

RAPPORT D'ÉVALUATION DE L'UNITÉ

Pharmacologie et évaluation des
thérapeutiques chez l'enfant et la femme
enceinte

SOUS TUTELLE DES ÉTABLISSEMENTS ET
ORGANISMES :

Université Paris Cité - UP Cité

CAMPAGNE D'ÉVALUATION 2023-2024
VAGUE D



Au nom du comité d'experts :

Maryse Lapeyre-Mestre, Présidente du comité

Pour le Hcéres :

Stéphane Le Bouler, président par intérim

En application des articles R. 114-15 et R. 114-10 du code de la recherche, les rapports d'évaluation établis par les comités d'experts sont signés par les présidents de ces comités et contresignés par le président du Hcéres.

Pour faciliter la lecture du document, les noms employés dans ce rapport pour désigner des fonctions, des métiers ou des responsabilités (expert, chercheur, enseignant-chercheur, professeur, maître de conférences, ingénieur, technicien, directeur, doctorant, etc.) le sont au sens générique et ont une valeur neutre.

Ce rapport est le résultat de l'évaluation du comité d'experts dont la composition est précisée ci-dessous. Les appréciations qu'il contient sont l'expression de la délibération indépendante et collégiale de ce comité. Les données chiffrées de ce rapport sont les données certifiées exactes extraites des fichiers déposés par la tutelle au nom de l'unité.

MEMBRES DU COMITÉ D'EXPERTS

Présidente : Mme Maryse Lapeyre-Mestre, Université Toulouse 3 - Paul Sabatier - UPS
(représentant le CNU)

Expert(e)s : Mme Christine Damase-Michel, Université Toulouse 3 - Paul Sabatier - UPS
M. Zoubir Djerada, Université de Reims Champagne-Ardenne - URCA
M. John Michael Fayon, Centre hospitalier universitaire de Bordeaux - CHU
Bordeaux
M. Nicolas Pataluch, Université Toulouse 3 - Paul Sabatier - UPS
M. Etienne Chatelut, Université Toulouse 3 - Paul Sabatier - UPS
(représentant Inserm de la CSS7)

REPRÉSENTANT DU HCÉRES

Conseiller Scientifique : M. Fabien Despas

REPRÉSENTANTS DES ÉTABLISSEMENTS ET ORGANISMES TUTELLES DE L'UNITÉ DE RECHERCHE

Mme Christine Guillard, Université Paris Cité
M. Pierre-Emmanuel Rautou, Université Paris Cité
M. Matthieu Resche-Rigon, Université Paris Cité
M. Philippe Rusniewski, Université Paris Cité
Mme Sabine Sarnacki, Université Paris Cité
M. Michel Vidal, Université Paris Cité

CARACTÉRISATION DE L'UNITÉ

- Nom : Pharmacologie et évaluation des thérapeutiques chez l'enfant et la femme enceinte
- Acronyme : L'unité n'a pas d'acronyme.
- Label et numéro : num URP 7323
- Composition de l'équipe de direction : M. Jean-Marc Treluyer

PANELS SCIENTIFIQUES DE L'UNITÉ

SVE Sciences du vivant et environnement
SVE7 Prévention, diagnostic et traitement des maladies humaines

Panels scientifiques de l'unité

THÉMATIQUES DE L'UNITÉ

Thématiques de l'unité

HISTORIQUE ET LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE DE L'UNITÉ

L'unité de recherche URP 7323 a été créée en 2013, réévaluée en 2018 avec une demande de restructuration en équipe Inserm qui n'a pas abouti. En s'appuyant sur les collaborations étroites établies au cours des dernières années notamment avec les chercheurs des CIC Necker et Robert Debre, les thématiques de recherche initialement concentrées sur les approches de modélisation pharmacologique chez la femme enceinte et l'enfant se sont diversifiées vers l'évaluation de thérapies innovantes (grâce aux collaborations avec le CIC de biothérapies) et vers l'analyse des données en vie réelle. A l'occasion de cette évaluation, il s'agit d'une demande de création d'une unité de recherche mono-équipe labellisée Inserm ; avec une structuration en trois axes de recherche « modélisation » ; « recherche sur données en vie réelle » ; et « thérapeutiques innovantes ». L'unité est située sur le site Tarnier et intègre l'Institut Hors-Murs (IHM) « Santé des Femmes » dont l'objectif est de fédérer au sein de l'université l'expertise de cliniciens et de chercheurs d'un large éventail de disciplines pour offrir l'excellence et l'innovation dans la recherche, la pratique clinique, l'éducation et la formation en un lieu unique. Créé en janvier 2023, l'IHM « santé des femmes » compte actuellement vingt équipes de recherche dont l'unité « Pharmacologie et évaluation des thérapeutiques chez l'enfant et la femme enceinte ». Cet environnement favorise les collaborations avec d'autres équipes de l'IHM dont l'équipe EPOPÉ - Equipe de recherche en épidémiologie obstétricale périnatale et pédiatrie dirigée par le Pr Pierre Yves Ancel pour son expertise sur les projets de l'axe données en vie réelle, et l'équipe FETUS - Fédération pour l'étude et évaluations des thérapeutiques intra-utérines - dirigée par le Pr Yves Ville avec des projets intégrant modélisation et thérapies innovantes, notamment pour les pathologies fœtales.

L'unité fait également partie intégrante de la Fédération Hospitalo-Universitaire Combattre la prématurité (FHU PREMA) qui réunit des équipes cliniques (gynécologie-obstétrique, pédiatrie néonatale, procréation médicalement assistée et laboratoires hospitaliers) et des équipes de recherche, dont l'unité, et la FHU CHILD. L'unité collabore également à travers différents projets avec l'IHU Imagine. Ainsi au niveau local, l'unité est intégrée et a de nombreuses collaborations avec les structures de recherche travaillant sur les problématiques mère-enfant.

La direction et la coordination de l'unité se situent déjà sur le site Tarnier, et fait partie des quatre équipes de recherche qui bénéficieront de surface de recherche dans les locaux de l'IHM à l'horizon 2026, cette installation permettra de favoriser les interactions existantes et d'initier de nouvelles collaborations. Ce regroupement géographique sera l'occasion de rapprochement avec de nouvelles équipes notamment l'équipe MERIT U 261 « Mother and child in tropical area ».

ENVIRONNEMENT DE RECHERCHE DE L'UNITÉ

Environnement de recherche de l'unité

L'unité a établi des collaborations fortes avec les CIC NECKER et Robert Debre permettant de mener les études cliniques dans des conditions optimales. L'intégration dans l'IHM et les FHU PREMA et CHILD favorise des partenariats de recherche privilégiés avec d'autres équipes de recherche dédiées à la santé de la femme et à la période périnatale.

EFFECTIFS DE L'UNITÉ : en personnes physiques au 31/12/2022

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	9
Maîtres de conférences et assimilés	5
Directeurs de recherche et assimilés	1
Chargés de recherche et assimilés	0
Personnels d'appui à la recherche	14
Sous-total personnels permanents en activité	29
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	0
Personnels d'appui non permanents	0
Post-doctorants	0
Doctorants	6
Sous-total personnels non permanents en activité	6
Total personnels	35

A l'occasion de la visite d'évaluation ; le comité est informé que l'université Paris Cité et l'UFR de Santé ont décidé d'accorder une décharge d'enseignement à M. Naïm Bouazza (MCU-PH) pour la durée du prochain mandat, pour qu'il puisse prendre à charge l'animation de l'unité de recherche.

L'unité de recherche accueillait jusqu'en 2022 un DR (directeur de recherche) Inserm qui est désormais à la retraite, mais qui poursuit une activité sous la forme d'un cumul emploi retraite hospitalier.

RÉPARTITION DES PERMANENTS DE L'UNITÉ PAR EMPLOYEUR : en personnes physiques au 31/12/2022. Les employeurs non tutelles sont regroupés sous l'intitulé « autres ».

Nom de l'employeur	EC	C	PAR
AUTRES	1	1	14
UNIVERSITÉ PARIS-CITÉ	13	0	0
Total personnels	14	1	14

AVIS GLOBAL

L'unité de recherche mono-équipe a été créée au 1^{er} janvier 2013, initialement avec une activité de recherche exclusivement dédiée aux approches de modélisation pharmacocinétique chez la femme enceinte et l'enfant. Au cours du mandat précédent, l'activité de recherche s'est élargie à l'évaluation des thérapies innovantes ainsi qu'à l'évaluation du médicament en vie réelle, pour se structurer désormais en trois axes dédiés à l'évaluation pharmacologique chez la femme enceinte et l'enfant. Il s'agit ainsi d'une équipe référente dans le domaine de la modélisation de la pharmacocinétique du médicament chez la femme enceinte et chez l'enfant, que ce soit au niveau national et au niveau international. En terme d'implantation géographique et d'environnement de recherche, l'unité bénéficie d'un écosystème extrêmement favorable avec des locaux de recherche spécifique au sein du nouveau bâtiment de l'Institut Hors Murs « santé des femmes », une implication dans la FHU PREMA (combattre la prématurité) des interactions très fortes avec les CIC dévolus à la recherche clinique chez la femme enceinte et en pédiatrie, et des collaborations effectives avec d'autres équipes de recherche dans le domaine. L'unité est également intégrée dans des réseaux européens de recherche (Penta (Pediatric European Network) ; C4C (connect for children) et sollicitée comme référence nationale pour la participation à des projets européens chez la femme enceinte et en pédiatrie.

La production scientifique est particulièrement remarquable, avec plusieurs publications dans le mandat écoulé dans des revues prestigieuses du meilleur niveau international (1 Lancet, 2 NEJM, 3 JAMA, 1 Science), et de nombreuses publications dans les trois axes dans des revues de rang A (78 publications sur les 365

publications présentées par l'unité en lien avec l'activité de recherche, 14 pour l'axe modélisation, 11 pour l'axe données en vie réelle, 53 pour l'axe thérapies innovantes).

L'unité s'est organisée de façon structurée, avec des groupes de travail et des réunions plénières permettant une interaction effective entre les trois axes. L'unité se projette ainsi sur le développement d'approches combinées impliquant les trois axes dans le champ de la mucoviscidose et l'évaluation des modulateurs des CFTR (caftors) dans les différentes dimensions de recherche de l'unité (maîtrise du dosage des caftors, analyse en vraie vie des issues de grossesse des femmes atteintes de mucoviscidose, évaluation de thérapie intrautérine...).

ÉVALUATION DÉTAILLÉE DE L'UNITÉ

A - PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Il y a un besoin important de mieux évaluer les médicaments au cours de la grossesse et chez les enfants. Pour cela il y a une nécessité d'adapter les approches classiques et de développer des approches méthodologiques innovantes de manière adaptée aux pathologies mère-enfant et la prise en compte des facteurs de variabilité en lien avec la grossesse et les phases de développement pédiatrique.

L'activité de recherche de l'unité est au service de la clinique. Avec la prise en compte des recommandations du rapport précédent (dans la mesure du possible), elle est en nette évolution positive.

Concernant les produits et activités de la recherche : l'unité a maintenu l'excellente qualité de la production scientifique et bien développé comme recommandé les travaux de PBPK. Cette recommandation a également été suivie pour l'axe données en vie réelle, avec une production scientifique de très bon niveau (11 publications de rang A). Cette production devrait continuer à progresser, compte tenu que les prérequis à l'analyse des données de bases de données en vie réelle (SNDS, Vigibase®) à des fins de recherche (formations, adaptations des outils, choix méthodologiques etc...) sont actuellement maîtrisés par les membres de l'équipe et de nombreux travaux vont trouver prochainement leur aboutissement. Le renforcement dans ces thématiques s'est traduit par le recrutement de jeunes enseignants-chercheurs – issus du vivier des doctorants de l'unité ; et sur le recrutement d'ingénieurs de recherche data-scientistes pour assurer la recherche dans les grandes bases de données (EDS, SNDS).

Il était recommandé dans l'évaluation précédente de s'impliquer davantage dans les instances nationales réglementaires et auprès du grand public. Cette recommandation a été en partie suivie avec la candidature à des comités scientifiques permanents de l'ANSM (renouvelés en 2023), par l'animation de tables rondes de Giens, ou par la participation au Pharmacofact de la société française de pharmacologie et thérapeutique.

Concernant l'organisation et la vie de l'unité : le recrutement d'un nouveau chercheur statutaire au départ à la retraite du DR Inserm présent dans le mandat précédent n'a pas pu être concrétisé. Cependant, le recrutement d'un jeune MCU-PH en 2021 en charge de l'animation et de la coordination de l'unité répond à cette recommandation, d'autant plus que cet enseignant-chercheur est déchargé d'enseignement pour toute la durée du mandat par l'université et la faculté de santé (avec un soutien prononcé pour cette décharge) afin qu'il puisse se consacrer à cette activité de coordination de recherche.

Comme recommandé, l'unité a intégré l'institut hors murs « santé des femmes », et constitue le socle de recherche avec trois autres unités hébergées dans des locaux communs sur un seul site.

En termes d'organisation de la vie de l'unité, des séminaires par axe, et plénier sont organisés à un rythme bimensuel. Un bureau dédié à la gestion financière se réunit de façon semestrielle pour la répartition et la planification budgétaire.

Concernant les perspectives scientifiques : l'intégration du Pr Kaguelidou, experte reconnue en pharmacoépidémiologie pédiatrique a permis de renforcer l'expertise scientifique et les projets portés par l'axe données en vie réelle.

B - DOMAINES D'ÉVALUATION

DOMAINE 1 : PROFIL, RESSOURCES ET ORGANISATION DE L'UNITÉ

Appréciation sur les objectifs scientifiques de l'unité

L'unité développe des approches méthodologiques innovantes pour mieux évaluer l'utilisation des médicaments chez la femme enceinte et chez l'enfant. Ces approches méthodologiques se déclinent sur les trois axes : expérimental (thérapies innovantes), biomathématique (modélisation) et sur l'analyse de données de vraie vie. L'unité s'est donné les moyens humains pour atteindre ces objectifs avec l'adhésion et le recrutement de cliniciens, de pharmacologues, de modélisateurs, data-scientistes, biostatisticiens, pharmacoépidémiologistes, méthodologistes et biologistes. L'environnement dans lequel évolue l'unité (et évoluera) au sein de l'IHM « santé des femmes » devrait renforcer l'efficacité de ces moyens humains ; et ouvrir des perspectives de collaboration nouvelles. Les retombées des travaux de recherche de l'unité participent directement à l'amélioration des connaissances sur les thérapeutiques médicamenteuses chez la mère et l'enfant.

Le projet de recherche de l'unité est fortement soutenu par ses tutelles, avec une décharge complète d'enseignement accordée à un MCU-PH récemment recruté pour assurer la coordination scientifique de l'unité pendant toute la durée du prochain mandat.

Appréciation sur les ressources de l'unité

L'unité a accès à plusieurs plateformes : plateforme de LC MSMS pour l'activité de dosage des médicaments (membres de l'unité responsable de cette plateforme de dosage) ; plateforme de génotypage, et plateforme placentaire pour analyser le passage transplacentaire des médicaments (support pour les modélisations in silico). Ces plateformes permettent à l'unité de se démarquer clairement concernant l'expertise pharmacologique mère-enfant au niveau national. Ces plateformes resteront accessibles lors du déménagement de l'unité dans de nouveaux locaux dédiés de recherche en 2026 dans le bâtiment consacré à l'IHM « santé des femmes ». L'unité a accès au SNDS (accès de droit et réglementaire via l'APHP), à Vigibase® (via l'activité de pharmacovigilance de plusieurs membres de l'unité) et à l'EDS de l'APHP.

L'unité collabore étroitement avec les deux CIC pédiatriques (Robert Debré et Necker Cochin) pour les approches translationnelles.

Les travaux de recherche sont réalisés grâce à l'obtention de financements issus de projets européens (3 en cours) et nationaux (10 projets AO DGOS en cours). L'obtention de ces financements compétitifs se fait par la participation active de membres de l'unité dans les réseaux européens de recherche en pédiatrie, et les membres de l'unité sont majoritairement PI pour les projets nationaux.

L'environnement scientifique et académique au sein de l'IHM « santé des femmes » permettra également de disposer d'espaces de réunion dédiés et d'échanges avec d'autres chercheurs travaillant sur les thématiques mère-enfant, ce qui constitue un facteur favorisant pour la conduite et l'émergence de nouveaux projets de recherche.

Appréciation sur le fonctionnement de l'unité

L'unité est organisée avec des séminaires réguliers permettant d'assurer une animation scientifique efficace et interactive, et de discuter des perspectives de recherche. Les data-scientistes et biostatisticiens de même que les étudiants (masters et doctorants) participent à cette programmation scientifique. Le groupe présente une cohérence remarquable que ce soit sur les échanges scientifiques mais également au regard de la vie sociale de l'unité, avec des séminaires délocalisés prévus pour valoriser et renforcer cette cohésion.

1 / L'unité s'est assigné des objectifs scientifiques pertinents.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'unité dispose d'un niveau d'expertise reconnu sur le plan international concernant les approches pharmacostatistiques par modélisation, le lien entre l'exposition et la survenue des effets pharmaco-cliniques (efficacité par critères intermédiaires et/ou critères cliniques, sécurité d'utilisation et effets indésirables et toxicité). Les mêmes approches permettent d'identifier les facteurs de variabilité pharmacologique et de proposer des stratégies d'optimisation à l'échelon populationnel comme individuel.

L'effort de l'unité est de proposer une démarche pragmatique proposant des outils de personnalisation thérapeutique validés, sous la forme d'algorithmes applicables en pratique clinique.

L'unité développe et maîtrise des approches intégrées de modélisation : in vivo (données humaines), ex-vivo (modèle ex-vivo de cotylédon perfusé, Modèle ex-vivo de traitements de suppléance comme la dialyse et l'ECMO), et in silico (simulation et prédiction pharmacologique à partir d'un modèle validé).

L'unité est leader dans la maîtrise du modèle ex-vivo de cotylédon perfusé. Ce modèle est réputé comme le plus adapté pour estimer et caractériser le passage transplacentaire des médicaments. Comme recommandé lors du précédent rapport, l'équipe a su valoriser cette approche en intégrant, lors d'un travail de thèse, les données de passage des médicaments transplacentaires dans un modèle plus global de pharmacocinétique basé sur la physiologie (PBPK).

Dans le champ des données en vie réelle, l'unité a développé des algorithmes d'identification des populations cibles et des événements dans les sources de données accessibles, et notamment dans Vigibase® pour l'identification de signaux d'événements indésirables dans le contexte des issues de grossesse. Des travaux et la constitution d'une cohorte mère-enfant ont été initiés à partir des données du SNDS, et sont maintenant établis pour assurer un recueil d'informations dynamique pour explorer les effets à long terme des expositions médicamenteuses in utero sur le développement de l'enfant. L'unité souhaite évaluer différentes méthodes d'intelligence artificielle (IA) pour étudier l'efficacité et les effets indésirables des médicaments par rapport aux approches classiques.

L'unité a une activité de recherche sur les thérapies innovantes « solide » mais de nature variable. Elle s'est engagée dans des projets extrêmement innovants (par exemple thérapie génique dans le syndrome de Wiskott-

Aldrich ; thérapie prénatale de l'achondroplasie (étude à venir)), et dans des maladies plus fréquentes (thérapie génique dans la drépanocytose et la bêta-thalassémie). La qualité de ces projets est de niveau mondial mais ne concerne qu'un nombre limité d'enfants. En parallèle, l'unité réalise des projets de recherche originaux impliquant des approches thérapeutiques a priori moins innovantes mais incluant un nombre plus important de patients et très originales : zoothérapie : apport de l'intervention assistée par un animal lors de soins bucco-dentaires chez les enfants en situation de handicap - financement par un prestataire de service ; éducation thérapeutique dans l'hypophosphatémie liée à l'X, et nouvelles voies d'administration d'anciens agents thérapeutiques anti-douleur (financement par un PHRC national). L'unité développe ainsi de nouvelles approches de traitement et de prise en charge des maladies rares pédiatriques. Les 2 catégories de recherche innovante se complètent bien.

Points faibles et risques liés au contexte

De nouvelles perspectives de recherche s'appuient sur le développement de nouvelles méthodes impliquant des approches d'intelligence artificielle et des données massives notamment issues des EDS. L'unité projette de développer de nouvelles méthodes basées sur l'IA. Cependant, la complétude des données sur la prescription médicamenteuse et l'administration des médicaments dans l'EDS de l'APHP est encore assez faible. Le déploiement des données relatives aux médicaments se fait de façon parcellaire et progressive, de même que les éléments qui concernent le dossier obstétrical. Le décalage entre les données clinico-biologiques et de prescription de médicaments sur le domaine d'expertise de l'unité (médicaments et grossesse) reste incertain pour la mise en place de nouveaux travaux de recherche.

L'appariement EDS-SNDS pour la population mère-enfant pourrait permettre la validation d'algorithmes de définition d'évènements pour la recherche en pharmacoépidémiologie, mais est conditionné par la prise en compte des caractéristiques de chaque source (notamment en termes de qualité/exhaustivité de certaines variables)

Pour l'axe thérapeutiques innovantes, le nombre global de patients inclus par an, pondéré par la lourdeur des protocoles, aurait été un paramètre intéressant à évaluer pour mieux appréhender les risques liés au contexte (notamment pour les pathologies touchant un nombre très limité d'enfants.

2/ L'unité dispose de ressources adaptées à son profil d'activités et à son environnement de recherche et les mobilise.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'axe modélisation dispose de ressources appropriées et d'un environnement très favorable pour mener à bien toutes les étapes des processus de leur recherche. L'activité de recherche en lien avec l'axe modélisation engage six hospitalo-universitaires, deux praticiens hospitaliers et trois ingénieurs. Les membres de cet axe sont responsables des plateformes en lien direct avec leur activité de recherche comme le laboratoire de pharmacologie biologique, la plateforme de l'ex-vivo (les modèle ex-vivo de caractérisation des passage materno-fœtaux des médicaments, de dialyse, d'ECMO), et le CIC, ce qui leur permet d'optimiser l'engagement des moyens et de ressources. Les membres de l'axe modélisation ont pu pérenniser et accroître leur expertise en modélisation. Ils ont une maîtrise complète de tous les processus de modélisation pharmaco-statistique. Cette expertise a permis l'obtention de financements conséquents dans des appels d'offres (AO) compétitifs au niveau européen et national

L'axe données en vie réelle bénéficie d'un accès inconditionné à des sources de données variées et de grande ampleur telles que le SNDS, Vigibase®, l'EDS de l'APHP, ou bien sur projet aux bases de données d'IQVIA en médecine ambulatoire. Cet axe s'appuie sur un PUPH, un PH et quatre ingénieurs. Le recrutement de ces ingénieurs data-scientistes ayant reçu l'habilitation SNDS et ayant acquis l'expertise sur ces données massives permet désormais de développer des approches originales sur la thématique mère-enfant en pharmacoépidémiologie. Le partage de compétences et d'objectifs scientifiques avec d'autres unités de recherche grâce au rapprochement dans l'IHM constitue également un point fort pour le développement de la recherche chez la femme enceinte et l'enfant. L'expertise de cet axe en pharmacoépidémiologie pédiatrique a permis à l'unité d'obtenir des financements pour le recrutement de datascientists de haut niveau.

L'axe « thérapies innovantes » s'appuie sur six hospitalo-universitaires et quatre praticiens hospitaliers. L'engagement de l'unité dans un IHM de néonatalogie hors mur ouvre énormément de possibilités de recherche. Ce secteur est très innovant car il s'agit d'un âge très difficile pour effectuer la recherche clinique et fondamentale (éthique, consentement, pharmacocinétique différente – effet de la maturation rénale, hépatique, pulmonaire et des autres organes). Il s'agit d'un domaine dans lequel la plupart des médicaments sont prescrits hors AMM (> 80%), et où les PIP (Pediatric Investigation Plan) sont nécessaires. Ceci ouvrira la voie à la mise à disposition d'importantes informations PK/PD aux équipes de néonatalogie. L'application des modèles PK originales, bayésiennes, sur des petits échantillons de sang pourra s'avérer très utile dans ce contexte.

Points faibles et risques liés au contexte

Les choix stratégiques de recherche ont résulté des opportunités et des choix portés au sein de chaque axe. L'unité devrait renforcer les synergies entre ses trois axes, d'une part sur le plan des approches méthodologiques (PK PD dans l'évaluation des thérapeutiques innovantes (maladies rares), constitution de cohortes observationnelles issues du SNDS dans les thérapeutiques innovantes, ou modélisation PK-PD des effets indésirables des médicaments).

Un programme de recherche commun aux trois axes paraît émerger grâce à la maîtrise du dosage pharmacologique des modulateurs CFTR désormais acquise dans l'unité. Cet objectif commun a émergé récemment et n'est pas forcément le fruit des séminaires stratégiques de l'unité. Néanmoins, l'unité a des atouts très importants pour réussir à accroître son identité et sa place en pharmacologie mère-enfant.

Les incertitudes sur la possibilité d'accès à l'EDS (ainsi que les possibilités de chaînage avec le SNDS à court terme) et la question de la qualité des données sur le médicament dans cette source restent un point préoccupant pour les ambitions de recherche de l'unité et concernent les trois axes.

3/ Les pratiques de l'unité sont conformes aux règles et aux directives définies par ses tutelles en matière de gestion des ressources humaines, de sécurité, d'environnement, de protocoles éthiques et de protection des données ainsi que du patrimoine scientifique.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'unité respecte parfaitement les règles de parité, avec dix-sept femmes et dix-sept hommes parmi les membres titulaires. Tous les personnels sont engagés pour accéder à des formations et participent à des manifestations scientifiques et des congrès.

Tous les membres de l'unité disposent d'une session informatique nominative sécurisée, et sont soumis à une charte du bon usage du système d'information. Les membres de l'unité signent un engagement spécifique pour la consultation et le stockage de données patients. Un référent sur l'utilisation et la sécurité des données a été nommé dans l'unité. Les doctorants reçoivent un encadrement spécifique dans l'unité vis-à-vis de ces problématiques de sécurité.

Points faibles et risques liés au contexte

L'unité est constituée de personnels hospitalo-universitaires ou hospitaliers relevant d'institutions différentes concernant les risques psychosociaux, les risques environnementaux et le développement durable, et sur le plan de continuité d'activité. La visite d'évaluation a permis de constater une ambiance de travail favorable et un retour très positif des différents personnels sur la vie de l'unité. Il serait souhaitable que l'unité se dote d'une charte d'accueil intégrant tous ces aspects, afin de renforcer ces aspects. Cette charte pourrait être proposée à tout nouvel arrivant dans l'unité (à partir des étudiants de master 2).

DOMAINE 2 : ATTRACTIVITÉ

Appréciation sur l'attractivité de l'unité

L'unité est attractive par son intégration dans les principaux réseaux et instances académiques et scientifiques dans le champ de la pharmacologie mère-enfant au niveau national et européen. Son niveau d'expertise en modélisation lui a permis d'intégrer trois projets de recherche européens actuellement en cours, et plusieurs membres de l'unité sont porteurs de projets d'envergure nationale.

L'unité présente des relations internationales très riches permettant d'être sollicitée pour mettre en place et développer des projets de recherches internationaux. Les membres de l'axe modélisation coordonnent le groupe d'experts modélisation et pharmacologie pédiatrique du réseau européen Conect 4 Children.

L'accompagnement des étudiants (master et doctorat) dans l'unité leur a permis de postuler sur des postes d'enseignants chercheurs ou de chercheurs, avec six nominations hospitalo-universitaires au cours du mandat écoulé.

1/ L'unité est attractive par son rayonnement scientifique et s'insère dans l'espace européen de la recherche.

Les membres de l'unité participent au niveau national à différentes instances académiques et scientifiques dans le champ de la pharmacologie mère-enfant, comme le réseau national de recherche clinique PedStart (thérapeutiques innovantes) ou du groupe de travail de pharmacoépidémiologie de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique (Données en vie réelle). Cette activité nationale a conduit notamment à la publication récente de recommandations pour mener des études sur le SNDS.

L'unité a des relations internationales développées avec l'intégration de ses membres dans plusieurs réseaux de recherche européens et internationaux. Les membres de l'unité sont engagés régulièrement comme membres ou experts dans plusieurs organisations européennes ou internationales comme C4C, TEDDY, PENTA, ISPE (SIG Pédiatrie). Les membres de l'axe modélisation coordonnent le groupe d'experts modélisation et pharmacologie pédiatrique du réseau européen Conect 4 Children.

Les membres de l'unité sont membres de plusieurs sociétés savantes françaises et européennes (pharmacologie, réanimation et anesthésie).

Un membre de l'unité a été nommé au Comité Scientifique Permanent de Pédiatrie à l'ANSM.

2/ L'unité est attractive par la qualité de sa politique d'accompagnement des personnels.

Depuis 2017, six hospitalo-universitaires ont été nommés dans l'unité (5 PU-PH et 1 MCU-PH)

Plusieurs étudiants arrivés dans l'unité pour un master 2 ont poursuivi en thèse, puis ont obtenu leur habilitation à diriger des recherches (HDR) avec l'accompagnement de l'unité, et ont pu concourir sur des postes HU.

3/ L'unité est attractive par la reconnaissance de ses succès à des appels à projets compétitifs.

L'unité est impliquée dans trois projets de recherche européens, pour son expertise méthodologique, notamment en modélisation. L'unité a obtenu neuf AO locaux ou nationaux porté par un membre de l'unité, dont deux PHRC-N, trois CRC et un AO ANRS. Globalement l'unité est impliquée dans dix projets en cours financés par la DGOS.

4/ L'unité est attractive par la qualité de ses équipements et de ses compétences techniques.

Points forts et possibilités liées au contexte pour les quatre références ci-dessus

L'équipe dispose d'un niveau d'expertise reconnu sur le plan international concernant les approches pharmaco-statistiques par modélisation avec un accès au recrutement des patients grâce au CIC et aux plateaux de soins mère-enfant, un accès privilégié aux plateformes (laboratoire de pharmacologie biologique, modèles ex-vivo et plateforme de modélisation et de simulation in-silico). Dans le cadre des réseaux de recherche en pharmacopédiatrie, ces compétences et équipements sont clairement un atout majeur.

Points faibles et risques liés au contexte pour les quatre références ci-dessus

Le comité recommande de maintenir le niveau élevé d'attractivité de l'unité concernant son expertise scientifique en modélisation et thérapies innovantes.

L'intégration dans les réseaux de recherche C4C ou Teddy devrait d'avantage ouvrir de perspectives pour se positionner comme leader pour de nouveaux projets, qui pourraient plus s'appuyer sur les synergies scientifiques entre les trois axes.

Afin de renforcer les capacités de recherche, il est essentiel de poursuivre l'attractivité en direction des étudiants et doctorants, afin de favoriser l'émergence de candidats futurs potentiels à des postes de chercheur temps plein Inserm. L'unité a accueilli jusqu'à présent de jeunes chercheurs issus de son environnement direct (cliniciens, biologistes ou méthodologistes issus de l'APHP), une ouverture plus large vers des étudiants issus de toute la France, et l'accueil d'étudiants étrangers dans le cadre de post-doctorats apparaît indispensable pour consolider la recherche en pharmacologie mère-enfant.

DOMAINE 3 : PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Appréciation sur la production scientifique de l'unité

La production scientifique de l'unité est remarquable, avec des publications dans des revues du meilleur niveau international. Tous les membres de l'unité sont publiants, et 42% des 353 articles originaux ont comme premier ou dernier auteur un membre de l'unité, et la répartition des publications par axe est proportionnelle à leur maturité. De nombreuses publications sont le fruit de collaborations internationales avec des co-auteurs étrangers issus de nombreux pays. Plusieurs publications sont déposées sur HAL et sont donc accessibles à toute la communauté scientifique.

1/ La production scientifique de l'unité satisfait à des critères de qualité.

La production scientifique de l'unité est remarquable, avec 353 articles originaux dans le mandat écoulé, dont sept dans des revues du meilleur niveau international (1 Lancet, 2 NEJM, 3 JAMA, 1 Science), et de nombreuses publications dans des revues de rang A (78 publications), 42% de ces articles originaux correspondent à des membres de l'unité en position de premier ou de dernier auteur. La visibilité internationale est excellente et au-dessus de la norme avec 21% des publications dans le top 10. Ces publications sont également partagées avec de nombreux co-auteurs étrangers issus de vingt pays différents.

2/ La production scientifique de l'unité est proportionnée à son potentiel de recherche et correctement répartie entre ses personnels.

Tous les membres de l'unité sont publiants. Les publications de niveau A+ ou A se répartissent entre les trois axes : quinze pour l'axe modélisation, onze pour l'axe données en vie réelle, 59 pour l'axe thérapies innovantes. Compte tenu de la maturité des axes et des personnels impliqués, cette répartition est proportionnée.

3/ La production scientifique de l'unité respecte les principes de l'intégrité scientifique, de l'éthique et de la science ouverte. Elle est conforme aux directives applicables dans ce domaine.

L'unité est attachée aux principes de l'intégrité scientifique, avec une discussion collective de la maturation du projet jusqu'à la publication des résultats. L'ordre et le nom des auteurs sont discutés en amont dès la rédaction du protocole.

Plusieurs publications sont déposées sur HAL et sont donc accessibles en archive ouverte pour la communauté scientifique.

Points forts et possibilités liées au contexte pour les trois références ci-dessus

L'unité assure une qualité de publication de haut niveau avec une capacité très importante à publier dans des revues du meilleur niveau scientifique.

Excellent niveau de la production scientifique.

Points faibles et risques liés au contexte pour les trois références ci-dessus

Peu de publications concernent une interface entre les trois axes. Des travaux communs plutôt qu'en parallèle pourraient constituer une valeur ajoutée.

Quelques publications de très bon niveau international ont concerné le contexte de l'évaluation des thérapeutiques dans le contexte de la COVID-19. Il est nécessaire de poursuivre cette activité de publication dans un contexte plus classique.

DOMAINE 4 : INSCRIPTION DES ACTIVITÉS DE RECHERCHE DANS LA SOCIÉTÉ

Appréciation sur l'inscription des activités de recherche de l'unité dans la société

L'unité participe à l'information pour les parents d'enfants atteints de maladies chroniques. Les projets de recherche de l'unité ont des implications directes sur l'amélioration de la prise en charge médicale avec la mise au point de forme galénique pédiatrique adaptée et d'algorithme de décision pour adapter les doses pédiatriques. Ces avancées font l'objet d'interventions auprès du grand public et dans les médias.

L'unité pourrait se doter d'un site dédié sur lequel ces avancées pourraient être directement visibles du grand public et des professionnels.

1/ L'unité se distingue par la qualité et la quantité de ses interactions avec le monde non-académique.

Ces interactions restent peu développées, en dehors de l'animation d'une table ronde aux ateliers de Giens sur le médicament en pédiatrie. Des membres de l'équipe ont participé à l'élaboration de documents d'information destinés aux parents d'enfants atteints de pathologie chronique.

2/ L'unité développe des produits à destination du monde culturel, économique et social.

L'unité est impliquée dans des projets de recherche permettant de proposer des formulations galéniques pédiatriques pour une utilisation en pratique clinique de médicaments (diabète, anti-infectieux).

L'unité a déposé un brevet d'algorithme de décision pharmacologique de choix de dose pédiatrique.

3/ L'unité partage ses connaissances avec le grand public et intervient dans des débats de société.

L'unité a réalisé une trentaine d'interventions dans les médias ou aux cours de conférences grand public sur la pharmacologie pédiatrique, la pharmacovigilance ou les innovations thérapeutiques dans les maladies rares.

Points forts et possibilités liées au contexte pour les trois références ci-dessus

Les produits de la recherche de l'unité ont un impact direct sur la pratique clinique et permettent de combler les lacunes concernant l'utilisation du médicament en pédiatrie.

Les sujets traités sont compréhensibles pour le grand public, les résultats peuvent être présentés par vulgarisation scientifique.

Points faibles et risques liés au contexte pour les trois références ci-dessus

L'unité en tant que telle est peu visible en dehors du champ scientifique. Les avancées thérapeutiques pour les maladies rares, mais également les innovations thérapeutiques qui s'appuient sur des stratégies alternatives (amélioration de la douleur ou de l'anxiété pour les soins chez l'enfant) pourraient être plus largement diffusées au niveau du grand public, afin de sensibiliser au bon usage du médicament chez l'enfant, mais aussi de rassurer sur les avancées notamment méthodologiques qui sont portées par l'unité. Les sujets des conférences données dans un cadre professionnel (sociétés savantes, DPC) pourraient s'élargir au grand public.

L'unité ne dispose pas d'un site web spécifique, ce qui rend difficile le repérage de son expertise pour le grand public et les médias

ANALYSE DE LA TRAJECTOIRE DE L'UNITÉ

L'unité planifie sa trajectoire sur les objectifs suivants :

Développer des traitements spécifiques pour l'enfant et pas seulement des médicaments développés pour les adultes.

Poursuite du développement d'approches in silico dans l'étude du devenir des médicaments chez l'enfant, la femme enceinte et le fœtus.

Développement d'approches innovantes dans les essais cliniques chez l'enfant, permettant de compenser les difficultés pratiques pour mener à terme les essais initiés.

Valorisation des développements méthodologiques réalisés sur l'évaluation de la sécurité des médicaments.

Apport de l'IA en particulier pour les études PK PD et l'analyse des données en vie réelle.

L'unité prévoit également de favoriser la recherche participative, en s'appuyant sur l'expérience initiée au CIC Necker Cochin de recrutement d'un patient expert en recherche clinique et d'un comité pédiatrique. L'unité souhaite développer une approche de même type dans le cadre de l'équipe de recherche

Pour atteindre ces objectifs, l'unité prévoit de poursuivre les travaux engagés, et d'améliorer la synergie entre les trois axes, à travers un programme de recherche sur les modulateurs CFTR tout au long du développement in utero et chez l'enfant.

Dans le cadre de l'attractivité et de la formation par la recherche, l'unité envisage de développer un parcours spécifiquement consacré à la pharmacologie mère-enfant dans le cadre de l'école doctorale du médicament. L'unité intervient dans plusieurs enseignements, mais ne s'appuie pas sur un parcours de master dédié. En parallèle, l'unité souhaite s'ouvrir à l'accueil d'étudiants étrangers (postdoctorat) et la création de chaires dans le domaine de l'équipe.

Sur le plan des moyens humains, l'unité souhaite renforcer son personnel, avec la formation et le recrutement de chercheurs pour candidater sur des postes Inserm, poursuivre pour les personnels hospitalo-universitaires (6 universitaires nommés en 5 ans) avec de nouvelles candidatures en préparation. Du côté de l'APHP, sept personnes dédiées à la recherche ont été nommées au cours des cinq dernières années, avec un objectif de nominations de personnel avec une expertise sur les méthodes d'IA et données massives (EDS).

RECOMMANDATIONS À L'UNITÉ

Recommandations concernant le domaine 1 : Profil, ressources et organisation de l'unité

Recommandations concernant le domaine 1 : Profil, ressources et organisation de l'unité

Dans ce domaine, le comité recommande de poursuivre les efforts engagés sur l'accueil et le recrutement de chercheurs, et en particulier pour le recrutement d'un chercheur Inserm. L'intégration dans l'IHM « santé des femmes » et dans l'écosystème local très favorable, le renforcement de l'unité de recherche avec au moins un chercheur temps plein est indispensable.

Renforcer les interactions entre axe et en externe organisation)

L'unité présente une forte activité pluridisciplinaire divisée en trois axes d'études (Modélisation, recherche sur les données en vie réelle et Thérapeutiques innovantes) nécessitant une forte interaction entre eux.

Une recommandation de rassemblements ou de réunions régulières des stagiaires, doctorants et ITA regroupant les trois axes serait favorable. Cela permettrait une interaction sur diverses thématiques telles que des problèmes techniques, la recherche de nouvelles méthodes, dans le partage de connaissances et le savoir-faire, dans l'entraide mais également dans la facilité d'intégration de nouveaux entrants (vie courante dans le laboratoire, fonctionnement etc...). Ces réunions seraient favorables dans l'évolution et le suivi entre ITA et jeunes chercheurs. Les différents points ou informations pourraient-êtré traités rapidement ou abordés lors des réunions mensuelles qui regroupent l'ensemble des membres de l'unité.

Même si des collaborations existent déjà entre les différents axes de l'unité, elles restent peu nombreuses, avec des projets souvent en silo, le développement de nouveaux projets avec contribution de plusieurs membres des différents axes apportera une plus grande force et un positionnement à l'extérieur (national et international) plus visible pour l'unité.

Recommandations concernant le domaine 2 : Attractivité

Recommandations concernant le domaine 2 : Attractivité

L'unité présente une expertise et un savoir-faire méritant une visibilité au grand public plus importante. Le développement potentiel d'un site internet ou la divulgation d'informations sur les réseaux sociaux plus ou moins professionnels (Twitter, LinkedIn, researchgate etc...) permettrait d'augmenter l'attractivité pour de jeunes chercheurs, stagiaires et de nouvelles recrues.

La transmission du savoir-faire de l'équipe au travers des formations diplômantes en recherche, type master, renforcerait également la visibilité de l'équipe et son attractivité. Même si la gestion d'un parcours de master est trop lourde et potentiellement redondante avec l'offre de formation existante localement, une unité d'enseignement (UE) spécifique pharmacologie mère-enfant pourrait être un signe d'appel intéressant.

L'unité participe à des séminaires scientifiques divers. L'organisation de webinaires plus ouverts (invitations vers les membres des sociétés de pédiatrie, de pharmacologie ou de réanimation sur des thèmes choisis) pourrait faciliter une attractivité au-delà de l'environnement local.

Recommandations concernant le domaine 3 : Production scientifique

Recommandations concernant le domaine 3 : Production scientifique

Le comité recommande de continuer la politique actuelle de production scientifique, et de renforcer cette production dans le champ des données en vie réelle.

Recommandations concernant le domaine 4 : Inscription des activités de recherche dans la société

Recommandations concernant le domaine 4 : Inscription des activités de recherche dans la société

L'unité présente une expertise et un savoir-faire méritant une visibilité au grand public plus importante. Le développement potentiel d'un site internet ou la divulgation d'informations sur les réseaux sociaux plus ou moins professionnels (Twitter, LinkedIn, researchgate etc...) permettrait d'augmenter l'intérêt des médias et du grand public sur les avancées apportées par l'unité. Cette visibilité sur le net devrait aussi favoriser la volonté de développer la recherche participative annoncée par l'unité.

Notant la faiblesse du relais médiatique auprès du grand public pour informer sur le bon usage du médicament chez la femme enceinte et l'enfant, l'unité pourrait contribuer à améliorer cette situation par l'organisation de conférences grand public.

DÉROULEMENT DES ENTRETIENS

DATE

Début : 25 janvier 2024 à 09h00

Fin : 25 janvier 2024 à 17h30

Entretiens réalisés : en distanciel

PROGRAMME DES ENTRETIENS 25 janvier 2024

09:00-09:30	Réunion de démarrage du comité (<i>Huit-clos</i>)
09:30-09:45	Présentation du processus d'évaluation de l'unité de recherche : <i>Le comité</i>
09:45-10:15	Exposé du directeur d'unité - Présentation de l'unité <i>Jean-Marc TRELUYER</i>
10:15-10:45	Exposé du responsable scientifique de l'axe thérapeutiques innovantes <i>Michaela SEMERARO</i>
10h45-11h00	Pause
11h00-11:30	Exposé du responsable scientifique de l'axe données en vie réelle <i>Florentia KAGUELIDOU</i>
11:30-12:00	Exposé du responsable scientifique de l'axe modélisation <i>Naim BOUAZZA</i>
12:00-12:15	Conclusions du directeur d'unité - <i>Jean-Marc TRELUYER</i>
12:15-13:30	Pause
Discussions et rencontres avec les membres de l'unité (<i>à huit clos</i>)	
13:30-14:00	Discussion avec les enseignant-chercheurs
14:00-14:30	Discussion avec les doctorants
14h30-15:00	Discussion avec les ingénieurs
15:00-15:30	Discussion avec les représentants des tutelles
15:30-16:00	Discussion avec le directeur
16:00-18:00	Réunion finale du comité

POINTS PARTICULIERS À MENTIONNER

Les représentants des tutelles ont formulé unanimement et avec enthousiasme un soutien franc de la communauté pour cette équipe de recherche.

L'équipe a été renforcée par l'accord d'une décharge d'enseignement d'un enseignant afin de permettre une animation active de l'unité.

OBSERVATIONS GÉNÉRALES DES TUTELLES

Le Président

Paris, le 23 Avril 2024

HCERES
2 rue Albert Einstein
75013 Paris

Objet : Rapport d'évaluation de l'unité DER-PUR250024199 - Pharmacologie et évaluation des thérapeutiques chez l'enfant et la femme enceinte.

Madame, Monsieur

L'université Paris Cité (UPCité) a pris connaissance du rapport d'évaluation de l'unité Pharmacologie et évaluation des thérapeutiques chez l'enfant et la femme enceinte (cette unité de recherche propre, URP 7323, n'a pas d'acronyme). Ce rapport a été lu avec attention par la direction de l'unité qui signale une erreur importante sur la page de titre (le directeur de cette unité est Mr Jean-Marc Treluyer, et non pas Mr Hervé Dombret comme il est faussement indiqué), par le vice-doyen Recherche et le doyen de la Faculté de Santé d'UPCité, par la vice-présidente Recherche d'UPCité et par moi-même. L'ensemble des acteurs UPCité remercie le comité pour son travail d'évaluation.

Présidence

Référence

Pr/DGDRIVE/2023

Affaire suivie par

Christine Debydeal -
DGDRIVE

Adresse

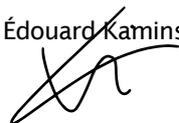
85 boulevard St-Germain
75006 - Paris

www.u-paris.fr

En complément de la demande de correction des deux erreurs factuelles rappelées ci-dessus, le doyen de la Faculté de Santé et moi-même souhaitons souligner que l'URP 7323 existe depuis 2013. Sa recherche porte initialement sur la pharmacologie appliquée à la femme enceinte et aux enfants, avec de nouvelles orientations pendant le dernier quinquennat vers l'évaluation de thérapies innovantes et l'analyse de données en vie réelle. Elle s'appuie très fortement sur les deux centres d'investigations cliniques de Necker et de Robert Debré qui sont orientés dans ces thématiques. Le rattachement de l'unité à l'Institut Hors Mur « Santé des femmes » au niveau de l'université, ainsi qu'au FHU PREMA, sont des points forts qui ouvrent sur de nouvelles collaborations. Pour la Faculté de Santé d'UPCité, l'évolution attendue des URPs est d'évoluer vers le statut d'UMR ; c'est ce qui constitue bien la trajectoire de cette unité pour le futur quinquennat puisqu'une demande de labellisation INSERM d'une unité structurée en 3 axes est actuellement en cours.

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

Édouard Kaminski



Les rapports d'évaluation du Hcéres
sont consultables en ligne : www.hceres.fr

Évaluation des universités et des écoles
Évaluation des unités de recherche
Évaluation des formations
Évaluation des organismes nationaux de recherche
Évaluation et accréditation internationales



2 rue Albert Einstein
75013 Paris, France
T.33 (0)1 55 55 60 10

hceres.fr

 [@Hceres_](https://twitter.com/Hceres_)

 [Hcéres](https://www.youtube.com/Hceres)