la recherche en région :

L'engagement de l'ensemble des enseignants chercheurs dans la formation licence et master est très forte.

- **Conclusion :**

- **Avis :**

Ce projet est tout-à-fait réalisable. Il entre dans les activités de recherche prioritaires de l'OMS et l'Europe, bien que ce soient des secteurs où les retombées attendues ne vont pas générer des profits. Il présente l'avantage de regrouper des chercheurs qui ont envie de travailler ensemble et qui pour la majorité d'entre eux, n'étaient pas rattachés à une structure de recherche visible. Cependant, la pérennité du projet passe par un soutien fort de l'Université : sans le remplacement des prochains départs et notamment sans la réattribution de poste de professeur à la tête du laboratoire de Galénique et Biopharmacie, le projet est quasi-irréalisable puisqu'il associe fortement galénique, santé publique dans les pays en voie de développement et analytique; Un soutien par des allocations de bourses est également souhaitable pour aider au démarrage de cette EA.

- **Points forts et opportunités :**

- Structuration d'une équipe fortement motivée autour d'un axe fédérateur à fort impact sociétal
- Existence d'un réseau existant sur les maladies négligées
- Rassemble galénique, nouveau médicament et chimie analytique
- Dynamisme du porteur de projet, approuvé par tous
- Relation forte avec le développement durable

- **Points à améliorer et risques :**

- Etoffer les programmes de recherche dans le domaine des contrafaçons et de la chimie analytique pour avoir des nouvelles voies/technologies analytiques innovantes à proposer dans des programmes (par exemples bioessais très simples pour voir sur le terrain si la formulation contient ou pas le principe actif)
- La prise de risques est minimale dans le projet actuel qui repose trop sur les deux programmes actuellement financés pour les deux ans à venir



- Penser au financement à plus long terme, via des projets européens et ANR blancs par exemple permettant de recruter des chercheurs post-doc
  - **Recommandations :**
- Rester moins dépendants dans le projet de la démarche suivie jusque là et financée pour les deux prochaines années.
- Plus d'innovation pour le long terme.

### Développements Analytiques et Pharmaceutiques appliqués aux Maladies Négligées et aux Contrefaçons

Note de l'unité	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
<b>B</b>	<b>B</b>	<b>B</b>	<b>B</b>	<b>B</b>



Monsieur Pierre GLORIEUX  
Directeur de la section Unités de recherche  
AERES

Bordeaux, le 16 février 2010

Monsieur le Directeur,

Je vous transmets les observations de Madame Karen GAUDIN, Directrice du projet « Développements analytiques et pharmaceutiques appliqués aux maladies négligées et aux contrefaçons », faisant suite au rapport du Comité de visite de l'AERES.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur, à l'assurance de mes sincères salutations.

Le Vice-Président du Conseil Scientifique,

Alain BLANCHARD

# Développements analytiques et pharmaceutiques appliqués aux maladies négligées et aux contrefaçons.

Label demandé : Création EA

Nom du directeur : Mme Karen GAUDIN

Ce document de réponse a été effectué après avis de tous les membres de l'équipe.

Nous partageons l'analyse de l'équipe faite par le comité, nous souhaitons apporter quelques éléments d'informations sur les items suivants :

## **2 Appréciation sur l'activité de recherche passée (dans les axes du projet d'EA)**

- Points à améliorer et risques :

« Aller vers de la recherche plus innovante pour les maladies négligées que la simple réunion de principes actifs connus et les études pharmacocinétiques qui en découlent. »

L'objectif de notre équipe est d'améliorer l'accès aux traitements des populations des pays à ressources limitées par deux aspects :

1) En proposant aux industriels des formes galéniques adaptées de molécules disposant d'une AMM afin que ceux-ci puissent les mettre rapidement à disposition des pays en développement via les bailleurs de fonds internationaux. Ce choix requiert de l'innovation pour les procédés pharmaceutiques lors du développement des formulations, nécessitant la présence dans notre équipe d'un fort potentiel en recherche galénique;

2) En soutenant les laboratoires de contrôle qualité des médicaments en mettant à leur disposition des méthodes analytiques nouvelles simplifiées et non polluantes, sur la base d'un équipement renouvelé en fonction des projets.

Ces deux points sont en adéquation avec de fortes collaborations présentes et à venir actives avec le Laboratoire de Pharmacie Industrielle du Pr. Grislain, et l'ISPED.

Etant donné la durée et le coût élevés des essais cliniques, le développement et l'application d'un modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique adapté à la culture de *Plasmodium falciparum* permettra une évaluation rapide et une optimisation des thérapeutiques antipaludiques. Il permettra également d'étudier la mécanistique des mutations du parasite, en vue de prévenir l'émergence de mutants résistants.

## **3 Appréciation sur le projet de création d'EA**

- Appréciation sur le projet :
  - Existence et pertinence d'une politique d'affectation des moyens

« Chaque axe a ses moyens affectés et son matériel. Cependant, surtout en analytique, le matériel est assez ancien et il faudra prévoir du remplacement. »

Le laboratoire a conscience de ce problème et a commencé à y remédier (remplacement d'une pompe d'un appareil de HPLC et d'un spectrophotomètre UV, achat d'un four permettant l'analyse en HPLC à haute température). Par ailleurs, l'achat du spectromètre proche infra rouge, cofinancé par la région, montre une anticipation face à cette nécessité de compléter le matériel du laboratoire par des techniques plus innovantes.



« Cependant, la pyramide des âges montre deux départs avant le démarrage du prochain quadriennal et des départs après un premier quadriennal.

La faisabilité de ce projet dépend fortement de la participation du laboratoire de galénique et de biopharmacie dirigé actuellement par un professeur sur le départ. Son remplacement et son affectation à l'EA sont nécessaires pour la réalisation du projet. »

Le développement galénique, essentiel pour notre projet d'équipe, est assuré par deux personnes (un professeur et une technicienne) qui ne seront plus en activité à partir de septembre 2010 donc avant le début du prochain quadriennal. Dès la rentrée de septembre 2010, la compétence galénique disparaît donc, durant au moins un an.

De façon comparable, le départ en retraite d'un maître de conférence en Chimie Analytique, fin septembre 2010, entraînera un affaiblissement des compétences en techniques séparatives.

Une réflexion et une concertation sont donc souhaitables avec l'établissement Université Bordeaux 2 et l'UFR de pharmacie afin d'établir les profils de compétences permettant d'attirer des candidats pouvant s'insérer dans ce projet d'équipe de recherche.

Il est important que ces réflexions aient lieu aussi sur l'activité de l'année 2010-2011. Certaines demandes de financement ou renouvellement sont basées sur nos résultats, une interruption des projets pendant cette période d'un an serait donc préjudiciable. Une demande de 2 postes ATER (un en galénique + un en chimie analytique) pour cette période est primordiale pour la poursuite de nos projets.

- Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration du projet dans son environnement :
  - Capacité à obtenir des financements externes, à répondre ou susciter des appels d'offres, et à participer à l'activité des pôles de compétitivité :

« C'est un point qu'il faudra creuser dès le début en élargissant le programme scientifique. Les collaborations existantes mentionnées dans le rapport devront être renforcées pour aboutir à des projets de type ANR. »

Il est à noter que cette création d'équipe ayant été élaborée au cours de ces 6 derniers mois, il était compliqué de répondre aux appels à projet parallèlement à notre structuration en équipe. Nous projetons de répondre aux appels d'offre concernant le domaine des formulations pédiatriques et /ou contrefaçons dans l'année 2010-2011 (pour une réponse au début du quadriennal).

- Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet
  - Implication des membres dans les activités d'enseignement et dans la structuration de la recherche en région :

« L'engagement de l'ensemble des enseignants chercheurs dans la formation licence et master est très forte. »

Cet engagement de formation va être renforcé en recherche dans le prochain quadriennal puisque, notre équipe ainsi constituée implique 2 responsables de Master, indifférenciés professionnel et recherche, l'un en santé publique l'autre en contrôle analytique qui seront. Ces 2 formations s'inscrivent parfaitement dans les objectifs de l'équipe de recherche et ont été classés A lors de l'évaluation AERES.

A bordeaux le 3 février 2010

Karen Gaudin