

# Pharmaco-épidémiologie et évaluation de l'impact des produits de santé sur les populations

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Pharmaco-épidémiologie et évaluation de l'impact des produits de santé sur les populations. 2010, Université Bordeaux 2, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02032452

**HAL Id: hceres-02032452**

**<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032452>**

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

AERES report on the research unit

Pharmacoepidemiology and evaluation of the impact  
of health products on populations

From the

University Bordeaux 2 Victor Segalen

INSERM

Mai 2010



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

Section des Unités de recherche

## AERES report on the research unit

Pharmacoepidemiology and evaluation of the impact  
of health products on populations

From the

University Bordeaux 2 Victor Segalen

INSERM

Le Président  
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités  
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Mai 2010



# Research Unit

**Name of the research unit:** Pharmacoepidemiology and evaluation of the impact of health products on populations

**Requested label :** UMR\_S INSERM

**N° in the case of renewal :** U657

**Name of the director :** M. Bernard BEGAUD

## Members of the review committee

### Committee chairman:

M. Stephen EVANS, London School of Hygiene and Tropical Medicine

### Other committee members:

Mme Elisabeth BOUVET, Université Paris 7

M. Fabrice CARRAT, Faculté de Medecine Saint Antoine, Paris

### Committee members nominated by staff evaluation committees (CNU, CoNRS, INSERM and INRA CSS...):

M. Pascal GUENEL, INSERM

M. Christian LIBERSA, CHRU de Lille

## Observers

### AERES scientific advisor:

Mme Dominique COSTAGLIOLA

### University or School representatives :

M. Alain BLANCHARD, Vice-Président du Conseil Scientifique de l'Université Bordeaux 2

### Research Organization representatives:

Mme Marie-Josèphe LEROY-ZAMIA, chargée de mission INSERM



# Report

## 1 • Introduction

- Date and execution of the visit

La visite s'est déroulée le 23 novembre 2009.

- History and geographical localization of the research unit, and brief presentation of its field and scientific activities

Cette unité a été créée en Janvier 2005 sous la forme d'une unité monothématique (pharmaco-épidémiologie et impact des produits de santé sur les populations) en réseau sur 5 sites (Bordeaux, Montpellier, Institut Pasteur de Paris, Versailles Saint Quentin, Institut Cochin à Paris, Rouen). Elle a été renouvelée en Janvier 2007.

Cette unité était la seule unité en France consacrée à l'impact des produits de santé sur les populations. Elle rassemblait des équipes de pharmacologie clinique, de psychiatrie, de droit et économie de la santé, d'hygiène hospitalière et bactériologie, de pharmacoépidémiologie et maladies infectieuses, d'épidémiologie et santé publique, de biostatistique, et de pharmacoépidémiologie et maladies respiratoires.

L'unité s'est restructurée depuis deux ans en 2 thématiques de recherche :

Pharmaco-épidémiologie et maladies infectieuses. Cette équipe localisée à l'Institut Pasteur et à l'Université de Versailles Saint-Quentin a été récemment évaluée par l'AERES et labélisée équipe de recherche de l'Université de Versailles Saint-Quentin ;

Pharmaco-épidémiologie et psychotropes équipe d'accueil Bordeaux 2

Ces deux équipes s'appuient sur un axe de recherche méthodologique sur les méthodes de développement et d'évaluation appliquées aux problématiques et contraintes de l'évaluation des médicaments en conditions réelles d'utilisation (Rouen) et complétées par des travaux de pharmaco épidémiologie du CIC-P 005 (Bordeaux).

- Management team

Le porteur du projet est M. Bernard Bégau. Les responsables des différentes équipes/axes sont :

- M. Didier Guillemot pour l'axe Pharmaco-épidémiologie et maladies infectieuses ;
- Mme Hélène Verdoux pour l'axe Pharmaco épidémiologie et psychotropes ;
- M. Jacques Benichou pour l'axe Recherches méthodologiques ;
- Mme Annie Fourrier-Réglat pour l'axe pharmaco-épidémiologie du CIC (lui-même coordonné par le M. Nicholas Moore).



- Staff members

	Past	Future
N1: Number of researchers with teaching duties (Form 2.1 of the application file)	17	17
N2: Number of full time researchers from research organizations (Form 2.3 of the application file)	2	2
N3: Number of other researchers including postdoctoral fellows (Form 2.2 and 2.4 of the application file)	9	7
N4: Number of engineers, technicians and administrative staff with a tenured position (Form 2.5 of the application file)	3	2
N5: Number of other engineers, technicians and administrative staff (Form 2.6 of the application file)	4	0
N6: Number of Ph.D. students (Form 2.7 of the application file)	14	20
N7: Number of staff members with a HDR or a similar grade	14	14

## 2 • Overall appreciation on the research unit

- Overall opinion

L'unité est originale par son concept et sa structuration multisite. Elle a eu lors du dernier quadriennat une activité de pharmaco-épidémiologie centrée sur les maladies infectieuses, les affections respiratoires, les maladies psychiatriques soutenue par une équipe de biostatistique avec des préoccupations de santé publique évidentes. La production scientifique a été soutenue et d'excellente qualité. Le projet du prochain quadriennat a été recentré sur un axe maladies infectieuses (équipe Institut Pasteur/Université de Versailles Saint-Quentin) et un axe psychotropes (équipe d'accueil Bordeaux 2) soutenus par un axe de recherche méthodologique sur les méthodes de développement et d'évaluation appliquées aux problématiques et contraintes de l'évaluation des médicaments en conditions réelles d'utilisation (Rouen) et complétés par des travaux de pharmaco-épidémiologie du CIC-P 005 (Bordeaux). Ces axes répondent à des priorités de santé publique nationale et les responsables des thématiques ont montré leur capacité à développer des projets de qualité.

- Strengths and opportunities

L'équipe actuelle reste la seule équipe en France consacrée uniquement à la pharmaco-épidémiologie et sa thématique fait partie des axes d'excellence soutenus par le PRES de Bordeaux « Société politique et Santé publique » (Santé publique et Société, Technologies pour la Santé, Neurosciences). La dynamique de réseau et la complémentarité des équipes multidisciplinaires associant médecins, pharmaciens et biostatisticiens est évidente et totalement intégrée, la situation géographique ne posant aucun problème majeur de communication entre des équipes qui ont l'habitude de travailler ensemble. Les thématiques de recherche représentent des priorités de santé publique, avec un soutien gouvernemental déclaré (SNRI, CSIS) en particulier les travaux sur les relations entre utilisation des antibiotiques et résistances bactériennes, ainsi que sur l'utilisation et l'impact des psychotropes sur différents types de populations (enfants, femmes enceintes, populations âgées ou démentes). L'accès de cette unité à des bases de données nationales (accès que le porteur du projet a grandement contribué à faciliter, exemple : CNAM-TS) est un atout considérable même si ces bases de données n'ont pas été construites dans un but de recherche. Cette ouverture associée à la maîtrise de la constitution de cohortes parfaitement phénotypées positionne l'unité parmi les 3 premières équipes européennes en pharmacoépidémiologie. Les responsables de l'unité ont su favoriser des collaborations internes au site bordelais et des collaborations externes avec d'autres unités ou services cliniques (U897, U780, U708, services de psychiatrie, service de pneumologie ...). La dimension internationale est évidente avec une implication dans 6 projets européens dont 3 en tant que coordinateur. Il existe également des coopérations extra européennes (Canada) L'attractivité est attestée par l'encadrement de 17 doctorants avec une activité publicitaire importante et de qualité se situant parmi les meilleures revues de la spécialité.



- Weaknesses and threats

Même si la fonctionnalité des échanges entre les différents centres semble réelle et efficace, la conformation multicentrique pourrait être source de difficultés. Ainsi il apparaît aux auditeurs que les interactions entre l'équipe de pharmaco-épidémiologie du CIC et celle de l'Institut Pasteur pourraient être plus importantes, en particulier en ce qui concerne les enquêtes, travaux ou cohortes sur l'antibiothérapie et avec l'équipe de Pharmaco-épidémiologie et psychotropes (équipe Bordeaux 2) pour les travaux sur les psychotropes. L'équipe de l'Institut Pasteur qui a une activité importante, devrait consolider son programme de recherche autour d'une thématique plus explicite sur le long terme afin de créer une dynamique d'évolution vers une création d'unité autonome, dont elle a les moyens. Les capacités d'encadrement de chercheurs relativement faibles liées en particulier à la forte implication des coordonnateurs d'équipe dans les instances universitaires ou hospitalières et l'absence de chercheurs statutaires jusqu'en 2007 ont été une limitation pour le développement de certains projets. Ceci semble en bonne voie de résolution avec l'obtention dans un futur très proche de plusieurs HDR et la fin du mandat du directeur d'unité comme Président de l'université de Bordeaux 2. Les capacités d'encadrement de l'axe transversal animé par le Pr Bénichou sont encore faibles mais l'axe est renforcé par l'arrivée de 2 chercheurs sur le site de Paris/Versailles fortement impliqués dans les développements méthodologiques.

- Recommendations to the head of the research unit

Renforcement nécessaire de l'équipe 2 par le recrutement de doctorants et en augmentant les capacités d'encadrement des doctorants ;

Créer pour l'équipe 1 une dynamique d'évolution vers une unité autonome, tout en conservant et renforçant les collaborations mises en place ;

Augmenter les interactions de l'équipe du CIC avec les autres structures

- Données de production pour le bilan

A1 : Nombre de produisant parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2	19
A2 : Nombre de produisant parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5	7
A3 : Taux de produisant de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	100 %
A4 : Nombre d'HDR soutenues	3
A5 : Nombre de thèses soutenues	8

### 3 • Specific comments on the research unit

- Appreciation on the results

Cette unité a été la première équipe multisite de pharmaco-épidémiologie créée en France et reste un modèle unique qui s'est positionné parmi les meilleures en Europe. L'impact des travaux, qui répondent à des préoccupations de santé publique, est susceptible d'avoir des conséquences en terme décisionnel sur le plan de l'utilisation des antibiotiques et des psychotropes. Le nombre de publications est important et soutenu. Parmi la centaine de publications dans des revues à comité de lecture, plus d'un tiers sont situées dans le top 3 des revues de la spécialité. Les responsables de l'unité ont participé en tant qu'invité à plus d'une trentaine de présentations internationales. La politique de dissémination de l'information scientifique est forte avec participations dans plus d'une quarantaine d'ouvrages ou workshops et de nombreuses interventions dans des medias nationaux.



- **Appreciation on the impact, the attractiveness of the research unit and of the quality of its links with international, national and local partners**

Les membres des différentes structures ont été récompensés par différents prix ou distinctions (Prix Jules Baillarger, Prix de recherche post doctorale, prix UNAFAM, et Joseph Zubin Memorial fund award de l'université de Pittsburgh. Les capacités de recrutement sont réelles et soutenues par le Président de l'Université de Bordeaux avec des possibilités complémentaires à court terme. L'équipe a accueilli 1 post-doc danois, 4 doctorants ont fait un post-doc à l'étranger (Pays Bas, Danemark, Canada, Grande Bretagne, 3 étudiants doctorants ont fait des stages à l'étranger (Canada, Suède, Belgique). L'unité a été capable dans le dernier quadriennat d'obtenir des financements institutionnels sur appels d'offre nationaux ou européens à la hauteur de près de 7 millions d'euros auxquels se sont ajoutés environ 1 million d'euros de financements non institutionnels. L'unité participe activement a des projets européens et a obtenu le financement et le pilotage de l'EU2P IMI FP7 « European training program in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology »

- **Appreciation on the strategy, governance and life of the research unit**

L'unité a su démontrer la fonctionnalité de son fonctionnement multicentrique et la montée en charge des équipes, en particulier celle localisée sur le site de l'Institut Pasteur/Versailles Saint-Quentin, et son positionnement unique et de qualité. Le coordonnateur a su, pour son nouveau projet, recentrer les thématiques. L'implication des responsables dans les activités d'enseignement et de diffusion est forte, tant au niveau national qu'au niveau européen. Le directeur de l'unité a été Président de l'Université pendant le précédent quadriennat. Le pilote du projet IMI est coordonnateur du CIC, coordonnateur de la Délégation à la Recherche clinique, coordonnateur de la Délégation inter-régionale à la recherche clinique Sud Ouest Outre mer.

## 4 • Appreciation team by team

**Intitulé de l'équipe :** Pharmaco-épidémiologie des maladies infectieuses

**Chef d'équipe:** Didier Guillemot

- **Overall appreciation**

Les activités de l'équipe "pharmacoépidémiologie des maladies infectieuses" sont considérées comme très bonnes par le comité de visite. L'équipe est impliquée dans des programmes de recherche originaux et dans l'évaluation de stratégies de santé publique destinées à mesurer l'impact des changements d'exposition aux antibiotiques, qui en font un partenaire incontournable pour les décideurs en santé publique. Sa production scientifique est de qualité. Elle a su se renforcer récemment avec l'arrivée de deux chercheurs statutaires Inserm amenés à développer des méthodes d'analyse statistique adaptés à la pharmacoépidémiologie des maladies infectieuses. Elle a montré sa capacité à former de jeunes doctorants. Elle coordonne également un programme de recherche européen MOSAR qui lui donne une certaine assise internationale. Elle a enfin été évaluée positivement par deux comités internationaux ayant amené à la création d'une unité à l'Institut Pasteur (2007), et d'une équipe à l'UVSQ (2009). Ces éléments témoignent de l'intérêt des travaux menés et de son attractivité. Le comité constate toutefois un déficit dans la valorisation des résultats et regrette que les perspectives à long terme de l'équipe ne soient pas affichées plus clairement. Le comité constate également l'absence de projets clairement définis sur les données hospitalières de consommation antibiotiques qui sont dorénavant transmises au CCLIN Sud Ouest dans le cadre du RAISIN .

- **Strengths and opportunities**

Bien que de taille relativement modeste, l'équipe possède tous les ingrédients nécessaires à un fonctionnement autonome, et notamment :

- 2 PU-PH fortement impliqués dans la recherche ;
- des personnels techniques de l'Institut Pasteur qui permettent d'assurer son fonctionnement au quotidien ;





- 2 chercheurs statutaires Inserm en biostatistique ;
- des liens fort avec l'équipe 2, permettant le développement d'outils d'analyse statistique adaptés ;
- Une bonne reconnaissance au niveau national ;
- Un rôle de coordination d'un important programme européen ;
- Une bonne capacité à obtenir des financements.

- **Weaknesses and threats**

Les membres du comité regrettent :

- Que les perspectives à moyen et long terme n'aient pas été affirmées plus clairement de façon à renforcer la cohérence de son programme de recherche ;

- Le manque d'ambition dont l'équipe semble faire preuve en ne se présentant pas à la création d'une unité Inserm autonome.

Les membres du comité n'ont pas compris en quoi l'appartenance de cette équipe à une unité de recherche multisite constitue pour elle une valeur ajoutée. Cette appartenance n'accroît pas la visibilité de l'équipe sur le plan international, et ne lui fournit pas des outils supplémentaires en termes méthodologiques. Il rappelle que les objectifs affichés par l'unité multisite lors de sa création afin de favoriser l'émergence de la pharmacoépidémiologie et de permettre à terme la constitution d'équipes indépendantes.

- **Recommendations**

- Poursuivre le développement de l'équipe, déjà amorcé avec la venue de deux chercheurs statutaires Inserm, en approfondissant les collaborations nationales existantes, en développant des collaborations avec des équipes à l'étranger travaillant dans des domaines similaires, notamment par la venue d'étudiants en post-doc ;

- Accroître les possibilités d'encadrement de doctorants (HDR) ;

- Renforcer la cohérence du programme de recherche ;

- Prendre la mesure des atouts réels de l'équipe et se donner les moyens de déposer à court terme un dossier d'équipe Inserm autonome



**Intitulé de l'équipe :** Méthodes statistiques spécifiques en pharmaco-épidémiologie

**Chef d'équipe :** Jacques Bénichou

- **Overall appreciation**

L'axe transversal méthodologique implique un enseignant chercheur senior HDR PU-PH et 4 jeunes chercheurs (2 CR1 INSERM actuellement dans l'équipe 1, un MCF et un ingénieur statisticien). La production scientifique est bonne sans être exceptionnelle. Elle fait apparaître une relative hétérogénéité thématique des travaux publiés.

Cet axe transversal est par définition amené à interagir fortement avec les autres axes thématiques de l'unité, au stade de la conception des projets ou au stade de l'analyse des données. Des interactions plus formalisées, centrées sur des aspects thématiques et méthodologiques, ont lieu à l'occasion de séminaires bi-annuels.

Le projet est articulé avec les différents projets de pharmaco-épidémiologie conduits dans les autres axes de cette unité. Les problématiques méthodologiques abordées concernent les mesures de risque attribuable en maladies infectieuses, les analyses d'associations sur données agrégées, et différentes modélisations de l'erreur de mesure.

Ces problématiques, bien que non spécifiques de la pharmaco-épidémiologie, sont pertinentes dans ce domaine d'application où il s'agit d'analyser des données observationnelles souvent issues de grandes bases de données et de détecter des signaux ou associations temporelles. En revanche, la diversité des thèmes méthodologiques abordés apparaît importante en regard des effectifs actuels, nuisant potentiellement à la visibilité globale des recherches conduites dans cet axe.

Cette équipe est « jeune » et « en construction », son attractivité est en progression et les capacités d'accueil de doctorants et post-doctorants en méthodologie devraient être développées prioritairement. Les modalités organisationnelles de coordination scientifique entre chercheurs participants à cet axe transversal ou avec les chercheurs impliqués dans les autres axes thématiques restent assez sommaires.

- **Strengths and opportunities**

- L'excellence scientifique du chef d'équipe

- La valeur ajoutée que représente le développement d'une recherche méthodologique spécifique en pharmacoépidémiologie adossée aux projets conduits dans les autres axes de cette unité sont incontestables.

- **Weaknesses and threats**

- Le nombre de chercheurs seniors sur cet axe méthodologique est trop limité ;

- Le projet ne donne pas suffisamment d'éléments sur la coordination entre axes pour garantir une synergie entre recherches méthodologiques (développées dans cet axe) et recherches thématiques (développées dans les autres axes de l'unité)

- Le nombre de doctorants sur des thèses de méthodologies est insuffisant

- L'absence de financement dédié à des recherches méthodologiques clairement identifiées est un élément limitant la visibilité et les capacités d'attractivité de cet axe.

- **Recommendations**

- Etoffer les personnels sur cet axe et développer la capacité d'accueil de doctorants et de post-doctorants - ce qui est d'ailleurs envisagé par la candidature annoncée à l'habilitation à diriger des recherches de chercheurs rattachés à cet axe ;

- Assurer une plus grande cohérence des thèmes de recherches méthodologiques en interface avec les autres axes de l'unité et mieux définir les interactions avec les autres chercheurs de l'unité ;

- Développer la recherche de financement spécifique à cet axe.



**Intitulé de l'équipe :** Pharmaco-epidemiology of psychotropic drugs

**Chef d'équipe:** Helene Verdoux

- **Overall appreciation**

France has one of the highest usages of psychotropic drugs in Europe. There is a clear need for knowledge of whether these drugs are being used effectively for public health. However, there is relatively little knowledge of the epidemiology of usage of these drugs so the relevance and originality of this research is high. There are trends towards increasing use, and as yet it is unclear whether these are driven by clinical need or marketing. Some important findings related to the heatwave that led to many deaths in France have been found. The other work is of general interest and the overall quality of the work is high. France does not have a tradition of good quality databases (in contrast to the UK) where the data allow pharmacoepidemiology to be conducted easily. The unit has made as good use as possible of the data available. They have pioneered the use of these data.

There has been a consistent production of research papers in the area which have been published in high impact specialist journals.

There is a good collaboration between those involved in this area and Yola Moride, a leading Canadian researcher in pharmacoepidemiology with similar interests. There are 3 national collaborations with two INSERM units and with medical insurers who provide relevant databases

This group has had media impact from its research and has presented an important report to Parliament on psychotropic drugs. Our judgement is that this is an interesting and attractive unit working well with others in the same unit in Bordeaux and with the statistical group.

A notable award from the Joseph Zubin memorial in the US was obtained ; there has been involvement in international meetings including program committees.

It is not clear that overseas scientists have been recruited but good quality French scientists are in the group.

This has been good with involvement in journal editing, and international (Danish, Israeli and Netherlands) as well as French research organizations.

The publication record is very good, including high impact international journals.

This is a dynamic and interesting unit

A great deal of teaching in psychiatric issues and epidemiology is done.

- **Conclusion**

This axis of interest has had a strong record of publication. It should be strengthened by encouraging PhD students within the axis and in collaboration with the pharmacoepidemiology and statistical groups.

- **Strengths and opportunities**

The importance of the field, the involvement of respected clinicians and the collaboration with methodologists are all strong. The increasing availability of relevant databases with the techniques for their analysis is a major opportunity.

- **Weaknesses and threats**

Restrictions on access to French data, lack of statutory researchers and the availability of HDR to supervise PhD students are possible areas of weakness.

- **Recommendations**

The unit should continue to be encouraged to work in collaboration. The availability of funding from the EC for studies in the field of psychotropic drugs should increase in the future, and the unit should be a strong candidate for such funding.



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+	B	A



Monsieur Pierre GLORIEUX  
Directeur de la section Unités de recherche  
AERES

Bordeaux, le 13 avril 2010

Monsieur le Directeur,

Je vous transmets les observations de Monsieur Bernard BEGAUD, Directeur de l'Unité Inserm 657 « Pharmac-épidémiologie et évaluation de l'impact des produits de santé sur les populations », 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

Bordeaux, le 31 mars 2010

Nous tenons à remercier vivement l'AERES et le Comité d'experts pour l'évaluation très précise et objective du bilan quadriennal et du projet de notre unité. Nous tenons aussi à remercier le Comité pour son esprit d'ouverture, pour sa compréhension des enjeux et de la dynamique qui fondent notre unité depuis 2005.

Le rapport du Comité d'évaluation nous sera particulièrement précieux pour faire évoluer certains aspects du fonctionnement ou de l'activité et, surtout, pour la définition collective des futures orientations de l'Unité.

Le rapport du Comité, détaillé, objectif et constructif, n'appelle pas de commentaire particulier de la part des membres de l'Unité. Nous sommes en particulier d'accord sur l'évolution à terme vers une organisation en 2 (ou 3) unités ou équipes autonomes. C'est du reste la logique même de notre organisation en réseau, par essence dynamique et transitoire. Cette option, bien qu'étant clairement celle de l'Unité n'a pas été priorisée pour l'horizon 2011 du fait des projets scientifiques communs actuellement en cours et de la nécessité de renforcer auparavant les deux poles et l'axe méthodologique qui constituent la nouvelle architecture de l'Unité et le préalable à cette évolution.

Pour l'Unité INSERM 657

Le Directeur  
Bernard Bégaud