



# Bilan d'étape à deux ans

## *Gérontopôle*

### **Professeur Bruno Vellas**

vellas.b@chu-toulouse.fr

Tél: 05.61.77.76.49

Fax: 05.61.49.71.09

### **Sophie Gillette, PhD**

gillette.s@chu-toulouse.fr

Tél: 05.61.77.99.37

Fax: 05.61.77.25.93

## *Délégation Communication, Clientèle, Culture, Association*

### **Marie-Claude Sudre**

sudre.mc@chu-toulouse.fr

Tél: 05.61.77.83.49

Fax: 05.61.77.85.21



Le Gérontopôle de Toulouse

# Bilan d'étape à deux ans

<b>SYNTHÈSE</b> .....	19
<b>GÉRONTOPÔLE – STRUCTURES ET ACTEURS</b> .....	27
Le Pôle Clinique Gériatrie Gérontologie .....	27
LES STRUCTURES SUPPORTS	
BILAN DES ACTIVITÉS CLINIQUES	
Le Pôle Recherche.....	31
LES STRUCTURES SUPPORTS	
LES RÉSEAUX DE RECHERCHE	
LES OUTILS DE VALORISATION ET DE DIFFUSION SCIENTIFIQUE	
<b>MISSIONS DU GÉRONTOPÔLE</b> .....	47
<b>PLAN D’ACTION N° 1 : Permettre l’accès au diagnostic, à l’innovation thérapeutique et à la recherche clinique, pour les personnes âgées fragiles</b> .....	48
<b>LES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES</b> .....	48
a. Réflexions sur les stratégies de recrutement et la méthodologie des essais cliniques	
b. Synthèse des essais thérapeutiques réalisés à Toulouse	
<b>RECHERCHE DE BIOMARQUEURS DIAGNOSTIQUES ET PRONOSTIQUES DE LA MALADIE D’ALZHEIMER</b> .....	53
a. Recherche de marqueurs biologiques associés aux troubles de la mémoire (étude AddNeuroMed)	
b. Initiative Européenne de Neuroimagerie dans la maladie d’Alzheimer (étude pilote E-ADNI)	
c. Test diagnostic sanguin de la maladie d’Alzheimer (étude EHT AD/002, Exonhit)	
d. Recherche de marqueurs protéiques de la maladie d’Alzheimer (étude ROSAS, Institut de Recherche International Servier)	
<b>PLAN D’ACTION N° 2 : Mettre en place un Institut du Vieillissement pour développer et valider des actions de promotion de la santé et de prévention chez les personnes âgées en bonne santé</b> .....	57
<b>LES ÉTUDES DE PRÉVENTION</b> .....	57
a. Efficacité du Ginkgo Biloba dans la prévention de la maladie d’Alzheimer (étude GuidAge)	
b. Efficacité d’une intervention multidomaine dans la prévention du déclin cognitif (étude MAPT)	
c. Etude des déterminants de la participation à un essai de prévention (étude ACCEPT)	

LES ACTIONS DE PROMOTION DE LA SANTÉ .....	62
a. Les conférences grand public sur la prévention (collaborations avec l'Université du 3 <sup>e</sup> Age)	
b. Les actions concertées avec la Mairie de Toulouse	
<b>PLAN D'ACTION N° 3 : Prise en charge des personnes âgées dépendantes et recherche clinique en EHPAD .....</b>	<b>64</b>
<b>ÉVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER .....</b>	<b>64</b>
a. Histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer et filière de prise en charge (étude REAL.FR, étude ALFINE, étude ICTUS)	
b. Étude d'intervention évaluant une prise en charge standardisée (étude PLASA)	
<b>IDENTIFICATION DES PROBLÈMES SPÉCIFIQUES LIÉS À LA PRISE EN CHARGE DES PERSONNES ÂGÉES EN EHPAD .....</b>	<b>68</b>
a. Les résultats du réseau de recherche REHPA	
b. Réflexion autour de la mise en place de Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP) pour le diagnostic de la démence en EHPAD	
<b>ÉVALUATION DE LA FILIÈRE GÉRIATRIQUE .....</b>	<b>72</b>
a. Évaluation de la performance des équipes mobiles gériatriques dans la prise en charge des personnes âgées fragilisées	
b. Évaluation de la performance de l'équipe mobile de suivi des démences sévères	
c. Création d'un comité d'écoute et de conseils des structures gériatriques	
<b>DOCUMENTS RÉDIGÉS À LA DEMANDE DE LA DIRECTION GÉNÉRALE DE L'ACTION SOCIALE DANS LE CADRE DU PLAN PRÉSIDENTIEL .....</b>	<b>75</b>
a. Référentiel sur les unités Alzheimer en EHPAD	
b. Revue de littérature sur les structures de répit	
<b>PRODUCTION SCIENTIFIQUE (ANNÉES 2007-2008) .....</b>	<b>77</b>
<b>FINANCEMENTS OBTENUS (ANNÉES 2007-2008).....</b>	<b>83</b>
<b>PERSPECTIVES .....</b>	<b>85</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>89</b>
<b>INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES .....</b>	<b>94</b>

# PRÉFACES

Par **Annie Podeur**

*Directrice de l'hospitalisation et de l'organisation des soins  
Ministère de la Santé et des Sports*

En 2007, face aux enjeux de santé publique liés à l'allongement de la vie, le Ministère de la Santé a créé, à titre expérimental, une structure d'expertise et de recherches gérontologiques de niveau international en France. Il s'agissait alors de coordonner en un lieu l'ensemble des recherches médicale, pharmacologique, épidémiologique et sociologique dans le domaine du vieillissement. Le CHU de Toulouse, fort de sa longue expérience dans ce domaine a été choisi pour porter ce projet : le Gérontopôle était né.

Après seulement deux ans d'existence, le Gérontopôle a largement rempli les objectifs assignés en 2007 et a ainsi démontré l'utilité d'une telle structure de coordination de la recherche dans le domaine de la gérontologie, en particulier pour la recherche sur la maladie d'Alzheimer.

Le Gérontopôle a mis en œuvre des programmes de recherche – action :

– dans le domaine de la recherche clinique et des essais sur les molécules innovantes : le Gérontopôle coordonne le réseau du Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé (CeNGEPS) sur la maladie d'Alzheimer et des études sur la recherche de marqueurs biologiques associés aux troubles de la mémoire.

- en matière de développement d'une politique de prévention de la dépendance autour de l'Institut de Vieillesse et sur la base d'une recherche épidémiologique : le Gérontopôle a mené les études GuidAge (1) et MAPT (2) dans le domaine de la prévention de la maladie d'Alzheimer et du déclin cognitif.
- dans le domaine de la recherche relative à la prise en charge au sein des filières gériatriques en relation avec les établissements pour personnes âgées dépendantes, le Gérontopôle a mis par exemple en place le réseau de recherche REHPA (3) qui travaille sur le parcours de soins des personnes âgées afin d'éviter les hospitalisations indues grâce à un meilleur dépistage de la démence en EHPAD.

La variété et la qualité des actions menées par le Gérontopôle de Toulouse tant dans le domaine de la recherche, de la prévention que dans la modélisation des parcours de soins des personnes âgées démontrent l'actualité d'une telle structure dans le vaste champ-encore trop peu exploré de la gérontologie.

Le 17/2/2009

(1) Essai de phase III sur l'efficacité de Ginkgo Biloba sur l'incidence et le délai d'apparition d'une démence de type Alzheimer

(2) Multidomain Alzheimer Preventive Trial

(3) Réseau de recherche, identification des problèmes spécifiques liés à la prise en charge des personnes âgées en EHPAD

Lorsqu'au Ministère de la Santé et des Solidarités les Ministres Philippe Bas et Xavier Bertrand ont souhaité créer un « Gérontopôle », à Toulouse, un cahier des charges a été établi et une évaluation prévue après deux ans de fonctionnement. Rappelons les objectifs qui ont dicté cette mise en place :

*« Afin d'insuffler une nouvelle dynamique à la recherche sur la longévité, de mieux prévenir les maladies responsables de dépendance et de promouvoir le vieillissement en bonne santé, le Ministre de la Santé et des Solidarités a décidé la création de gérontopôles.*

*Sur le modèle des cancéropôles, ces structures rassembleront des équipes de recherche fondamentale et clinique, afin de mettre en œuvre des projets de recherche multidisciplinaires, concernant le domaine médical comme médico-social. Ces pôles engageront bien sûr des coopérations européennes et internationales. Ils développeront également des partenariats avec l'industrie, afin que les innovations liées à la recherche profitent le plus rapidement possible aux patients.*

*Ces gérontopôles auront pour mission de mener des recherches sur des thèmes aujourd'hui insuffisamment abordés, comme les processus fondamentaux de la longévité, les aspects biologiques, cognitifs et psychologiques du vieillissement, la prévention des polyopathologies, l'évaluation des pratiques de prise en charge à domicile et en institution, les aspects socio-économiques de la gestion des âges, et bien sûr la recherche sur la maladie d'Alzheimer et les affections apparentées, neurodégénératives ou vasculaires.*

*La création de ces pôles représente un véritable espoir. L'espoir de promouvoir la santé des personnes âgées, grâce à des travaux sur l'édu-*

*cation à la santé, la prévention et le dépistage précoce. L'espoir de faire bénéficier au plus vite les personnes âgées des progrès de la recherche, en faisant participer aux protocoles de recherche clinique les établissements de santé, les EHPAD, les services de soins à domicile. L'espoir enfin de mieux prévenir la dépendance, par des recherches sur des thérapeutiques innovantes menées par des équipes multidisciplinaires.*

**Le Ministre de la Santé et des Solidarités a souhaité par ce communiqué annoncer la création à Toulouse du premier Gérontopôle.** Le choix de cette implantation a été dicté par la concentration dans cette région de compétences et de moyens au service de la recherche sur la longévité et le vieillissement. De nombreuses équipes toulousaines de recherche fondamentale et clinique se sont déjà engagées sur des projets consacrés à ces thèmes, dans une logique de coopération internationale. La région toulousaine possède également une filière gériatrique exemplaire associant le CHU, les hôpitaux locaux, les établissements médico-sociaux et les réseaux de santé, ainsi qu'un futur Institut du Vieillissement. Enfin, le tissu industriel consacré à la santé est extrêmement développé et a déjà engagé des partenariats fructueux avec les équipes universitaires et hospitalières du Professeur Bruno Vellas, au CHU de Toulouse. La collaboration avec la Commission européenne est, de même, officialisée de longue date. Toutes les conditions sont donc réunies pour que de nombreuses innovations naissent de ce Gérontopôle, des innovations qui contribueront très rapidement à la promotion d'un nouvel âge actif et en bonne santé ».

Il est intéressant de noter, qu'à l'époque, le Ministère de la Recherche n'avait pas souhaité s'associer à cette initiative.

Deux ans plus tard, le rapport du Professeur Vellas, Directeur du Gérontopôle montre que l'ambition portée par cette nouvelle structure était juste et que les conditions de sa triple mission sont parfaitement en place.

L'excellence de la filière de soins gériatriques permet le développement d'une recherche clinique de qualité indispensable à l'amélioration des connaissances sur la longévité, la fragilité, et les différents aspects cliniques et thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer. Grâce à ses équipes mobiles et ses médecins « partagés » l'amélioration des soins portée par cette filière et leur accessibilité s'étend à la médecine à domicile et aux EHPAD. De même, la recherche ne se limite pas aux sujets académiques traités par le pôle universitaire et les unités de recherche qui lui sont associées. Elle s'ouvre aux EHPAD qu'elle dynamise et elle est fécondée par les problématiques de ces EHPAD.

La collaboration internationale, initiée de longue date par le Professeur Vellas s'est intensifiée. Les liens d'abord Européens (EADC, Géiatric Network of Excellence) se tissent avec tous les spécialistes de l'Alzheimer, en particulier Nord Américains dans le cadre de conférences de consensus et de mise en place de grands essais de prévention. Le nombre de projets de recherche (PHRC, Projets européens) en cours augmente, le recrutement des patients s'améliore, le nombre de publications scientifiques s'accroît, l'Institut du Vieillessement permet non seulement la promotion de la santé mais favorise l'inclusion de personnes en bonne santé dans les essais de prévention. On sait combien le maintien de la santé et la prévention de la dépendance sont l'enjeu majeur de notre société qui connaît le privilège mais aussi les risques associés à l'augmentation de la longévité.

L'équipe du Professeur Vellas était déjà performante. La création du Gérontopôle a le mérite d'amplifier et de potentialiser toutes ses possibilités d'action.

Un certain nombre de régions souhaiterait mettre en place des structures du même type. Mais, attention, la volonté et l'excellence d'une équipe ne suffisent pas. Il a fallu, certes, la bienveillance (un peu dubitative) des services de l'Etat (DHOS et DGS) et leur modeste mais très bienvenue participation financière, il a fallu absolument la conviction déterminante des ministres concernés et la qualité première d'un service hospitalo-universitaire léguée au Professeur Vellas par le Professeur Albarède. Cela n'aurait pas suffi sans la conviction et les moyens donnés par le Directeur de l'ARH, Pierre Gauthier, la conviction et les moyens donnés par les directeurs successifs des Hôpitaux de Toulouse et la conviction des doyens du CHU. Quel autre CHU peut se targuer d'avoir doté son pôle gériatrique d'un nombre aussi important de PUPH, de chefs de clinique, de PH et de personnels de recherche ? Dans quel CHU, a-t-on vu autant d'autres disciplines médicales se rallier avec autant d'enthousiasme à cette aventure ?

Pour mener à bien un tel projet, il faut la compétence, le charisme, le travail acharné, le savoir déléguer et le savoir partager de toute une équipe et de son leader. Il faut aussi la pleine conscience de tous de l'importance de l'accroissement de la longévité dans notre pays.

Ce Gérontopôle est l'œuvre d'une équipe hospitalo-universitaire d'excellence, de la ville de Toulouse et de la Région aidées de grands serveurs de l'Etat. Le Professeur Vellas va devenir en juillet prochain Président de l' « International Association of Gerontology and Geriatrics ». Le Gérontopôle de Toulouse sera l'écrin parfait d'une action internationale destinée à faire de la longévité dans le monde une nouvelle aventure du vivant.

Le 16/2/2009



## Par le Professeur Joël Ménard

*Président du comité scientifique de la Fondation de la Coopération Scientifique Alzheimer*

Après avoir terminé son rapport d'activités du Gérontopôle de Toulouse, le Professeur Bruno Vellas m'a demandé quelles réflexions m'inspiraient ce compte-rendu d'activités. En me posant une telle question, il ne courrait pas de grands risques, puisqu'il savait qu'à l'occasion de l'écriture du Rapport Alzheimer de 2007, pendant lequel je m'étais entouré de personnes sélectionnées pour leurs connaissances et leur productivité scientifique sur le sujet, il avait été dans les premiers retenus. En particulier, il avait été retenu pour les liens internationaux qu'il avait su tisser avec les gériatres, neurologues et psychiatres chargés dans les différents pays européens et nord-américains.

La première question que je lui ai posée, après une première lecture du texte, a été de savoir pour qui était écrit ce bilan de toutes les activités d'un groupe, dont je n'ai pas à ce jour trouvé l'équivalent en Gériatrie en France ? Pour des institutionnels, me fut-il répondu. Dans ce contexte, où me situais-je moi-même dans ma lecture ? La position que je préférerais serait d'abord celle d'un comptable retraité, âgé de 76 ans et vivant à trente kilomètres de Toulouse. Ma maladie de Parkinson aurait démarré dix ans auparavant et serait à peu près maîtrisée, mais je me sentirais de plus en plus déprimé. Je n'aurais plus d'alerte sur un cancer colo-rectal opéré il y a deux ans et ayant nécessité ensuite une chimiothérapie. Je prendrais régulièrement deux types de gouttes oculaires pour mon glaucome, et 40 mg de pravastatine qui me furent prescrits à 65 ans par un ami cardiologue, fanatique de prévention cardiovasculaire. Ma femme se plaindrait un jour sur deux de son arthrose et, tous les jours, de moi. Les enfants vivraient à Lille et ne viendraient nous voir qu'exceptionnellement. Ils diraient que j'ai de la chance d'être près de Toulouse, car on y serait bien soigné et on y mourrait moins souvent du cœur qu'à Lille.

Ce petit conte signifie que, plus que l'institutionnel ou l'intellectuel, c'est le client ou le consommateur ou le patient, comme on voudra, dont il faudrait connaître l'opinion pour savoir si un système de santé fonctionne bien et si le travail du Professeur Vellas correspond à leur attente. Les opinions des autres utilisateurs du système de soins, les soignants, seraient très importantes aussi à connaître. Il faut savoir si l'outil organisationnel qui leur est offert est suffisamment transparent pour permettre l'utilisation rapide de l'ensemble du système dont ils peuvent avoir besoin. Imaginez qu'un jour, on ait créé dans la même région, après le Gérontopôle régional, en 2000, le Cancéropôle, le Neuropôle, puis le Gérontopôle. Imaginez que les hôpitaux aient eux-mêmes plusieurs pôles d'activités où les mêmes offres de soins ne se retrouvent pas toujours regroupées de la même façon ! Moi, la personne âgée typique, et mon conjoint, avec nos quatre à huit maladies, comment nous en sortir, si jamais notre médecin de famille n'a pas suivi les réformes successives, et est aussi déboussolé que nous et que ceux qui depuis dix ans remuent théoriquement la France à coup de pôles ? Vivre dans une région par ailleurs dotée de pôles d'attractivité et de pôles de compétitivité, ne rassure pas plus : de pôle en pôle, et d'aventure en aventure, comme dirait Serge Lama... Des mots pour les maux.

Ceci posé, j'ai lu avec un grand plaisir ce document de travail de près de cent pages, et voici ce que j'ai appris.

**1. L'organisation.** Elle est majeure pour assurer, sur un fond continu de soins et de prévention secondaire et tertiaire, la prise en charge des épisodes aigus et accompagner le retour à l'équilibre des personnes âgées. Tout peut se comprendre en analysant la diversité des structures mises en place et la continuité des soins qu'elles visent à garantir. Le tableau numéro 1

de la page 28, et les moyens humains mis à disposition à la page 85 permettent de comprendre le système qui a été construit. Il est probable que cette construction n'existe aujourd'hui que grâce à une pugnacité et une vision qui couvrent deux générations de médecins hospitalo-universitaires, de Albarède à Vellas, et que cette continuité dans l'effort doit être poursuivie à tout prix, sans la moindre rupture intergénérationnelle, si la région entière veut garder, et pour le coup, c'est vrai, sa pôle position dans le domaine. C'est la gestion prévisionnelle des effectifs qui a fait le plus cruellement défaut au système hospitalo-universitaire qui s'apprête à disparaître, simplement parce que cela se construit en se donnant des marges de manœuvre dans le temps et dans l'espace. La nomination-rupture, processus qui consiste à écraser de travail un plus jeune en lui proposant l'eldorado que serait la nomination, suivie d'une brouille, fut un processus constant de relations humaines détestables, qui a empêché le maintien ou la naissance d'écoles de pensées en Médecine. L'éclatement et la parcellisation engendraient la médiocrité, et je crois l'avoir vu autrefois dans certaines disciplines toulousaines. Une vision régionale du soin, nécessaire de la continuité et de la volonté. J'imagine qu'en soumettant son rapport d'activités, c'est la demande que formule le Professeur Vellas. Dans une autre région de France, j'ai vécu, en pleine confiance, ce qu'apporte l'utilisation successive de ces structures quand elles sont coordonnées de main de maître, pour un couple de deux personnes âgées de 96 et 97 ans dans les six derniers mois d'une vie commune prolongée en santé acceptable grâce à une prévention adaptée globalement et au coup par coup. La différence de Midi-Pyrénées, par comparaison à cette autre région à laquelle je dois beaucoup pour mes parents, est l'existence, ici, en même temps d'une contribution majeure à la recherche en gériatrie et en gérontologie, comme on n'en trouve sans doute pas (je n'ai pas suffisamment travaillé la question en dehors de la maladie d'Alzheimer) dans aucune des autres régions françaises.

Y a-t-il des trous entre la vision de ses activités qu'exprime le Professeur Vellas, dans ses figures 1 et 2 pages 27 et 33 ? C'est ce que devront sans doute examiner les experts qui jugeront ce dossier. Leur tâche est facile, car la qualité globale du travail réalisé ne conduit qu'à rechercher les améliorations possibles, quand le principe

d'un renforcement de la continuité est garanti. J'ai cru observer l'absence de mention spécifique de la cancérologie de la personne âgée. C'est pourtant difficile, spécifique, qu'ils s'agissent des dépistages à continuer ou à arrêter, des stratégies thérapeutiques qui ont leurs spécificités. Ainsi, je me demande toujours ce que je dois faire pour le cancer découvert chez une personne souffrant de la maladie d'Alzheimer. J'imagine que tous les cas de figure sont possibles. Je me vois à toutes les places, mais là encore surtout à la place du malade, moi, ou de la famille. Si la réponse qui vient à l'esprit de ceux qui lisent la présente interrogation est de renvoyer au Cancéropôle, là je m'insurge. Je ne veux pas avoir la moitié de moi-même dans un pôle, et l'autre dans un autre. J'ai aussi la question de savoir si l'on a besoin de géro-psychiatres et de cardiopsychiatres et de nutri-géiatries, et c'est bien inquiétant, après avoir segmenté la médecine par les âges de la redécouper par pathologie. Conflits de connaissances, conflits de territoires: voilà des questions en suspens pour une génération de médecins totalement différente de la mienne...

**2. La recherche :** il n'y a pas de possibilité de faire la moindre recherche clinique, sans le préalable d'une bonne organisation des soins. C'est le point évident qui émerge du rapport de Vellas. La continuité, dans la recherche en gériatrie est indispensable. Qualité des méthodes du recueil de l'information, rigueur de l'analyse statistique. Grâce à elles, on apprend sur les deux PHRC successifs que sont REAL (2000-2002) et PLASA (2003-2005), que les mêmes intensités d'avancement des troubles cognitivo-comportementaux de la maladie, repérés par un MMS de 20, s'accompagnent d'un plus grand nombre de morbidités (30,9 % avec 3 co-morbidités et plus dans PLASA contre 20,7 % dans REAL). Les malades que prennent en charge les géiatries deviennent de plus en plus difficiles à soigner : il faut s'y préparer. Tout au long du suivi, l'incidence des décès, des placements, des hospitalisations en urgence reste la même. L'utilisation des médicaments disponibles est presque maximale. La maladie d'Alzheimer en dix ans a la même évolution. La grande différence est un début de prise de conscience de la charge des aidants, avec un recours plus fréquents aux hébergements de répit (qui passent de 1 % à 10 %). Sans ces informations, on ne peut faire évoluer le système de

soins et d'accompagnement sur des bases solides, et c'est à Toulouse qu'on les trouve grâce à l'ampleur et à la continuité du travail. Il faut faire de la médecine au sein des maisons de retraites, ou plus exactement des EPHAD, une médecine fondée sur des preuves, encore mieux organisée et humaine. Le réseau REHPA, avec les 240 médecins d'établissements qui ont accepté d'être coordonnés par le Gérontopôle de Toulouse permet d'identifier les problématiques de soins : la démence, les chutes, l'ostéoporose, les troubles urinaires, la douleur, la nutrition, les troubles psycho-comportementaux. Seule une approche très systématisée, appuyée sur l'évaluation des pratiques peut introduire plus de science et plus d'humanité dans des pratiques complexes, pour lesquelles le Plan Alzheimer a prévu des formations améliorées de certains personnels et des rémunérations modestement accrues (les assistants de soins en gérontologie).

L'amélioration des traitements est abordée par des essais thérapeutiques contrôlés et randomisés, soit de thérapeutiques médicamenteuses, soit de thérapeutiques non médicamenteuses : GuidAge et MAPT. L'espoir de progresser vient à la fois de la clinique (la meilleure méthode de repérage des personnes à risques, le concept de fragilité), la biochimie (la recherche de biomarqueurs) et les progrès de l'imagerie cérébrale. Des structures ont été mises au point par un travail continu de plusieurs décennies, des personnels de grande qualité ont été formés et arrivent, des hypothèses de travail existent. Quand on veut donner à la France une place de premier plan dans la lutte contre la maladie d'Alzheimer,

en axant les efforts autour de points d'excellence, soigneusement sélectionnés, on voit que la région Midi-Pyrénées a un leadership indiscutable en Gériatrie, et dans un monde développé en croissance où soixante millions de français ont de moins en moins de poids, il faut savoir choisir et développer les points forts. On sait aujourd'hui, au niveau français qui est attractif et qui ne l'est pas : les publications dans les meilleurs journaux de la discipline, la venue d'internes et de médecins seniors d'autres régions ou d'autres pays, et leur exportation ailleurs, la participation à des réflexions et des études internationales. On sait qu'on ne peut pas tout faire avec le même niveau d'engagement et d'excellence, et que l'on soit Président d'université, Doyen de faculté, Directeur d'ARH ou Directeur d'hôpital, une partie du travail consiste à faire des choix.

Il me semble que la force de l'équipe qui s'est constituée autour de Bruno Vellas, développée en plus d'une dizaine d'années, correspond au besoin d'excellence des soins locaux, si les consommateurs et les soignants de la Région le confirment, au besoin d'amélioration de la qualité de la médecine des personnes âgées en France, et à la nécessité pour la médecine universitaire de ce pays de ne plus faire que des travaux de recherche de portée internationale. Comme toujours, des marges de progrès existent, que les institutionnels lecteurs de ce rapport auront à cœur, je n'en doute pas, de rechercher, d'imaginer et de favoriser.

Le 9/2/2009



Par **Pierre Gauthier**

*Directeur ARH Midi-Pyrénées*

Organisation souple d'une étroite coordination de la recherche et de la clinique, inspirée par le modèle du Cancéropôle toulousain en cours de réalisation sur le site de l'ancienne usine AZF, la mise en place du Gérontopôle doit beaucoup à la force de conviction qu'a développée au plan national le Professeur Françoise Forette.

La souplesse du dispositif évite aux porteurs du projet de se disperser sur des problèmes de fonctionnement institutionnel : ce point mérite d'être souligné.

Le Directeur de l'ARH insistera naturellement sur le soutien apporté à la mise en place de la filière gériatrique, qui est développé dans la troisième partie de ce bilan ; l'organisation de cette filière est et restera l'objectif principal du volet gériatrique du SROS 3 en cours de révision ; la création de l'Agence Régionale de Santé permettra à ces filières gériatriques de territoire de trouver leur plein développement. On signalera toutefois dès à présent, à cet égard, l'apport exceptionnel de l'étude REHPA.

La mise en œuvre du Plan gouvernemental de lutte contre la maladie d'Alzheimer trouve avec

le Gérontopôle une plate forme particulièrement utile et efficace.

La question que l'on ne veut pas passer sous silence des moyens de cette politique renvoie à l'effort très important développé ces dernières années, et qui a donné et donnera lieu à publications par l'ARH. Je me bornerai ici à rappeler la création de postes d'assistants spécialistes "partagés" et, ce qui est nouveau, celle d'attachés de recherche clinique – ARC – en gériatrie, de manière à faciliter le développement de cette recherche dans des établissements éloignés de Toulouse, sans oublier le développement vigoureux des courts séjours gériatriques.

Je voudrais dire enfin l'intérêt potentiel pour l'ARH du "comité d'écoute et de conseils des structures gériatriques" – page 74 – mais plus encore celui – page 71 – des réunions de concertation pluridisciplinaires pour le diagnostic de la démence en EHPAD, cette formule de RCP donnant dans cette région de très bons résultats sur le cancer.

Le 9/2/2009



## Par Jean-Jacques Romatet

*Directeur Général des Hôpitaux de Toulouse*

Les trois missions confiées par les Ministres au Gérontopôle de Toulouse que conduit le Professeur Vellas ont été lancées et produisent déjà beaucoup de fruits, même si beaucoup de chantiers sont ouverts.

La stratégie du Gérontopôle s'appuie tout d'abord sur une gestion de projet rigoureuse donnant sa place à des hommes aux compétences différenciées et complémentaires. Elle bénéficie d'une insertion complète dans tout le site HU de Toulouse et active toutes les formes d'appui et de coopération disponibles. En outre, le Gérontopôle sait pouvoir compter sur le management du CHU comme sur l'appui du Directeur de l'ARH, ainsi qu'une véritable insertion dans tout le tissu hospitalier des établissements de personnes âgées de Midi-Pyrénées.

Un nouvel axe de développement et de partenariat se développe dans les TIC (techniques de l'information et de la communication) qui va poursuivre l'approfondissement, la diversification du Gérontopôle, tout en restant fidèle à ses missions.

Nous considérons tout ce travail comme particulièrement exemplaire de la nouvelle définition attendue des CHU tant dans leur insertion dans la société et le développement économique régional et national que dans la réponse attendue aux missions de soins de proximité, de recours, aux missions d'enseignement, de recherche et d'innovation.

L'évaluation de cette première phase sera pour nous tous un stimulant pour continuer à développer, à servir pour le compte de la communauté locale, régionale et nationale.

Nous espérons avoir été dignes de la confiance qui nous a été témoignée lorsque a été fait le choix de Toulouse.

Le 22/02/2009



## Par le Professeur **Hugues Chap**

*Doyen de la Faculté de Médecine de Toulouse-Purpan*

Le dernier bulletin de l'Ordre National des Médecins (janvier-février 2009) publie un dossier sur la maladie d'Alzheimer intitulé « Chronique d'une catastrophe annoncée ». C'est dire si ce fléau justifie une mobilisation nationale et internationale sans précédent dans un contexte de vieillissement général de la population.

L'initiative du Gérontopôle répond pleinement à ce défi et aborde trois objectifs majeurs parfaitement décrits dans le présent rapport et dans lesquels recherche et formation tiennent une place centrale. C'est un honneur pour Toulouse que l'équipe du Professeur Bruno Vellas ait été choisie pour constituer le fer de lance de la lutte contre la maladie d'Alzheimer. Ce choix est à l'évidence dicté par la notoriété internationale de cette équipe de recherche clinique adossée à l'Unité INSERM 558 et au Département d'Epidémiologie et Santé Publique, par l'importance du réseau régional, national et international mis en place ces dernières années, par le dynamisme de tout un groupe capable de coordonner, initier et gérer de grands essais thérapeutiques ou des études visant à améliorer le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer.

La démarche est largement soutenue par le Ministère de la Santé, la Commission européenne, l'INSERM, de grands laboratoires pharmaceutiques, le CHU de Toulouse et l'Université Paul Sabatier. Une initiative particulièrement inté-

ressante est l'installation de l'Institut du Vieillessement dans les locaux de la Faculté de Médecine de Toulouse-Purpan, sur les allées Jules Guesde, sur un site dont la vocation universitaire au contact de la population sera hautement renforcée dans les prochaines années. Dans ces conditions, le lien entre la recherche et la diffusion des connaissances, dans le cadre de politiques de promotion de la santé et d'éducation thérapeutique, devrait se révéler particulièrement efficace.

Enfin, le Gérontopôle laisse une place de choix à des initiatives s'appuyant sur les développements les plus récents dans les domaines de la biologie et de l'imagerie cérébrale. On doit pouvoir parier que le tissu toulousain, avec son formidable potentiel scientifique, soit capable de fertiliser le Gérontopôle en contribuant à la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques ou au développement d'investigations issues d'avancées réalisées dans le cadre de recherches multidisciplinaires. Ce type de démarche va se renforcer considérablement avec l'ouverture prochaine de l'Institut des Techniques Avancées des sciences du Vivant (ITAV) sur le site de Langlade. La plate-forme de recherche clinique mise en place à Toulouse par le groupe du Professeur Bruno Vellas, unique par sa dimension et sa qualité, justifierait une telle mobilisation que j'appelle de tous mes vœux.

Le 16/02/2009



## Par le Professeur **Daniel Rougé**

Doyen de la Faculté de Médecine de Toulouse-Rangueil

L'évolution démographique de la population âgée rend indispensable l'individualisation de la recherche dans un domaine dont les enjeux, sanitaires, sociaux, politiques et économiques sont considérables.

- La recherche dans ce domaine doit être multidisciplinaire faisant appel à toutes les disciplines fondamentales, cliniques, épidémiologiques, ainsi qu'aux sciences humaines et sociales, et être bien articulées aux dynamiques européennes et internationales déjà engagées dans ce domaine.
- La maladie d'Alzheimer et les affections apparentées neurodégénératives ou vasculaires représentent une des priorités de Santé Publique. Environ 860 000 personnes sont atteintes de ces affections en France et une incidence de 225 000 nouveaux cas par an est observée. Elles sont responsables de 70% des placements en institutions et de 72% des demandes d'Allocation Personnalisée à l'Autonomie. Leur coût annuel est estimé en 2004 à 9,9 milliards d'euros supporté à 55% par les familles. La maladie d'Alzheimer représente 70% des cas de démence et doit constituer un thème de recherche prioritaire.

Dans ce contexte, afin de répondre aux besoins actuels des personnes âgées, le **Gérontopôle de Toulouse** a été créé le 5 février 2007 en réponse à une lettre de mission des Ministres Xavier Bertrand et Philippe Bas. Ses missions s'articulent autour de 3 plans d'action :

- Permettre l'accès au diagnostic, à l'innovation thérapeutique et à la recherche clinique, pour les personnes âgées fragiles qui en sont souvent exclues,
- Mettre en place un Institut du Vieillissement pour développer et valider des actions de promotion de la santé et de prévention chez les personnes âgées en bonne santé,
- Se mettre au service de la filière gériatrique

afin de développer la recherche clinique pour les personnes âgées dépendantes.

Le CHU de Toulouse est engagé depuis de nombreuses années dans une démarche de réflexion et de projets centrés sur la prise en charge des personnes âgées. Le pôle Gériatrie s'est organisé avec l'ensemble des acteurs régionaux autour d'une filière gériatrique interne et externe. La conjugaison des compétences stimule les échanges et une recherche clinique active aux échelons régional, national et international. Le Gérontopôle de Toulouse est sa continuité logique et légitime.

Le Gérontopôle est porté par l'équipe du pôle Gériatrie du CHU de Toulouse (Professeur Bruno Vellas), en collaboration étroite avec l'unité INSERM U558 « *Risque, maladies chroniques, handicap* » (Docteur Hélène Grandjean), et bénéficie du soutien méthodologique du Département d'Epidémiologie et Santé Publique du CHU de Toulouse (Professeur Alain Grand) à différents niveaux de la recherche.

Le Professeur Bruno Vellas en créant le Gérontopôle de Toulouse a été :

- Un visionnaire dans sa discipline soutenant les projets les plus ambitieux et les plus pertinents.
- Un « *manager* » sachant trouver les porteurs de projets les plus adaptés et fidéliser leurs compétences en les coordonnant.
- Un grand humaniste car ce qui a été fait et ce qui reste à développer porte la marque d'une grande préoccupation de l'autre au moment où il est affaibli et pourtant en droit d'espérer : « *ce regard aimant que nous devons aux seniors* »

Le 9/2/2009

## Par **Bernard Pradère**

*Président de la CME, Hôpitaux de Toulouse*

Le premier Gérontopôle français n'a pas été créé à Toulouse par un pur hasard ; c'est bien sûr la reconnaissance de la grande expérience et du dynamisme des équipes gérontologiques du CHU qui a déterminé ce choix.

Deux ans après sa fondation, le Gérontopôle toulousain a rempli les objectifs qui lui avaient été donnés :

1. l'accès au diagnostic et à l'innovation thérapeutique pour les personnes âgées fragiles,
2. la mise en place de l'Institut du Vieillissement qui va inaugurer prochainement ses locaux au sein de l'Hôpital La Grave
3. le développement de la recherche clinique en collaboration avec l'ensemble de la filière gériatrique pour les personnes âgées dépendantes.

Placé sous la responsabilité du Professeur Bruno Vellas, le Gérontopôle a développé une collaboration fructueuse avec l'Unité INSERM U558 (Risque, maladies chroniques, handicap) et le Département d'Epidémiologie et de Santé Publique du CHU. Ainsi, en deux ans, ont été publiés plus de soixante articles dans des revues internationales en matière de troubles cognitifs liés au vieillissement.

La démarche du Gérontopôle s'inscrit aussi dans la perspective d'un large recrutement de patients dans des essais cliniques grâce à la participation de nombreuses équipes gériatriques de la région Midi-Pyrénées.

Le Gérontopôle toulousain a sans aucun doute un bel avenir devant lui dans l'innovation, la recherche et la prévention des maladies liées au déclin cognitif et en particulier la maladie d'Alzheimer.

Le 26/2/2009





Le Gérotopôle de Toulouse, est une marque de confiance et une mission donnée à une équipe qui réalise au mieux ce qu'elle entreprend sans avoir peur de l'ampleur de la tâche. Le plus grand risque de nos jours en recherche clinique est de ne pas accomplir le programme qu'on a préalablement défini. Les raisons en sont multiples : sollicitations nombreuses, charge de travail trop grande, freins et contraintes de toutes parts : administratives, psychologiques, financières, humaines, scientifiques. Pourquoi aller chercher toutes ces difficultés, alors que les gratifications ne sont que très lointaines si ce n'est incertaines ?

Pourtant le pire c'est de commencer un projet et de ne pas le finir. Combien d'énergie et d'heures de travail, de financements sont dépensées en France, comme dans de très nombreux autres pays, à concevoir un programme de recherche, le commencer puis l'arrêter quand arrivent les inévitables difficultés ou sollicitations extérieures. Alors que c'est notre devoir, quand commencent les difficultés, de s'unir tous ensemble pour les surmonter et permettre alors que chacun, quel que soit son rôle dans le projet, en soit justement remercié et gratifié lors de son aboutissement.

C'est ainsi que, sous l'impulsion des équipes du Pôle Gériatrie Gérontologie, du CHU de Toulouse, de l'INSERM U 558, du Département Universitaire d'Epidémiologie, d'Economie de la Santé et de Santé Publique, ainsi que de nombreuses équipes du CHU, nous avons pu mettre en place comme prévu les plans d'actions du Gérotopôle. Cela a été possible grâce à l'apport de réseaux régionaux (consultations mémoires, centres de gériatries, EHPAD, Fédération des CMRR du Sud de la France), de réseaux nationaux (PHRC REAL.FR, PLASA, Réseau CeNGEPS Alzheimer de la Fédération des CMRR, REHPA : Réseau de recherche en EHPAD), européens (European Alzheimer's Disease Consortium ;

ICTUS, AddNeuroMed, E-ADNI) et internationaux (University of New-Mexico, USA ; IAGG), dont un grand nombre sont coordonné par le Gérotopôle et qui sont le résultat de plusieurs décennies (deux générations) de travail, comme le cite le Professeur Joël Ménard dans sa préface.

Le Gérotopôle a contribué à une augmentation significative de la part de la France dans la conception, la méthodologie et la réalisation des grands essais thérapeutiques visant à modifier la progression de la maladie d'Alzheimer à l'aide de thérapies innovantes : immunothérapie, inhibiteurs des gamma-sécrétase et bêta-sécrétase (BACE), pour n'en donner que quelques exemples. Ce rôle de la France va augmenter significativement dans ces prochaines années. Le Gérotopôle a pu créer, grâce à l'aide de nos Doyens, un Institut du Vieillissement au sein même de la Faculté de Médecine. C'est là que sont conçus, suivis et coordonnés les grands essais de prévention GuidAge et MAPT, les premiers entrepris en Europe, et qui font le pendant aux grands essais mis en place aux Etats Unis. C'est à partir de ces grands essais randomisés, menés en double aveugle sur de longues années et impliquant un nombre important de sujets, que nous pourrions mieux comprendre le passage d'une simple plainte de la mémoire à un déclin cognitif, et finalement une maladie d'Alzheimer. Les biobanques qui y sont associées nous permettront d'aider de façon significative à la validation de biomarqueurs.

Le Gérotopôle a de plus réalisé sa mission qui est de se mettre aux service de la filière gériatrique pour y développer la recherche clinique dans les unités de soins Alzheimer, les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes à partir des réseaux PHRC PLASA qui regroupe 20 CHU et 30 CHG, et du réseau REHPA qui a permis de fédérer 240 établissements désireux de mener des programmes de

recherche en EHPAD. C'est en effet là que sont les personnes âgées les plus fragiles, les plus dépendantes, mais c'est aussi là que la recherche clinique a été jusqu'alors absente. Les PHRC REAL.FR et PLASA ont ainsi pu contribuer à la définition d'indicateurs pour le Plan Présidentiel sur la maladie d'Alzheimer en permettant de mieux connaître sur de longues années l'évolution de la maladie d'Alzheimer. Ils ont donné lieu à plus de 30 publications internationales.

L'ONRA (Observatoire National de la Recherche sur la maladie d'Alzheimer) qui a été confié au Gérontopôle permet non seulement de tenir à jour ces indicateurs, mais de recenser les équipes de recherche en France sur la maladie d'Alzheimer, leur production scientifique et permet enfin l'accès à tous aux équipes qui réalisent les essais thérapeutiques sur la maladie.

Grâce à l'impulsion de notre Directeur Général, un programme culturel d'envergure en cours d'élaboration va accompagner les plans d'action du Gérontopôle dans toutes ses dimensions.

Le Gérontopôle n'a pu être possible que grâce aux très grandes compétences, aux efforts continus de toutes les équipes qui le constituent, de leur immense travail, de leur passion pour la lutte contre la maladie d'Alzheimer et grâce à la confiance sans cesse renouvelée de nos instances et tutelles aussi bien nationales au Ministère, que régionales avec la Direction de l'ARH, la Direction du CHU et les doyens des deux Facultés de Médecine de Toulouse.

Le 9/2/2009



# SYNTHÈSE

*Le CHU de Toulouse est engagé depuis de nombreuses années dans une démarche de réflexion et de projets centrés sur la prise en charge des personnes âgées. Le pôle Gériatrie Gérontologie s'est organisé avec l'ensemble des acteurs régionaux autour d'une filière gériatrique interne et externe. La conjugaison des compétences stimule les échanges et une recherche clinique active aux échelons régional, national et international. Le Gérontopôle de Toulouse, créé sous la responsabilité du Professeur Bruno Vellas, est sa continuité logique et légitime.*

Le vieillissement démographique va se poursuivre dans les années à venir et rend indispensable le développement de la recherche dans le domaine de la gériatrie et de la gérontologie dont les enjeux sanitaires, sociaux, politiques et économiques sont considérables.

Parmi ces enjeux, une des priorités est représentée par la maladie d'Alzheimer et les affections apparentées. En effet, la prévalence de ces affections est en augmentation avec 860 000 personnes atteintes et une incidence de 225 000 nouveaux cas par an. Les conséquences familiales et sociétales sont majeures : responsables de 70% des placements en institution et de 72% des demandes d'Allocation Personnalisée à l'Autonomie, le coût de leur prise en charge annuelle est estimé en 2004 à 9,9 milliards d'euros et supporté à 55% par les familles.

Les programmes de recherche doivent reposer sur une approche multidisciplinaire faisant appel à diverses disciplines (fondamentales, cliniques, épidémiologiques, sciences humaines et sociales) et doivent être bien articulées avec les dynamiques européennes et internationales déjà engagées dans ce domaine.

Dans ce contexte, afin de répondre aux besoins actuels des personnes âgées, le Gérontopôle de

Toulouse a été créé le 5 février 2007 en réponse à une lettre de mission des Ministres Xavier Bertrand et Philippe Bas. Ses missions s'articulent autour de 3 plans d'action :

- Permettre l'accès au diagnostic, à l'innovation thérapeutique et à la recherche clinique, pour *les personnes âgées fragiles* qui en sont souvent exclues,
- Mettre en place un Institut du Vieillissement pour développer et valider des actions de promotion de la santé et de prévention chez les *personnes âgées en bonne santé*,
- Se mettre au service de la filière gériatrique afin de développer la recherche clinique pour les *personnes âgées dépendantes*.

Le Gérontopôle de Toulouse a pour objectif de créer une dynamique de structuration entre les activités cliniques du pôle Gériatrie Gérontologie du CHU de Toulouse et la recherche réalisée au sein de l'équipe Vieillissement de l'unité INSERM U558, afin de promouvoir une recherche multidisciplinaire étroitement associée à une prise en charge d'excellence. Il est porté par l'équipe du pôle Gériatrie Gérontologie du CHU de Toulouse (Professeur Bruno Vellas), en collaboration étroite avec l'unité INSERM U558 « Risque, maladies chro-

niques, handicap » (Docteur Hélène Grandjean), et bénéficie du soutien méthodologique du Département Universitaire d'Epidémiologie, d'Economie de la Santé et de Santé Publique du CHU de Toulouse (Professeur Alain Grand) à différents niveaux de la recherche.

## PLAN D'ACTION N° 1

Permettre l'accès au diagnostic, à l'innovation thérapeutique et à la recherche clinique, pour les personnes âgées fragiles

L'un des grands enjeux de la lutte contre la maladie d'Alzheimer est la mise en place de grands essais thérapeutiques. Il n'existe cependant pas à l'heure actuelle de dispositifs de recherche structurés pour la conduite de ces essais, comme cela peut exister dans d'autres pathologies et notamment le cancer. D'autre part, on note un recul de l'activité de recherche des grands laboratoires pharmaceutiques sur le territoire français au profit des pays de l'Est, d'Asie ou même d'autres pays de l'Europe de l'Ouest (Allemagne, Espagne). Le Gérontopôle a mis en place un certain nombre d'actions afin d'améliorer le recrutement dans les essais thérapeutiques :

- Une structuration de la recherche au niveau local et national avec :

■ **la structuration de la recherche thérapeutique** au sein du CMRR de Toulouse mais également des consultations mémoire de la région Midi-Pyrénées : création d'une consultation de recherche clinique, recrutement et coordination de Techniciens de Recherche Clinique délocalisés dans la région, organisation de séances de télémédecine, et mise en place d'une lettre d'information sur les essais thérapeutiques en cours destinée aux équipes médicales du Gérontopôle, aux consultations mémoire de la région et aux réseaux de médecins généralistes,

■ **la mise en place et l'animation du Réseau CeNGEPS « Alzheimer » de la Fédération des CMRR au niveau national** depuis le mois de juillet 2008,

■ **la coordination nationale de 10 essais thérapeutiques** avec des molécules prometteuses

ayant un effet potentiel sur les mécanismes et l'évolution de la maladie d'Alzheimer :

Années 2007-2008	Essais thérapeutiques
Phase II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modulateur de l'alpha sécrétase, Exonhit (IIa)</li> <li>• Lecozotan, Wyeth (IIb)</li> </ul>
Phase III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alzhemed, Neurochem</li> <li>• Rosiglitazone, GSK</li> <li>• Inhibiteur de la gamma-sécrétase, Lilly</li> </ul>
Année 2009	
Phase II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunoglobuline, Baxter (IIb)</li> <li>• Antagoniste histaminique H<sub>3</sub>, Servier (IIa)</li> <li>• Agoniste nicotinique, Roche (IIb)</li> <li>• Anticorps monoclonal, Lilly (IIb)</li> </ul>
Phase III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dimebon, Mediaviation</li> </ul>

Grâce à tous ses efforts, nous avons pu mettre en évidence une augmentation du nombre de patients recrutés dans les essais thérapeutiques en 2008. À Toulouse, 55 patients ont pu être inclus dans des essais thérapeutiques de phase II ou III en 2008 (contre 30 en 2007), et 41 patients randomisés (contre 24 en 2007). A l'échelon national, grâce au réseau CeNGEPS, le nombre de patients inclus dans les essais thérapeutiques de phase II ou III a augmenté de façon très significative de 2007 à 2008, en passant de 149 à 225 patients inclus, et de 113 à 176 patients randomisés, soit une augmentation de l'ordre de 50%. Il faut rajouter à ce chiffre les patients inclus dans des études à promotion industrielle sur la recherche de biomarqueurs et les essais de prévention menés en collaboration avec l'industrie (respectivement 161 et 184 patients en 2008). Notre but est d'atteindre 400 à 500 patients inclus annuellement pour les essais de phase I, II ou III dans la maladie d'Alzheimer à l'horizon 2012, en intensifiant les actions suscitées et en augmentant le nombre de centres recruteurs au niveau régional et national participants au réseau CeNGEPS.

Le Gérontopôle développe une recherche propre sur la méthodologie des essais thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer, avec notamment la coordination de réunions interna-

tionales associant des experts de différents milieux (académiques, industriels, agences) impliqués dans la conception des essais, afin d'engager une **réflexion méthodologique** sur le schéma des nouveaux essais dans la maladie d'Alzheimer, les critères de jugement à prendre en compte avec en particulier la place des biomarqueurs. Ces travaux ont conduit à la publication de recommandations dans le *Lancet Neurology* en 2007 et 2008.

Nous coordonnons une recherche pluridisciplinaire spécifiquement dédiée à l'étude des déterminants de la participation et de l'adhésion à un essai thérapeutique par une approche quantitative et qualitative (**étude ACCEPT**). Cette étude permettra de mieux comprendre les logiques à l'œuvre de la part des sujets sollicités pour entrer dans un essai et de caractériser les populations à risque de refus et éventuellement lever les obstacles à la participation aux essais. L'identification de ces obstacles permettra des ajustements en matière de conception et de gestion des dispositifs d'essais thérapeutiques. Cette étude sera par la suite déclinée auprès des médecins généralistes, et des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et de leurs familles, afin de mieux définir les freins à la participation à la recherche clinique et thérapeutique.

Dans le cadre de la mesure 41 de Plan Présidentiel sur la maladie d'Alzheimer, il nous a été confié de mettre en ligne une information sur l'ensemble des recherches actuellement menées en France sur le site de l'**ONRA (Observatoire National de la Recherche sur la maladie d'Alzheimer)**, avec notamment la mise en ligne des essais thérapeutiques réalisés sur le territoire national pour permettre aux patients et à leurs proches un accès à l'innovation thérapeutique et à la recherche clinique. Ce travail devrait faciliter la diffusion des informations et l'inclusion dans les protocoles de recherche aux patients qui le souhaitent.

• La participation à de nombreux essais avec :

■ la réalisation de 4 études sur les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer :

- Étude européenne AddNeuroMed : « Recherche de marqueurs biologiques associés aux troubles de la mémoire »

- Etude E-ADNI : « Initiative Européenne de Neuro-Imagerie dans la maladie d'Alzheimer »
- Etude EHT AD/002 : « Test diagnostic sanguin de la maladie d'Alzheimer », Exonhit
- Etude ROSAS : « Recherche de marqueurs protéiques de la maladie d'Alzheimer », Institut de Recherche International Servier.

Parallèlement aux essais thérapeutiques conduits dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, le Gérotopôle développe plus récemment des programmes de recherche sur la **sarcopénie** (fonte de la masse musculaire avec l'âge) et la **fragilité**, avec notamment l'identification de biomarqueurs de la fragilité (Étude 05.04.NRC « Identification de marqueurs de la fragilité chez les personnes âgées », Nestlé) et la participation à un essai de phase IIa dans le traitement de la sarcopénie (Étude MK0773-005 « Étude clinique de phase IIa, randomisée versus placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance du MK-0773 chez les patients présentant une sarcopénie », MSD).

## PLAN D'ACTION N° 2

Mettre en place un Institut du Vieillessement pour développer et valider des actions de promotion de la santé et de prévention chez les personnes âgées en bonne santé

Le Gérotopôle a créé un **Institut du Vieillessement** localisé sur deux sites en centre ville de Toulouse, permettant un accès plus facile aux personnes âgées et extérieur au contexte d'une prise en charge hospitalière :

- Le site de la Faculté de Médecine Toulouse Purpan (Allées Jules Guesde) fonctionne depuis l'été 2008 (inauguration le 6 novembre 2008). Il est dédié à la promotion de la santé et à la formation. Une deuxième tranche de travaux est prévue en 2009.
- Le site de La Grave sera fonctionnel en avril 2009. Il sera dédié à la recherche clinique et notamment à la réalisation des essais de prévention, des essais de phase III, et des suivis de cohortes qui doivent être mises en place par la Fondation de la Coopération Scientifique Alzheimer.

■ Deux grands essais de prévention sont actuellement coordonnés par le Gérontopôle :

– **l'étude GuidAge** qui a recruté 2 800 personnes âgées se plaignant de troubles de la mémoire. Ces sujets sont randomisés en 2 groupes et reçoivent soit un extrait de Ginkgo Biloba, soit un placebo durant 5 ans. Cette étude est le premier grand essai de prévention de la maladie d'Alzheimer en Europe et permettra de nous apporter des informations importantes concernant la conversion de la plainte cognitive vers la maladie d'Alzheimer. D'autre part, la constitution d'une collection d'échantillons biologiques au cours de l'étude permettra d'identifier des biomarqueurs utiles au pronostic et au diagnostic de la maladie. L'étude se terminera en octobre 2009 et les résultats seront disponibles début 2010.

– Le Gérontopôle, en collaboration avec des équipes nord-américaines (Université de Seattle, Université de McGill), valide un programme d'intervention multidomaine associant nutrition, exercices cognitif et physique, dépistage des troubles sensoriels et prise en charge des maladies cardiovasculaires. Cette intervention est testée dans le cadre de l'étude MAPT (Multidomain Alzheimer Preventive Trial), dont le CHU de Toulouse est promoteur. Cette étude a pour objectif d'évaluer l'impact des acides gras oméga-3 et d'un programme d'intervention multidomaine sur le déclin cognitif chez 1200 personnes âgées fragiles suivies durant 3 ans. Le recrutement est actuellement en cours sur Toulouse, Bordeaux, Limoges et Montpellier. Trois cent six personnes âgées ont été recrutées au 10 mars 2009. En moyenne, 45 participants sont inclus chaque mois depuis l'ouverture des 4 centres (octobre 2008).

■ **Des actions de promotion de la santé** sont organisées en collaboration avec l'Université du 3<sup>e</sup> Age des Sciences Sociales de Toulouse, les Caisses de Retraite, et la Mairie de Toulouse. Elles offrent la possibilité aux personnes âgées de bénéficier de formations en matière de prévention centrée sur les pathologies liées à l'avance en âge.

■ L'Institut du Vieillessement constitue également un lieu d'échanges et de formation des professionnels. Il accueille le siège de la Société Mondiale de Gérontologie (IAGG) de 2009 à 2013.

## PLAN D'ACTION N° 3

Le Gérontopôle au service de la filière gériatrique afin de développer la recherche clinique pour les personnes âgées dépendantes.

Les actions développées ici s'articulent autour de 3 thématiques majeures : l'évaluation de la prise en charge des personnes âgées atteintes de la maladie d'Alzheimer, l'identification des problèmes spécifiques liés à la prise en charge des personnes âgées en EHPAD, et l'évaluation de la filière gériatrique à travers l'évaluation des performances des équipes mobiles gériatriques et de la première équipe mobile de suivi des démences sévères créée le 1<sup>er</sup> janvier 2008 par le Gérontopôle.

■ Plus de 600 000 personnes âgées vivent en maison de retraite en France et présentent de très nombreuses pathologies ; la recherche clinique y est cependant quasiment absente. Le Gérontopôle a développé le **réseau REHPA (Recherche clinique en Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées)** qui a pour vocation de pallier à ce déficit en identifiant les problèmes cliniques susceptibles de faire l'objet de recherches complémentaires. Le réseau regroupe actuellement 240 établissements sur le territoire français dont 178 en Midi-Pyrénées. Les premières données de l'enquête REHPA montrent que 50 % des cas de maladie d'Alzheimer ne seraient pas détectés en EHPAD. Une des perspectives du réseau est d'évaluer l'intérêt d'un repérage systématique de la démence dans le cadre de réunions de concertation pluridisciplinaires en EHPAD sur les taux d'hospitalisation des personnes âgées vivant en EHPAD.

■ La première unité de soins aigus Alzheimer a été créée à Toulouse en 1996 avec trois missions majeures : le diagnostic des cas difficiles, la gestion des complications aiguës et le traitement des pathologies intercurrentes. L'unité accueille actuellement de plus en plus de patients présentant des troubles sévères du comportement, comme notamment l'agressivité, pour lesquels les réhospitalisations précoces sont souvent fréquentes. Face à cette évolution, le Gérontopôle a mis en place la première **équipe mobile de suivi des démences sévères**. Cette équipe mobile, composée d'un médecin et d'une infirmière, a pris en charge 229 (38,2 %) patients parmi les

599 patients hospitalisés au sein de l'unité de soins aigus Alzheimer en 2008. Une réflexion est engagée sur l'évaluation de l'équipe mobile, notamment en termes de performance. D'autres actions de ce type seront engagées en 2009 avec notamment l'ouverture au cours du premier semestre 2009 d'une **unité cognitivo-comportementale** dans le cadre du Plan Présidentiel sur la maladie d'Alzheimer.

■ Le GÉrontopôle poursuit par ailleurs ses **programmes de recherche sur l'évaluation de la prise en charge des patients atteints de la maladie d'Alzheimer**, qui ont fait l'objet à ce jour de 42 publications internationales et qui nous permettent de fournir des indicateurs de l'évolution de la maladie pour le Plan Présidentiel :

- PHRC 1998 : « Filières de prise en charge chez le patient Alzheimer et facteurs prédicteurs d'institutionnalisation. Etude multicentrique en réseau », et PHRC 2001 « Etude multicentrique de l'impact réel des traitements anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer » : 686 patients suivis 4 ans.
- PHRC 2003 : « Fin de vie et maladie d'Alzheimer. Etude ALFINE » : 100 patients suivis 2 ans.
- Projet européen : « Etude ICTUS: The impact of treatment with acetylcholinesterase inhibitors on europeans with Alzheimer's disease » : 1385 patients suivis 2 ans.
- PHRC 2002 et 2006 : « Etude PLASA: Plan de Soins et d'Aide Spécifique à la maladie d'Alzheimer » : étude d'intervention évaluant une prise en charge standardisée, 1121 patients suivis 4 ans.

■ Le GÉrontopôle a également rédigé deux documents à la demande de la DGAS dans le cadre du Plan Présidentiel : **un référentiel sur les unités de soins Alzheimer en EHPAD** et une revue de la littérature sur **les structures de répit**.

## PRODUCTION SCIENTIFIQUE (Années 2007-2008)

Les différentes actions du GÉrontopôle ont conduit à la publication de 61 articles dans des revues internationales indexées dans le medline entre 2007 et 2008 (contre 35 entre 2005 et 2006).

### Cinq publications majeures :

- Vellas B, Black R, Thal L, Fox NC, Daniels M, McLennan G, Tompkins C, Leibman C, Pomfret M, Grundman M; for the AN1792 (QS-21)-251 Study Team. Long-Term Follow-Up of Patients Immunized with AN1792: Reduced Functional Decline in Antibody Responders. *Current Alzheimer Research* (in press)
- Vellas B, Andrieu S, Sampaio C, Coley N, Wilcock G; European Task Force Group. Endpoints for trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus. *Lancet Neurol*. 2008 May; 7(5):436-50
- Andrieu S, Ousset PJ, Coley N, Ouzid M, Mathiex-Fortunet H, Vellas B; GuidAge study GROUP: GuidAge Study: A 5-Year Double Blind, Randomised Trial of EGb 761 for the Prevention of Alzheimer's Disease in Elderly Subjects with Memory Complaints. I. Rationale, Design and Baseline Data. *Curr Alzheimer Res*. 2008 Aug;5(4):406-15.
- Coley N, Andrieu S, Gardette V, Gillette-Guyonnet S, Sanz C, Vellas B, Grand A. Dementia Prevention: Methodological Explanations for Inconsistent Results. *Epidemiol Rev*. 2008 Sep 8.
- Vellas B, Andrieu S, Sampaio C, Wilcock G; European Task Force group. Disease-modifying trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus. *Lancet Neurol*. 2007 Jan; 6(1):56-62.

Sources de financement	Budget alloué
- <b>Financement PHRC 2008</b> : Prévention du déclin cognitif ; impact d'une stimulation multidomaine et de la supplémentation en acide gras oméga-3. Etude MAPT	294 000 €
- <b>Financement ARH</b> : postes ARC	120 000 €
- <b>Financement de la DGS</b> : . Observatoire National de la Recherche sur la maladie d'Alzheimer (ONRA) . Développer un outil de diffusion du Plan de Soins et de Suivi des patients Alzheimer par l'élaboration d'un carnet de suivi pour faciliter le suivi par le médecin traitant	145 000 € 40 000 €
- <b>Financement de la DGAS</b> : Rédaction de référentiels sur les unités de soins Alzheimer en EHPAD et les structures de répit	60 000 €
- <b>Financement INPES (Appel d'offre IRESP)</b> : Étude ACCEPT	100 000 €
- <b>Financement CeNGEPS</b>	263 000 €
- <b>Financement des partenaires industriels</b> . laboratoire Pierre Fabre (étude MAPT) . laboratoire Exonhit (étude MAPT) . laboratoire Nestlé (biomarqueurs de la fragilité) . laboratoire Servier (biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer)	2 100 000 € 220 000 € 91 540 € 520 430 €
- <b>Financement de la Commission européenne</b> . étude AddNeuroMed . étude ICTUS . E-ADNI	29 516 € 90 035 € 14 997 €
- <b>Financement ANR</b> : Programme TecSan, projet MIRAS (ref ANR-08-ECS-009-06)	59 696 €

## FINANCEMENTS OBTENUS (Années 2007-2008)

Les moyens alloués au Gérotopôle ont été de 345 000 € en 2007 et en 2008 (150 000 € attribués par la DHOS auxquels s'ajoutent 195 000 € attribués par l'ARH). Des moyens complémentaires ont pu être obtenus pour mettre en œuvre les plans d'action du Gérotopôle (voir Tableau ci-dessus).

### Subventions sollicitées en 2009 :

- Réponse à l'appel d'offre du PHRC 2009 (subvention sollicitée : 586 000 €)
- Réponse à l'appel d'offre interrégional Aquitaine/Midi-Pyrénées (subvention sollicitée : 927 720 €)
- Réponse à l'appel d'offre CeNGEPS 2009 (subvention sollicitée : 431 220 €)
- Réponse à l'appel d'offre ANR MNP 2009 (subvention sollicitée : 312 416 €)

## Conclusion

*Le Gérotopôle a mis en place durant ces deux dernières années les missions qui lui ont été confiées dans des domaines majeurs en pleine expansion. Il constitue désormais une structure performante de soins, de promotion de la santé et de recherche clinique. Cette structuration nous a permis de concevoir des programmes de recherche originaux, de renforcer des moyens dédiés à la recherche clinique pour accroître le nombre d'inclusions dans les essais de médicaments innovants et les essais de prévention, de fédérer des réseaux de recherche régionaux, nationaux et européens, et de développer des partenariats avec des équipes de recherche internationales. L'intensification des activités de recherche a conduit à une augmentation de la production scientifique.*



L'évolution démographique rend indispensable l'individualisation de la recherche dans un domaine dont les enjeux sanitaires, sociaux, politiques et économiques sont considérables. La nécessité d'établir rapidement un lien entre le domaine médical et les aspects socio-médicaux a conduit à proposer la création de Gérontopôles dont l'objectif est de promouvoir une recherche multidisciplinaire étroitement associée à une prise en charge d'excellence.

**La constitution du premier Gérontopôle à Toulouse répond à la lettre de mission adressée le 5 février 2007 par Messieurs les Ministres Xavier Bertrand et Philippe Bas.** L'objectif général de ce Gérontopôle est double et comprend : 1. la poursuite du développement et la dynamisation de la recherche en gériatrie (grands essais de prévention de la maladie d'Alzheimer, études épidémiologiques, innovations thérapeutiques), et 2. l'articulation de la recherche avec la prise en charge des patients âgés dans une filière sanitaire et médico-sociale structurée (analyses médico-économiques, études organisationnelles et de gestion, recherches appliquées en sciences humaines et sociales).

Le projet de Gérontopôle est porté par l'équipe du pôle Gériatrie Gériatrie Gériatrie du CHU de Toulouse (Professeur Bruno Vellas) en collaboration étroite avec l'unité INSERM U558 « Risque, maladies chroniques, handicap » (Docteur Hélène Grandjean).

Les missions du Gérontopôle de Toulouse s'articulent autour de 3 axes majeurs :

1. Permettre l'accès au diagnostic, à l'innovation thérapeutique et à la recherche clinique pour les personnes âgées fragiles qui en sont souvent exclues,
2. Mettre en place un Institut du Vieillissement qui aura pour rôle de développer et valider des actions de prévention et de formation pour les personnes âgées en bonne santé,
3. Se mettre au service de la filière gériatrique afin de développer la recherche clinique pour les personnes âgées dépendantes.



# GÉRONTOPÔLE STRUCTURES ET ACTEURS

*Le Gérontopôle de Toulouse a pour objectif de créer une dynamique de structuration entre les activités cliniques du pôle Gériatrie Gériatologie du CHU de Toulouse et la recherche réalisée au sein de l'équipe Vieillesse de l'unité INSERM U558, afin de promouvoir une recherche multidisciplinaire étroitement associée à une prise en charge d'excellence.*

*Le Gérontopôle est sous la responsabilité du Professeur Bruno Vellas. Les principales orientations du Gérontopôle sont définies par un bureau exécutif composé de 8 membres, dont le Directeur Général du CHU de Toulouse (M. Jean-Jacques Romatet) et le Directeur de l'ARH (M. Pierre Gauthier). L'organisation structurelle du Gérontopôle est présentée dans la Figure 1.*

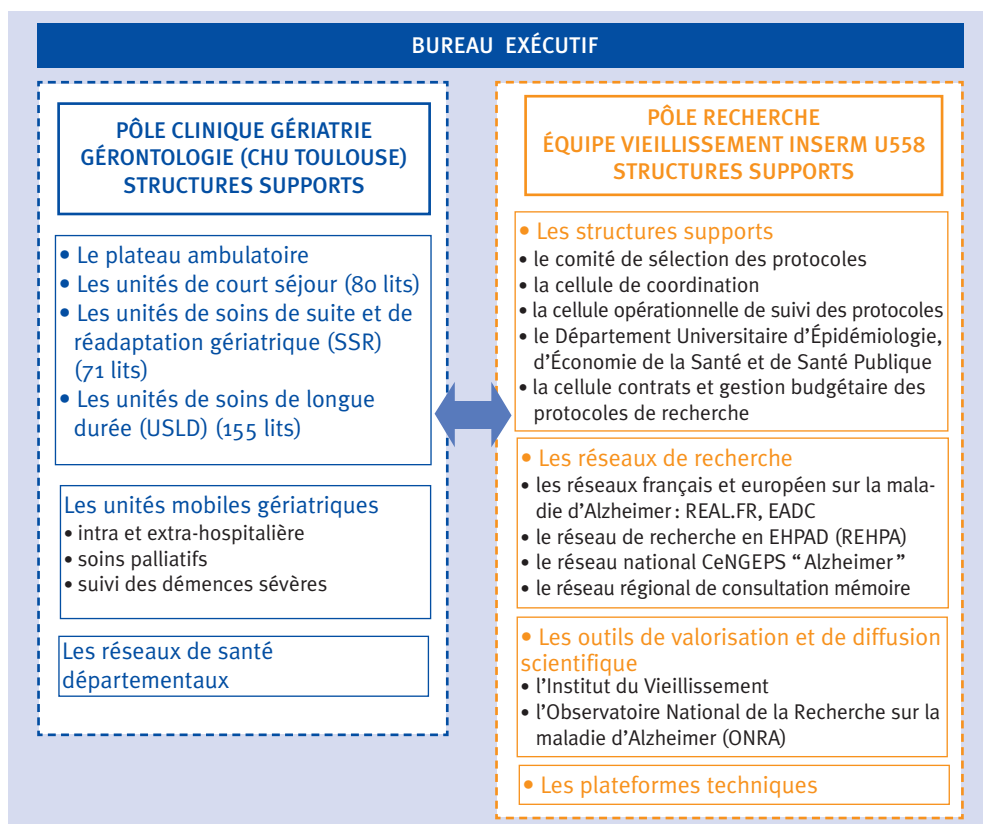


Figure 1: Organisation structurelle du Gérontopôle

*Depuis de nombreuses années, le CHU de Toulouse est engagé dans une démarche de réflexion et dans le développement de projets centrés sur la prise en charge des personnes âgées. Cette réflexion a évolué en fonction des contingences réglementaires et matérielles. Elle s'est enrichie d'une connaissance, approfondie et actualisée, des besoins de santé à l'échelon loco-régional, mais aussi des concepts de soins adaptés à une politique gériatrique de mieux en mieux structurée. La réflexion commune menée par les équipes médicales et soignantes a abouti à l'élaboration d'un projet médical et au développement d'une filière gériatrique associée à une recherche clinique active. Le pôle Gériatrie Gérontologie s'efforce de répondre aux besoins démographiques et épidémiologiques actuels, à la logique de restructurations internes et à la nécessité de rationaliser l'offre de soins dans un environnement hospitalo-universitaire.*

## LES STRUCTURES SUPPORTS

En termes de structures, le pôle Gériatrie Gérontologie comprend :

**a. Un plateau ambulatoire** avec des consultations de médecine gériatrique, des consultations mémoire (activité du CMRR), et deux hôpitaux de jour. Les deux hôpitaux de jour présentent des spécificités :

- le premier est centré vers la médecine gériatrique, la fragilité, la sarcopénie et la nutrition de la personne âgée,
- le deuxième est centré vers les consultations mémoire et la maladie d'Alzheimer.

Ce dispositif est renforcé par une équipe mobile intra et extra-hospitalière, une équipe mobile des soins palliatifs et une équipe de suivi des démences sévères.

L'équipe de suivi des démences sévères, composée d'une IDE et d'un médecin, a été créée par le Gérontopôle le 1<sup>er</sup> janvier 2008. Son action s'adresse à une population « cible » au sein de la population de l'unité de soin aigu Alzheimer, et concerne principalement : les patients qui présentent des symptômes psychocomportementaux sévères (agitation, agressivité), les patients entrant en institution et présentant un de ces symptômes, ceux dont l'aidant souffre d'épuisement et enfin ceux qui vivent seuls à domicile. La prise en charge clinique est essentiellement centrée sur la prévention des complications de la maladie (comportementales, chutes, dénutrition) et sur l'utilisation des capacités fonctionnelles

restantes. L'équipe axe également son action sur le soutien de l'aidant. Le plan de suivi est individualisé et comprend d'une part des contacts fréquents et réguliers entre l'équipe et la personne ressource du patient et d'autre part la possibilité d'interventions. Le projet de suivi du patient découlant de l'évaluation clinique est présenté au médecin traitant, à la famille, aux IDE si le patient vit au domicile, ou au médecin coordonnateur et à l'IDE coordonnatrice s'il vit en EHPAD. L'IDE de l'équipe de suivi contacte la personne ressource dans la semaine qui suit la sortie, puis à 1 mois, 3 mois, et 6 mois. Le médecin revoit les patients en consultation dans le mois qui suit la sortie puis deux fois par an. Les différents intervenants ont la possibilité de contacter l'équipe sur un téléphone portable. Ces appels peuvent donner lieu à une intervention téléphonique (gestion non pharmacologique des troubles du comportement, dénutrition, soutien de l'aidant, information sur les aides,...) associée à un appel au médecin traitant en cas de proposition pharmacologique, une consultation « urgente » avec le médecin de l'équipe, ou à un déplacement pour consultation sur le lieu de vie du patient.

### **b. 80 lits de court séjour dont :**

- une unité de post-urgence gériatrique de 15 lits, qui a été créée après l'événement de la canicule en 2003. Cette unité peut très rapidement se porter à 20 lits pour faire face à un éventuel plan blanc.
- une unité aiguë centrée sur la maladie d'Alzheimer de 20 lits, qui permet de faire face

aux complications de la maladie ainsi qu'aux pathologies intercurrentes. En effet, la maladie d'Alzheimer est une longue maladie qui va durer en moyenne 8 ans. Au cours de cette maladie, des complications vont survenir ou des affections intercurrentes. Il est essentiel de posséder une structure pouvant prendre en charge ces patients de façon optimale. Cette unité de soins aigus Alzheimer est ouverte 24 h sur 24. Depuis sa création à Toulouse, des unités de ce type sont en voie de création dans l'ensemble des CHU.

- une unité de médecine interne gériatrique, polyvalente, de 22 lits de court séjour,
- une unité de médecine gériatrique à orientation cardiologique,
- une unité de soins palliatifs de 4 lits.

#### c. Les unités de soins de suite et de réadaptation gériatriques (SSR) avec :

- une unité d'évaluation et d'intervention géronologique (18 lits),
- une unité de moyen séjour de médecine gériatrique orientée vers la neuro-gériatrie (21 lits),
- une unité de médecine physique et réadaptation (32 lits) qui permet de prendre en charge les sujets âgés, polyopathologiques, présentant des accidents vasculaires cérébraux, des fractures du col du fémur alors que ces patients ne peuvent pas être pris dans les cliniques de rééducation.

#### d. Les unités de soins de longue durée (155 lits) :

A partir du mois de mars 2009, ce dispositif sera enrichi par la création d'une Unité Cognitive-Comportementale de 20 lits pour patients Alzheimer (SSR Alzheimer). Ce SSR s'adressera aux patients atteints de démence de type Alzheimer et syndromes apparentés, compliquée de troubles du comportement, ou associée à une/ou plusieurs pathologies médicales (ou chirurgicales) entraînant une perte d'autonomie, ou encore à un problème social (attente d'orientation dans une structure d'hébergement adaptée). Les patients seront admis depuis les unités de soins du pôle Gériatrique (75 % des patients) (courts séjours et autres SSR), les SAU et les autres unités médico-chirurgicales du CHU (20 % des patients), et enfin le domicile ou l'EHPAD de façon directe (5 % des patients). L'activité prévisionnelle des 20 lits est estimée à 270 entrées par an (avec une DMS de 25 jours

environ). La prise en charge médicale des patients sera assurée par une équipe pluridisciplinaire (neurologue et gériatre) en collaboration avec un psychiatre. L'équipe soignante sera également pluriprofessionnelle (assistante sociale, ergothérapeute, aide médico-psychologique ou psychomotricien, kinésithérapeute, diététicien et psychologue). L'unité SSR sera le lieu de développement d'une activité d'éducation thérapeutique pour les aidants, en articulation avec l'équipe de suivi des démences sévères. Le SSR s'inscrit dans la filière gériatrique, avec une implication dans les réseaux déjà existants, en relation avec la médecine de ville, les institutions médico-sociales et médicales du département. L'activité de l'unité SSR fera l'objet d'une évaluation, prenant en compte son impact sur les patients et leur entourage, à la fin de l'année 2009.

Le pôle Gériatrie participe par ailleurs à **des réseaux de santé départemental** :

- *Géronto Pastel 31* avec pour objectif d'aider les professionnels de santé libéraux et institutionnels à améliorer la globalité de la prise en charge des personnes âgées dépendantes et/ou fragiles. Il a vocation de coordination régionale en lien avec l'ensemble des hôpitaux généraux.
- *le CMRR* et les consultations mémoire : 12 consultations mémoire ont pu être labellisées par l'ARH et le CMRR pour la région Midi-Pyrénées.

L'objectif de ces réseaux est d'optimiser les performances sanitaires de la filière gériatrique notamment au travers de l'équipe mobile de gériatrie du CHU, et d'organiser une plate-forme de recours de mise en relation et d'intervention des prestataires des trois grands secteurs sanitaires, médico-sociaux et sociaux autour des personnes âgées et des professionnels libéraux et institutionnels.

## BILAN DES ACTIVITÉS CLINIQUES

L'activité MCO du pôle Gériatrie Gérontologie correspond en 2007 à 5 267 hospitalisations. La moyenne d'âge des patients hospitalisés est de 82 ans : 90,3 % viennent de la Haute Garonne, 7,4 % des autres départements de la région Midi- Pyrénées et 2,3 % du reste de la France. Le

premier motif d'hospitalisation est la maladie d'Alzheimer (plus de 40 % des motifs d'hospitalisation). Les tableaux 1 et 2 résument les activités du pôle et le compte de résultats pour l'année 2008. Ils font apparaître une gestion efficace du pôle avec un fort excédent de 5,12 M€. On constate également une prise en compte du supplément Alzheimer dans les MIGAC. On note par ailleurs une diminution de la DMS (court séjour : 10,6 jours en 2008 contre 10,9 jours en 2007 ; moyen séjour : 35 jours en 2008 contre 34 en 2007 ; long séjour : 972 jours en 2008 contre 1 421 jours en 2007).

Au mois d'octobre 2008, le bilan des activités montrait une hausse des séjours de 8,5% en volume et de 9,7% en valeur (meilleure case mix). Les recettes totales étaient en hausse de 17,8%. L'évolution des charges directes était contenue à 6,2%.

En terme de moyens humains, le pôle clinique accueille une équipe médicale constituée de 7 pro-

fesseurs de médecine, 18 praticiens hospitaliers, 5 chefs de clinique, 4 assistants partagés avec les Centres Hospitaliers Généraux, 6 médecins attachés, et 10 internes (Annexe i). Le pôle clinique participe de plus activement à l'enseignement et à la formation au travers notamment de la formation des étudiants en médecine (67 étudiants accueillis en 2008), de la formation des professionnels de santé intra et extra-hospitaliers, de la formation continue avec l'organisation annuelle de cours intensifs de médecine gériatrique, du DIU sur la maladie d'Alzheimer, de la capacité de Gériatrie et du DESC de Gériatrie. Au total, avec l'ensemble du personnel administratif et du personnel soignant, plus de 380 personnes travaillent actuellement au sein du pôle clinique. La dynamique impulsée par les activités de recherche du Gérontopôle impacte positivement sur les activités cliniques comme en témoignent les bénéfices du pôle Gériatrie Gérontologie.

Tableau 1 : Activités du pôle Gériatrie Gérontologie (décembre 2008)

Court séjour	Moyen séjour	Long séjour	Consultations mémoire	Plateau ambulatoire			
				Consultations externes	Hospitalisations de jour	Equipes mobiles intra-hospitalières	Equipes mobiles soins palliatifs
Entrées	Entrées	Entrées					
3 228	733	68					
Journées facturées	Journées facturées	Journées facturées	Actes	Actes	Journées facturées	Journées facturées	Journées facturées
30 792	24 993	53 459	2 945 dont 1 119 nouveaux malades	4 126	2 606	975	715
DMS	DMS	Durée Hébergement (jours)					
10,6	35	53 459					

Tableau 2 : Compte de résultats du pôle Gériatrie Gérontologie (décembre 2008)

Charges directes	14 543 179	Dotations et forfaits	9 572 904
Prestations médicales	2 156 705	Hospitalisations	13 076 356
Prestations spécialisées	2 632 750		
Prestations hôtelières	2 251 439	Soins externes	123 437
Prestations logistiques et techniques	2 334 996	Autres recettes dont MIGAC/ATU/STIC MERRI	8 812 601 dont 1 867 562 2 541 544
Prestations administratives et générales	1 736 288	Prestations	14 274
Prestations financières	814 576		
<b>TOTAL DEPENSES</b>	<b>26 469 932</b>	<b>TOTAL RECETTES</b>	<b>31 599 572</b>
		Ecart recettes-dépenses	5 129 640

## LES STRUCTURES SUPPORTS

Un dispositif de recherche s'est construit et structuré au sein du Gérotopôle avec le développement des activités de recherche (Figure 2, Annexe II). Il comprend :

### ■ un comité de sélection des protocoles de recherche

La mission du comité de sélection est de fournir un avis concerté pour chacun des projets de recherche proposés au Gérotopôle. Cette proposition peut émaner d'une équipe extérieure au Gérotopôle ou faisant partie de celui-ci. Pour cela, une politique d'excellence de la recherche a été affichée : soit rôle leader du Gérotopôle, soit collaboration à des projets de qualité scientifique reconnue. Un second élément est l'observation de la rigueur quant aux engagements : respect des critères d'inclusion, respect du calendrier. Une synchronisation avec la Direction de la Recherche et de l'Innovation du CHU selon ses modalités de fonctionnement doit permettre de mieux anticiper les moyens nécessaires pour les projets à venir.

Le comité se réunit de manière mensuelle (premier jeudi du mois). Il est composé d'une équipe multidisciplinaire de 8 membres. Chaque protocole est au préalable analysé par un rapporteur, identifié au sein du comité. Celui-ci s'appuie sur une grille d'expertise standardisée. Le comité est opérationnel depuis le mois de juillet 2008. Au total, 19 projets ont été analysés entre le mois de juillet et le mois de décembre 2008. Huit dossiers ont été retenus, neuf refusés et deux sont en attente d'informations complémentaires.

Une politique de publications scientifiques de chacun des projets envisagés est prise en considération dès le stade de l'acceptation du projet (concernant le ou les porteurs du projet).

### ■ une cellule de coordination (bureau opérationnel)

Cette cellule a pour mission d'assurer un suivi global (aspects scientifiques, logistiques, réglementaires et financiers) de l'état d'avancement des différents projets menés dans le cadre des trois plans d'action du Gérotopôle. Elle est composée du responsable du Gérotopôle, de l'équipe de coordination des plans d'action du Gérotopôle et des responsables projet. Cette cellule se réunit de manière hebdomadaire. Cette réunion peut également être l'occasion de recevoir des partenaires institutionnels locaux et régionaux afin d'initier et de mettre en œuvre des actions communes.

### ■ une cellule opérationnelle de suivi des protocoles de recherche

Cette cellule a pour mission de suivre le déroulement des projets de recherche, de faire le point des avancées et des difficultés éventuelles d'un point de vue pratique. Elle est composée de l'équipe de coordination des plans d'action du Gérotopôle, des responsables projet et de l'équipe projet opérationnelle (médecins investigateurs, ARC, TRC, psychologues, infirmière). Elle se réunit pour chaque projet de façon hebdomadaire.

### ■ des cellules supports transversales

#### • une cellule « soutien méthodologique »

Le Département Universitaire d'Epidémiologie, d'Économie de la Santé et de Santé Publique du CHU de Toulouse (Chef de Service : Professeur Alain Grand) est régulièrement sollicité par les équipes cliniques du Gérotopôle pour une expertise méthodologique. Les compétences spécifiques de ce service sont mobilisées à différents niveaux de recherche : très en amont, au niveau de l'élaboration des protocoles de recherche pour

la réponse à différents appels d'offres et au niveau de la rédaction des plans d'analyses statistiques. Pour certaines études, ce service peut-être également sollicité pour la mise en place et le suivi opérationnel des projets de recherche. Enfin, il est systématiquement sollicité pour la mise en œuvre des outils statistiques adaptés au moment de l'analyse des données, ainsi qu'au moment de la rédaction des articles scientifiques et le cas échéant pour l'aide à la réponse aux reviewers. Pour répondre aux demandes croissantes émanant du service de gériatrie puis du Gérontopôle, le département d'épidémiologie a fait le choix de la spécialisation de certains de ses praticiens pour accompagner les projets. Ce soutien est réalisé par le Professeur Sandrine Andrieu et le Docteur Virginie Gardette (Service d'épidémiologie), qui encadrent l'activité de Christelle Cantet (Statisticienne du pôle Gériatrie Gérontologie).

- **une cellule « contrats et suivi budgétaire des projets »**

Cette cellule intervient à différentes étapes de la recherche : le montage des dossiers financiers dans le cadre des appels d'offre, l'évaluation des surcoûts hospitaliers dans le cas de partenariats avec les industriels, l'élaboration des contrats en collaboration avec la cellule juridique de la DRCI, et enfin le suivi budgétaire des projets financés.

- **des locaux spécifiques**

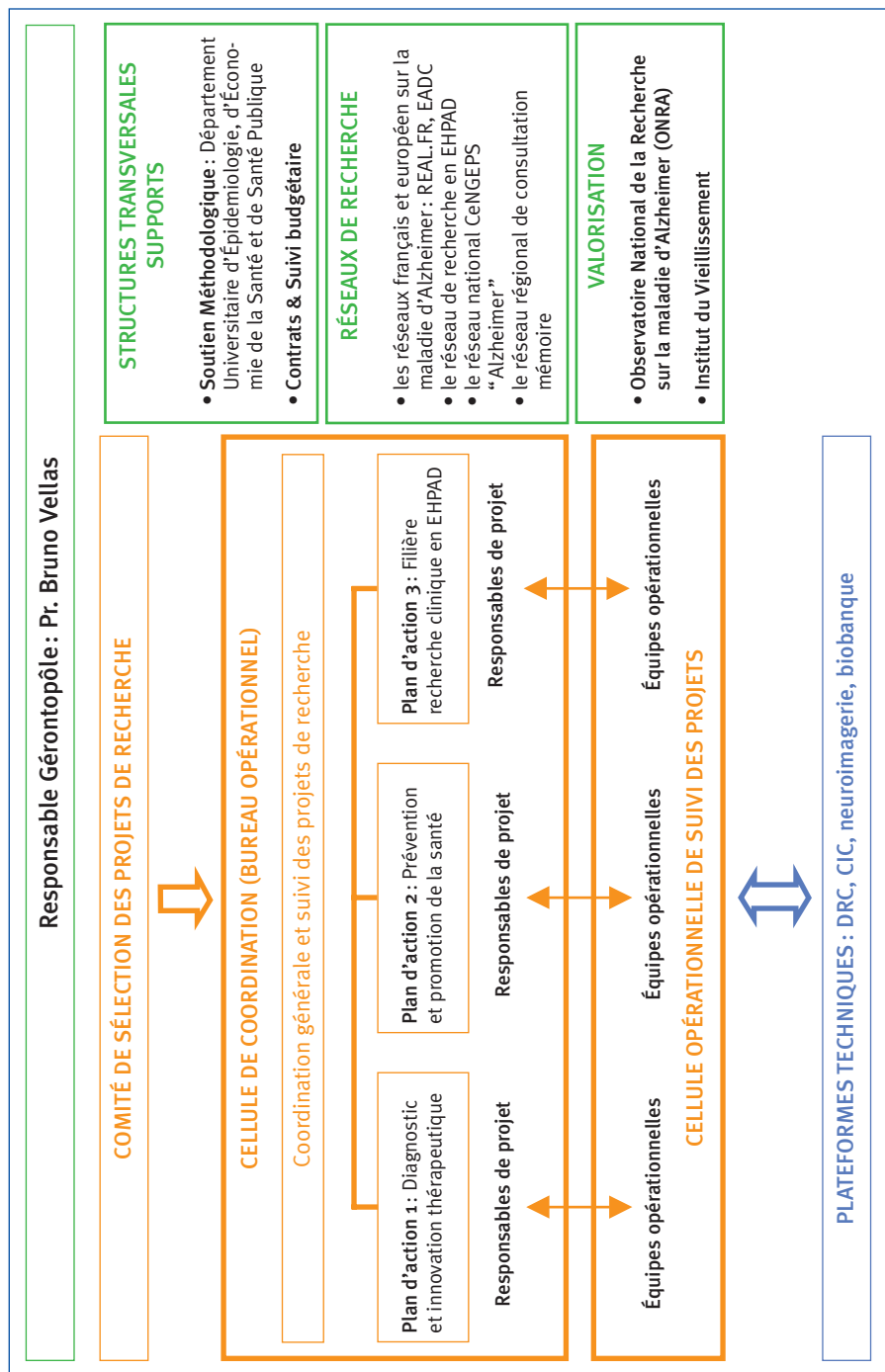
La réalisation des protocoles de recherche sera facilitée par l'ouverture de locaux spécifiques situés à La Grave (ouverture prévue en avril 2009). Ces locaux seront plus particulièrement dédiés à la réalisation des essais de prévention, des essais de phase III, et des suivis de cohortes qui doivent être mises en place par la Fondation de la Coopération Scientifique Alzheimer.

Par ailleurs, dans le cadre de ses activités de recherche, plusieurs partenariats ont été établis par le Gérontopôle avec des plateformes techniques (imagerie, biologie), des plateformes supports à la recherche clinique (Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation, Centre d'Investigation Clinique), et de nombreuses équipes cliniques (Annexe III). Ce dispositif permet

de développer une recherche clinique de haut niveau en lien avec de nombreux acteurs du CHU de Toulouse et de la recherche. Au niveau de la recherche fondamentale, le Gérontopôle collabore avec l'Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale (IMPS)/ CNRS UMR 5089 (Marie-Lise Maddelein) et le Service d'Anatomie et Cytologie pathologiques du CHU de Rangueil (Professeur Marie-Bernadette Delisle) pour étudier le mécanisme moléculaire de l'agrégation du peptide Abéta. Un partenariat est par ailleurs engagé avec le Centre de Recherche mixte Inserm/Université Paul Sabatier « Institut de Médecine Moléculaire de Rangueil » (I2MR) (Angelo Parini), dont les principales thématiques de recherche sont centrées sur les maladies cardiovasculaires, métaboliques et digestives. La mixité des équipes collaborant au sein du Gérontopôle associant des scientifiques en recherche fondamentale et des cliniciens permettra de développer des recherches translationnelles allant des études fondamentales à la clinique (avec un transfert des résultats vers la clinique dans des délais réduits). Ce dispositif permet de développer une recherche clinique de haut niveau en lien avec de nombreux acteurs du CHU de Toulouse et de la recherche.

Enfin, il faut souligner que le Gérontopôle est étroitement associé au pôle Universitaire d'Enseignement et de Recherche en Santé Publique, au sein duquel est organisé le Master Méthodes d'Analyse et Gestion en Santé Publique. Ce Master comporte deux parcours de formation : un parcours recherche en épidémiologie clinique et un parcours professionnel en gestion des services et institutions de santé.

Figure 2 – Dispositif de recherche du Gérotopôle





## LES RÉSEAUX DE RECHERCHE

Des réseaux de recherche spécifiques ont été développés dans le but de faciliter la mise en œuvre de projets de recherche à l'échelon national et européen.

### ■ L'EADC (European Alzheimer's Disease Consortium)

Le Gérontopôle coordonne le Consortium Européen sur la maladie d'Alzheimer (EADC, site : <http://www.alzheimer-europe.org/eadc>), composé de centres d'excellence sur la maladie d'Alzheimer et financé par la Commission Européenne (5<sup>e</sup> PCRD). L'EADC est toujours actif depuis sa création il y a 7 ans. Les membres de l'EADC se réunissent de manière biannuelle.



L'EADC a permis l'harmonisation des pratiques entre les centres européens (outils d'évaluation cliniques et de neuroimagerie, critères de sélection, suivi des patients Alzheimer). Il est également à l'initiative de plusieurs programmes de recherche financés dans le cadre du 5<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> PCRD (Tableau 3). A titre d'exemple, l'étude ICTUS « Impact of Cholinergic Treatment Use » suit actuellement une cohorte de 1379 patients, vivant à domicile, dans 12 pays de l'Union Européenne membres de l'EADC. Enfin, l'EADC a conduit des réflexions autour de la méthodologie des essais cliniques qui ont permis de publier des recommandations pour la recherche en Europe sur la maladie d'Alzheimer. La liste des membres de l'EADC est présentée dans le Tableau 4.

Tableau 3 : Financements européens obtenus par l'EADC.

Titre du projet	Coordination
The impact of treatment with acetylcholinesterase inhibitors on europeans with Alzheimer's disease (Acronym : <b>ICTUS</b> (Impact of Cholinergic Treatment Use))	Pr. B. Vellas
Development of screening guidelines and diagnostic criteria for predementia Alzheimer's disease (Acronym : <b>DESCRIPA</b> (Development of Screening guidelines and diagnostic Criteria for Predementia Alzheimer's disease))	Dr. JP Visser
Innovative Medicines for Europe (Acronym : InnoMed)	Pr. S. Lovestone
Foresight study for the development of a European NeuroImage Repository (Acronym : ENIR)	Dr. G. Frisoni
European Collaboration on Dementia (EUROCODE)	J. Georges

Tableau 4 : Membres de l'EADC (European Alzheimer's Disease Consortium)

Pays	Membres	Villes
Allemagne	Dr. L. Frolich	Frankfurt
	Pr. K. Alexander, Pr. H. Hampel	Munche
	Dr. H. Werner	Darmstadt
	Dr. G. Stoppe	Goettingen
	Pr. J. Konhiber	Erlangen
Royaume-Uni	Pr. B. Alistair	Manchester
	Pr. I McKeith	Newcastle
	Pr. A. Sinclair	Birmingham
	Pr. L. Whalley	Aberdeen
	Pr. R. Jones	Bath
	Pr. G. Wilcock	Bristol
	Pr. R. Bullcok	Swindon
Pays-Bas	Pr. P. Scheltens, Dr. Visser	Amsterdam
	Pr. M. Older Rikkert	Nijmegen
Italie	Dr. A. Bianchetti	Cremona
	Dr. G. Frisonni	Brescia
	Pr. U. Senin	Perugia
	Pr. G. Rodriguez	Genoa
Suisse	Dr. C. Hock	Zurich
	Pr. JP. Michel	Geneva
	Pr. H. Staehelin	Basel
Suède	Pr. B. Winblad	Huddinge
	Dr. M. Sjogren	Malmö
Belgique	Pr. E. Salmon	Liège
Espagne	Dr. R. Blesa, Dr. M. Boada, Dr. A. Salva	Barcelona
	Pr. JM. Ribera-Casado	Madrid
	Pr. J. Masdeau	Pampelona
Finlande	Pr. T. Erkinjuntti	Helsinki
	Dr. H. Soininen	Kuopio
France	Pr. JM. Orgogozzo	Bordeaux
	Pr. F. Pasquier	Lille
	Pr. J. Touchon	Montpellier
	Pr. Ph. Robert	Nice
	Pr. F. Forette, Pr. B. Dubois	Paris
	Pr. V. Camus	Tours
	Pr. B. Vellas – Coordonnateur	Toulouse
Roumanie	Dr. L. Spiru	Bucharest
Grèce	Dr. M. Costa-Tsolaki	Thessalonaki
Danemark	Pr. G. Waldemar	Copenhagen



## ■ Le réseau français sur la maladie d'Alzheimer (REAL. FR)

Le Gérontopôle coordonne le réseau français sur la maladie d'Alzheimer (REAL. FR), composé de 16 CHU en France présentant une expertise dans le domaine de la maladie d'Alzheimer. Ce réseau a permis de mettre en place un suivi de cohortes de patients atteints de la maladie d'Alzheimer et de personnes âgées fragiles, principalement, dans le but de nous aider à avoir une meilleure connaissance de l'évolution de la maladie, à identifier et à lutter contre les dysfonctionnements de la prise en charge des personnes âgées. Ce réseau est à l'initiative de plusieurs programmes de recherche financés par le Ministère de la Santé (Tableau 5).

À titre d'exemple, devant la nécessité de développer dans le cadre de l'évaluation de la filière gériatrique et des prises en charge des approches interventionnelles, nous avons réalisé un programme hospitalier de recherche clinique (Étude PLASA/PHRC 2002, PHRC 2006) visant à étudier la faisabilité et l'efficacité d'un Plan de Soins et d'Aide spécifique à la maladie d'Alzheimer sur la perte d'autonomie, le fardeau des aidants et le recours aux soins comme le recommande le rapport de l'OPEPS 2005. Cette étude randomisée multicentrique (20 CHU, 29 CHG) concerne 1121 patients atteints de la maladie d'Alzheimer qui sont actuellement suivis pour une durée de 4 ans. La liste des membres de REAL.FR est présentée dans le tableau 6.

Tableau 5 : Financements nationaux obtenus par le réseau français sur la maladie d'Alzheimer (REAL. FR)

Titre du projet	Coordination
<p><b>Filières de prise en charge chez le patient Alzheimer et facteurs prédicteurs d'institutionnalisation. Etude multicentrique en réseau.</b>  <b>Etude multicentrique de l'impact réel des traitements anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>étude longitudinale sur 4 ans d'une cohorte de 686 personnes âgées présentant une maladie d'Alzheimer à un stade léger à modéré et vivant à domicile avec un aidant</li> </ul>	<p>Pr. B. Vellas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- promoteur : CHU Toulouse</li> <li>- financements PHRC 2002 et 2006</li> </ul>
<p><b>Etude PLASA: « Plan de Soins et d'Aide Spécifique à la maladie d'Alzheimer »</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>étude randomisée multicentrique concernant 1121 patients atteints de la maladie d'Alzheimer qui sont actuellement suivis pour une durée de 4 ans. La moitié des patients est suivie selon les recommandations d'un Plan de Soins, l'autre moitié selon la pratique habituelle des centres</li> </ul>	<p>Pr. B. Vellas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- promoteur : CHU Toulouse</li> <li>- financement PHRC 2002 et 2007</li> </ul>
<p><b>Etude ALFINE: « Fin de vie et maladie d'Alzheimer »</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>étude visant à décrire la fin de vie des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer. La survenue des diverses complications somatiques, les recours aux soins et aux diverses thérapeutiques (fréquence et nature) et la notion de la présence ou non d'une douleur ainsi que sa prise en charge éventuelle seront plus particulièrement analysées. Ces données permettront de décrire les différentes pratiques actuelles et de discuter d'une meilleure prise en charge de ces sujets aux stades terminaux</li> </ul>	<p>Pr. F. Nourhashemi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- promoteur : CHU Toulouse</li> <li>- financement PHRC 2003</li> </ul>

Tableau 6 : Membres du réseau REAL.FR

Pays	Membres
Bordeaux	Pr. M. Rainfray Dr. S. Richard Harston
Grenoble	Pr. A. Franco Pr. P. Couturier
Lille	Pr. F. Pasquier Dr. MA. Mackowiak-Cordoliani
Wasquehal	Dr. B. Frigard, Dr. H. Idiri, Dr. K. Galloug
Marseille	Dr. B. Michel
Montpellier	Pr. J. Touchon, Dr. F. Portet, Dr. S. Lerouge Pr. Cl. Jeandel
Nice	Pr. Ph. Robert, Dr. P. Brocker
Paris	Pr. L. Teillet, Dr. L. Lechowski Pr. J. Belmin, Dr. S. Pariel-Madjelssi Pr. M. Verny, Dr. MA.Artaz Pr. F. Forette, Pr. AS. Rigaud, Dr. F. Latour
Rennes	Pr. P. Jouanny, Dr. S. Belliard, Dr. O. Michel
Saint-Etienne	Dr. C. Thomas-Anterion, Dr. C. Girtanner
Toulouse	Pr. B.Vellas (coordonnateur), Pr. S. Andrieu, Pr. F. Nourhashemi, Dr. P.J. Ousset

### ■ Le Réseau de recherche clinique en Établissement d'Hébergement pour Personnes Agées (REHPA)

En France, plus de 600 000 personnes vivent en Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées (EHPA). Cette population fragile relève d'une prise en charge spécifique. Très peu de travaux de recherche clinique ont à ce jour été menés en France dans ces institutions. Actuellement peu de données scientifiques issues de la recherche clinique permettent de préciser l'intérêt de chaque stratégie de prise en charge.

Le Gérotopôle de Toulouse a organisé la mise en place d'un réseau de recherche clinique en EHPA afin de pouvoir développer des projets de recherche clinique, notamment chez les personnes âgées dépendantes. Ce réseau a été constitué avec le soutien de l'Observatoire Régional de la Santé en Midi-Pyrénées (ORSMIP). Il regroupe actuellement 240 établissements : 178 dans la région Midi-Pyrénées et 62 établissements hors Midi-Pyrénées (Figures 3 et 4). La première étape de ce réseau a été de mener une enquête permettant d'identifier les problématiques de soins et d'orienter les axes recherche à développer en priorité au sein de ces établissements (page 66).

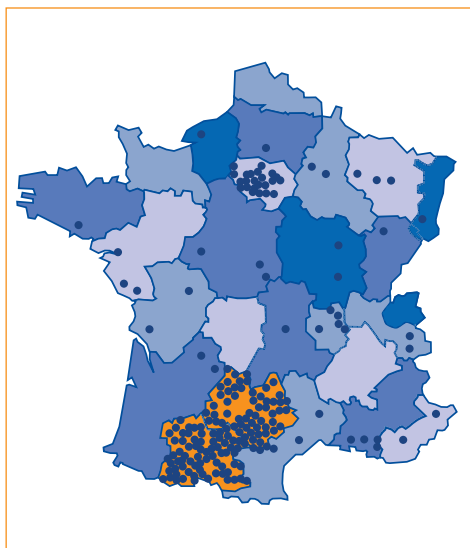


Figure 3 : Le réseau REHPA : 240 établissements en France

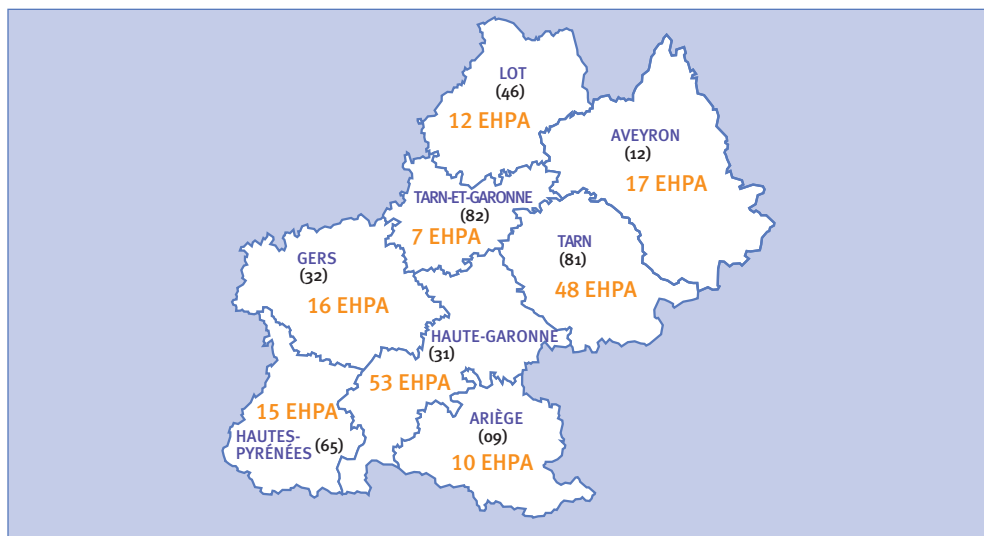


Figure 4 : Le réseau REHPA : 178 établissements en Midi-Pyrénées

#### ■ Le réseau national CeNGEPS « Alzheimer » de la Fédération des CMRR

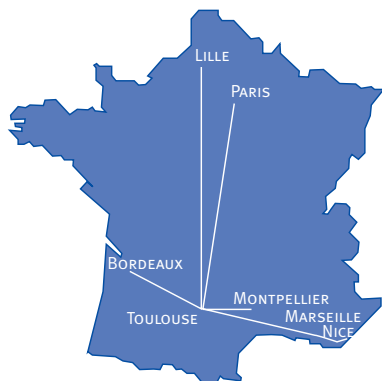
La maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés sont devenus une priorité de santé publique grandissante en raison du vieillissement de la population, responsable d'une augmentation considérable de la fréquence de ces maladies lourdes de conséquences pour les malades atteints et leurs familles. Dans un futur proche, et notamment avec l'arrivée des « babyboomers » aux classes d'âge élevées, ce problème deviendra de plus en plus une préoccupation essentielle de toutes les collectivités territoriales et des Etats, mais aussi une source non négligeable d'emploi et d'activité économique. En France, après déjà deux plans Ministériels en 2001-2004 et 2004-2007, un plan national de lutte contre cette maladie vient d'être décidé sous le pilotage direct du Président de la République, qui comporte notamment un volet recherche qui devrait conduire à un financement de plus de 200 millions d'euros sur cinq ans, soit cinq fois plus qu'antérieurement. Dans le cadre des plans précédents, des Centres Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) ont été développés. Dès leur création, les CMRR de Toulouse et de Bordeaux se sont associés entre eux et aux CMRR de Nice et Montpellier, puis Marseille pour for-

mer une Fédération des CMRR du sud de la France (F-CMRR-SF), dont l'objectif était d'harmoniser les pratiques de soins, mais surtout de développer des projets de recherche conjoints. Une volonté commune de développer la recherche clinique dans chaque CMRR pour permettre aux patients de bénéficier des nouvelles avancées thérapeutiques a conduit à créer au sein de la F-CMRR-SF un véritable réseau d'investigation clinique, dans lequel les essais à promotion industrielle jouent un rôle important. En 2008, le Gérontopôle a été reconnu par le CeNGEPS (Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé) pour animer le réseau national d'essais cliniques sur la maladie d'Alzheimer. Cette initiative a pour finalités de faciliter la coordination et la gestion des essais cliniques à promotion industrielle réalisées dans les CMRR, de professionnaliser et améliorer la qualité des essais cliniques, d'augmenter le recrutement des patients, d'améliorer la gestion des aspects logistiques et administratifs, et finalement de maintenir l'attractivité sur le territoire français.

### • Constitution du réseau :

La constitution du réseau a été actée le 3 juin 2008. Le réseau inclut :

- le CMRR Midi-Pyrénées, Pr. B. Vellas (Centre Coordonnateur)
- le CMRR Languedoc, Pr. J. Touchon
- le CMRR PACA-Marseille, Pr. M. Ceccaldi
- le CMRR PACA-Nice, Pr. P. Robert
- le CMRR Nord, Pr. F. Pasquier
- le CMRR Paris-Île-de-France, Pr. B. Dubois
- le CMRR Aquitaine, Pr. J.F. Dartigues



### • Objectifs :

L'objectif du réseau CeNGEPS « Alzheimer » est de professionnaliser l'organisation des essais cliniques à promotion industrielle pour améliorer le recrutement des patients et la gestion des aspects logistiques et administratifs (inclure « plus, plus vite et mieux » dans les essais cliniques à promotion industrielle).

### • Etat d'avancement :

Depuis sa création, différentes actions ont été développées pour intensifier l'activité du réseau :

- Identification des correspondants pour les essais cliniques pour chaque centre du réseau :
  - CMRR Midi-Pyrénées: Pr. B. Vellas, Dr. P.J. Ousset, Dr. N. Sastre-Hengan, Dr J. Delrieu, M<sup>me</sup> C. Milesi (ARC)
  - CMRR Aquitaine: Pr. J.-F. Dartigues, Dr S. Auriacombe, M<sup>me</sup> E. Durand (ARC)
  - CMRR Nord: Pr. F. Pasquier, Dr M.A. Mackowiak, M<sup>me</sup> S. Wiederkehr (ARC)
  - CMRR Languedoc: Pr. J. Touchon, Dr F. Portet, Dr K. Bennys, Dr M. Cabanel, M<sup>me</sup> C. Lesage (ARC)

- CMRR PACA-Marseille : Pr. M. Ceccaldi
- CMRR PACA-Nice : Pr. P. Robert, Dr B. Michel
- CMRR Paris-Île-de-France : Pr. B. Dubois, M. F. Willig

- Réunions de coordination :
  - **Une réunion téléphonique hebdomadaire** réunit les responsables du réseau afin de coordonner les différentes actions entreprises, notamment les activités de recherche clinique.

- **Des conférences téléphoniques mensuelles** sont animées par le centre coordinateur avec l'ensemble des investigateurs du réseau. Au cours de ces réunions ont été discutées et déterminées les modalités du recueil de données homogènes avec la mise en place des divers indicateurs d'activité communs à l'ensemble des centres. Les problèmes et difficultés rencontrés lors de la mise en place ou la conduite des essais thérapeutiques sont également abordés lors de ces réunions. Ceci a permis un partage d'expérience et une stimulation favorable à l'amélioration du recrutement. L'élaboration de règles internes de fonctionnement, comme l'établissement de la charte de diffusion de l'information, sont également issues de ces discussions collégiales. Ces réunions sont suivies d'un compte-rendu écrit par le centre coordinateur et diffusé à tous les centres du réseau.

- **Au niveau local**, chaque centre organise des réunions bihebdomadaires impliquant tous les intervenants, investigateurs, neuropsychologues, infirmières ou attachés de recherche clinique impliqués dans les activités de recherche thérapeutique.

- Indicateurs de suivi : nous avons déjà mis en place des indicateurs d'activité avec, pour chaque centre, le nombre d'essais en cours, le nombre de patients inclus et randomisés, le ratio objectifs/inclusions, le ratio screening/inclusions (% de screen failure). Ces indicateurs sont d'ores et déjà fournis par tous les centres du réseau sous forme de courbes et d'histogrammes. Des indicateurs opérationnels de suivi des procédures administratives et de réduction des délais de mise en place sont en cours d'élaboration à partir des expériences acquises dans le cadre du Gérontopôle. La mise au

point et l'utilisation de ces indicateurs, associée à notre travail de recherche clinique et méthodologique devrait permettre un suivi rigoureux de l'activité du réseau, garant de sa fonctionnalité et de son développement.

La mise en place des indicateurs d'efficacité nous permet de juger de l'intensification de l'activité de recrutement du réseau depuis 2007 : le nombre de patients inclus dans les essais thérapeutiques de phase II ou III a augmenté de façon très significative de 2007 à 2008, en passant de 149 à 225 patients inclus, et de 113 à 176 patients randomisés, soit une augmentation de l'ordre de 50%. Il faut rajouter à ce chiffre les patients inclus dans des études à promotion industrielle sur la recherche de biomarqueurs et les essais de prévention menés en collaboration avec l'industrie (respectivement 184 et 161 patients en 2008).

#### • Perspectives du réseau :

- Augmenter le nombre de centres investigateurs et le nombre d'inclusions par centre

#### → Sur le plan national :

- Extension du réseau avec inclusion des centres de Rennes (Dr S. Belliard), Nantes (Dr M. Verceletto), et Dijon (Dr O. Rouaud)

#### → Sur le plan régional :

- Implication des Consultations Mémoires de Proximité (CMP) de la région Midi-Pyrénées dans le recrutement des patients.
- Actions déjà engagées :
  - Lettre d'information mensuelle adressée aux CMP présentant les possibilités d'inclusions et les divers protocoles en cours,
  - Mise en Place d'une *Consultation de Recherche Clinique* recevant les patients adressés par les CMP,
  - Etude des sources de recrutement des patients .
- Actions prévues :
  - Projet pilote d'association des CMP à la sélection de patients pour un essai clinique (essai sur le MCI)
  - Délégation au CMP du suivi des patients inclus dans les essais (suivi mixte CMRR/CMP)
  - Proposition de réalisation directe de certains essais dans les CMP en fonction de leur formation et de leurs possibilités techniques (essais CMP sous label CMRR).

**Tableau 7 : Nombre d'inclusions (visites de screening après signature du consentement éclairé) et de randomisations en 2007 et 2008 pour les protocoles d'essais cliniques industriels par le réseau CENGEPS "Alzheimer" de la Fédération des CMRR**

	Inclusions		Randomisations	
	2007	2008	2007	2008
Toulouse	30	55	24	41
Montpellier	29	58	25	54
Lille	18	21	14	16
Bordeaux	22	30	15	21
Nice	18	29	14	19
Marseille	17	12	17	10
Paris	15	20	4	15
<b>Total</b>	<b>149</b>	<b>225</b>	<b>113</b>	<b>176</b>

• Développer les relations avec les promoteurs industriels de recherche :

- Volonté de se poser en **interlocuteur privilégié** des promoteurs industriels

- Diffusion des propositions de nouveaux protocoles à l'ensemble des centres du réseau (limites de l'accord de confidentialité, réalisation d'une Charte)

• Procédures de certifications communes aux membres du réseau (médecins investigateurs, cotuteurs neuropsychologues...)

• Uniformisation des procédures administratives lors des mises en place d'essais afin de réduire les délais

La constitution d'un réseau d'investigation de 10 centres d'excellence dans le domaine des pathologies cognitives permettra l'objectif raisonnable d'inclusion de plus de 500 patients dans les essais cliniques à l'horizon 2012 pour les essais de phase I, II ou III dans la maladie d'Alzheimer, compte tenu des courbes d'évolution actuelles. Ceci permettra à la France d'être mieux représentée dans la recherche au niveau mondial avec plus de 80 patients inclus dans au moins 5 grands essais internationaux. L'attractivité qui en résultera pour l'industrie permettra à notre pays de revenir au premier rang de la recherche dans ce domaine thérapeutique. L'uniformisation des procédures assure un label de qualité dans les évaluations et une rapidité de recrutement qui doit faire placer ce réseau en interlocuteur privilégié des promoteurs industriels.

### ■ Le réseau régional de Consultations Mémoire

La recherche clinique en France manque actuellement de centres suffisamment nombreux et structurés pour mener à terme les missions de recherche qui leur sont déjà confiées, et qui pourraient leur être encore plus confiées à l'avenir par les pouvoirs publics et les entreprises privées. Les centres de Midi-Pyrénées ont ces capacités mais ils doivent être soutenus pour pouvoir jouer un rôle significatif au niveau international. Une des volontés actuelles du Gérotopôle est de créer dans notre région un réseau de consultations mémoire formées à la recherche clinique, de manière à ce que les actions de recherche du Gérotopôle de Toulouse en matière de prévention et d'innovations thérapeutiques puissent être relayées dans la structure interrégionale

développée. Cette démarche permettra à chaque consultation mémoire des deux régions concernées d'accéder à la recherche et de participer à l'évaluation de nouvelles thérapeutiques, leur permettant ainsi d'acquérir à terme un label d'excellence ; l'objectif étant d'homogénéiser la prise en charge des malades au niveau de nos régions, et de permettre aux malades quelle que soit leur localisation d'accéder aux nouvelles thérapeutiques. Ce réseau régional permettra par ailleurs aux industriels et chercheurs de disposer, et de mobiliser dans un délai relativement restreint, d'une structure pour toute évaluation d'une recherche.

Un des atouts actuels majeurs de la Région Midi-Pyrénées est de bénéficier d'un réseau de télémédecine déjà actif : 18 consultations mémoire sont actuellement équipées en télémédecine. Le réseau de télémédecine permettra ainsi à chaque centre de participer à la gestion coordonnée des essais thérapeutiques, de prendre avis rapidement auprès du CMRR coordinateur lors de la participation d'un patient à un essai (échange entre le Centre coordinateur à Toulouse et le centre mémoire concerné), d'effectuer le bilan des essais thérapeutiques en cours avec tous les centres. Sur le plan médical, ce type de dispositif facilite la transmission d'images et de données médicales utiles au diagnostic d'experts de la maladie d'Alzheimer entre les centres mémoire. Actuellement, nous mettons en place cette structure avec le Tarn (Centre Hospitalier Castres-Mazamet, Castres), les Hautes-Pyrénées (Centre Hospitalier, Lannemezan) et l'Ariège (CHIVA, Foix) grâce à des moyens déployés par l'ARH.

Nous espérons étendre le réseau vers les autres départements de notre région grâce à l'obtention de nouvelles subventions sollicitées auprès de notre Conseil Régional. La création d'un réseau performant dans notre région devrait donc permettre une économie d'échelle importante par la facilitation logistique, et dynamiser le recrutement des patients dans les essais.



## LES OUTILS DE VALORISATION ET DE DIFFUSION SCIENTIFIQUE

### ■ **L'Institut du Vieillissement :**

Le Gérontopôle a créé un **Institut du Vieillissement** localisé en centre ville de Toulouse, permettant un accès plus facile aux personnes âgées et extérieur au contexte d'une prise en charge hospitalière :

- Le site de la Faculté de Médecine Toulouse Purpan (Allées Jules Guesde) fonctionne depuis l'été 2008 (inauguration le 6 novembre 2008). Il est dédié à la promotion de la santé et à la formation. Une deuxième tranche de travaux est prévue en 2009.
- Le site de La Grave sera fonctionnel en avril 2009. Il est dédié à la recherche clinique et notamment à la réalisation des essais de prévention, des essais de phase III, et des suivis de cohortes qui doivent être mises en place par la Fondation de la Coopération Scientifique Alzheimer.

L'Institut du Vieillissement a pour missions de développer et de valider des actions de promotion de la santé et de prévention chez les personnes âgées en bonne santé. Il intervient également dans l'animation scientifique et l'enseignement au niveau local et national.

### • **Etat d'avancement**

#### Actions de promotion de la santé (formation, éducation, intervention)

- Développement et validation des programmes de prévention en santé auprès de la population âgée, reposant sur des études scientifiques de niveau de preuve élevé. Il s'agit d'une prévention des troubles cognitifs. Le premier programme mis en place en 2008 est l'étude multicentrique MAPT (Multidomain Alzheimer Prevention Trial) qui vise à démontrer l'efficacité d'un programme d'intervention "multidomaine" dans la prévention du déclin cognitif auprès de 1 200 personnes âgées de 70 ans et plus. Les interventions proposées en randomisation concernent la prise d'Omega 3, l'exercice physique, les exercices cognitifs de façon isolée ou associée. Cette étude regroupe Toulouse, Bordeaux, Limoges et Montpellier. Un deuxième programme conjoint est l'étude

ACCEPT visant à étudier les représentations et pratiques en matière de prévention dans la population âgée. Il consiste à identifier les déterminants de la participation et de l'adhésion à un essai de prévention par une approche pluridisciplinaire (épidémiologie, sociologie, psychologie de la santé).

- Mise en place de séances de formation auprès des personnes âgées, en lien étroit avec l'Université du 3<sup>e</sup> Âge (Université Toulouse 1). Des conférences d'initiation à la prévention des troubles cognitifs ont débuté en 2008 auprès des adhérents des différentes Caisses de retraite. Dans le cadre de l'Université du 3<sup>e</sup> Âge, un module spécifiquement dédié à cette prévention débute en 2008-2009.

#### Animation scientifique et enseignement au niveau local et national

- Au niveau local :  
L'Institut accueille des étudiants et des chercheurs : étudiants en stage de master 2 professionnel (dépendance de la personne âgée) et en Master 2 recherche, étudiants en post-doc, chercheurs étrangers (dont une Professeure Titulaire Université de Laval, Québec).  
L'équipe du vieillissement de l'Unité INSERM U558, co-dirigée par Alain Grand et Bruno Vellas, anime la réflexion scientifique autour de la thématique du vieillissement. Une réunion mensuelle de veille scientifique est organisée dans ce cadre.
- Au niveau national :  
Coordination de l'ONRA (Observatoire National de la Recherche sur la maladie d'Alzheimer) (Pr. S. Andrieu). Dans le cadre du Plan Alzheimer 2004-2007, l'ONRA a été mis en place à l'initiative du Ministère de la Santé et des Solidarités. L'objectif est de fournir des informations synthétisées, analysées, actualisées et validées par un comité scientifique multidisciplinaire, dans le domaine de la recherche française sur la maladie d'Alzheimer. Une mise en ligne des essais thérapeutiques est en cours afin de faciliter l'accès aux informations sur l'ensemble du territoire, d'une part à visée éthique et d'autre part pour faciliter l'inclusion des patients dans les essais.

## • Premiers résultats

Le fonctionnement de l'ONRA est effectif. Les études MAPT et ACCEPT sont en cours de réalisation. La formation des personnes âgées à la prévention a débuté en janvier 2009. Les étudiants et chercheurs stagiaires sont accueillis depuis l'automne 2008.

## • Perspectives

- Une réflexion est engagée avec la Mairie de Toulouse dans le but de diffuser des mesures de prévention en santé auprès des personnes âgées se présentant chaque année au Point Info Senior. Cette prévention pourrait être davantage globale. Cette population estimée au nombre de 40 000 pourrait être le support d'une étude visant à étudier les besoins et attentes de cette population, ses caractéristiques au plan médico-social.
- Le Gérontopôle participe déjà, au sein de la filière gériatrique, à développer la recherche clinique dans les Etablissements pour Hébergement des Personnes Agées Dépendantes. L'étude REHPA (Recherche en Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées) a recensé 240 établissements au plan national, permettant de caractériser les résidents, leurs pathologies. Cette base va permettre d'engager des études grâce à ces établissements et d'appliquer le devoir de recherche nécessaire à chacune des structures.
- Au sein des locaux qui doivent être mis à disposition à La Grave, une dynamique de réalisation des essais cliniques chez les personnes âgées va être intensifiée. Une stratégie de majoration des recrutements de patients est actuellement développée au plan local, régional et national.

## ■ L'Observatoire National de Recherche sur la maladie d'Alzheimer (ONRA)



Dans le cadre du Plan Alzheimer 2004-2007, le Ministre de la Santé et des Solidarités nous a chargé, depuis juillet 2005, de mettre en place une structure dédiée à la recherche sur la maladie d'Alzheimer.

## • Objectifs :

L'objectif de cet observatoire est de **faire le recensement** de l'ensemble des chercheurs, équipes de recherches et programmes de recherches consacrés à la maladie d'Alzheimer en France, dans les domaines des sciences biomédicales et des sciences humaines et sociales, depuis 2000. Le recensement de ces données est rendu difficile en raison :

- du très grand éclatement des équipes au sein des organismes de recherche publics (INSERM, CNRS, CHU-CMRR) et privés (industries pharmaceutiques...);
  - des multiples sources de financement nationales (PHRC, ANR, fondations...), régionales, européennes, internationales, privées ou publiques;
  - et enfin de l'étendue des recherches comprenant les sciences fondamentales, les sciences sociales, la recherche clinique et thérapeutique.
- Les informations disponibles sont **synthétisées, analysées, actualisées, et validées** par un comité scientifique multidisciplinaire, dans le domaine de la recherche française publique et privée sur la maladie d'Alzheimer. Ces informations sont destinées aux chercheurs, aux décideurs, aux soignants et aux financeurs.

Dans le cadre de la mesure 41 du Plan Présidentiel sur la maladie d'Alzheimer, il a été confié à l'ONRA de mettre en ligne une information sur l'ensemble des recherches actuellement réalisées en France, avec notamment la mise en ligne des essais thérapeutiques menés en France pour permettre l'accès à l'innovation thérapeutique et à la recherche clinique pour les patients et leurs proches. Ce travail facilitera l'inclusion dans les protocoles de recherche des patients qui le souhaite.

Dans le cadre du Plan Présidentiel sur la maladie d'Alzheimer, l'ONRA fournit des indicateurs permettant de suivre l'évolution de la recherche en France sur la maladie d'Alzheimer notamment à l'occasion de la mise en place du plan 2008-2012 (nombre de chercheurs et d'équipes de



recherche, nombre d'équipes françaises qui coordonnent un projet de recherche européen, nombre de thèses de doctorat soutenues).

Afin d'aider les chercheurs travaillant dans le domaine de la maladie d'Alzheimer, l'ONRA a pour objectif d'assurer une **veille des appels à projets** des grands organismes qui financent la recherche (PHRC, ANR, fondations) et une veille des **grandes manifestations nationales et internationales** dans le domaine de la maladie d'Alzheimer (congrès, symposium).

#### • Méthodologie

Différents indicateurs sont recueillis et analysés :

- le nombre et les caractéristiques des chercheurs français ;
- le nombre et les caractéristiques des équipes françaises ;
- le nombre et les caractéristiques des projets de recherche réalisés en France ;
- le nombre et les caractéristiques des projets européens avec participation française ;
- le nombre de publications françaises ;
- *le nombre et les caractéristiques des thèses de doctorat et d'exercice* : identifier de nouveaux chercheurs travaillant dans le domaine de la maladie d'Alzheimer, notamment par une veille des thèses de doctorat soutenues dans le domaine de la maladie d'Alzheimer, permettra de connaître le potentiel de recherche dans ce domaine pour les années à venir ;
- les essais cliniques en cours avec participation d'une équipe française ;
- la place des chercheurs français dans les grands congrès internationaux (*à titre d'exemple, une analyse des conférenciers invités à l'International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders – IACD- depuis 1990 a été réalisée*).

Une recherche active des nouveaux chercheurs est réalisée périodiquement par la consultation des publications récentes, des bases de données des grands organismes de recherche.

#### • Etat d'avancement

Les données de cet observatoire concernant les chercheurs, les équipes de recherche et les projets, sont accessibles à tous par son site web : <http://cm2r.enamax.net/onra>. Certaines bases de données du site web sont sécurisées et per-

mettent à des chercheurs de faire des recherches telles que la recherche de l'ensemble des équipes travaillant sur une thématique donnée. La base de données concernant les essais cliniques est en phase de test et sera disponible prochainement.

Un rapport de synthèse est paru en janvier 2007 et une nouvelle version de ce rapport paraîtra début 2009.

#### • Quelques résultats

##### Les chercheurs

**388** ont fourni des informations complémentaires sur leur activité de recherche et leur appartenance.

Les chercheurs inclus dans la base de données sont issus de toutes disciplines, que ce soit les sciences fondamentales (biologie, génétique, imagerie, protéomique...), l'épidémiologie, la recherche clinique et thérapeutique (médicale, médico-sociale, neuro-psychologie...) ou encore les sciences humaines et sociales (sociologie, psychologie, économie, philosophie, droit...).

L'ONRA a identifié **132 chercheurs du secteur privé** qui travaillent dans le domaine de la recherche sur la maladie d'Alzheimer. Cette démarche nous a permis d'identifier les chercheurs des industries pharmaceutiques et des sociétés de biotech, les sociétés de type Contract Research Organization, les industries spécialisées en imagerie médicale, les sociétés de gérontotechnologies et les sociétés spécialisées dans la dépendance.

##### Les équipes de recherche labellisées

En décembre 2008, **69** équipes ont pu être validées et nous ont renvoyé des informations les concernant.

Ces équipes de recherche se répartissent en **32** équipes INSERM, **26** équipes CNRS, et **11** équipes d'accueil universitaire.

##### La production scientifique française

Entre janvier 2000 et juin 2008, **965 publications** sur la maladie d'Alzheimer émanant d'équipes françaises sont indexées sur Pubmed. Selon les années, le nombre d'articles publiés varie entre 88 (en 2001) et 132 (en 2007).

Les publications françaises sur la maladie d'Alzheimer représentaient, en 2001, 3 % de l'ensemble des publications sur cette thématique (tous pays confondus). Cette proportion est comparable à ce qu'on observe dans d'autres thématiques de recherche. Cette proportion a ensuite légèrement diminué et demeure inférieure à 3 % entre 2001 et 2007. Les données concernant les 6 premiers mois de 2008 suggèrent cependant une augmentation de ce pourcentage en 2008. Les 965 publications se répartissent entre 329 revues différentes. Il y a donc une forte dispersion en termes de lieux de publication. La notoriété des revues apparaît très variable si on considère leur impact factor, puisque les valeurs de celui-ci se répartissent entre 28,751 (Nature ; 1 publication) et 0,252 (Encéphale ; 17 publications). Parmi les 874 articles publiés dans une revue avec impact factor, l'impact factor moyen est de 3,56.

### Nombre de connexions au site web

Des indicateurs d'évaluation des actions entreprises sont régulièrement surveillés, notamment le nombre de connexion au site web.

Mois	Nombre de connexions
Août 2007	30
Septembre 2007	525
Octobre 2007	435
Novembre 2007	675
Décembre 2007	476
Janvier 2008	692
Février 2008	721
Mars 2008	708
Avril 2008	670
Mai 2008	656
Juin 2008	609
Juillet 2008	411
Août 2008	439
Septembre 2008	537
Octobre 2008	712
Novembre 2008	714
Décembre 2008	580

Tableau 8 : Nombre de connexions mensuelles sur le site de l'ONRA (période août 2007 – décembre 2008)

Il est à noter qu'à ce jour, seuls les chercheurs ont eu connaissance de ce site web, et que ce site n'est pas encore adapté à un public plus large.

- Après la création du site web, nous disposons de statistiques depuis 2007. Le nombre de connexions est en moyenne de 587 par mois (Tableau 8).
- A titre d'exemple, nous avons eu 66 demandes de code d'accès personnalisé entre juin 2007 et février 2008.

### • Perspectives

Les perspectives sont de créer de **nouvelles bases de données utiles aux chercheurs** :

- une base de données présentant *les cohortes existantes* avec participation française (en terme de population cible, de suivi et de données recueillies)
- une base de données avec les projets sélectionnés pour un financement afin de permettre au plus tôt la mise en place de collaborations nouvelles entre chercheurs
- une base de données avec les abstracts acceptés pour publications dans les revues majeures pour permettre aux équipes françaises d'avoir la primeur de l'information

Ce recensement nous permettra de jouer un rôle important en améliorant la visibilité des actions entreprises, en facilitant les échanges entre les équipes et les chercheurs d'horizons divers et en favorisant la diffusion des avancées de la recherche.

À l'avenir, les objectifs seront :

- d'assurer la veille scientifique permettant de repérer les grandes avancées de la recherche, non seulement en France, mais aussi sur le plan international, et d'en assurer la diffusion aux membres de l'ONRA et à tous ceux qui en feront la demande (schlama@cict.fr)
- développer la base de données de l'ONRA en ajoutant les équipes de recherches de l'industrie, notamment pharmaceutique, qui jouent un rôle essentiel dans le développement des nouvelles molécules dont beaucoup sont actuellement en cours d'expérimentation.

# MISSIONS DU GÉRONTOPÔLE

- Permettre l'accès au diagnostic, à l'innovation thérapeutique et à la recherche clinique, pour les personnes âgées fragiles qui en sont souvent exclues,
- Mettre en place un Institut du Vieillessement pour développer et valider des actions de promotion de la santé et de prévention chez les personnes âgées en bonne santé,
- Se mettre au service de la filière gériatrique afin de développer la recherche clinique pour les personnes âgées dépendantes.

*Le Gérontopôle est porté par l'équipe du pôle Gériatrie du CHU de Toulouse (Professeur Bruno Vellas), en collaboration étroite avec l'unité INSERM U558 « Risque, maladies chroniques, handicap » (Dr Hélène Grandjean), et bénéficie du soutien méthodologique du Département d'Epidémiologie et Santé Publique du CHU de Toulouse (Professeur Alain Grand) à différents niveaux de la recherche.*

# PLAN D'ACTION

## N°1

*Permettre l'accès au diagnostic, à l'innovation thérapeutique et à la recherche clinique, pour les personnes âgées fragiles.*

## LES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

### a. Réflexions sur les stratégies de recrutement et la méthodologie des essais cliniques

Les difficultés que connaît la France en termes de recherche clinique sont pour une part reliées à une difficulté à recruter des patients pour les études. Une enquête récente réalisée par les entreprises du médicament (LEEM) confirme la régression du nombre d'essais thérapeutiques réalisés en France tant par les industriels français (92 % en 2006 et 40 % en 2008) qu'euro-péens hors France (52 % en 2006 et 44 % en 2008), que nord-américains (48 % en 2006 et 26 % en 2008). D'autres pays montent en puissance : Inde, Chine, Singapour, Afrique du Sud, Argentine, Chili, Israël. Il est cependant reconnu que la qualité des études réalisées en France est très satisfaisante. C'est le circuit amenant à la conclusion de l'essai thérapeutique qui mérite d'être amélioré ; la première étape concerne le recrutement. Celui-ci est en difficulté puisque moins d'un patient sur dix participe actuellement aux essais thérapeutiques dans notre pays. Cette donnée doit absolument être modifiée, au risque d'éloigner notre pays de la participation au progrès thérapeutique.

Le Gérontopôle conduit **une réflexion autour de la problématique du recrutement** dans les essais cliniques qui a débouché sur un certain nombre de propositions et d'actions déjà entreprises.

- **Analyse des difficultés et propositions :**

**1. Absence d'une culture de la recherche clinique :** celle-ci est souvent vécue comme étant péjorative : "patient cobaye".

**Proposition :** Mise en place du devoir de recherche ; chacun des secteurs, chacun des membres de

l'équipe du Gérontopôle doit se sentir concerné par la recherche clinique. La motivation doit en être rappelée lors de chacun des actes de prise en charge du patient : consultation, hospitalisation, suivi ; elle doit être discutée lors de chacune des réunions des soignants. Les soins et la recherche clinique doivent être intégrés afin d'évoluer vers le progrès.

**2. Image d'une gériatrie dispensaire, écartant le patient d'une prise en charge hospitalo-universitaire, du progrès thérapeutique :**

L'aspect médico-social l'emporte trop souvent sur l'innovation thérapeutique.

**Proposition :** Tout patient pris en charge au Gérontopôle doit être proposé à un protocole de recherche clinique dans la mesure du possible ; c'est cet état d'esprit que tout soignant doit avoir afin d'ouvrir au patient la possibilité d'une opportunité thérapeutique meilleure.

**3. Restriction du recrutement pour les protocoles de recherche aux seuls services hospitalo-universitaires :**

**Proposition :** Collaboration du Gérontopôle avec les médecins généralistes (Réseaux et associations). Des conventions de recherche sont élaborées en fonction de chacun des protocoles. Le médecin généraliste est en contact direct avec les patients ; s'il est associé à la stratégie pour la recherche clinique, il est en position prioritaire pour assurer le recrutement pour un projet.

**4. Isolement des centres investigateurs conduisant à une restriction du recrutement :**

**Proposition :** La création de réseaux avait été initiée avant l'émergence du Gérontopôle : réseau européen EADC. En 2008 ; c'est le réseau Alzheimer du CeNGEPS qui a été réalisé, animé par le Professeur B. Vellas ; les villes concernées sont Bordeaux, Nice, Marseille, Montpellier, Paris, Lille et Toulouse.

**5. Certaines structures n'étaient pas associées à la recherche clinique, soit par ignorance de cette fonction, soit par difficultés à assurer cette activité :**

**Propositions :**

- Les Centres Hospitaliers de Midi-Pyrénées ont été invités à s'associer au Gérontopôle pour certains projets. Afin d'aider ces activités, Monsieur le Directeur de l'ARH a proposé de financer des postes d'assistants à la recherche clinique dédiés à la gériatrie et affectés à trois centres hospitaliers. Les hôpitaux ayant répondu à l'appel d'offres sont : CHIVA, Castres-Mazamet, Lannemezan-Tarbes. Ces ARC vont animer le projet MAPT et certains essais thérapeutiques en travaillant en relation étroite avec leurs homologues du Gérontopôle. Des réunions régulières entre équipes vont résoudre les difficultés rencontrées et déclencher des opérations de stimulation au recrutement.
- Les maisons de retraite vont être associées aux projets qui leur sont adaptés. Suite au projet national REHPA les concernant, il est apparu que cette collaboration est envisageable. Un projet de PHRC les associant est en cours (réponse AO PHRC 2009 « Intérêt du repérage de la DEmence en Maison de retraite – Etude IDEM » Investigateur coordonnateur : Pr. Yves Rolland).
- Des réunions ont eu lieu en centre de cure thermique (Barbotan).

**6. L'information au patient éventuellement concerné par un projet de recherche ne lui parvient pas toujours :**

**Propositions :**

- L'information directe est apportée au patient en lui proposant la possibilité de participer à tel projet mais après avoir observé les règles d'éthique conventionnelles.
- Conférence de presse du 12 novembre 2008 organisée par le Gérontopôle auprès des médias pour informer du recrutement pour l'étude MAPT.
- Conférences auprès des membres des Caisses de retraite (19 juin 2008 et 2 décembre 2008) ayant réuni chacune plus de 300 personnes.
- Conférences à l'Université du 3<sup>e</sup> Age (25 mars 2008 et 6 janvier 2009), auprès des Mutuelles (16 octobre 2008), de la CPAM (9 février 2009).
- Envoi de brochures auprès de nombreuses associations.

- Conférences grand public sur le thème Alzheimer (29 avril et 19 septembre 2008).

**7. Le médecin hésite à recruter un patient lors de son activité de consultation ou d'hospitalisation car cette action ralentit l'activité :**

**Propositions :** une aide logistique efficace doit décharger le médecin et l'équipe soignante de cette difficulté.

- Pour les consultations "mémoire", le questionnaire médical comporte la question "Proposition d'essai thérapeutique : OUI/NON". L'ARC a repéré au préalable les fiches des patients consultants afin de signaler ceux pour lesquels leur pathologie peut entrer dans le cadre d'un essai thérapeutique. Au terme de la consultation, le médecin répond NON (pourquoi) ou OUI (pour quel projet). Dans ce dernier cas, un rendez-vous en consultation de recherche est convenu par l'ARC.
- En secteur d'hospitalisation, les équipes soignantes doivent être informées des protocoles en cours et contacter l'ARC pour signaler les patients susceptibles d'être recrutés.

**8. Les délais d'obtention d'une convention entre le CHU et un industriel peuvent être pénalisants : les relances compliquent le fonctionnement des équipes (gériatrie, DRI, industriel).**

**Proposition :** La Direction de la Recherche et de l'Innovation du CHU vient de proposer un Chef de Projet pour chacun des grands secteurs de la recherche clinique ; l'interlocuteur est ainsi identifié.

**9. Les déplacements des patients pour réaliser des bilans ou participer à des consultations dans le cadre d'un protocole thérapeutique posent problème :**

**Proposition :** La prise en charge des frais de déplacement à intégrer dans le financement des protocoles, et la création de centres investigateurs à proximité du lieu de résidence du patient.

	PATIENT	MÉDECIN	EHPA	STRUCTURE HOSPITALIÈRE	CHU
CIBLE		Généraliste Gériatrie Autre Discipline		Publique Privée	
STRUCTURE	Associations Mutuelles Caisses retraite	Réseau médecine libérale	Réseau médecine	Réseau Gérontopôle	Réseau CeNGEPS D.R.I.
ACTION	Conférences de Presse Conférences Caisses, Mutuelles	Infirmière Recherche Clinique	Coordination médicale	ARC	ARC
	← Devoir de recherche →				

Figure 5 : Acteurs à mobiliser pour augmenter les capacités de recrutement dans les essais cliniques

#### • Actions entreprises :

- Mise en place d'une "consultation recherche" hebdomadaire
- Collaboration effective avec les réseaux de médecins généralistes
- Activation du réseau CeNGEPS "Alzheimer" avec coordination par le Gérontopôle
- Réalisation du projet REHPA auprès des maisons de retraite du réseau
- Réunions avec les Centres Hospitaliers de la région Midi-Pyrénées
- Mise au point du questionnaire médical pour la consultation mémoire et proposition de participation à un protocole de recherche
- Nouvelle organisation de la Direction de la Recherche et de l'Innovation
- Mise en place de conférences de presse pour diffuser la proposition de recrutement par le biais des médias ; pour l'étude MAPT le résultat en a été très satisfaisant.

Par ailleurs, les premiers essais sur les nouvelles thérapies susceptibles de modifier le cours évolutif de la maladie d'Alzheimer n'ayant pas apporté de résultats concluants, le Gérontopôle a engagé une **réflexion méthodologique** sur le schéma de ces essais, les critères de jugements à prendre en compte et les problèmes spécifiques posés par le suivi des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Le Gérontopôle a organisé deux réunions internationales sur cette thématique : la première portait sur le choix des critères de jugements dans les nouveaux essais (European Task Force, Outcomes in clinical trials in Alzheimer Disease, Lisboa, April 2007) et a réuni environ 70 chercheurs du public et du privé. Les conclusions de cette réunion ont été publiées dans le *Lancet Neurology*. La deuxième a été organisée en collaboration avec le Lou Ruvo Brain Institute de Las Vegas et a rassemblé près de 300 participants (Conférence : Clinical Trials on Alzheimer's Disease, Montpellier, septembre 2008).

#### b. Synthèse des essais thérapeutiques réalisés à Toulouse

L'un des grands enjeux de la lutte contre la maladie d'Alzheimer est la mise en place de grands



essais thérapeutiques. Il n'existe cependant pas à l'heure actuelle de dispositifs de recherche structurés pour la conduite de ces essais, comme cela peut exister dans d'autres pathologies et notamment le cancer. Le Gérontopôle a mis en place un certain nombre d'actions afin d'améliorer le recrutement dans les essais thérapeutiques :

### ■ Une structuration de la recherche au niveau local et national avec :

- la structuration de la recherche thérapeutique au sein du CMRR de Toulouse mais également des consultations mémoire de la région Midi-Pyrénées : création d'une consultation de recherche clinique, recrutement et coordination de Techniciens de Recherche Clinique délocalisés dans la région, organisation de séances de télé-médecine, et mise en place d'une lettre d'information sur les essais thérapeutiques en cours destinée aux équipes médicales du Gérontopôle, aux consultations mémoire de la région et aux réseaux de médecins généralistes,
- la mise en place et l'animation du Réseau CeNGEPS "Alzheimer" de la Fédération des CMRR au niveau national depuis le mois de juillet 2008 (voir page 36),
- la coordination nationale de 10 essais thérapeutiques avec des molécules prometteuses ayant un effet potentiel sur les mécanismes et l'évolution de la maladie d'Alzheimer :

Années 2007-2008	Essais thérapeutiques
Phase II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modulateur de l'alpha sécrétase, Exonhit (IIa)</li> <li>• Lecozotan, Wyeth (IIb)</li> </ul>
Phase III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alzhemed, Neurochem</li> <li>• Rosiglitazone, GSK</li> <li>• Inhibiteur de la gamma-sécrétase, Lilly</li> </ul>
Année 2009	
Phase II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunoglobuline, Baxter (IIb)</li> <li>• Antagoniste histaminique H<sub>3</sub>, Servier (IIa)</li> <li>• Agoniste nicotinique, Roche (IIb)</li> <li>• Anticorps monoclonal, Lilly (IIb)</li> </ul>
Phase III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dimebon, Mediaviation</li> </ul>

Afin de suivre plus facilement les indicateurs pour l'activité de la recherche thérapeutique, un recueil de données a été mis en place de façon rétrospective et prospective. Les informations

sur l'état des inclusions par rapport aux objectifs, de façon globale ou protocoles par protocole, sont mises à jour de façon hebdomadaire. L'analyse des courbes produites montre que l'activité du centre est en nette augmentation par rapport à 2007 (Figure 6). Localement, 55 patients ont pu être inclus dans des essais thérapeutiques de phase II ou III en 2008 (contre 30 en 2007), et 41 patients randomisés (contre 24 en 2007). Il faut rajouter à ce chiffre les patients inclus dans des études à promotion industrielle sur la recherche de biomarqueurs et les essais de prévention menés en collaboration avec l'industrie (respectivement 161 et 184 patients en 2008). La liste des protocoles de phase II ou III en cours pour l'année 2008 est présentée dans le tableau 9. La majorité des objectifs ont été atteints et pour certains dépassés, les difficultés rencontrées se sont limitées aux pathologies concernant les MCI pour les protocoles thérapeutiques concernant les troubles cognitifs.

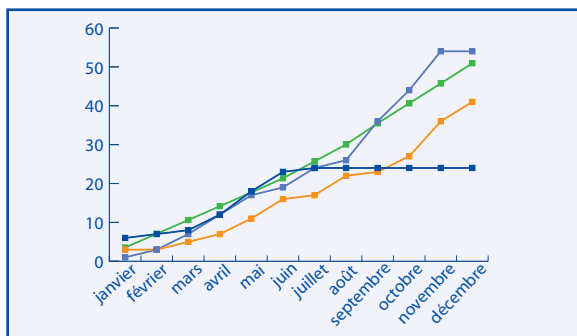
### ■ La participation à de nombreux essais avec :

La réalisation de 4 études sur les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer :

- Etude Européenne AddNeuroMed : « Recherche de marqueurs biologiques associés aux troubles de la mémoire »
  - Etude E-ADNI: « Initiative Européenne de Neuroimagerie dans la maladie d'Alzheimer »
  - Etude EHT AD / 002 : « Test diagnostique sanguin de la maladie d'Alzheimer », Exonhit
  - Etude ROSAS : « Recherche de marqueurs protéiques de la maladie d'Alzheimer », Institut de Recherche International Servier
- Ces études sont décrites pages 51-53.

Parallèlement aux essais thérapeutiques conduits dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, le Gérontopôle développe plus récemment des programmes de recherche sur la sarcopénie (fonte de la masse musculaire avec l'âge) et la fragilité, avec notamment l'identification de biomarqueurs de la fragilité (Etude 05.04.NRC « Identification de marqueurs de la fragilité chez les personnes âgées », Nestlé) et la participation à un essai de phase IIa dans le traitement de la sarcopénie (Etude MK0773-005 « Etude clinique de phase IIa, randomisée versus placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance du MK-0773 chez les patients présentant une sarcopénie », MSD).

Figure 6 : Courbe des inclusions annuelles réalisées à Toulouse dans les essais thérapeutiques « Alzheimer » en 2007 et 2008



Légendes

- Randomisation 2007
- Randomisation 2008
- Screening 2008
- Rando théorique 2008

Tableau 9 : Synthèse des essais thérapeutiques « Alzheimer » réalisés à Toulouse (année 2008)

Titre de l'essai	Promoteur
Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle comparant le profil d'efficacité et de tolérance du BF 2.649 et du placebo chez des patients présentant une démence à corps de Lewy.	Bioprojet
Effet de l'inhibition des gamma secretases sur la progression de la maladie d'Alzheimer : LY450139 versus placebo.	Lilly
Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, avec groupe parallèle, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du Bapineuzumab (AAB-001, ELN115727) chez des sujets atteints de maladie d'Alzheimer légère à modérée qui ne sont pas porteurs du génotype E 4 de l'Apolipoprotéine.	Wyeth
Etude pilote, multicentrique, de phase IIA, randomisée en double aveugle, contrôlée par un placebo, à groupes parallèles, évaluant la tolérance/sécurité d'emploi et l'efficacité exploratoire de l'EHT 0202 (40 et 80 mg 2 fois par jour) en traitement adjuvant à un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, pendant une période de 3 mois, chez des patients ambulatoires atteints de maladie d'Alzheimer légère à modérée (protocole EHT 0202/002).	Exhont
Etude en double aveugle, à groupe parallèle visant à comparer le Donepezil 23 mg à libération prolongée (LP) au Donepezil 10 mg à libération immédiate (LI) chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer de façon modérée à sévère.	EISAI
Etude de phase IIa, multicentrique, randomisée et contrôlée, à doses multiples croissantes, de la tolérance, de l'acceptabilité et de l'immunogénicité de l'ACC-001 avec l'adjuvant QS-21 versus l'adjuvant seul chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer légère à modérée, avec un tiers dispensateur en non aveugle.	Wyeth
Extension en ouvert étude de 23 mg Donepezil SR chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer de façon modérée à sévère	EISAI
Evaluation de l'effet de 6 mois de traitement par Vo191 sur l'évolution symptomatique des patients présentant un déficit cognitif léger. Etude multicentrique, randomisée en double aveugle, groupes parallèles, et contrôlée par placebo.	Pierre Fabre
Evaluation de l'effet comparatif du Donépézil 10 mg/jour et du placebo sur des marqueurs cliniques et radiologiques chez des patients présentant des troubles cognitifs légers.	Eisai
A global phase III, double blind, placebo-controlled safety and efficacy study of oral Dimebon in patients with mild to moderate Alzheimer's disease	Medivation

## RECHERCHE DE BIOMARQUEURS DIAGNOSTIQUES ET PRONOSTIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Le diagnostic des maladies cognitives reste encore difficile. Il n'est par exemple pas possible d'établir un diagnostic certain de la maladie d'Alzheimer que par une biopsie du cerveau, ou une autopsie post-mortem. D'autres méthodes de diagnostic, moins invasives, sont basées sur l'analyse du liquide céphalorachidien, qui reflète la composition de l'espace extracellulaire du cerveau et contient les plus fortes concentrations de biomarqueurs pour la maladie d'Alzheimer. Cette méthode elle-même reste cependant très invasive, coûteuse et difficile, et ne peut pas être utilisée en routine. L'identification de biomarqueurs et leur détection dans le sang ou les urines permet d'élargir considérablement les possibilités de diagnostic des maladies cognitives et de limiter le recours à des procédures invasives et coûteuses en temps et en argent. De la même manière, l'analyse de protéines ou de métabolites dans le plasma sanguin ou les urines peut être utilisée pour suivre la réponse à un traitement.

### a. L'étude AddNeuroMed « Recherche de marqueurs biologiques associés aux troubles de la mémoire (action intégrée dans le projet européen Innomed) »

#### • Justifications, données de la littérature scientifique

La maladie d'Alzheimer est précédée par une phase pré-démontielle (MCI), parfois difficile à distinguer d'autres troubles cognitifs. À l'heure actuelle, il n'est pas possible d'identifier avec certitude chez des patients présentant des troubles de la mémoire, ceux qui évolueront vers une maladie d'Alzheimer, ni quelle sera la vitesse de cette évolution. Ceci serait important afin de pouvoir proposer des stratégies thérapeutiques adaptées. Il est donc crucial de trouver des marqueurs qui permettraient de poser plus précocement un diagnostic, de mieux caractériser l'évolution de la maladie, et éventuellement d'aider à prédire la réponse à un traitement donné.

#### • Objectifs

Les objectifs de cette étude sont d'identifier et valider une série de biomarqueurs plasmatiques (ARN, protéine et lipide) et de neuroimagerie dans la maladie d'Alzheimer. Les données de cette étude seront analysées dans le but de fournir des informations pour de futurs essais thérapeutiques. Plus spécifiquement la recherche de marqueurs sera axée sur le domaine diagnostique, l'évolution de la maladie et la réponse au traitement.

Les modifications de ces marqueurs seront évaluées dans les stades précoces de la maladie et au cours de sa progression.

#### • Méthodologie

Il s'agit d'une étude multicentrique, observationnelle, et longitudinale, dont l'objectif est de recruter une cohorte de 900 sujets dans 6 centres Européens. Dans chaque centre une cohorte, comprenant 50 sujets présentant un diagnostic de la MA légère à modérée, 50 sujets avec un déficit cognitif léger (MCI) et 50 sujets sans déficit cognitif, a été recrutée.

A l'inclusion tous les sujets sont soumis à une évaluation standardisée. Pendant les visites d'inclusion et de suivi (4 visites de suivi pour les patients présentant la MA, 2 visites de suivi pour les sujets avec un déficit cognitif léger (MCI) et 2 visites de suivi pour les sujets indemnes d'affection cognitive, ces évaluations comprennent des questionnaires qui évaluent 4 domaines : cognitif, fonctionnel, comportemental et global. Des échantillons sanguins (40 ml) et urinaires sont prélevés à chaque visite. Des méthodes transcriptomiques, protéomiques et lipidomiques seront utilisées pour analyser les échantillons. Dans chaque groupe un certain nombre de sujets bénéficie d'un examen IRM (optionnel), à l'inclusion, à trois mois et à 12 mois. En tant que technique non invasive, l'IRM permet d'étudier la progression de la maladie et de suivre les effets des traitements in vivo.

#### • Perspectives

Cinquante sujets ont été inclus dans notre centre. Les données du suivi, cliniques, biologiques, neuroimagerie, sont en cours d'analyse. Une extension de suivi de 2 ans a été proposée.

## b. L'étude pilote E-ADNI "Initiative Européenne de Neuro-imagerie dans la maladie d'Alzheimer"

### • Justifications, données de la littérature scientifique

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est difficile et ne peut être affirmé avec certitude que par une analyse post-mortem ou des techniques d'analyses du liquide céphalo-rachidien qui ne peuvent pas être utilisées en routine. La mise en évidence de biomarqueurs permettrait d'élargir les possibilités de diagnostic et d'éviter le recours à des procédures invasives. Une étude de ce type est actuellement en cours aux Etats-Unis ; il s'agit de l'étude ADNI qui a inclus des patients avec et sans troubles cognitifs dans une étude de recherche de biomarqueurs biologiques et radiologiques.

### • Objectifs

L'objectif de l'étude E-ADNI est de démontrer qu'une étude multicentrique telle que l'étude américaine ADNI est faisable en Europe.

### • Méthodologie

Il s'agit d'une étude observationnelle. Au total, 63 sujets devaient être recrutés dans 7 centres européens. Chaque centre, dont le centre français, devait recruter 3 patients avec une maladie d'Alzheimer, 3 sujets avec un déficit cognitif léger (MCI) et 3 sujets sans déficit cognitif, soit un total de 9 sujets.

Pour Toulouse, le recrutement des sujets présentant une forme légère à modérée de la maladie d'Alzheimer et ceux présentant un déclin cognitif léger s'est déroulé dans le Centre Mémoire du Service de Médecine Interne et Gériatrie du Service de Médecine Interne et Gériatrie Clinique du Professeur Vellas (Hôpital de jour 2). Les sujets sans déficit cognitif ont été recrutés au cours de consultation dans le service du Professeur Vellas.

### • Etat d'avancement

La période de recrutement a été limitée à une seule semaine pour notre centre. Nous avons pu recruter 7 participants sur les neuf prévus. S'agissant d'une visite unique, tous les partici-

pants ont terminé l'étude avec un taux de données manquantes proche de zéro.

Les résultats de l'étude E-ADNI ont donné lieu à une publication originale dans *Alzheimer's Dementia* en 2008 : « Frisoni GB, Henneman WJ, Weiner MW, Scheltens P, Vellas B, Reynish E, Hudecova J, Hampel H, Burger K, Blennow K, Waldemar G, Johannsen P, Wahlund LO, Zito G, Rossini PM, Winblad B, Barkhof F ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The pilot European Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative of the European Alzheimer's Disease Consortium. *Alzheimer's Dement.* 2008 Jul ; 4 (4) : 255-64 ». Dans ce travail, les auteurs concluent à la parfaite réplicabilité des procédures de l'étude ADNI américaine dans un contexte européen.

## c. Test diagnostic sanguin de la maladie d'Alzheimer (étude EHT AD/002, Exonhit)

### • Objectifs

L'objectif de cette étude est de valider une signature sanguine d'expression des gènes chez des patients ayant un diagnostic de maladie d'Alzheimer probable en comparaison à des patients souffrant d'autres types de démence (démence vasculaire, démence à corps de Lewy, démence fronto-temporale, démence de Parkinson ou démence mixte).

### • Méthodologie

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique nationale (coordinateur national : Professeur B. Vellas). La durée de la participation s'est limitée à une seule visite avec recueil d'un échantillon sanguin, des données cliniques, des antécédents médicaux personnels et familiaux, des traitements. L'évaluation des fonctions cognitives est réalisée à l'aide du MMSE.

### • Etat d'avancement

La période d'inclusion s'est étendue du mois de juin au mois de septembre 2008. Au total, 13 sujets ont été inclus dans le centre de Toulouse. Les résultats de l'étude sont en cours d'analyse.

## d. Recherche de biomarqueurs protéiques de la maladie d'Alzheimer (étude ROSAS, Institut de Recherche Internationale Servier)

### • Objectif

Le but de cette étude est d'identifier des marqueurs principalement protéiques, qui pourraient permettre un diagnostic plus précoce et une meilleure connaissance de l'évolution de la maladie d'Alzheimer. Pour cela, il est envisagé de constituer une banque d'échantillons plasmatiques/sériques et de cellules sanguines provenant de sujets présentant des troubles cognitifs à différents stades. Les participants sont classés en 3 groupes : plainte mnésique induite par l'interrogatoire non objectivée par des tests neuropsychologiques (témoins), troubles mnésiques objectivés sans démence et maladie d'Alzheimer. Des échantillons de LCR sont prélevés uniquement aux patients qui ont une ponction lombaire dans le cadre du bilan de leur maladie. Enfin, des échantillons d'urines sont recueillis. Les prélèvements (sauf ceux de LCR) sont réalisés tous les ans pendant 4 ans, permettant d'évaluer une éventuelle modification des marqueurs au cours du temps.

La caractérisation de participants se fera principalement par les données cliniques, qui sont recueillies tous les 6 mois pour les patients avec troubles mnésiques et tous les ans pour les témoins. Tous les participants auront également des examens biologiques standards tous les ans et, s'ils acceptent, une IRM cérébrale tous les 2 ans. De plus, le génotypage des gènes impliqués dans la MA sera réalisé.

Plusieurs types des marqueurs seront recherchés sur les échantillons en fonction des sous-groupes :

– marqueurs diagnostiques. Les profils protéiques des patients présentant la maladie d'Alzheimer seront comparés à ceux des sujets témoins. Dans un deuxième temps, les profils protéiques des patients présentant des troubles mnésiques, mais non déments, seront évalués.  
– marqueurs d'évolution. Plusieurs études sont envisagées :

- comparaison des profils protéiques des patients avec troubles mnésiques sans démence ayant converti à la MA avec ceux des patients avec troubles mnésiques restés stables

- comparaison des profils protéiques des patients présentant des troubles mnésiques avant et après conversion,
- comparaison des profils protéiques des patients présentant une maladie d'Alzheimer à évolution rapide avec ceux des patients « stables » (à évolution lente).

### • Méthodologie

Il est prévu d'inclure dans l'étude : 110 témoins, 195 patients avec troubles mnésiques, et 175 patients avec la maladie d'Alzheimer.

#### - Données cliniques

Les données recueillies comprennent les antécédents médicaux et familiaux du patient, l'histoire de la maladie, un examen clinique et des tests neuropsychologiques.

#### - Données biologiques

Un bilan biologique standard est réalisé (NFS, CRP, bilan hépatique, ionogramme sanguin, créatininémie, protéinémie...).

#### - Données génétiques

Le génotypage de l'ApoE sera réalisé de façon systématique chez tous les participants de l'étude. Les mutations de gènes (APP, séniline-1 et 2) impliqués dans les formes monogéniques seront recherchées chez les patients présentant des caractéristiques cliniques évocatrices de cette forme de la maladie. D'autres gènes dont les variants sont associés à la maladie d'Alzheimer, pourront être testés, mais dans tous les cas, ces analyses resteront limitées au cadre strict de la maladie d'Alzheimer.

#### - Imagerie

Une IRM est réalisée au moment de l'inclusion du participant dans l'étude et sera répétée tous les 2 ans, de façon optionnelle. En plus de l'évaluation radiologique standard, des mesures volumétriques seront réalisées.

#### - Recherche des marqueurs

Des prélèvements sanguins sont réalisés tous les ans. Ils serviront pour la préparation des échantillons de sérum et plasma, mais également des cellules sanguines (globules blancs et globules rouges). Les échantillons cellulaires

serviront ultérieurement pour la préparation des protéines cellulaires et éventuellement de l'ARN. L'ADN sera extrait à partir du sang total prélevé lors de la visite d'inclusion. Différents types de techniques seront utilisés pour la recherche de marqueurs, principalement les analyses protéomiques combinant les techniques d'électrophorèse bi-dimensionnelle, analyse d'image et spectrométrie de masse. Ces techniques pourront être appliquées à la fois aux échantillons plasmatiques/sériques, de LCR et des protéines cellulaires. D'autres techniques comme les micropuces (d'ADN ou des protéines) pourront également être utilisées pour évaluer les différences d'expression génique ou la présence d'auto-anticorps.

- **Etat d'avancement**

Au 31 décembre 2008, 201 participants ont été inclus dans l'étude : 95 maladies d'Alzheimer, 37 MCI, et 69 sujets témoins

- **Perspectives**

Le recrutement des participants se poursuit. L'étude d'imagerie est mise en place et a débuté en janvier 2009.



# PLAN D'ACTION

## N°2

*Mettre en place un Institut du Vieillissement pour développer et valider des actions de promotion de la santé et de prévention chez les personnes âgées en bonne santé.*

Au cours de ces 20 dernières années, nous avons assisté à une amélioration considérable de la prévention et de la prise en charge des maladies cardiovasculaires, avec le traitement de l'hypertension artérielle, de l'hypercholestérolémie, et du diabète. Des progrès comparables devraient être observés durant les 20 prochaines années dans la prévention et la prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. Une des missions du Gérontopôle, et en particulier de l'Institut du Vieillissement, est de développer des actions de promotion de la santé et de prévention chez les seniors ciblées sur les pathologies cognitives.

## LES ÉTUDES DE PRÉVENTION

### a. Efficacité du Ginkgo Biloba dans la prévention de la maladie d'Alzheimer (étude GuidAge)

#### • Objectifs

GuidAge est un essai de prévention de phase III, multicentrique, randomisé, comparatif, en double aveugle, comparant l'efficacité de l'extrait de Ginkgo Biloba (EGb 761® 120 mg 2 fois/jour) au placebo. L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité de l'EGb 761® versus placebo sur l'incidence et le délai d'apparition d'une démence de type Alzheimer sur une période de 5 ans.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'efficacité de l'EGb 761® versus placebo sur le déclin cognitif (évolution des scores des échelles cognitives), le déclin fonctionnel, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et sur les troubles de l'équilibre et de la sarcopénie. La sécurité et la tolérance de l'EGb 761® seront également évaluées.

#### • Méthodologie

La population cible de cet essai est constituée par des personnes ambulatoires âgées de 70 ans et plus ayant exprimé spontanément une plainte mnésique à leur médecin généraliste. Pour être inclus dans l'essai, les sujets doivent être non déments (MMSE  $\geq$  25 et CDR  $\leq$  0,5), non anxieux (COVI  $\leq$  6) et non déprimés (GDS  $\geq$  15).

Les participants ont été principalement recrutés par un réseau de 658 médecins généralistes. Les médecins généralistes voient les sujets tous les 3 mois pour évaluer les maladies et traitements associés, l'observance et la tolérance au traitement et la délivrance du médicament. Ils vérifient annuellement la situation du patient du point de vue de la dépression. Les sujets sont également évalués tous les ans dans un des 25 centres mémoire pour un bilan cognitif afin d'évaluer l'apparition d'une démence et le degré de dépendance du patient.

#### • État d'avancement (décembre 2008, étude en cours)

Le recrutement des patients a débuté en mars 2002 et les derniers patients ont été inclus en septembre 2004. Initialement, 4 066 sujets ont été sélectionnés par le médecin généraliste parmi lesquels, 654 d'entre eux ont été exclus par le médecin généraliste et 559 par l'équipe hospitalière. Au total, 2 854 sujets ont été recrutés en 33 mois. Après 6 ans de suivi (bilan d'étape réalisé au mois de décembre 2008), 1 017 sujets sont sortis d'étude (dont 124 pour démence), 864 sujets ont fini les 5 ans de suivi et 991 sont en cours d'évaluation.

#### • Premiers résultats

L'âge moyen de la population recrutée est de 76,8  $\pm$  4,4 ans. La majorité des sujets est de sexe

féminin (66,7 %). Tous les patients présentent des comorbidités ; les 3 plus fréquentes étaient l'hypertension artérielle (55,6 %), l'hypercholestérolémie (35,6 %), et le diabète de type II (8,7 %). La durée moyenne des troubles de la mémoire avant l'inclusion dans l'étude est de  $48,4 \pm 49,2$  mois. Le score moyen au Mini Mental State Examination (MMSE) évaluant les fonctions cognitives est à l'inclusion de  $27,8 \pm 1,7$  (/30). Lors des 2 premières années de l'étude, le taux de démence de type Alzheimer (DTA) observé est moins élevé que prévu (1<sup>ère</sup> année : taux observé 1,77 %, taux attendu 2,10 % ; 2<sup>e</sup> année : taux observé 1,01 %, taux attendu 2,31 %).

#### • Perspectives

La dernière visite du dernier sujet est prévue en fin de 2009 et les résultats principaux de l'essai sont prévus en 2010 (Figure 9).

### b. Efficacité d'une intervention multidomaine dans la prévention du déclin cognitif (étude MAPT)

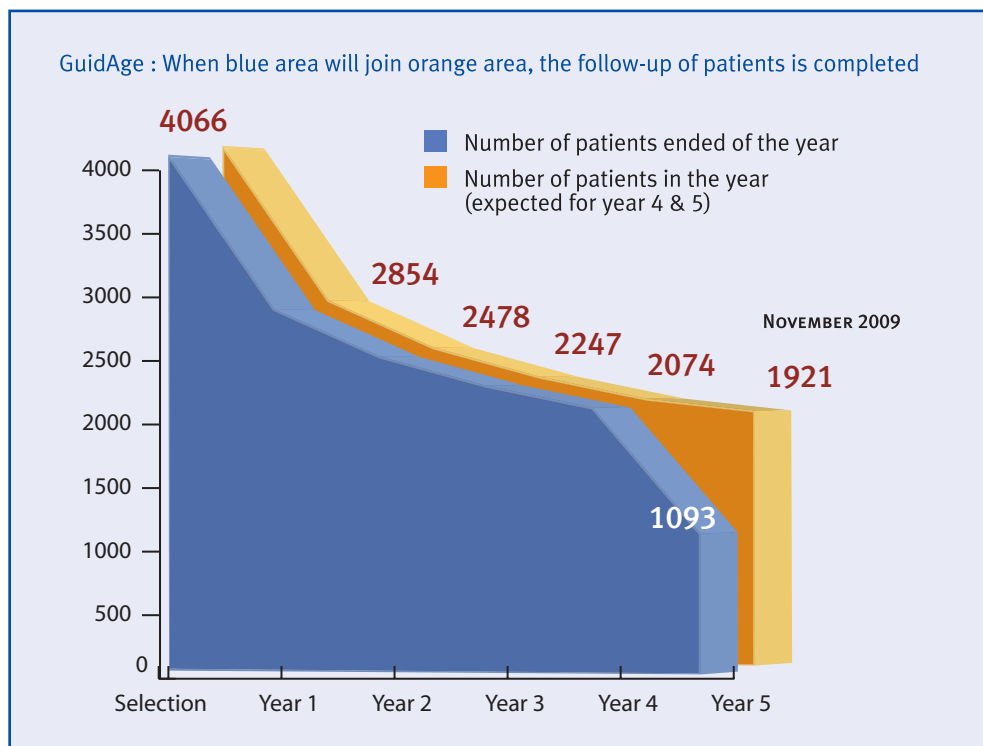
#### • Objectif

L'étude MAPT (Multidomain Alzheimer Preventive Trial) est une étude de prévention des troubles de la mémoire chez des personnes âgées fragiles de 70 ans et plus. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'une supplémentation isolée en acides gras omega-3 (Vo137), d'une intervention « multidomaine » isolée (nutrition, exercice physique, stimulation cognitive, activités sociales), ou de leur association sur l'évolution des fonctions cognitives.

#### • Méthodologie

Il s'agit d'une étude multicentrique (Toulouse, Bordeaux, Montpellier et Limoges), randomisée,

Figure 7 : Etat d'avancement du suivi dans l'étude GuidAge (décembre 2008)





en groupes parallèles et contrôlée par placebo chez 1 200 personnes âgées fragiles de 70 ans et plus, au domicile, suivies pour une durée de 3 ans. Les sujets sont randomisés dans l'un des 4 groupes suivants :

- *groupe omega-3 (Vo137 CA) (n = 300)* : 800 mg de DHA par jour (2 capsules molles par jour en une seule prise) pendant 36 mois,
- *groupe placebo (n = 300)* : 2 capsules molles de placebo par jour (d'aspect similaire au Vo137 CA pour la taille, la couleur, la forme et l'odeur) pendant 36 mois.
- *groupe placebo + intervention multidomaine (n = 300)*,
- *groupe omega-3 (Vo137 CA) + intervention multidomaine (n = 300)*.

L'intervention multidomaine comprend d'une part des sessions de formation de deux heures durant lesquelles sont dispensés un programme de stimulation cognitive, des informations pour favoriser la pratique d'activité physique et sociale et des recommandations nutritionnelles et d'autre part des consultations de prévention.

Les sujets inclus dans l'étude sont âgés de 70 ans et plus et doivent présenter au moins un des critères de fragilité suivants : une incapacité à réaliser une des activités instrumentales de la vie quotidienne évaluées par l'échelle IADL, une plainte mnésique subjective spontanée exprimée au médecin traitant, et/ou une lenteur à la marche.

La sélection des patients est assurée par les CMRRs de Toulouse, Bordeaux, Montpellier et Limoges et une visite de suivi a lieu tous les 6 mois.

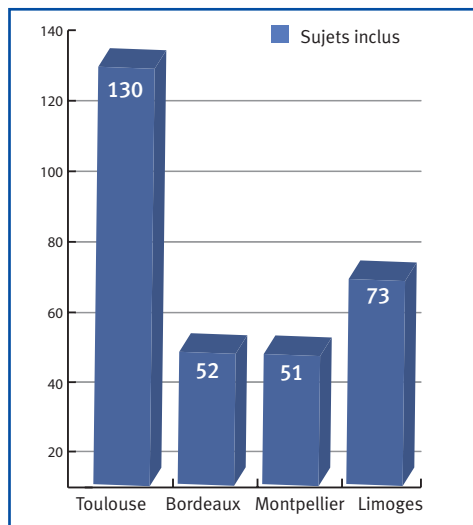
Le critère de jugement principal portera sur l'évaluation des fonctions mnésiques (test de Gröber et Buschke). D'autres variables d'efficacité évaluant d'autres fonctions cognitives (l'attention, la fluence verbale ou la vitesse de traitement de l'information) ainsi que les capacités fonctionnelles seront analysées.

#### • Etat d'avancement

L'étude MAPT a été mise en place le 30 avril à Toulouse, le 3 septembre à Bordeaux, le 8 septembre à Montpellier et le 11 septembre à Limoges. Le 30 mai 2008, le premier sujet a été inclus dans l'étude MAPT à Toulouse, la période d'inclusions qui est de deux ans, se terminera le

30 mai 2010. Au 10 mars 2009, 575 sujets ont été préselectionnés dont 306 ont été inclus dans l'étude (Figure 8). Sur les 306 sujets inclus, 154 ont été randomisés dans le groupe intervention multidomaine.

Figure 8 : Nombre de sujets inclus dans l'étude MAPT dans chaque centre (10 mars 2009)



#### • Perspectives

Plusieurs projets de recherche se mettent en place au premier trimestre 2009 :

1. Constitution d'une collection d'échantillons biologiques (ARN, ADN, sérum) afin de mieux comprendre la nature et l'évolution des troubles cognitifs, de rechercher de nouveaux marqueurs biologiques de diagnostic et de pronostic des pathologies démentielles de type maladie d'Alzheimer ou autre, et de permettre à terme de développer de nouveaux traitements plus efficaces.
2. Étude de la composition corporelle par absorptiométrie biphotonique (ou DEXA) afin d'évaluer l'impact des acides gras omega-3 sur la prévention du déclin de la masse musculaire et de la masse osseuse. Cette étude permettra d'évaluer d'une part les effets des acides gras oméga-3 sur l'évolution de la composition corporelle du sujet âgé et d'autre part de déterminer si la composition corporelle est prédictive du déclin cognitif.

3. Évaluation de l'impact d'une intervention multidisciplinaire sur le métabolisme cérébral en PET-scan FDG afin d'avoir une évaluation de l'efficacité d'une telle intervention en neuro-imagerie.

Le CHU de Toulouse est le promoteur de l'étude MAPT. L'étude est réalisée en partenariat avec des industriels (Laboratoires Pierre Fabre et Exonhit).

### c. Etude des déterminants de la participation à un essai de prévention (étude ACCEPT)

#### • Rationnel scientifique

Dans le domaine de la prévention de la maladie d'Alzheimer, de nombreux facteurs potentiellement protecteurs ont été identifiés à partir d'études épidémiologiques. Si les résultats de ces études d'observation sont relativement concordants, les résultats des études d'intervention restent décevants. Des problèmes méthodologiques peuvent expliquer ces résultats négatifs comme la mise en place des stratégies de prévention à un âge trop avancé, une durée trop brève de l'intervention, l'absence de prise en compte de l'ensemble des facteurs protecteurs au sein d'un même essai. Au-delà de ces limites, on peut faire l'hypothèse que les personnes âgées qui acceptent de participer à ces études d'intervention diffèrent de celles qui refusent et seraient de ce fait les moins susceptibles de pouvoir bénéficier de tels programmes. Ainsi, cette sélection particulière en amont de l'étude pourrait expliquer en partie l'échec de certaines interventions.

#### • Objectifs

L'objectif de cette étude est :

1. d'étudier les déterminants de la participation et de l'adhésion à un essai de prévention en population âgée par une approche quantitative par questionnaire
2. d'étudier les représentations et pratiques de prévention dans cette population par une approche qualitative par entretiens semi-directifs et par focus group.

Il s'agit d'une étude spécifique (ancillaire) qui s'intègre dans le cadre d'un important essai de prévention (étude MAPT, cf. page 57) et qui repose

sur une analyse pluridisciplinaire (gérontologie, sociologie, psychologie et épidémiologie).

#### • Méthodologie

La population faisant l'objet de l'étude ACCEPT est recrutée au moment de l'inclusion des sujets dans l'essai de prévention par un médecin. Il s'agit d'une population âgée de 70 ans et plus, vivant à domicile et présentant une fragilité, définie comme l'existence d'une plainte spontanée de la mémoire à son médecin ou une difficulté pour réaliser les activités instrumentales de la vie quotidienne, ou une lenteur à la marche.

L'approche quantitative est basée sur l'administration d'un auto-questionnaire adressé aux 1200 sujets acceptant de participer à l'étude de prévention de la MAPT et à un échantillon de 1200 sujets présentant les critères d'inclusion mais ayant refusé de participer. Nous étudierons les déterminants de l'acceptation avec la prise en compte de facteurs comme les caractéristiques sociodémographiques de la personne (âge, sexe, mode de vie, revenu, niveau d'éducation), les caractéristiques psychosociales (réseau social, événements de vie stressant et aspects protecteurs de la personnalité), l'existence d'antécédents familiaux de démence, le type de stratégie testée (médicament ou intervention), la notion de troubles mnésiques et de risque de menace lié à la maladie perçue par le sujet, le niveau de connaissance du sujet en matière de santé et de prévention et l'ancienneté de la relation avec un médecin investigateur.

L'approche qualitative conduite au moment de l'inclusion concernera 90 sujets (60 ayant accepté et 30 ayant refusé de participer). Des entretiens semi-directifs seront menés afin d'appréhender les logiques ayant conduit au refus ou à l'acceptation, les enjeux perçus vis-à-vis de la prévention au cours des phases particulières de cette partie du cycle de vie, dans le contexte de la maladie d'Alzheimer et compte tenu des informations dont disposent les acteurs. A mi-parcours, le groupe inclus sera l'objet d'un nouvel entretien y compris ceux qui auront « décroché ». C'est donc à trois sous-populations distinctes que nous nous intéresserons : les individus ayant refusé, ceux ayant accepté et ceux qui appartenant à la seconde catégorie arrêteront le programme. A travers ces 3 situations, on étudiera les facteurs facilitant ou au contraire

ceux constituant des obstacles à la mise en place d'une politique de prévention. L'identification se fera à différents niveaux du processus : l'acceptation, l'adhésion et l'observance.

#### • Etat d'avancement

L'étude ACCEPT a été mise en place dans les villes de Toulouse, Limoges, Bordeaux et Montpellier pour la partie quantitative et à Toulouse pour la partie qualitative. Au 10 mars 2009, 272 questionnaires ACCEPT et 94 questionnaires REFUS ont été reçus par le centre coordinateur et 16 entretiens ont été réalisés. Les personnes interrogées étaient âgées de 71 à 85 ans et comme attendu, les femmes étaient plus nombreuses que les hommes (12 femmes et 4 hommes).

- 7 entretiens concernaient des sujets ayant refusé de participer
- 9 entretiens concernaient des sujets ayant accepté de participer

#### • Premiers résultats

Ces résultats ne concernent que la partie qualitative en raison de l'état d'avancée du recrutement de l'étude dans sa globalité.

Pour comprendre les éléments pouvant interférer avec l'adhésion à un programme de prévention de la maladie d'Alzheimer, nous avons identifié les critères sociaux des personnes rencontrées, certains traits de leur personnalité, l'évolution éventuelle de leurs pratiques alimentaires, de leurs activités physiques, culturelles et des liens sociaux qu'elles ont pu tisser au cours de leur vie. Nous avons également récupéré du matériel sur les perceptions qu'elles ont de la maladie d'Alzheimer et des actions de prévention. L'analyse porte donc sur ces différents éléments ; compte tenu du nombre encore restreint d'entretiens réalisés, nous sommes à un premier stade d'analyse qui consiste à identifier les éléments récurrents et à formuler des hypothèses opérationnelles qu'il s'agira de valider par la suite.

Deux axes sont d'ores et déjà repérables :

#### ■ Les perceptions de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est effrayante pour toutes les personnes rencontrées. Deux types de peurs ont été identifiées : la peur de la maladie en elle-même, le niveau de crainte pouvant être dû

à l'importante couverture médiatique, combiné au caractère moderne et inconnu de la pathologie ; et la peur des effets et conséquences de la maladie, principalement l'isolement et la dépendance. Cette double peur est visible dans la définition que donnent les personnes rencontrées de la maladie d'Alzheimer. Deux adjectifs leurs sont demandés et les deux aspects apparaissent comme dans cet exemple : « dramatique et invalidante ».

D'autre part, un décalage s'opère entre la perception de la gravité de la maladie d'Alzheimer et la crainte qu'elle occasionne. Comme dans d'autres études sur la perception des risques, on observe que la grande majorité a *plutôt peur* (peur relative) d'une maladie qu'ils qualifient tous pourtant de *très grave*. Ce décalage semble corrélé à certains facteurs sociaux, les individus en haut de l'échelle sociale se considérant en général comme ne faisant pas partie d'une population à risque ; c'est ce que l'on nomme le *biais d'optimisme*.

#### ■ Les freins et motivations à participer au programme de prévention

Les motivations sont regroupées autour de ces thèmes : occasions de socialisation, altruisme, motivations d'un proche, peurs de la maladie et de ses conséquences.

Les freins sont regroupés autour de ces thèmes : forme du programme (investissement, répartition aléatoire dans les groupes, pas de prise en charge des transports), manque de temps, volonté de ne pas médicaliser la fin de vie, défaut de crédibilité porté au programme ou aux actions de prévention (par l'alimentation etc.). Il s'agit donc de freins de forme mais ils seront à articuler aux hypothèses de départ (processus de déprise lié au vieillissement et variables sociales) pour identifier les déterminants sociaux concrets de la non adhésion à ce type de programme de prévention.

Le poids des critères sociaux sur l'adhésion sera ainsi lisible au terme de l'étude qualitative et pourra être validé grâce aux analyses statistiques de l'enquête quantitative.

#### • Les perspectives

L'analyse des résultats croisera les regards des différentes disciplines. Elle permettra de mieux comprendre les logiques à l'œuvre et de caractériser les populations à risque de refus et

éventuellement lever les obstacles à la participation à des programmes de prévention. L'identification des obstacles permettra des retours en matière de conception et de gestion des dispositifs de prévention.

En cours d'étude, un faible taux de retour ayant été observé pour les questionnaires de refus, nous envisageons de mener une nouvelle étude pour étudier les éventuels freins au recrutement dans les essais auprès de médecins, avec des entretiens réalisés à l'issue d'une consultation.

#### • Les équipes partenaires :

CERTOP UMR-5044CNRS (JP Poulain, Tristan Fournier, Christèle Arandjelovic), Laboratoire OCTOGONE, EA-4156, CERPP Axe : Psychologie de la Santé (Valérie Igier, Stéphanie Chiamello, Delphine Brioude-Coniasse).

## LES ACTIONS DE PROMOTION DE LA SANTÉ

### a. Les conférences grand public sur la prévention (collaboration avec l'Université du 3<sup>e</sup> Age)

#### • Objectifs

Les personnes âgées inscrites à l'Université du 3<sup>e</sup> Âge (U3A) expriment un désir de culture, d'informations. Parmi celles-ci, les conseils concernant le maintien d'un état de santé compatible avec une qualité de vie satisfaisante font partie des besoins exprimés. Dans ce cadre, les objectifs du Gérontopôle leur ont été présentés, dont les actions de prévention.

#### • Etat d'avancement

Les actions réalisées sont les suivantes :

- Une présentation du Gérontopôle (25 mars 2008)
- Une présentation plus spécifique concernant l'Institut du Vieillessement le 6 janvier 2009. Celle-ci inclue plus précisément les actions de prévention qu'il est souhaitable d'envisager et selon quelle stratégie.
- Une présentation de l'étude MAPT a eu lieu le 6 janvier 2009 afin que les personnes âgées de l'U3A y participent si elles le souhaitent.

#### • Premiers résultats

Un module de séminaires de prévention des troubles cognitifs chez la personne âgée a été institué et se déroule de janvier à juin 2009. Quarante participants sont inscrits à ce module. Le programme en est le suivant :

- Lundi 12 janvier : Introduction (Pr. S. Andrieu)
- Lundi 9 février : Exercice cognitif (M<sup>me</sup> C. Caillaud)
- Lundi 9 mars : Exercice cognitif (M<sup>me</sup> M<sup>me</sup> C. Caillaud)
- Lundi 23 mars : Exercice physique (M<sup>me</sup> C. Dupuy)
- Jeudi 23 avril : Exercice physique (M<sup>me</sup> C. Dupuy)
- Lundi 18 mai : Nutrition (M<sup>me</sup> S. Gillette)
- Lundi 15 juin : Nutrition (M<sup>me</sup> S. Gillette)

Ces séminaires se déroulent à la Faculté de Médecine Jules Guesde, en relation avec l'Institut du Vieillessement.

#### • Perspectives

En raison du succès obtenu lors des inscriptions au module "Prévention chez la personne âgée", il est envisagé de poursuivre annuellement ces séminaires. Ils le seront sous la forme d'une organisation conjointe entre l'U3A et l'Institut du Vieillessement.

Certains participants à cette formation auront une fonction d'animation utile à la présentation du Gérontopôle lors de certains forums. Leur rôle sera de poursuivre les actions du Gérontopôle, les faire connaître et certainement les faire évoluer.

### b. Les actions concertées avec la Mairie de Toulouse

#### • Objectifs

Des actions de prévention dans le domaine de la santé chez les personnes âgées peuvent être organisées auprès de la population toulousaine. Lors du dernier recensement de 1999, parmi 390 301 personnes de la commune de Toulouse, 57 686 étaient âgées de 65 ans et plus. A l'échelle du pôle urbain toulousain, parmi les 761 107 personnes, 102 323 étaient âgées de 65 ans et plus. Les actions de prévention concernant les troubles cognitifs chez les seniors sont initiées par

le Gérontopôle ; elles prennent pour référence des études qui ont été validées. D'autres font l'objet de travaux d'évaluation, telle l'étude MAPT qui est actuellement en cours.

#### • Etat d'avancement

Plusieurs rencontres ont eu lieu depuis septembre 2008 entre les représentants du Gérontopôle et Madame Ramos, Adjointe au Maire en charge des personnes âgées. Deux types d'actions ont été engagés :

- Participation du Gérontopôle à des actions d'animation organisées par la Mairie de Toulouse : Journée des Associations (stand Gérontopôle le 4 octobre 2008), Semaine bleue (20 au 25 octobre 2008), Journée Seniors Rencontres de la Démocratie (conférence Gérontopôle le 29 octobre 2008)
- Réflexion quant à l'organisation du Point Info Seniors situé à la Mairie, Place du Capitole. Environ 40 000 seniors viennent y retirer un titre de transport gratuit et y reviennent annuellement à leur date anniversaire. La proposition est la mise en place d'une structure de conseils de prévention sous une forme active avec échanges et remise de documents. Une collaboration avec le Professeur Rivière nous fera proposer différentes modalités de pratique de l'exercice physique selon l'état de santé de la personne âgée.



#### • Perspectives

Une rencontre a eu lieu le 12 novembre 2008 entre les représentants du Gérontopôle, le Professeur Touchon (neurologue et Adjoint au Maire de Montpellier) et Monsieur le Maire de Toulouse assisté de son Adjointe, Madame Ramos. Cette discussion a abouti à la proposition de mise en place d'une Maison de la Prévention à Toulouse, par exemple sur le site de La Grave. Ce projet doit associer plusieurs partenaires concernés par la formation à la prévention.

Une autre proposition concerne la réalisation d'une enquête auprès des personnes âgées, à l'occasion de leur invitation annuelle pour renouveler leur titre de transport ; l'objectif serait d'obtenir une description de leur état actuel au plan médico-social. Une analyse de sous-groupes permettrait d'identifier les personnes les plus fragiles et ainsi de mieux focaliser les actions de prévention ; des questions concernant notamment les besoins et attentes, la qualité de vie des seniors pourraient être étudiées dans les différents quartiers toulousains.



*Le Gérontopôle au service de la filière gériatrique afin de développer la recherche clinique pour les personnes âgées dépendantes.*

## ÉVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

### a. Histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer et filière de prise en charge (étude REAL. FR, étude ALFINE, étude ICTUS)

Le réseau français (REAL. FR) et le réseau européen (EADC) sur la maladie d'Alzheimer ont permis au Gérontopôle de mettre en place et de suivre des cohortes de patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Ces cohortes ont été financées dans le cadre de programmes hospitaliers de recherche clinique et de financements de la Commission Européenne.

#### ■ Les données du réseau REAL. FR

→ Le réseau REAL. FR a obtenu deux PHRC en 1998 (« Filières de prise en charge chez le patient Alzheimer et facteurs prédicteurs d'institutionnalisation. Étude multicentrique en réseau »), puis en 2001 (« Étude multicentrique de l'impact réel des traitements anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer »), qui ont permis de recruter et de suivre de manière standardisée durant 4 ans, 686 patients présentant une maladie d'Alzheimer vivant au domicile et leurs aidants (promoteur : CHU de Toulouse).

#### • Objectifs

Les principaux objectifs de ces programmes de recherche étaient :

- d'assurer un suivi régulier du patient et de son entourage afin d'évaluer les aspects cognitifs et non cognitifs de la maladie,
- d'analyser les modes de recours et de prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse de la personne âgée atteinte d'une maladie

d'Alzheimer sur un échantillon national dans des contextes diversifiés sur le plan socioculturel,

- d'identifier les éventuels dysfonctionnements dans la prise en charge, comme les hospitalisations répétées ou les institutionnalisations réalisées en urgence.

#### • Méthodologie

**Population :** La population de l'étude est constituée de patients présentant une démence de type Alzheimer selon les critères du DSM IV et de la NINCDS-ADRDA. Il s'agit de démences légères à modérées avec un score au MMSE compris entre 10 et 26, correspondant aux stades 3, 4 et 5 de la GDS de Reisberg. Tous les patients sont ambulatoires, vivent à domicile et sont pris en charge par un aidant informel acceptant le principe d'une participation à l'étude. A l'inclusion, chaque patient a fait l'objet d'un bilan complet comprenant, en plus de l'évaluation neuropsychologique selon le référentiel de l'ANAES, un scanner cérébral et un bilan thyroïdien. Ont été exclus de l'étude les patients atteints de démence sévère avec un MMSE inférieur à 10, les patients vivant en institution, les patients présentant une pathologie associée compromettant le diagnostic à court terme ou ceux dont l'aidant n'a pu être clairement identifié.

**Données recueillies :** Les sujets ont été évalués tous les 6 mois par le biais d'une consultation multidimensionnelle standardisée réalisées dans les 16 CHU du réseau REAL. FR. Les données ont été recueillies par des équipes médicales formées à la passation des différents tests.

#### a. Données recueillies lors de la consultation initiale

##### 1. Une évaluation gérontologique avec :

- les données sociodémographiques (âge, sexe)

- les antécédents médicaux et chirurgicaux
- la date des premiers symptômes et l'ancienneté du diagnostic de la maladie
- la liste actualisée des médicaments consommés
- la liste des divers traitements psychotropes ou spécifique de la maladie consommés
- une évaluation de l'autonomie par l'ADL et l'IADL
- une évaluation globale des fonctions cognitives par le MMS et l'ADAS-Cog
- une évaluation du stade de la démence par l'échelle GDS de Reisberg et la CDR
- une évaluation des troubles comportementaux du patient par le NPI
- une évaluation du statut nutritionnel à l'aide du MNA
- une évaluation des troubles de l'équilibre (équilibre en appui unipodal)

## 2. Une évaluation sociale avec :

- le mode d'habitation
- le recours à un service d'aide à domicile tel qu'aides ménagères, soins infirmiers à domicile, infirmière libérale,
- le recours à une aide rémunérée privée telle qu'employée de maison, garde de nuit, femme de ménage, portage des repas
- les allocations perçues au titre de personnes âgées dépendantes (Prestation Spécifique Dépendance, Allocation Personnalisée d'Autonomie)
- les sources de revenus (retraite, soutien familial ou de l'entourage, allocations diverses, rentes)
- le niveau d'éducation (niveau de scolarité, diplôme le plus élevé obtenu)
- la(es) ancienne(s) profession(s).

## 3. Une évaluation de la charge ressentie par l'aidant par l'échelle de Zarit.

### b. Données recueillies lors de la consultation de suivi :

Les patients ont été revus tous les six mois durant au moins 4 ans. Au cours du suivi, les événements survenus au cours des six derniers mois ont été relevés, en particulier : les hospitalisations (fréquence, motifs, durée, modalités d'hospitalisation), les placements en institution, le recours à de nouveaux services de soutien à domicile (hôpitaux de jour, centres de jours, autres structures d'hébergement tem-

poraire de la personne dépendante) et les changements survenus dans l'entourage de la personne âgée (événements de vie, veuvage, départ de l'aidant, déménagement...)

Au cours des visites de suivi, la Severe Impairment Battery (SIB) est réalisée à la place de l'ADAS-cog lorsque le score au MMS est inférieur à 10. Les sorties d'étude (patients décédés, perdus de vue, désir de la famille ou du patient...) sont renseignées à l'aide d'une fiche précisant la date et le motif de celles-ci.

### • Résultats

Le suivi des patients est actuellement finalisé. Les données recueillies durant les deux premières années de suivi dans le cadre du réseau REAL. FR ont donné lieu à ce jour à 38 publications indexées dans le Medline.

### • Perspectives

L'analyse approfondie des données à 4 ans est actuellement en cours et permettra de préciser les modalités de soins (hospitalisations, recours aux aides, placements) et d'identifier les dysfonctionnements existants. Elle permettra également d'étudier les modalités de prise en charge médicamenteuse des patients Alzheimer. Les premières données descriptives montrent que 20 % des patients suivis 4 ans ont présenté une forme lentement progressive de la maladie. L'incidence du placement en institution est de 13,38 % par an (nombre d'événements à 4 ans = 236). L'incidence du décès est de 7,35 % par an (nombre d'événements à 4 ans = 158). On retrouve une bonne observance aux traitements spécifiques de la maladie chez les sujets suivis. Les données soulignent par ailleurs l'importance des complications qui vont influencer l'évolution de la maladie.

→ Peu de travaux ont abordé l'aspect éthique en fin de vie pour les patients souffrant de maladie d'Alzheimer. Les équipes soignantes ont donc actuellement peu de réponses scientifiques pour justifier leurs choix thérapeutiques. Le réseau REAL. FR a obtenu un PHRC en 2003 (« Étude ALFINE. Fin de vie et maladie d'Alzheimer »), dont le but est de décrire la fin de vie de 100 patients atteints de maladie d'Alzheimer suivis durant 2 ans.

## • Méthodologie

**Population :** La population d'étude est constituée de patients présentant une maladie d'Alzheimer diagnostiquée selon les critères du DSM-IV et de la NINCDS-ADRDA, dépendants pour tous les gestes de la vie quotidienne correspondant à un score de 0 sur l'échelle ADL, et suivis dans le pôle Gériatrie du Gérotopôle.

**Données recueillies :** Les patients sont suivis durant 2 ans. L'évaluation comprend 2 étapes :

- une évaluation prospective trimestrielle réalisée sur le lieu de vie des patients
- une évaluation rétrospective dans le cas d'un décès au cours du suivi.

**1. L'évaluation prospective porte sur le patient et ses proches :**

Pour le patient, une évaluation de la douleur est réalisée grâce à l'Echelle Comportementale de la douleur pour la Personne Agée (ECPA) qui est complétée avec le ou les personnels qui réalisent les soins. L'échelle de Yarkoni-Kirk est utilisée pour caractériser les escarres éventuels et leur gravité avec une cotation allant de 1 à 7, 1 représentant le stade le moins avancé et 7 le stade le plus grave. Les modes de nutrition/hydratation : per os, sous-cutanée, intra-veineuse, présence d'une sonde de gastrostomie... ainsi que les différentes thérapeutiques sont colligés : antibiotiques, antalgiques, médicaments spécifiques de la MA ou autres. Les antalgiques sont classés en fonction des paliers de l'OMS :

- palier 1 : paracétamol, aspirine...
- palier 2 : codéine, nefopam, dextropropoxyphène...
- palier 3 : sulfate morphine, oxycodone...

Enfin les recours aux services de soins sont répertoriés dans le questionnaire RUD.

Pour l'aidant, il s'agit d'une auto-évaluation qui permet de mesurer le fardeau ressenti grâce à l'échelle de Zarit (pour les patients à domicile) ainsi que le niveau d'anxiété – dépression avec l'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression scale) en se fixant le seuil de 8 points pour chacune des sous-parties (anxiété et dépression) pour déterminer l'importance de l'anxiété ou de la dépression, ce seuil étant celui utilisé dans la littérature. Une échelle analogique de la qualité de vie est également utilisée. Pour les patients vivant en institution, nous avons considéré comme aidant informel un proche qui se rend

plus d'une fois par semaine sur le lieu de vie du patient, le personnel (médical ou non) n'est pas considéré comme aidant.

**2. L'évaluation rétrospective remplie avec l'aidant a pour but de collecter des informations concernant le mois précédent le décès. Elle répertorie :**

- les dates, causes et lieux du décès,
- les différentes thérapeutiques (antibiotiques, nutritionnelles, antalgiques),
- les hospitalisations et filières de soins empruntées avec le questionnaire RUD (10),
- l'anxiété – dépression de l'aidant, selon l'échelle HAD (12),
- la qualité de vie de l'aidant avec une évaluation analogique.

## • Résultats

Le suivi des patients sera finalisé au mois d'avril 2009.

Deux communications ont été réalisées dans le cadre de l'étude :

- au congrès de la SFGG : « Evaluation de la douleur et des traitements antalgiques chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer en fin de vie : résultats issus de la cohorte ALFINE » (octobre 2007, Paris),
- au congrès de la fédération des CMRR du sud de la France : « Fin de vie et maladie d'Alzheimer : étude observationnelle ALFINE » (novembre 2007).

## • Perspectives

Les résultats à venir devraient permettre d'approfondir les connaissances actuelles sur la fin de vie de ces patients afin de mener une réflexion sur les soins à donner au stade terminal puisque actuellement nous ignorons quel sont les effets de la prise en charge proposée sur la qualité de vie des patients et de leur famille. A terme, ceci pourrait entraîner un changement des pratiques cliniques et avoir des retombées sur la qualité de prise en charge des patients et de leur famille.

## ■ Les données de l'EADC

L'EADC a été à l'initiative de plusieurs programmes de recherche, dont l'étude ICTUS (The impact of treatment with acetylcholinesterase inhibitors on europeans with Alzheimer's disease) qui a été financée dans le cadre du 5<sup>e</sup> PCRD.



## • Objectif

Les inhibiteurs des cholinestérases sont actuellement employés de façon différente dans les pays de l'Union Européenne. L'objectif principal de l'étude ICTUS est d'évaluer l'impact des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur l'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer en Europe. L'efficacité des traitements sera également étudiée en fonction des anomalies cérébrales dans un sous-groupe de patients bénéficiant d'examen de neuroimagerie.

## • Méthodologie

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique d'observation sur 2 ans.

**Population :** 1 379 patients présentant une maladie d'Alzheimer selon les critères du NINCDS-ADRDA, vivant à domicile, ont été recrutés dans un réseau de 31 centres de gériatrie, neurologie ou psychiatrie européens (la liste des centres participants est présentée en Annexe 4).

**Données recueillies :** Les patients bénéficient tous les 6 mois d'une évaluation dans le cadre du suivi habituel de leur maladie. Leurs traitements sont notés, une évaluation neuropsychologique sera réalisée au moyen des tests MMS et ADAS-Cog. L'évaluation des activités de la vie quotidienne est appréciée par l'échelle ADCS-ADL, les troubles comportementaux sont mesurés par le NPI et le fardeau ressenti par l'aidant est évalué par l'échelle de Zarit.

Le placement en institution, l'admission dans un établissement hospitalier, le recours au service d'aides et l'évaluation du coût de la maladie seront également observés tous les 6 mois.

## • Résultats

Les dernières visites de suivi à 2 ans ont été réalisées en juillet 2007. Une extension du suivi est actuellement en cours dans les centres participants français. L'étude ICTUS a donné lieu à ce jour à deux publications internationales indexées dans le Medline.

## b. Etude d'intervention évaluant une prise en charge standardisée (étude PLASA)

Devant la nécessité de développer, dans le cadre de l'évaluation de la filière gériatrique et des prises en charge, les approches interventionnelles, le réseau REAL. FR a obtenu en 2002 et 2006 deux nouveaux PHRC afin d'étudier la faisabilité et l'efficacité d'un Plan de Soins et d'Aide spécifique à la maladie d'Alzheimer sur la perte d'autonomie, le fardeau des aidants et le recours aux soins comme le recommande le rapport de l'OPEPS 2005 (« Etude PLASA : Plan de Soins et d'aide dans la maladie d'Alzheimer. Etude d'impact sur l'évolution de la maladie et les modalités de prise en charge », Promoteur : CHU de Toulouse). Le Plan de Soins est issu d'un groupe de travail mandaté par la Direction Générale de la Santé dans le cadre du programme d'action sur la maladie d'Alzheimer du gouvernement (octobre 2001, Ministère de l'Emploi et de la Solidarité).

## • Objectifs

L'objectif principal de ce programme de recherche est d'évaluer la faisabilité et l'efficacité du Plan de Soins et d'Aide spécifique à la maladie d'Alzheimer (PLASA) sur la survenue de la dépendance pour les activités élémentaires de la vie quotidienne évaluées par l'ADCS-ADL à 2 ans de suivi. Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact du Plan de Soins et d'Aide sur l'évolution vers le stade sévère de la maladie d'Alzheimer (défini par un passage à un stade de MMS < 10), et le recours aux aides professionnelles.

## • Méthodologie

Il s'agit du suivi d'une étude interventionnelle multicentrique avec une randomisation initiale par centre.

**Population étudiée :** 1 121 patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont été recrutés dans 19 CHU et 30 CHG. La liste des centres participants est présentée en Annexe 5. Ils présentaient tous à l'entrée dans l'étude une maladie d'Alzheimer (critères NINCDS-ADRDA) de stade léger à modéré (MMSE entre 12 et 26), et vivaient à domicile. L'aidant principal était clairement identifié.

**Randomisation et suivi des patients :** Après randomisation des centres (CHU ou CHG et spécificités du centre), la moitié des patients fait l'objet d'une prise en charge selon le Plan de Soins et d'Aide (évaluation standardisée semestrielle durant 2 ans). Le Plan de Soins et d'Aide comprend l'évaluation détaillée des fonctions cognitives et non cognitives du malade, un suivi standardisé et régulier, la prise en charge des complications et la mise en place des aides selon des recommandations communes. Les autres patients sont suivis selon la pratique habituelle des centres et sont revus tous les ans dans le cadre de l'étude. Dans le groupe témoin, les patients sont évalués tous les ans.

**Données recueillies :** La périodicité des visites selon les groupes est décrite dans le paragraphe ci-dessus. La mesure des activités de la vie quotidienne (ADCS-ADL) (critère de jugement principal), le recours aux services d'aide et de soins (RUD), l'évaluation subjective de la sévérité de la maladie (CGIC), ainsi que la qualité de vie du patient (QOL-AD) sont réalisées dans les deux groupes à l'inclusion, 1 an et 2 ans.

#### • Résultats attendus

Les données de suivi à 2 ans sont en cours d'analyse. Le financement obtenu dans le cadre du PHRC 2006 a permis d'étendre le suivi deux années supplémentaires. La fin du suivi à 4 ans est programmée pour le mois de juillet 2009. La prise en charge des différents aspects non-cognitifs de la maladie (en particulier les complications nutritionnelles et psycho-comportementales) devrait permettre un ralentissement de l'évolution et une diminution des stades sévères de la maladie. Ce plan, par le biais de l'évaluation clinique régulière, par la prévention des complications et la formation de l'aidant, pourrait permettre d'améliorer la qualité de vie du patient. Les premiers résultats de l'étude montrent que le programme d'intervention PLASA a été réalisable sur l'ensemble du territoire, aussi bien dans les CHU que dans les CHG. Il a permis de modifier les pratiques sur une longue période, de limiter la progression de la maladie par rapport aux données antérieures. Une fois cette prise en charge réalisée, les progrès sont à attendre d'une intervention plus performante, jusqu'au domicile du malade et sans doute plus systématique,

sans oublier les progrès thérapeutiques qui restent indispensables pour changer vraiment le cours de la maladie.

## IDENTIFICATION DES PROBLÈMES SPÉCIFIQUES LIÉS À LA PRISE EN CHARGE DES PERSONNES ÂGÉES EN EHPAD

### a. Les résultats de l'enquête REHPA

Une des premières actions du réseau REHPA a été de mener une enquête permettant d'identifier les problématiques de soins et d'orienter les axes recherche à développer en priorité au sein de ces établissements.

#### • Méthodologie

Les modalités de l'enquête et sa faisabilité ont été définies de façon collégiale entre le Gérontopôle de Toulouse, l'ORMIP et la collaboration des médecins coordonnateurs. La sélection des patients dans chaque institution s'est faite selon les modalités suivantes : dans les institutions de moins de 60 lits, tous les résidents nés en janvier, mars, juillet et octobre quelque soit l'année de naissance devaient être renseignés. Pour les institutions de plus de 60 lits, seuls les résidents nés en mars, juillet et octobre devaient être inclus. Cette enquête a débuté en octobre 2007 avec l'élaboration des questionnaires et l'information des médecins coordonnateurs, les démarches réglementaires (déclaration auprès de la CNIL) ainsi que la création de la page internet. Les patients ont été inclus entre janvier et mars 2008 et les résultats préliminaires rapportés aux médecins coordonnateurs lors du congrès de Luchon en juin 2008. Chaque médecin coordonnateur devait renseigner deux fiches : une sur les caractéristiques administratives de son établissement et l'autre sur les données médicales de chaque patient sélectionné.

L'enquête ayant pour objectif de faire un état des lieux de la situation médicale des patients institutionnalisés, la fiche patient balayait tous les thèmes gériatriques fréquemment rencontrés. Ainsi des informations étaient demandées sur la filière de chaque patient, le temps d'insti-

tutionnalisation, ses antécédents médicaux (démence, maladie psychiatrique, troubles du comportement, ostéoporose...), ses traitements (en particulier le recours aux neuroleptiques et le traitement de la douleur), sa dépendance, son statut nutritionnel (et la mise en place de régimes particuliers ou d'une sonde nasogastrique), sa vaccination antigrippale et antipneumococcique, ses dernières hospitalisations. Quelques questions ouvertes permettaient également aux médecins coordonnateurs de rapporter les difficultés médicales qui selon eux étaient les plus problématiques en institution.

## • Résultats

### Les établissements

Au total 240 établissements pour personnes âgées ont participé à l'enquête REHPA dont 215 EHPAD, 21 USLD et 4 foyers logements ou autres institutions (cantou).

La grande majorité de ces établissements (178) se situait sur la région Midi-Pyrénées (10 EHPA en Ariège, 17 en Aveyron, 53 en Haute-Garonne, 16 dans le Gers, 12 dans le Lot, 15 en Hautes-Pyrénées, 48 dans le Tarn et 7 dans le Tarn et Garonne). Dans le département du Tarn, 3 établissements sur 4 ont participé à l'enquête et constituent un échantillon représentatif de la situation des personnes âgées hébergées dans les établissements de ce département.

Le nombre moyen de lits par EHPA était de 82,4 ±39 ; le GMP moyen était de 679,7 ±126 ce qui témoigne d'une forte dépendance.

Le GMP moyen en USLD était de 877 ±27 et de 665 ±103 en EHPAD ; ceci témoigne d'un niveau moyen de dépendance plus élevé en USLD mais aussi d'une homogénéité de patients très dépendants en USLD alors qu'en EHPAD la population est plus hétérogène. Le statut d'administration est hétérogène pour les EHPAD dont 32 % étaient publiques, 26 % d'administration mixte et 42 % privées. Par contre 95 % des 21 USLD impliquées étaient publiques.

Concernant l'architecture, 48 % des établissements réalisent de l'hébergement temporaire, 28 % bénéficient d'une unité spécifiquement Alzheimer, 27 % ont un accueil de jour et 39 % déclarent un secteur sécurisé. Un hébergement temporaire spécifiquement Alzheimer est rapporté par 23 % des établissements. Plus de la moitié bénéficie d'espaces de déambulation.

### Les résidents

#### • Le profil des résidents

Au total, 4 920 résidents ont été concernés par l'enquête. Leur moyenne d'âge est de 85,7 ans. Ces résidents vivent dans l'institution depuis 4,1 ans ±4,4 ans mais leur médiane d'ancienneté dans l'établissement est de 2,75 ans (c'est-à-dire que la moitié des patients sont institutionnalisés depuis moins de 2 ans et 9 mois et 20 % ne le sont que depuis moins d'un an).

#### • L'autonomie

Le profil d'autonomie le plus classique des résidents est celui d'un sujet nécessitant une aide complète pour l'hygiène corporelle et pour l'habillement, incontinent, devant être aidé pour les transferts mais capable de manger seul et de marcher seul. Ils sont donc très dépendants. Ils arrivent à faire seuls, en moyenne, moins de la moitié des activités de base de la vie quotidienne (score ADL [Activity Daily Living] en moyenne de 2,8 ±2,1 (score max. = 6).

#### • Les filières

##### Les filières d'entrée en institution

La plupart de ces résidents (46 %) viennent directement du domicile, les autres viennent de l'hôpital (30,4 %), d'une autre EHPA (10,7 %) ou d'une clinique (9,6 %). Les sujets les plus dépendants proviennent le plus souvent de l'hôpital tandis que les plus autonomes sont le plus souvent originaires du domicile. Les USLD privilégient la filière d'entrée de sujets provenant de l'hôpital.

##### Les filières d'hospitalisation

Au cours des 3 mois d'enquête, 593 résidents ont été hospitalisés soit 13,5 %. Parmi ces 593 résidents, 111 (18,7 %) résidents ont eu des hospitalisations répétées. Les hospitalisations ont lieu très majoritairement aux urgences (plus de 50 % des hospitalisations) puis dans les services de gériatrie (15 %), les services de chirurgie (7 %) et les services d'autres spécialités.

#### • Les problématiques de santé

##### La démence

De nombreuses co-morbidités sont rapportées chez les résidents de l'enquête. La démence est une pathologie très fréquemment rapportée. Les médecins coordonnateurs ont rapporté que 43,5 % des résidents avaient un diagnostic de démence. Le diagnostic de démence était le plus

souvent posé par le gériatre (~ 40 %), le neurologue (~ 25 %), le médecin traitant (~ 10 %), le psychiatre (~ 9 %). Environ 50 % de ces patients considérés déments ont un traitement spécifique (anticholinestérasique et/ou mémantine).

### Chute et ostéoporose

Une chute est survenue chez 4,1 % des résidents au cours de la semaine précédant l'enquête. Les médecins coordonnateurs considèrent que 14,8 % des résidents sont ostéoporotiques. Chez ces patients ayant un diagnostic d'ostéoporose, 25,9 % n'ont aucun traitement. Parmi les patients traités, 38,6 % prennent du calcium et de la vitamine D, 10,9 % prennent des biphosphonates ou du ranélate de strontium et enfin 24,5 % ont une thérapie complète.

Parmi les 4 518 résidents de l'enquête pour qui l'information est renseignée, seuls 5,8 % prennent du calcium et de la vitamine D.

### Les sondes

Environ 2 % des résidents sont porteurs d'une sonde urinaire, 0,9 % d'une sonde de gastrostomie et 0,2 % d'une sonde nasogastrique.

### La douleur

La plainte douloureuse est très fréquente (37,9 %) et 39,4 % de l'ensemble des résidents bénéficient d'un traitement antalgique. Près de 5 % souffrent d'un cancer évolutif et les médecins coordonnateurs considèrent que 2,8 % de l'ensemble des résidents relèvent d'une prise en charge palliative.

### Les troubles psycho-comportementaux

Concernant les troubles psycho-comportementaux, 19,6 % des résidents sont considérés agressifs, le plus souvent envers les soignants (80,3 %) mais également envers les autres résidents (37 %) (Figure 19). 10,8 % des résidents crient, 6,5 % ont des vellétés de fugues et 10,9 % sont considérés comme des sujets déambulants. 17 % des résidents sont contenus régulièrement et 27,4 % des résidents sont traités au long cours par neuroleptiques. La prévalence des maladies psychiatriques est également très élevée en institution puisque 28,2 % sont considérés porteurs d'une maladie psychiatrique chronique. 40 % des résidents sont considérés déprimés, et autant sont traités par antidépresseur.

### La nutrition

Concernant les données nutritionnelles, le poids moyen des résidents est de 61,9 kg  $\pm$  14,8 kg pour une taille moyenne de 1,60  $\pm$  0,89 mètre. Le poids est renseigné chez 4 514 participants (9 fois sur 10) tandis que la taille n'est renseignée qu'une fois sur deux. L'Indice de Masse Corporelle (IMC) moyen est de 24,1 kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  5,1. Le repas est refusé par 8,3 % des résidents, 19,8 % perdent du poids au moment de l'enquête. Un régime alimentaire particulier est prescrit chez 23 % des résidents. Chez les 1 088 résidents bénéficiant d'un régime alimentaire, la plupart (41,2 %) bénéficient d'un régime hypercalorique hyperprotidique, 38 % bénéficient d'un régime diabétique, 15 % bénéficient d'un régime sans sel, 4,5 % bénéficient d'un régime hypocalorique et 1,4 % bénéficient d'un régime hypocholestérolémiant.

Une question ouverte permettait aux médecins coordonnateurs de lister les problématiques médicales principales auxquelles ils sont confrontés. L'analyse de ce questionnaire révèle que la démence et les troubles psycho-comportementaux sont les problèmes les plus présents en institution. Au total cette enquête réalisée grâce à une collaboration active entre le Gérontopôle et 240 médecins coordonnateurs d'institutions pour personnes âgées, témoigne d'une réelle volonté de participer à la recherche clinique pour les institutions.

Cette enquête apporte des données uniques à ce jour concernant les patients en institution en France. Ce réseau permet d'envisager la réalisation de projets de recherche ambitieux à l'échelle nationale ou régionale sur des problématiques spécifiques aux résidents en institution. Cette enquête permet d'ores et déjà de faire connaître certains besoins et nous éclairer sur les pratiques de soins. Elle fait également apparaître que la problématique principale à laquelle sont confrontés les médecins coordonnateurs mais également toutes les équipes soignantes est la démence et plus spécifiquement les troubles psycho-comportementaux. Les pistes de recherches à venir et auxquelles seront invités à participer les médecins du réseau REHPA concerneront donc les troubles psycho-comportementaux et la démence mais aussi d'autres thématiques telles que les problèmes de chute, de dénutrition, les soins palliatifs, les problèmes de l'infectiologie et de la iatrogénie.

## b. Réflexion autour de la mise en place de Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP) pour le diagnostic de la démence en EHPAD

L'accès au diagnostic de la maladie d'Alzheimer et des autres démences demeure un problème en France surtout après l'âge de 80 ans (Expertise collective de l'INSERM 2007 sur la maladie d'Alzheimer). Les données épidémiologiques actuellement disponibles en France rapportent qu'en population générale, seule la moitié des patients atteints de la maladie d'Alzheimer est diagnostiquée (Gallez C. Rapport sur la maladie d'Alzheimer et apparentées. OPEPS, 2005). L'absence de diagnostic de démence à un stade précoce réduit les chances d'une prise en charge optimale du patient. Une conséquence du non diagnostic de la démence est le recours inadapté aux services de soins et notamment un recours accru aux hospitalisations en urgence. Si l'intérêt d'un dépistage en population générale n'est pas envisageable en l'absence de traitement curatif de la démence, la question d'un repérage des déments se pose en institution devant l'importance de la fréquence de la démence (de 50 à 70 % selon les cas) et devant la fréquence du sous-diagnostic même à un stade avancé de la maladie alors que le bénéfice attendu d'une prise en charge adaptée est reconnu (Expertise collective de l'INSERM 2007 sur la maladie d'Alzheimer). Aucune étude à notre connaissance n'a été menée sur l'intérêt d'un repérage de la démence en EHPAD. Le GÉrontopôle a proposé dans le cadre du PHRC 2009 un projet : « Intérêt d'un repérage de la DEMence en EHPAD (Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes) : Apport d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dans la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées – Etude IDEM » (Principal investigateur : Professeur Yves Rolland, Promoteur : CHU de Toulouse). L'objectif principal de l'étude IDEM est d'évaluer l'intérêt d'un repérage des cas de démences effectué dans le cadre de RCP (Réunions de Concertation Pluridisciplinaires) en EHPAD. L'intérêt de cette démarche sera évalué sur le taux d'hospitalisation aux urgences à un an. Notre hypothèse est qu'un repérage des cas de démence en EHPAD réduit le taux d'hospitalisation aux urgences des résidents. Les objectifs secondaires sont de déterminer l'impact du repérage et de la prise en charge de la démence sur :

- (1) la quantité et la qualité des prescriptions médicamenteuses et notamment des neuroleptiques,
- (2) le caractère approprié ou inapproprié des hospitalisations (urgences comprises),
- (3) la prévalence des troubles psycho-comportementaux, la dépendance,
- (4) la qualité de vie des résidents,
- (5) la pénibilité de la tâche des soignants ; et
- (6) la planification de mesures thérapeutiques spécifiques par les soignants (directives anticipées...) et le coût global des soins. Ce projet s'appuiera sur le réseau REHPA. Le calcul de l'échantillonnage a été réalisé afin d'observer une réduction de 30 % des hospitalisations en urgences, entre les deux groupes avec une puissance de 80 % et un risque alpha de 5 % et en tenant compte de la randomisation par cluster (coefficient de corrélation intra-classe de 0,02 et d'un taux d'attrition de 20 %), un minimum de 980 résidents doit être inclus par groupe. Au total, nous comptons inclure 1 000 résidents par groupe soit un total de 2 000 résidents. Compte tenu de la taille moyenne des institutions de REHPA (82,4 lits) et du nombre moyen de résidents à exclure selon les données de notre enquête (40 résidents en moyenne ayant déjà un diagnostic de démence, 10 résidents en moyenne ayant les autres critères d'exclusion), 70 EHPAD devraient participer et inclure en moyenne 30 résidents chacun. La démonstration de l'intérêt d'une RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) dans le repérage de la démence en EHPAD pourrait conduire à une généralisation de ce type de procédure au niveau national, rendu possible grâce au maillage du territoire déjà mis en place avec 25 CMRR et centres mémoires de proximité au niveau national.

# ÉVALUATION DE LA FILIÈRE GÉRIATRIQUE

## a. Evaluation de la performance des équipes mobiles gériatriques dans la prise en charge des personnes âgées fragilisées (contrat HAS/CNSA)

### • Objectifs et état d'avancement

Les objectifs du contrat étaient de deux ordres. Il s'agissait tout d'abord d'identifier les différentes dimensions de la performance dans le contexte particulier des Equipes Mobiles Gériatriques (EMG<sup>1</sup>). Le second objectif résidait dans la construction d'un tableau de bord de gestion<sup>2</sup> permettant de regrouper les indicateurs essentiels d'une unité fonctionnelle mobile dans un contexte hospitalier.

### • Méthodologie

Nous avons utilisé l'analyse multicritère de Kaplan et Norton (Balanced Scorecard : BSC) proposant un tableau de bord prospectif à visée stratégique. L'outil BSC traduit la stratégie d'une organisation en objectifs et mesures ; il repose sur l'interdépendance de quatre axes d'indicateurs clefs (Financier/Clients/Processus internes/Apprentissage organisationnel) Les Balanced Scorecard commencent aujourd'hui à se développer dans les établissements de santé du fait notamment de leur recommandation par la HAS comme outil de pilotage au niveau de l'équipe de direction d'un hôpital ou d'un pôle. Pour autant, la spécificité des équipes mobiles nécessite une adaptation forte de l'outil par le repérage d'indicateurs pertinents pour cette forme transversale de travail.

Pour répondre à cette problématique générale d'un dispositif ad hoc de tableaux de bord, nous avons procédé en deux temps :

1. Construction et identification d'indicateurs de gestion sur deux sites pilotes de la région

Midi-Pyrénées (une EMG de CHU et une EMG d'hôpital général). Un corpus d'entretiens a été conduit (62 : 20 professionnels des EMG ; 28 professionnels de 9 services appelants ; 11 partenaires externes des EMG/ARH/DRASS)<sup>3</sup>.

Le but de la première étape est atteint : les objectifs des axes du BSC ont été définis et une première série d'indicateurs est proposée.

2. La seconde étape du dispositif de recherche consiste à valider les indicateurs sur l'ensemble des 14 EMG de la région. Cette deuxième étape de test de l'outil BSC et de généralisation des résultats est programmée pour 2009.

### • Résultats et perspectives de valorisation scientifique

Les premiers résultats ont permis d'établir une « carte stratégique » qui est le préalable en matière de construction de BSC. Elle éclaire l'enchaînement des hypothèses de relations de cause à effet entre les mesures de résultat et les déterminants de la performance. Chaque axe a été ensuite décliné en objectifs et en série d'indicateurs provisoires (nous ne présentons ici, faute de place, que les objectifs servant à préciser les indicateurs).

- **axe financier – objectif** : être performant dans l'utilisation des ressources comparativement à l'évolution des activités (cycle de vie de l'EMG). Une enquête réalisée en cours d'étude à fait apparaître trois modes majeurs de répartition des activités en fonction de la situation géographique et du choix stratégique (activité interne/externe) fait par l'équipe. Une série d'indicateurs reprend des mesures sur les ressources temps consommées par activité de l'EMG.

- **axe clients (services appelants)/partenaires (extra-hospitaliers) – objectif** : améliorer la satisfaction des clients. Les sources de satisfaction des clients/partenaires sont très hétérogènes. Les mesures retenues sont les suivantes : mesure

<sup>1</sup> Rappel : une EMG intervient sur demande des services hospitaliers pour différentes missions d'expertise gériatrique, de conseil et de formation (Circulaire DHOS/02/DGS/SD5D/n°2002/157 relative à l'amélioration de la filière de soins gériatriques. 18 mars 2002).

<sup>2</sup> Définie comme un regroupement cohérent d'indicateurs pertinents de gestion, c'est-à-dire orientés sur les ressources, les activités, la valeur ajoutée.

<sup>3</sup> À cela s'ajoute 15 jours d'observation non participante sur les 2 sites et l'encadrement d'une thèse de médecine et d'un mémoire de DIU : Thèse de médecine sur les médecins urgentistes de Toulouse - Gaëlle Bounes, (à soutenir). Mémoire de DIU « prise en charge des patients atteints de maladie d'Alzheimer et apparentés ». Evaluation de l'EMG de Lavaur dans la prise en charge des patients déments, 28 novembre 2008, Audrey Bensaïd.

d'impact sur les pratiques du service appelant (EPP etc.) ; évaluation de leur satisfaction ; mesure du lien ville-hôpital (nature/fréquence).

**- axe processus internes – objectifs :** améliorer la qualité de service et respecter les engagements pris en matière de conventionnement. Trois séries d'indicateurs sont retenus : des mesures sur les deux activités de fond (l'évaluation gériatrique standardisée ; la sensibilisation/formation), associée à une mesure sur les modes de communication portant sur les missions de l'EMG. Ce dernier point est essentiel pour pérenniser une activité transversale difficilement visible en contexte hospitalier.

**- axe apprentissage organisationnel – objectifs :** optimiser le capital intellectuel généré par l'EMG grâce à ses caractéristiques spécifiques (composition pluriprofessionnelle, activité d'expertise, la nature transversale des interventions). Trois séries d'indicateurs sont définis : développer les compétences « collectives » (reposant sur des compétences transversales précisées par l'étude). Pour le domaine des connaissances : optimiser la valeur ajoutée (connaissances professionnelles ; organisationnelles et autour du patient) et la diffusion de la culture gériatrique. L'utilité des outils du système d'information se mesure par sa capacité à tracer l'activité réalisée mais également à respecter un délai de diffusion.

La valorisation scientifique du travail est envisagée pour 2009-2010. Néanmoins, en janvier 2009 paraîtra dans « Gestion hospitalière » un article sur les EMG (S. Kopel ; A Grand ; T. Voisin). Enfin, une bourse de recherche Fondation de France a été obtenue en complément de ce travail pour développer une étude médico-économique sur les EMG en 2009 (Jacques Bouguennec – interne de santé publique).

## b. Evaluation de la performance de l'équipe mobile de suivi des démences sévères

### • Rationnel et objectif

Au sein de l'Unité de soins aigus Alzheimer du CHU de Toulouse, accueillant environ 500 patients par an, près de 15 % des patients sont réhospitalisés dans le mois qui suit leur sortie, fréquemment pour le même motif. Cependant ces hospitalisations itératives, peuvent avoir un impact négatif sur la qualité de vie du patient et de son aidant, être source d'iatrogénie et de déclin fonctionnel. L'idée d'améliorer la prise en charge des patients à la sortie d'hospitalisation de l'Unité de soins aigus Alzheimer a conduit à la création d'une « Equipe de suivi des démences sévères » par le Gérontopôle au 1<sup>er</sup> janvier 2008. L'évaluation de la performance de l'équipe de suivi des démences sévères s'est appuyée sur l'analyse du taux de réhospitalisation précoce (défini comme survenant dans les 31 jours suivant sa sortie) des patients de l'Unité de soins aigus Alzheimer en 2008, comparé à ce même taux en 2006 et 2007 (en cours). Les analyses des taux de réhospitalisation à 3 mois et à 6 mois seront également réalisées dans un second temps, ainsi que le taux global sur l'année, comparé là-encore à 2007 et 2008. Ensuite, les caractéristiques des patients suivis rehospitalisés seront comparées à celles des patients suivis non réhospitalisés. En dernier lieu les motifs de réhospitalisation seront considérés.

### • Premiers résultats

En 2008, l'équipe a pris en charge 229 patients parmi les 599 patients hospitalisés au sein de l'Unité de soins aigus Alzheimer soit 38,2 %. L'équipe a tenu à jour un tableau de bord détaillé de l'activité clinique semaine par semaine (nombre de consultations, de déplacements, d'intervention téléphonique, de sortie du suivi etc...).

<sup>4</sup> Par capital intellectuel, la littérature entend : le capital humain (connaissances et compétences) ; le capital structurel interne (l'outil système d'information).

<sup>5</sup> Quatre documents clefs sont repérés : la fiche de demande d'intervention ; le dossier patient EMG ; le compte rendu/projet de soin ; le courrier de synthèse.

<sup>6</sup> Place des Equipes Mobiles Gériatriques dans la prise en charge et l'accompagnement des personnes âgées en Midi-Pyrénées : une étude descriptive prospective multicentrique.

L'équipe a par ailleurs réalisé près de 20 interventions de formation des professionnels en EHPAD et à domicile. Le taux de réhospitalisation des patients de l'Unité de soins aigus Alzheimer dans les courts séjours gériatriques et aux urgences, a été de 10,6 % en 2008. Ce taux s'élevait à 11,6 % en 2006. Toutefois, dans l'analyse qualitative, il semble que les hospitalisations aux urgences soient moins fréquentes ou plus fréquemment suivies d'une entrée dans la filière gériatrique. Il s'avère d'autre part assez difficile d'analyser les motifs d'hospitalisation sur la seule base des données PMSI, mais une réflexion est en cours pour trouver les moyens de distinguer les hospitalisations qui semblent en lien avec la démence de celles qui ne le semblent pas.

L'analyse des caractéristiques des patients suivis suggère par ailleurs qu'il existe 2 types de population suivie, les sujets vivant à domicile et les sujets institutionnalisés ayant des caractéristiques et des besoins bien différents et nécessitant très probablement un suivi différent. Au vu de ces résultats, différentes hypothèses ont été avancées pour améliorer l'activité de l'équipe : affiner les critères d'inclusion dans le suivi, renforcer le lien avec l'Unité de soins aigus Alzheimer, travailler et enrichir les outils du suivi, améliorer la mesure de l'impact de l'activité en menant une réflexion sur le critère de jugement (taux de réhospitalisation à 1 mois ? 3 mois ? 6 mois ? taux global sur l'année ?)

### c- Création d'un comité d'écoute et de conseils des structures gériatriques

#### • Objectif

Les porteurs de projets de création ou de modification de structures gériatriques sollicitent des conseils de la part de certains membres du Gérotopôle. La création de ce comité formalise un espace de temps et un lieu pour une écoute attentive, ainsi que pour prodiguer des conseils de façon concertée. Il ne possède pas de rôle décisionnaire.

#### • Etat d'avancement

Le comité a été créé en novembre 2008. Le comité est composé des membres suivants : Pr. H. Boccalon (Président), Pr. B. Vellas (Gérotopôle), Dr B. Fontan (Gérotopôle), Dr C. Laffont (Gérotopôle), Dr T. Voisin (Gérotopôle), Madame I. Dandin (Directrice déléguée, Partenariats et filières de soins, CHU), M. Delmas (Directeur Pôle Gériatrie), Mme Pignol (Consultante Cadre Supérieure Pôle Gériatrie), Mme Piau (DDASS), M. Bellande (ARH). Monsieur le Directeur de l'ARH Midi-Pyrénées a été informé de la création de ce comité et porte un intérêt en ce qui concerne l'aide destinée aux porteurs de projets. Il a délégué un membre de l'ARH sur cette mission.

#### • Résultats

Il est prévu d'organiser une réunion mensuelle de ce comité. Une réunion du CROS ayant lieu en décembre 2008, plusieurs projets ont dû être invités au Comité avant leur passage au CROS.

- Réunion du 20 novembre 2008 : 2 projets (groupes privés)
- Réunion du 21 novembre 2008 : 3 projets (groupes privés)
- Réunion du 5 décembre 2008 : 2 projets (une structure hospitalière publique, un groupe privé).

Les échanges se déroulent selon une discussion faisant suite à la présentation du projet. Les thématiques systématiquement abordées sont les suivantes :

- Localisation de la structure
- Porteurs du projet
- Projet médical : structure envisagée (orientation, activité en termes de journées, lits), durée moyenne de séjour
- Effectifs : médicaux, non médicaux, adéquation avec l'activité
- Permanence des soins : astreintes éventuelles
- Flux des patients : leur provenance (dont admission directe éventuelle), leur transfert (notamment vers quelles structures d'aval pour les patients en difficulté sociale ou poly-pathologiques), conditions de réalisation des examens complémentaires (convention avec une structure)
- Liens potentiels avec le Gérotopôle : convention concernant le transfert de patients, l'acti-



vité éventuellement partagée de médecins, la formation des soignants, la recherche clinique. Selon les porteurs de projets, cette collaboration peut être régionale, nationale ou internationale pour l'activité de recherche clinique.

### • Perspectives

Dans le cadre d'une meilleure organisation de la filière gériatrique, il convient de réfléchir à l'établissement d'une convention entre le CHU (Gérontopôle) et chacune des structures gériatriques, dans le but de faciliter le flux des patients pouvant se déplacer entre ces structures : préciser les conditions d'admission et de transfert. Une programmation des besoins en effectifs médicaux (notamment médecins gériatres) est souhaitable ; elle est possible grâce à une collaboration entre le Gérontopôle et les structures gériatriques actuelles et à venir. L'association des structures gériatriques à la recherche clinique proposée par le Gérontopôle est à intensifier. L'étude REHPA autorise ce type de prévision.

## DOCUMENTS RÉDIGÉS À LA DEMANDE DE LA DIRECTION GÉNÉRALE DE L'ACTION SOCIALE

### a. Réflexion autour des caractéristiques et des missions des unités spécifiques Alzheimer en EHPAD

Le Gérontopôle a mené une réflexion sur les critères de définitions et les missions des Unités Spécifiques Alzheimer en EHPAD. La première étape de ce travail a consisté en la réalisation d'une revue de la littérature scientifique sur le sujet. Dans un second temps, plusieurs rencontres avec les professionnels de l'EHPAD et les représentants des tutelles ont eu lieu entre mai et septembre 2008 et ont permis d'élaborer un document de synthèse remis à la DGAS en septembre. Ce texte souligne que l'hébergement et la prise en charge de patients souffrant de maladie d'Alzheimer compliquée de symptômes psycho-comportementaux sont un problème majeur en EHPAD. Certains établissements ont créé des

« Unités Spécifiques Alzheimer » pour tenter de répondre aux besoins spécifiques des patients déments, sur le modèle des SCU (Special Care Unit) développées dans les maisons de retraite, dans les années 1980, aux USA. Malgré l'absence initiale d'évaluation de leur impact sur la prise en charge du patient, ces unités se sont largement développées aux USA et en Europe. En France, actuellement, ces structures sont nombreuses et très hétérogènes dans leurs caractéristiques et leur fonctionnement. Il existe donc une réelle nécessité de réflexion sur ces critères. A l'issue de la revue de la littérature et des discussions menées, notre groupe de travail a retenu 5 critères nécessaires à la définition d'une unité spécifique Alzheimer en EHPAD. En premier lieu, ces unités doivent s'adresser à une **population ciblée** de patients souffrant de la maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés compliquée de troubles psycho-comportementaux compromettant leur qualité de vie et leur sécurité. En second lieu, le **personnel** de l'unité doit être en nombre suffisant, qualifié, volontaire, formé et soutenu. Ensuite, toute unité spécifique Alzheimer doit bien sûr disposer d'un **projet de soin** spécifique et d'un **projet de vie personnalisé**.

En dernier lieu, la participation de la **famille** et l'**environnement architectural**, adapté, sont également essentielles. Le document réalisé se présente sous la forme de propositions dans le but d'aider à l'élaboration des objectifs et des missions des « unités spécifiques Alzheimer en EHPAD », pour répondre à la mesure 16 du plan Alzheimer.

### b. Les structures de répit

Le Gérontopôle a réalisé une revue de la littérature concernant les structures de « répit » pour répondre à la mesure n° 16 du plan Alzheimer.

Ces structures, et en particulier l'accueil en centre de jour et l'hébergement temporaire en maison de retraite, se sont largement développées en Europe et aux USA. Elles l'ont été à partir de l'hypothèse selon laquelle le « soulagement temporaire » du rôle d'aidant pourrait diminuer son épuisement et donc prolonger le maintien à domicile, c'est-à-dire retarder l'entrée en institution. Toutefois l'efficacité de ces structures n'a pas toujours fait l'objet d'une évaluation. Ainsi, en l'absence de définition claire de leurs objectifs et de leurs missions, les modalités de fonc-

tionnement et les prestations offertes par les structures de répit sont extrêmement disparates. Actuellement, et notamment en France, les objectifs ouvertement affichés des structures de répit, en particulier les accueils de jour, sont « thérapeutiques » pour le malade et de « soutien et soulagement » pour l'aidant.

La revue de la littérature que nous avons menée met en évidence que les structures de répit n'ont pas véritablement fait la preuve de leur efficacité sur l'aidant, en terme de santé mentale (bien être psychologique et émotionnel), d'allègement du fardeau et de qualité de vie ni sur le patient en terme d'autonomie fonctionnelle, de troubles du comportement et délai d'entrée en institution. Les quelques études qui ont montré des résultats positifs associaient plusieurs types de répit entre eux ou les associaient à d'autres types d'interventions plus globales, multidimensionnelles (éducation thérapeutique, conseil, soutien, information). Ceci rendait difficile l'évaluation de l'impact du répit considéré isolément. Cette revue met également en exergue le manque de travaux méthodologiques de bonne qualité sur le sujet. A l'issue de ce travail il semblerait intéressant de faire évoluer le cadre conceptuel de « répit » pour mieux répondre aux attentes et aux besoins du couple aidant/patient à chaque étape de la maladie. Ce travail a été remis à la DGAS le 20 décembre 2008.



# PRODUCTION SCIENTIFIQUE ANNÉES 2007-2008

*Les différentes actions du Gérotopôle ont conduit à la publication de 61 articles dans des revues internationales indexées dans le Medline entre 2007 et 2008 (contre 35 entre 2005 et 2006).*

## ANNÉE 2008

### PUBLICATIONS INTERNATIONALES INDEXÉES

**1.** Soto ME, Andrieu S, Arbus C, Ceccaldi M, Couratier P, Dantoine T, Dartigues JF, Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, Ousset PJ, Poncet M, Portet F, Touchon J, Vellas B. Rapid cognitive decline in Alzheimer's disease. Consensus paper. *J Nutr Health Aging*. 2008 Dec; 12 (10) : 703-13.

**2.** Winblad B, Frisoni GB, Frolich L, Johannsen P, Johansson G, Kehoe P, Lovestone S, Olde-Rikkert M, Reynish E, Visser PJ, Vellas B. Editorial: EADC (European Alzheimer Disease Consortium) Recommendations for Future Alzheimer Disease Research in Europe... *J Nutr Health Aging*. 2008 Dec; 12 (10) : 683-4.

**3.** Vellas B, Coley N, Andrieu S. Disease modifying trials in Alzheimer's disease : perspectives for the future. *J Alzheimers Dis*. 2008 Oct; 15 (2) : 289-301. Review.

**4.** Galluzzi S, Talassi E, Belussi M, Scheltens P, van de Pol L, Nobili F, Rodriguez G, Froelich L,

Damian M, Martinez-Lage P, Gomez-Isla T, Reynish E, Ousset PJ, Vellas B, Frisoni GB. Multi-center comparison of medial temporal atrophy in patients with Alzheimer's disease — data from the ICTUS study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008; 26 (4) : 314-22. Epub 2008 Oct 8.

**5.** Arbus C, Soto ME, Andrieu S, Nourhashemi F, Camus V, Schmitt L, Vellas B; REAL. FR group. The prevalence of clinically significant depressive symptoms in Alzheimer's disease : relationship with other psychological and behavioural symptoms... *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 Nov; 23 (11) : 1209-11

**6.** Gillette-Guyonnet S, Vellas B. Caloric restriction and brain function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008 Nov; 11 (6) : 686-92.

**7.** Gillette Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Andrieu S, Aquino JP, Arbus C, Becq JP, Berr C, Bismuth S, Chamontin B, Dantoine T, Dartigues JF, Dubois B, Fraysse B, Hergueta T, Hanaire H, Jeandel C, Lagleyre S, Lala F, Nourhashemi F, Ousset PJ, Portet F, Ritz P, Robert P, Rolland Y, Sanz C, Soto M, Touchon J, Vellas B. Prevention of progression to dementia in the elderly : rationale and proposal for a health-promoting memory consultation (an IANA Task Force). *J Nutr Health Aging*. 2008 Oct; 12 (8) : 520-9

- 8.** Coley N, Andrieu S, Gardette V, Gillette-Guyonnet S, Sanz C, Vellas B, Grand A: Dementia Prevention : Methodological Explanations for Inconsistent Results Epidemiologic Reviews. 2008, Sept 8.
- 9.** Bravo G, Duguet AM, Dubois MF, Delpierre C, Vellas B. Substitute consent for research involving the elderly : a comparison between Quebec and France. *J Cross Cult Gerontol.* 2008 Sept.
- 10.** Andrieu S, Ousset PJ, Coley N, Ouzid M, Mathiex-Fortunet H, Vellas B ; GuidAge study GROUP : GuidAge Study : A 5-Year Double Blind, Randomised Trial of EGb 761 for the Prevention of Alzheimer's Disease in Elderly Subjects with Memory Complaints. I. Rationale, Design and Baseline Data. *Curr Alzheimer Res.* 2008 Aug ; 5 (4) : 406-15.
- 11.** Hurt C, Bhattacharyya S, Burns A, Camus V, Liperoti R, Marriott A, Nobili F, Robert P, Tsolaki M, Vellas B, Verhey F, Byrne EJ. Patient and Caregiver Perspectives of Quality of Life in Dementia. An Investigation of the Relationship to Behavioural and Psychological Symptoms in Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008 Aug 4 ; 26 (2) : 138-146.
- 12.** Rolland YM, Hermabessière S, Abellan G, Nourhashemi F, Bousquet P, Lazorthes Y, Vellas B. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia in a 109-year-old woman. *J Am Geriatr Soc.* 2008 Aug ; 56 (8) : 1586-7.
- 13.** Frisoni GB, Henneman WJ, Weiner MW, Scheltens P, Vellas B, Reynish E, Hudecova J, Hampel H, Burger K, Blennow K, Waldemar G, Johannsen P, Wahlund LO, Zito G, Rossini PM, Winblad B, Barkhof F ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The pilot European Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative of the European Alzheimer's Disease Consortium. *Alzheimers Dement.* 2008 Jul ; 4 (4) : 255-64.
- 14.** Khachaturian ZS, Petersen RC, Gauthier S, Buckholtz N, Corey-Bloom JP, Evans B, Fillit H, Foster N, Greenberg B, Grundman M, Sano M, Simpkins J, Schneider LS, Weiner MW, Galasko D, Hyman B, Kuller L, Schenk D, Snyder S, Thomas RG, Tuszynski MH, Vellas B, Wurtman RJ, Snyder PJ, Frank RA, Albert M, Doody R, Ferris S, Kaye J, Koo E, Morrison-Bogorad M, Reisberg B, Salmon DP, Gilman S, Mohs R, Aisen PS, Breitner JC, Cummings JL, Kawas C, Phelps C, Poirier J, Sabbagh M, Touchon J, Khachaturian AS, Bain LJ. A roadmap for the prevention of dementia : the inaugural Leon Thal Symposium. *Alzheimers Dement.* 2008 May ; 4 (3) : 156-63.
- 15.** Cortes F, Nourhashémi F, Guérin O, Cantet C, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Ousset PJ, Vellas B ; REAL-FR Group. Prognosis of Alzheimer's disease today : a two-year prospective study in 686 patients from the REAL-FR Study. *Alzheimers Dement.* 2008 Jan ; 4 (1) : 22-9.
- 16.** Coley N, Gardette V, Toulza O, Gillette-Guyonnet S, Cantet C, Nourhashemi F, Andrieu S, Grand A, Vellas B. Predictive Factors of Attrition in a Cohort of Alzheimer Disease Patients. The REAL-FR Study. *Neuroepidemiology.* 2008 Jul 12 ; 31 (2) : 69-79.
- 17.** Soto ME, Andrieu S, Cantet C, Reynish E, Ousset PJ, Arbus C, Gillette-Guyonnet S, Nourhashémi F, Vellas B. Predictive Value of Rapid Decline in Mini Mental State Examination in Clinical Practice for Prognosis in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008 Jul 11 ; 26 (2) : 109-116
- 18.** Rolland Y, Czerwinski S, Van Kan Abellan G, Morley JE, Cesari M, Onder G, Woo J, Baumgartner R, Pillard F, Boirie Y, Chumlea WM, Vellas B. Sarcopenia : its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging.* 2008 Aug-Sep ; 12 (7) : 433-50.
- 19.** Nourhashémi F, Gillette-Guyonnet S, Rolland Y, Cantet C, Hein C, Vellas B. Alzheimer's disease progression in the oldest old compared to younger elderly patient : data from the REAL-FR study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008 Jul 8.
- 20.** Rolland Y, Abellan van Kan G, Vellas B. Physical activity and Alzheimer's disease : from prevention to therapeutic perspectives. *J Am Med Dir Assoc.* 2008 Jul ; 9 (6) : 390-405.
- 21.** Abellan van Kan G, Gambassi G, de Groot LC, Andrieu S, Cederholm T, André E, Caubère JP,

Bonjour JP, Ritz P, Salva A, Sinclair A, Vellas B, Daydé J, Deregnacourt J, Latgé C. Nutrition and aging. The Carla Workshop. *J Nutr Health Aging*. 2008 Jun-Jul; 12 (6) : 355-64.

**22.** Visser PJ, Verhey FR, Boada M, Bullock R, De Deyn PP, Frisoni GB, Frolich L, Hampel H, Jolles J, Jones R, Minthon L, Nobili F, Olde Rikkert M, Ousset PJ, Rigaud AS, Scheltens P, Soinen H, Spuru L, Touchon J, Tsolaki M, Vellas B, Wahlund LO, Wilcock G, Winblad B. Development of screening guidelines and clinical criteria for pre-dementia Alzheimer's disease. The DESCRIPA Study. *Neuroepidemiology*. 2008; 30 (4) : 254-65.

**23.** Nourhashémi F, Vellas B. Weight loss as a predictor of dementia and Alzheimer's disease? *Expert Rev Neurother*. 2008 May; 8 (5) : 691-3.

**24.** Nourhashémi F, Ousset PJ, Gillette-Guyonnet S, Cantet C, Andrieu S, Vellas B; REAL. FR cohort. A 2-year follow-up of 233 very mild (CDR 0.5) Alzheimer's disease patients (REAL. FR cohort). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 May; 23 (5) : 460-5.

**25.** Rolland Y, Abellan van Kan G, Bénétos A, Blain H, Bonnefoy M, Chassagne P, Jeandel C, Laroche M, Nourhashémi F, Orcel P, Piette F, Ribot C, Ritz P, Roux C, Taillandier J, Trémollières F, Weryha G, Vellas B. Frailty, osteoporosis and hip fracture : causes, consequences and therapeutic perspectives. *J Nutr Health Aging*. 2008 May; 12 (5) : 335-46.

**26.** Vellas B, Andrieu S, Sampaio C, Coley N, Wilcock G; European Task Force Group. Endpoints for trials in Alzheimer's disease : a European task force consensus. *Lancet Neurol*. 2008 May; 7 (5) : 436-50.

**27.** Nourhashemi F, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Rolland Y, Ousset PJ, Vellas B; PLASA group. A randomized trial of the impact of a specific care plan in 1120 Alzheimer's patients (PLASA Study) over a two-year period : design and baseline data. *J Nutr Health Aging*. 2008 Apr; 12 (4) : 263-71.

**28.** Ousset PJ, Nourhashemi F, Reynish E, Vellas B. Nutritional status is associated with disease progression in very mild Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008 Jan-Mar; 22 (1) : 66-71.

**29.** Abellan Van Kan G, Sinclair A, Andrieu S, Olde Rikkert M, Gambassi G, Vellas B. The Geriatric Minimum Data Set for Clinical Trials (GMDS). *J Nutr Health Aging*. 2008 Mar; 12 (3) : 197-200.

**30.** Gauthier S. Editorial : clinical trials and aging section. *J Nutr Health Aging*. 2008 Mar; 12 (3) : 193.

**31.** Abellan van Kan G, Rolland YM, Morley JE, Vellas B. Frailty : toward a clinical definition. *J Am Med Dir Assoc*. 2008 Feb; 9 (2) : 71-2.

**32.** Soto ME, Nourhashemi F, Arbus C, Villars H, Balardy L, Andrieu S, Vellas B. Special acute care unit for older adults with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 Feb; 23 (2) : 215-9.

**33.** Williamson JD, Vellas B, Furberg C, Nahin R, Dekosky ST. Comparison of the design differences between the Ginkgo Evaluation of Memory study and the GuidAge study. *J Nutr Health Aging*. 2008 Jan; 12 (1) : 73S-9S.

**34.** Coley N, Ousset PJ, Andrieu S, Matheix Fortunet H, Vellas B. Memory complaints to the general practitioner : data from the GuidAge study. *J Nutr Health Aging*. 2008 Jan; 12 (1) : 66S-72S.

**35.** Abellan van Kan G, Rolland Y, Bergman H, Morley JE, Kritchevsky SB, Vellas B. The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging*. 2008 Jan; 12 (1) : 29-37.

**36.** Vellas B, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S. Memory health clinics-a first step to prevention. *Alzheimers Dement*. 2008 Jan; 4 (1 Suppl) : S144-9.

**37.** Lechowski L, de Stampa M, Denis B, Tortrat D, Chassagne P, Robert P, Teillet L, Vellas B. Patterns of loss of abilities in instrumental activities of daily living in Alzheimer's disease: the REAL cohort study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008; 25 (1) : 46-53.

**38.** Aalten P, Verhey FR, Boziki M, Brugnolo A, Bullock R, Byrne EJ, Camus V, Caputo M, Collins D, De Deyn PP, Elina K, Frisoni G, Holmes C, Hurt C, Marriott A, Mecocci P, Nobili F, Ousset PJ, Reynish E, Salmon E, Tsolaki M, Vellas B, Robert PH. Consistency of neuropsychiatric syndromes across dementias: results from the European Alzheimer Disease Consortium. Part II. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008; 25 (1) : 1-8.

**39.** Benoit M, Andrieu S, Lechowski L, Gillette-Guyonnet S, Robert PH, Vellas B; REAL-FR group. Apathy and depression in Alzheimer's disease are associated with functional deficit and psychotropic prescription. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 Apr; 23 (4) : 409-14.

## PUBLICATIONS NATIONALES INDEXÉES

**40.** Villars H, Gillioz AS, Hein C, Voisin T, Nourhashemi F, Soto ME, Arbus C, Ousset PJ, Vellas B [Alzheimer's disease and syndromes related to the severe stage]. *Rev Neurol (Paris)*. 2008 Apr; 164 Spec No 2 : F98-106. Review. French

**41.** Rolland Y, Vellas B [Sarcopenia.]. *Rev Med Interne*. 2008 Sep 29. French

## ANNÉE 2007

## PUBLICATIONS INTERNATIONALES INDEXÉES

**42.** Aalten P, Verhey FR, Boziki M, Bullock R, Byrne EJ, Camus V, Caputo M, Collins D, De Deyn PP, Elina K, Frisoni G, Girtler N, Holmes C, Hurt C, Marriott A, Mecocci P, Nobili F, Ousset PJ, Reynish E, Salmon E, Tsolaki M, Vellas B, Robert PH. Neuropsychiatric syndromes in dementia. Results from the European Alzheimer Disease Consortium: part I. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 24 (6) : 457-63.

**43.** Aisen PS, Gauthier S, Vellas B, Briand R, Saumier D, Laurin J, Garceau D. Alzhemed: a potential treatment for Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2007 Sep; 4 (4) : 473-8.

**44.** Reynish E, Cortes F, Andrieu S, Cantet C, Olde Rikkert M, Melis R, Froelich L, Frisoni GB, Jönsson L, Visser PJ, Ousset PJ, Vellas B; ICTUS Study Group. The ICTUS Study: A Prospective longitudinal observational study of 1,380 AD patients in Europe. Study design and baseline characteristics of the cohort. *Neuroepidemiology*. 2007; 29 (1-2) : 29-38

**45.** Vellas B, Andrieu S, Cantet C, Dartigues JF, Gauthier S. Long-term changes in ADAS-cog: what is clinically relevant for disease modifying trials in Alzheimer? *J Nutr Health Aging*. 2007 Jul-Aug; 11 (4) : 338-41.

**46.** Cortes F, Portet F, Touchon J, Vellas B. Six and 18-month changes in mild to moderate Alzheimer's patients treated with acetylcholinesterase inhibitors: what can we learn for clinical outcomes of therapeutic trials? *J Nutr Health Aging*. 2007 Jul-Aug; 11 (4) : 330-7.

**47.** Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Nourhashemi F, Reynish E, Vellas B. Response to letter from Garcia and colleagues on cholinesterase inhibitors and Alzheimer's disease outcomes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Jun; 62 (6) : 679-80.

- 48.** Soto M, Reynish E, Nourhashémi F, Vellas B. [Clinical aspects of Alzheimer disease] Presse Med. 2007 Oct; 36 (10 Pt 2) : 1491-9.
- 49.** Keime-Guibert F, Abellan G, Nourhashemi F, Tsouderos Y, Merdes A, Vellas B. Rational for a minimum data set for clinical trials with geriatric patients. J Nutr Health Aging. 2007 May-Jun; 11 (3) : 273-7.
- 50.** Ritz P, Vellas B. Pharmacokinetics and drug toxicity in elderly patients: a case for geriatric core data in clinical trials. J Nutr Health Aging. 2007 May-Jun; 11 (3) : 261-4.
- 51.** Abellan Van Kan G, Andrieu S, Vellas B. GerontoNet: a network of excellence for clinical trials with geriatric patients. J Nutr Health Aging. 2007 May-Jun; 11 (3) : 251-3
- 52.** Vellas B, Sinclair AJ, Sieber C, Bernabei R, Guimaraes RM, Olde-Rikkert M. Editorial: Geronto-Net: a network of excellence for clinical trials in geriatrics. J Nutr Health Aging. 2007 May-Jun; 11 (3) : 250.
- 53.** Gillette Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Andrieu S, Barberger Gateau P, Berr C, Bonnefoy M, Dartigues JF, de Groot L, Ferry M, Galan P, Hercberg S, Jeandel C, Morris MC, Nourhashemi F, Payette H, Poulain JP, Portet F, Roussel AM, Ritz P, Rolland Y, Vellas B. IANA task force on nutrition and cognitive decline with aging. J Nutr Health Aging. 2007 Mar-Apr; 11 (2) : 132-52.
- 54.** Petrovic M, Hurt C, Collins D, Burns A, Camus V, Liperoti R, Marriott A, Nobili F, Robert P, Tsolaki M, Vellas B, Verhey F, Byrne EJ. Clustering of behavioural and psychological symptoms in dementia (BPSD): a European Alzheimer's disease consortium (EADC) study. Acta Clin Belg. 2007 Nov-Dec; 62 (6) : 426-32.
- 55.** Garry PJ, Wayne SJ, Vellas B. The New Mexico aging process study (1979-2003). A longitudinal study of nutrition, health and aging. J Nutr Health Aging. 2007 Mar-Apr; 11 (2) : 125-30.
- 56.** Gillette Guyonnet S, Andrieu S, Vellas B. The potential influence of silica present in drinking water on Alzheimer's disease and associated disorders. J Nutr Health Aging. 2007 Mar-Apr; 11 (2) : 119-24.
- 57.** Rolland Y, Andrieu S, Cantet C, Morley JE, Thomas D, Nourhashemi F, Vellas B. Wandering behavior and Alzheimer disease. The REAL. FR prospective study. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2007 Jan-Mar; 21 (1) : 31-8.
- 58.** Gillette Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Alix E, Andrieu S, Belmin J, Berrut G, Bonnefoy M, Brocker P, Constans T, Ferry M, Ghisolfi-Marque A, Girard L, Gonthier R, Guerin O, Hervy MP, Jouanny P, Laurain MC, Lechowski L, Nourhashemi F, Raynaud-Simon A, Ritz P, Roche J, Rolland Y, Salva T, Vellas B; International Academy on Nutrition and Aging Expert Group. IANA (International Academy on Nutrition and Aging) Expert Group: weight loss and Alzheimer's disease. J Nutr Health Aging. 2007 Jan-Feb; 11 (1) : 38-48.
- 59.** Rolland Y, Pillard F, Klapouszczak A, Reynish E, Thomas D, Andrieu S, Rivièrè D, Vellas B. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial. J Am Geriatr Soc. 2007 Feb; 55 (2) : 158-65.
- 60.** Helmer C, Andrieu S, Pérès K, Orgogozo JM, Vellas B, Dartigues JF; REAL. fr Group. Predictive value of 6-month decline in ADAS-cog for survival without severe Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2007; 23 (3) : 168-74.
- 61.** Vellas B, Andrieu S, Sampaio C, Wilcock G; European Task Force group. Disease-modifying trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus. Lancet Neurol. 2007 Jan; 6 (1) : 56-62. Review

# FINANCEMENTS OBTENUS ANNÉE 2007-2008

*Les moyens alloués au Gérotopôle ont été de 345 000 € en 2007 et en 2008 (150 000 € attribués par la DHOS auxquels s'ajoutent 195 000 € attribués par l'ARH). Des moyens complémentaires ont pu être obtenus pour mettre en œuvre les plans d'action du Gérotopôle.*

Sources de financement	Budget alloué
- <b>Financement PHRC 2008</b> : Prévention du déclin cognitif; impact d'une stimulation multidomaine et de la supplémentation en acide gras oméga-3. Etude MAPT	294 000 €
- <b>Financement ARH</b> : postes ARC	120 000 €
- <b>Financement de la DGS</b> : . Observatoire National de la Recherche sur la maladie d'Alzheimer (ONRA) . Développer un outil de diffusion du Plan de Soins et de Suivi des patients Alzheimer par l'élaboration d'un carnet de suivi pour faciliter le suivi par le médecin traitant	145 000 € 40 000 €
- <b>Financement de la DGAS</b> : « Rédaction de référentiels sur les unités de soins Alzheimer en EHPAD et les structures de répit »	60 000 €
- <b>Financement INPES (Appel d'offre IRESP)</b> : "Étude ACCEPT"	100 000 €
- <b>Financement CeNGEPS</b>	263 000 €
- <b>Financement des partenaires industriels</b> . laboratoire Pierre Fabre (étude MAPT) . laboratoire Exonhit (étude MAPT) . laboratoire Nestlé (biomarqueurs de la fragilité) . laboratoire Servier (biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer)	2 100 000 € 220 000 € 91 540 € 520 430 €
- <b>Financement de la Commission européenne</b> . étude AddNeuroMed . étude ICTUS . E-ADNI	29 516 € 90 035 € 14 997 €
- <b>Financement ANR</b> : Programme TecSan, projet MIRAS (ref ANR-08-ECS-009-06)	59 696 €

## Subventions sollicitées en 2009 :

- Réponse à l'appel d'offre du PHRC 2009 (subvention sollicitée : 586 000 €)
- Réponse à l'appel d'offre interrégional Aquitaine/Midi-Pyrénées (subvention sollicitée : 927 720 €)
- Réponse à l'appel d'offre CeNGEPS 2009 (subvention sollicitée : 431 220 €)
- Réponse à l'appel d'offre ANR MNP 2009 (subvention sollicitée : 312 416 €)



# PERSPECTIVES

- *Intensifier les actions pour améliorer le recrutement dans les essais thérapeutiques et augmenter le nombre de centres investigateurs*
- *Développer l'activité de recherche sur la dépendance motrice en se focalisant sur la personne âgée fragile et la sarcopénie*
- *Développer le projet culturel du Gérontopôle*

## **Intensifier les actions pour améliorer le recrutement dans les essais thérapeutiques et augmenter le nombre de centres investigateurs**

La position de la France au sein de la recherche clinique internationale s'éloigne de la moyenne européenne du fait de la progression de certains pays comme la Scandinavie, l'Allemagne et surtout le Royaume-Uni. Pour rester compétitive en ce domaine, la France doit accélérer les procédures de recrutement, la vitesse de recrutement et organiser en réseaux des centres de compétence. Le Gérontopôle a la volonté dans les années à venir d'intensifier les actions actuellement entreprises pour augmenter le recrutement dans les essais thérapeutiques, et d'augmenter le nombre de centres recruteurs au niveau régional et national (réseau CeNGEPS). À ce titre :

■ Une étude ACCEPT<sub>2</sub> à propos de l'acceptation et de l'adhésion à un essai thérapeutique dans le cadre de la maladie d'Alzheimer est en cours d'élaboration avec un volet réalisé auprès du médecin traitant, un volet réalisé auprès des médecins investigateurs dans les essais thérapeutiques et un volet réalisé auprès des patients et familles. Cette étude permettra d'identifier les éventuels freins au recrutement des personnes âgées dans les essais thérapeutiques.

■ Le Gérontopôle a soumis un dossier en réponse à l'appel d'offre Interrégional Aquitaine/Midi-Pyrénées 2009 afin de structurer un dispositif de recherche au niveau régional et de fluidifier l'accès des patients à la recherche clinique. L'originalité du projet est de développer dans chaque région un réseau de consultations mémoire sensibilisées et formées à la pratique des essais cliniques, et coordonnées au niveau interrégional par un Institut de Recherche Interrégional. Les différentes structures, comprenant notamment tous les hôpitaux (hors CHU) de nos régions, seront les moteurs de ce projet et permettront à nos deux Universités médicales et CHU de proposer un pôle conjoint d'attractivité très concurrentielle pour les moyens de recherche publics et privés alloués à la maladie d'Alzheimer. La création d'un réseau performant dans nos deux régions permettra une économie d'échelle importante par la facilitation logistique, et dynamisera le recrutement des patients dans les essais.

■ Un partenariat a été signé avec le laboratoire Pfizer dans le but d'étudier la faisabilité, puis de réaliser des études de recherche sur les médicaments pour les personnes âgées en France. La thématique des essais thérapeutiques proposés au Gérontopôle concerne les applications aux personnes âgées, qui sont

souvent exclues des essais “conventionnels” actuellement disponibles ; une focalisation est effectuée vers les molécules destinées à la maladie d’Alzheimer. Concernant la réalisation de ces essais les équipes mobilisées sont celles du pôle Gériatrie, les réseaux régionaux et nationaux, les équipes associées au Gérontopôle.

### **Développer l’activité de recherche sur la dépendance motrice en se focalisant sur la personne âgée fragile et la sarcopénie.**

L’intérêt croissant de la recherche en gériatrie pour le concept de fragilité est lié à son caractère réversible. La fragilité est hautement prédictive d’un certain nombre d’évènements péjoratifs mais elle est également accessible à des interventions comme la nutrition ou l’activité physique. Le dépistage et la prise en charge précoce de la fragilité permettent de prévenir l’entrée dans la dépendance. Ce concept de fragilité permet de sortir de l’approche classiquement axée sur les pathologies pour réfléchir et intervenir sur les facteurs prédictifs d’évènements péjoratifs. Ce concept permet d’optimiser la prise en charge du sujet âgé. Il ouvre également des champs de recherche originaux comme celui de l’oncogériatrie ; la reconnaissance d’un syndrome de fragilité chez le sujet cancéreux permet d’envisager une adaptation des projets thérapeutiques. Un domaine central du concept de fragilité est celui de la sarcopénie. Elle est définie par la diminution de la masse et de la force survenant chez les personnes âgées. Ses causes sont multiples. La sarcopénie est tenue pour responsable d’une part importante des incapacités motrices survenant avec l’âge. Dépister la fragilité et la traiter par exemple en prévenant la sarcopénie auraient probablement un impact majeur sur le processus d’entrée dans la dépendance motrice. Les travaux menés par le Gérontopôle souhaitent apporter des réponses cliniques pertinentes aux multiples interrogations concernant les mécanismes d’entrée et de prévention de l’entrée dans la dépendance motrice.

En 2010, le Gérontopôle souhaite développer cinq axes de recherche clinique et thérapeutique sur le sujet âgé fragile et la sarcopénie :

– en premier lieu, grâce à la création du réseau de Recherche en EHPA (REHPA), comportant plus de 250 EHPAD, des travaux de recherche d’envergure peuvent être désormais envisagés en institutions. Un dossier de PHRC national 2009 est actuellement déposé pour évaluer l’intérêt de réunions de concertation pluri-disciplinaires pour les sujets fragiles vivant en EHPAD.

– l’intérêt de la pratique de l’activité physique dans les EHPAD sera également l’objet de travaux de recherche. Les partenariats avec les services de Médecine du Sport (Pr Rivière) et l’Université UFR STAPS seront valorisés.

– par ailleurs, le Gérontopôle coordonne actuellement le réseau de recherche Européen GerontoNet, regroupant 40 centres d’excellence en Europe et dont l’un des axes de recherche est centré sur la fragilité. Ce réseau s’est fixé comme objectif de suivre une cohorte de sujets sarcopéniques transitant dans les services hospitaliers. Le plateau technique sur le site du Gérontopôle permet actuellement une évaluation précise de la composition corporelle et des performances motrices des personnes âgées. Cette cohorte permettra de mieux connaître l’histoire naturelle des sujets sarcopéniques. Ces données manquent actuellement pour élaborer des projets thérapeutiques chez les sujets sarcopéniques hospitalisés. Nous pensons que ces données permettront dans un avenir proche d’initier des travaux d’interventions pharmacologiques sur la sarcopénie.

– des programmes de recherche communs avec les unités de cancérologie permettront de mieux cerner l’impact du diagnostic de la fragilité sur le devenir et les choix thérapeutiques des sujets âgés cancéreux. L’équipe d’oncogériatrie du Gérontopôle doit développer des outils permettant d’identifier les sujets âgés cancéreux à haut risque d’entrée dans la dépendance.

– enfin, nous souhaitons pérenniser et développer les partenariats avec l’industrie pharmaceutique lors d’essais thérapeutiques testant des molécules innovantes pour traiter la sarcopénie et l’anorexie. La détermination de marqueurs biologiques de la fragilité est également un enjeu important pour les années à venir.

## Le projet culturel du G erontop le

Le projet culturel développé au CHU de Toulouse pose la question “Comment peut-on être ensemble” en réfléchissant aux modes de relation soignant-soigné et soigné-soignant, en s’interrogeant sur la mission de l’hôpital dans le cadre du débat sur la santé. Parmi les réponses possibles, la qualité architecturale des bâtiments conditionne la manière d’être ensemble ; l’introduction de l’art à l’hôpital offre les conditions d’une nouvelle relation entre les individus. Le projet culturel regroupe différents représentants des composantes du G erontop le autour de Madame M.C. Sudre (Déléguée à la Communication, au projet culturel et à la clientèle) et de Madame A. Lelièvre (Attachée culturelle, art-thérapeute au G erontop le et véritable animatrice du projet).

La spécificité de la gériatrie est que la personne âgée peut être plus fréquemment isolée au plan familial et social d’une part et qu’elle peut être plus facilement traumatisée par une hospitalisation d’autre part. Les spécificités du G erontop le dans ce cadre de réflexion sont doubles : il possède une mission de recherche clinique (peu fréquemment mise en avant en gériatrie) ; ses différentes structures sont dispersées (Casselardit, Pavillon Sénac, Jules Guesde, La Grave). Le projet culturel, outre sa mission évoquée au CHU, devra ainsi mettre en valeur la mission de recherche et d’innovation en gériatrie ; il devra également tenter d’apporter une image d’unicité qu’est le G erontop le malgré ses différentes structures.

Des actions de sensibilisation du grand public, des médias, des sponsors à la cause d’une meilleure prise en charge de la personne âgée seront intégrées à la réflexion (manifestations culturelles par exemple).



## ANNEXE 1

### COMPOSITION DE L'EQUIPE MEDICALE DU GÉRONTOPÔLE

Cellules	Membres
Professeurs de Médecine	Prs. Bruno Vellas, Jean-Louis Albarède, Henri Boccalon, Alain Grand, Fati Nourhashemi, Yves Rolland, Sandrine Andrieu
Praticiens Hospitaliers	Drs. Gabor Abellan Van Kan, Karine Amouyal-Barkate, Laurent Balardy, Annabelle Castex, Bernard Fontan, Anne Ghisolfi-Marque, Sophie Hermabessière, Christophe Hein, Stéphane Gérard, Christine Lafont, Françoise Lala, Pierre-Jean Ousset, Pierre Rumeau, Nicolas Safon, Nathalie Sastre, Maria-Eugenia Soto, Olivier Toulza, Thierry Voisin, Hélène Villars
Chefs de Clinique	Drs. Caroline Vieu, Antoine Piau, Marion Secher, Julien Delrieu, Virginie Gardette
Assistants partagés (CHG)	Drs. Caroline Goineau, Sébastien Laborie, Benjamin Losfeld, Marie-Laure Pader
Médecins Attachés	Drs. Valérie Faure, Sandrine Junqua, Béatrice Laurent, Frédérique Le Diouron, Cathy Faisant, Amélie Perrin, Chantal Bernard

## ANNEXE 2

# COMPOSITION DES CELLULES SUPPORTS DU GÉRONTOPÔLE

Cellules	Membres
Comité de sélection des protocoles de recherche	<p><b>Président :</b> Pr. Henri Boccalon, Pr. Bruno Vellas</p> <p><b>Membres :</b> Pr. Fati Nourhashemi, Pr. Yves Rolland, Pr. Sandrine Andrieu , Pr. Patrick Ritz, Dr. Pierre-Jean Ousset, Dr. Hélène Grandjean (Directeur de Recherche), Mme Sophie Gillette (PhD), Mme Schlama (secrétaire)</p>
Cellule de coordination	<p><b>Responsable Gérontopôle :</b> Pr. Bruno Vellas</p> <p><b>Coordination générale des Plans d'Action :</b> Mme Sophie Gillette (PhD), Pr. Henri Boccalon</p> <p><b>Soutien méthodologique :</b> Pr. Sandrine Andrieu</p> <p><b>Responsables projets :</b> Mme Isabelle Carrié (PhD), Dr. Hélène Villars, Dr. Gabor Abellan Van-Kan</p> <p><b>Consultants :</b> Mr Bernad Bos (réseau Gérontopastel), Mme Anne-Marie Pignol</p> <p><b>Secrétariat :</b> Mme Béatrice Dintilhac</p>
Cellule opérationnelle de suivi des protocoles de recherche	<p><b>Coordination générale des Plans d'Action :</b> Mme Sophie Gillette (PhD),</p> <p><b>Responsables projets :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>. Etude MAPT : Mme Isabelle Carrié (PhD)</li><li>. Equipe mobile suivi démences sévères : Dr. Hélène Villars, Pr. Fati Nourhashemi</li><li>. Recherche en EHPAD : Pr. Yves Rolland, Dr. Gabor Abellan Van-Kan</li><li>. Essais thérapeutiques : Dr. Pierre-Jean Ousset</li></ul> <p><b>Équipes projets opérationnelles :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>. Etude MAPT : Dr. Catherine Faisant, Dr. Françoise Lala, Dr. Hélène Villars, Dr. Julien Delrieu, Mme Céline Milési (TRC), Mme Charlotte Dupuy (TRC), Mme Céline Caillaud (psychologue), Mme Emeline Combrouze (psychologue), Mme Françoise Jouy (infirmière)</li><li>. Equipe mobile suivi démences sévères : Mme Françoise Jouy (infirmière), Mme Caroline Eychenne (secrétariat)</li><li>. Recherche en EHPAD : Dr. Stéphane Gérard, Mme Marie-Christine Cazes (secrétariat)</li><li>. Essais thérapeutiques : Dr. Sastre, Mme Ju Liya (chargée de mission), Mme Céline Milési (TRC), Mme Hakima Bendid (Infirmière)</li></ul>
Cellule « soutien méthodologique »	<p>Pr. Sandrine Andrieu Dr. Virginie Gardette Mme Christelle Cantet (statisticienne)</p>
Cellule « contrats et suivi budgétaire des projets »	<p>Pr. Henri Boccalon Mme Sophie Gillette (PhD) Mme Brune Rieunier (chargée de mission)</p>

## ANNEXE 3

# PARTENARIATS DU GÉRONTOPOLE AU SEIN DU CHU DE TOULOUSE

### ■ La Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI)

La DRCI du CHU de Toulouse remplit un rôle d'animation scientifique, d'incitation et de soutien des investigateurs à tous les stades de la recherche. Son action se situe non seulement dans le CHU mais aussi en partenariat avec l'Université et les EPST (Etablissement Public à caractère Scientifique et Technologique), avec les Centres Hospitaliers Généraux, avec le Cancéropôle et le Gérontopôle. Elle participe à la définition des axes prioritaires de la stratégie de recherche régionale. La DRCI est le lieu de rencontre et d'échange des investigateurs des différentes disciplines. Dans le cadre du projet, elle peut apporter son soutien selon plusieurs modalités :

- facilitation des aspects réglementaires : gestion administrative des dossiers dans l'objectif de raccourcir les délais, relations avec les CPP (Comité de Protection des Personnes), collections biologiques
- compétences de la cellule de monitoring (procédures)
- positionnement de Techniciens de Recherche clinique aux côtés des investigateurs (aide au recrutement et à la conduite des essais)
- compétences en valorisation et propriétés intellectuelles.

### ■ Le Centre d'Investigation Clinique (CIC)

L'objectif du CIC est de mettre à la disposition de la communauté hospitalo-universitaire, des chercheurs de l'INSERM et de toute autre origine institutionnelle, une structure adaptée sur le plan pratique (locaux, personnels) et réglementaire (Bonnes Pratiques Cliniques, loi Huriet) pour concevoir et réaliser des études de Recherche Clinique (pharmacologiques –phases I à IV–, physiologiques, physio-pathologiques, etc.). Les axes thématiques forts du CIC de Toulouse concernent les Neurosciences, le Métabolisme et l'Obésité et l'Imagerie. Les axes en émergence concernent les Biothérapies, la Psychiatrie et les pathologies Cardiovasculaires. Le CIC est sous la responsabilité d'un Médecin Coordonnateur, le Professeur Olivier Rascol, et est animé par un Médecin Délégué, le Docteur Claire Thalamas. Le CIC de Toulouse a été créé en 1994. Actuellement, il compte au sein de l'unité de 300 m<sup>2</sup> localisée à

l'Hôpital Purpan, une unité d'hospitalisation comprenant 4 lits d'investigation et une unité mobile d'accompagnement des investigateurs dans leur travail de Recherche Clinique.

### ■ Les plateformes techniques

#### • La plateforme technique Imagerie :

Le CHU de Toulouse bénéficie de matériels médicaux de dernière génération. Les plateformes médico-techniques sont organisées sur le principe de la qualité et de la rapidité des diagnostics, des explorations et des actes thérapeutiques requis par toute pathologie. Le CHU est équipé de 4 IRM, 6 scanners, 1 centre TEP, 5 salles de radiologie interventionnelle (tables vasculaires), 6 gammacaméras, 5 centres d'exploration extracorporelle, et 1 ostéodensitomètre.

#### • Le Pôle de Biologie :

Le pôle de Biologie du CHU de Toulouse regroupe 14 Laboratoires répartis sur les sites hospitaliers de Rangueil, Purpan, et de l'Institut Fédératif de Biologie (IFB). Les services de Biologie proposent diverses spécialités de biologie et d'Anatomo-Cytopathologie. La majeure partie des analyses biologiques et anatomopathologiques sont effectuées pour les services cliniques du CHU et pour d'autres structures de soins régionales ou nationales. L'IFB (Laboratoire de Biologie Cellulaire et Cytologie, Professeur Guy Serre) assure la conservation et la gestion des collections biologiques constituées dans le cadre de certains projets de recherche sur la maladie d'Alzheimer menés par le Gérontopôle.

### ■ Les équipes cliniques associées

Des équipes médicales d'autres disciplines du CHU de Toulouse sont très étroitement associées au Gérontopôle avec en particulier : Pr. Patrick Ritz (Nutrition), Pr. Daniel Rivière (médecine du Sport), Pr. Hélène Hanair (Diabétologie), Pr. L. Schmitt (Psychiatrie), Pr. Didier Carrier (cardiologie), Pr. Jean-Louis Montastruc (Pharmacologie), Pr. Olivier Rascol (CIC), Pr. Bernard Chamontin (HTA, Thérapeutique), Pr. Patrick Massip (Maladie infectieuses), Pr. François Chollet (Neurologie). Le Pr. Henri Boccalon assure la coordination entre les équipes médicales du pôle Gériatrie Gérontologie et celles des autres disciplines partenaires du Gérontopôle.

## ANNEXE 4

# LISTE DES CENTRES PARTICIPANTS À L'ÉTUDE ICTUS

### France :

Toulouse (Dr. Reynish, Dr. Ousset),  
Bordeaux (Pr. Dartigues),  
Paris (Pr. Dubois),  
Montpellier (Pr. Touchon),  
Nice (Pr. Robert),  
Lille (Pr. Pasquier),  
Tours (Pr. Camus).

### Allemagne :

Goettingen (Pr. Stoppe),  
Mannheim (Dr. Frölich).

### Belgique :

Liège (Pr. Salmon).

### Danemark :

Copenhague (Pr. Waldemar).

### Espagne :

Barcelone (Dr. Boada-Rovira), (Dr. Salva),  
Cordoba (Dr. Aguëra-Morates),  
Madrid (Pr. Ribera Casado),  
Pamplona (Dr. Martinez-Lage).

### Grèce :

Thessaloniki (Dr. Costa-Tsolaki)

### Italie :

Brescia (Pr. Frisoni),  
Genoa (Pr. Rodriguez),  
Perugia (Dr. Senin).

### Pays Bas :

Amsterdam (Pr. Scheltens),  
Nijmegen (Dr. Rikkert).

### Roumanie :

Buccharest (Dr. Spiru).

### Royaume-Uni :

Bath (Dr. Jones),  
Manchester (Pr. Burns),  
Swindon (Dr. Bullock),  
Warwick (Pr. Sinclair).

### Suède :

Stockholm (Pr. Winblad).

### Suisse :

Genève (Pr. Michel).

## PARTICIPATING CENTERS



Bath  
Manchester  
Swindon



Liège



Amsterdam  
Nijmegen



Göttingen  
Mannheim



Geneva



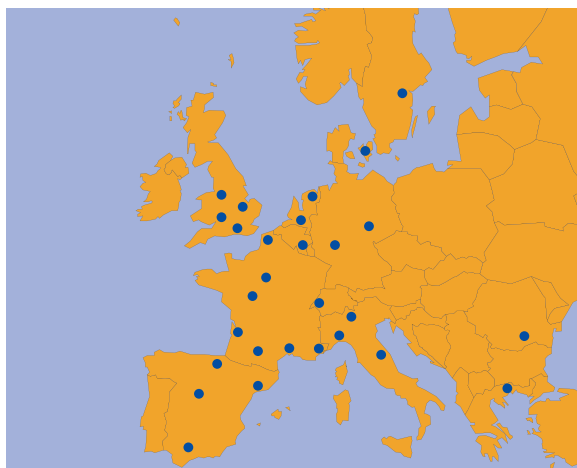
Brescia  
Genova  
Perugia



Bordeaux  
Lille  
Montpellier  
Nice  
Paris  
Toulouse  
Tours



Barcelone  
Cordoba  
Madrid  
Pamplona



Copenhagen



Stockholm



Bucharest



Thessaloniki

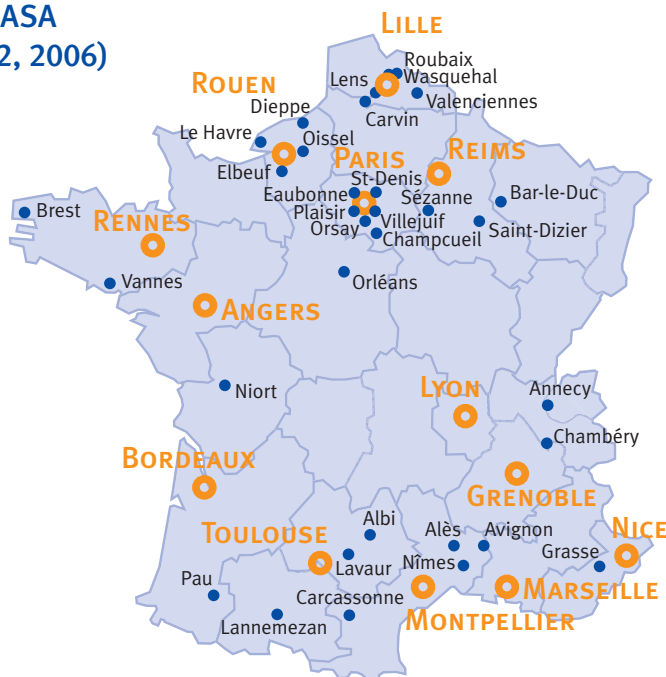
## ANNEXE 5

### LISTE DES CENTRES PARTICIPANTS À L'ÉTUDE PLASA

**Albi** : Alain Quinçon ; **Ales** : Liliane Peju ; **Angers** : Gilles Berrut, Jean Barre ; **Anney** : Françoise Picot ; **Bar Le Duc** : Gabrielle De Guio ; **Bordeaux** : Muriel Rainfray, Sandrine Hartson ; **Brest** : Armelle Gentric ; **Carcassonne** : Christian Tannier ; **Carvin** : Nathalie Taillez ; **Chambéry** : Françoise Declippeleir ; **Champcueil** : Marie-Françoise Maugourd, Nathalie Baptiste ; **Dieppe** : Thierry Pesque ; **Elbeuf** : Thibault Simon ; **Grasse** : Jacques Ribiere ; **Grenoble** : Pascal Couturier, Alain Franco ; **Lannemezan** : Serge Bordes ; **Lavaur** : Françoise De Pemille ; **Le Havre** : Valérie Idres, Marie-Vinciane Olivier ; **Lens** : Olivier Senechal, Patrick Fournier ; **Lille** : Jean Roche ; **Lyon** : Marc Bonnefoy ; **Marseille** : Bernard Michel ; **Montpellier** : Claude Jeandel, Jacques Touchon, Florence Portet, Sandrine Lerouge ; **Nice** : Jean Yves Giordana ; **Nice** : Patrice Brocker,

Olivier Guerin, Philippe Robert ; **Nîmes** : Denise Strubel ; **Niort** : Jean Albert Chaumier ; **Paris** : Bernard Durand-Gasselien ; **Paris** : Laurent Teillet, Laurent Lechowski, Joel Belmin, Sylvie Pariel-Madjlessi, Anne-Sophie Rigaud, Florence Latour, Marc Verny, Marie Briher, Sylvie Legrain, Laurence Girard ; **Pau** : François de la Fournière, Marion Sauvanier ; **Plaisir** : David Bessey, Olivier Drunat ; **Reims** : François Blanchard, Mylène Kack ; **Rennes** : Pierre Jouanny, Christine Ledu ; **Roubaix** : Pierre Forzy ; **Rouen** : Jean-Yves Moynot ; **Rouen** : Philippe Chassagne, Caroline Levasseur, Didier Hannequin, Frédérique Dugny ; **Saint Dizier** : Anne Aubertin ; **Sezanne** : Elisabeth Quignard ; **Valenciennes** : Pascale Leurs ; **Vannes** : Christian Le Provost ; **Villejuif** : Feteanu ; **Wasquehal** : Bernard Frigard, Houria Idiri.

#### ÉTUDE PLASA (PHR 2002, 2006)







# INDEX TABLEAUX ET FIGURES



■ <b>Tableau 1</b> .....	30
Activités du pôle Gériatrie Gérontologie (décembre 2008)	
■ <b>Tableau 2</b> .....	30
Compte de résultats du pôle Gériatrie Gérontologie (décembre 2008)	
■ <b>Tableau 3</b> .....	34
Financements européens obtenus par l'EADC	
■ <b>Tableau 4</b> .....	35
Membres de l'EADC	
■ <b>Tableau 5</b> .....	36
Financements nationaux obtenus par le réseau français sur la maladie d'Alzheimer (REAL.FR)	
■ <b>Tableau 6</b> .....	37
Membres du réseau REAL.FR	
■ <b>Tableau 7</b> .....	40
Nombre d'inclusions (visites de screening après signature du consentement éclairé) et de randomisations en 2007 et 2008 pour les protocoles d'essais cliniques industriels par le réseau CeNGEPS Alzheimer de la Fédération des CMRR	
■ <b>Tableau 8</b> .....	45
Nombre de connections mensuelles sur le site de l'ONRA (période août 2007 – décembre 2008)	
■ <b>Tableau 9</b> .....	52
Synthèse des essais thérapeutiques « Alzheimer » réalisés à Toulouse (Année 2008)	

■ <b>Figure 1</b> .....	27
Organisation structurelle du Gérontopôle	
■ <b>Figure 2</b> .....	33
Dispositif de recherche du Gérontopôle	
■ <b>Figure 3</b> .....	37
Le réseau REHPA : 240 établissements en France	
■ <b>Figure 4</b> .....	38
Le réseau REHPA : 178 établissements en Midi-Pyrénées	
■ <b>Figure 5</b> .....	50
Acteurs à mobiliser pour augmenter les capacités de recrutement dans les essais cliniques	
■ <b>Figure 6</b> .....	52
Courbe des inclusions annuelles réalisées à Toulouse dans les essais thérapeutiques « Alzheimer » en 2007 et 2008	
■ <b>Figure 7</b> .....	58
Etat d'avancement du suivi dans l'étude GuidAge (décembre 2008)	
■ <b>Figure 8</b> .....	59
Nombre de sujets inclus dans l'étude MAPT dans chaque centre (10 mars 2009)	

**Conception**

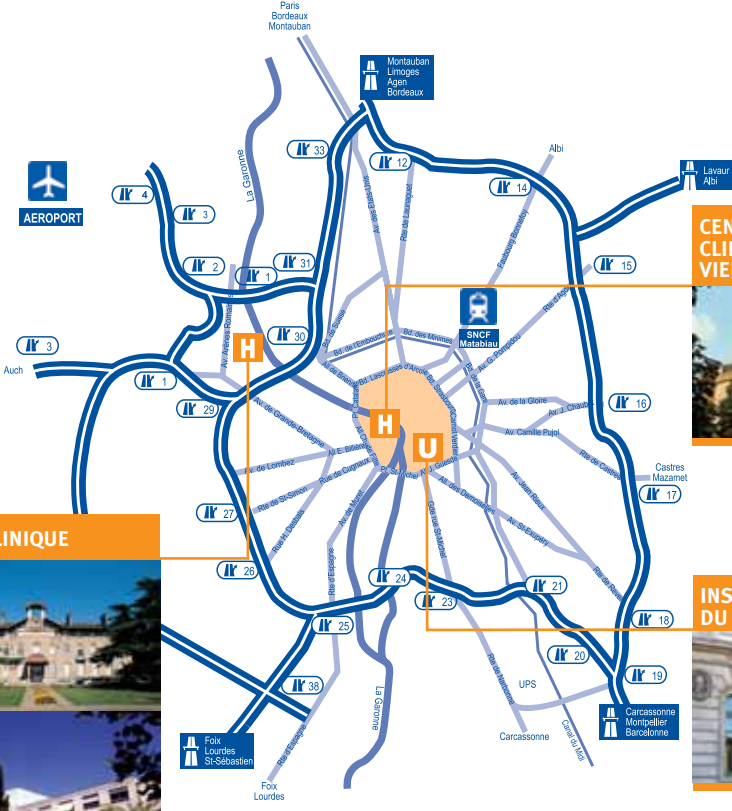
Délégation à la communication  
des Hôpitaux de Toulouse

**Réalisation**

Couverture : Stéphanie Dentaud  
Mise en page : ■ Studio Pastre

© 2009, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse  
2, rue Viguerie - TSA 80035  
31059 Toulouse Cedex 9  
Téléphone : 05 61 77 82 33  
Télécopie : 05 61 77 83 61

# LES SITES DU GÉRONTOPÔLE



## POLE CLINIQUE



## CENTRE DE RECHERCHE CLINIQUE - INSTITUT DU VIEILLISSEMENT



## INSTITUT DU VIEILLISSEMENT





## **GÉRONTOPÔLE TOULOUSE**

Pavillon Junod  
170, avenue de Casselardit  
TSA 40031  
31059 Toulouse cedex 9

Secrétariat : 05 61 77 74 12

Courriel : [gerontopole.medecin@chu-toulouse.fr](mailto:gerontopole.medecin@chu-toulouse.fr)

- **Le site des Hôpitaux de Toulouse**

[www.chu-toulouse.fr](http://www.chu-toulouse.fr)  
> rubrique : G é r o n t o p ô l e