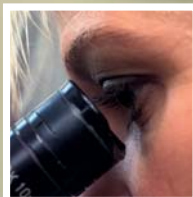
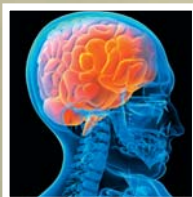




L'ESSENTIEL pour comprendre la loi Jardé



LEADERS MONDIAUX DE LA RECHERCHE
Michel Attal et Bruno Vellas

CONVENTION UNIQUE
Simplification de la procédure

PROJETS ET FINANCEMENT
À quoi sert l'APRI ?

sommaire

PRINTEMPS 2017 | #18



6



11



12



13

Volontaire alité lors d'une étude d'alitement à la Clinique Spatiale de MEDES.

© CNES/GRIMAUD Emmanuel, 2012



14



14

ACTUALITÉS p. 4

JNIH, MED'IN TOULOUSE, EDIT

Les chiffres clés de la recherche en 2016

Publications SIGAPS

Palmarès 2015 des publications

Grand prix de la Fondation de France

Formation professionnelle

Études : les succès toulousains 2016 aux appels d'offres

BON À SAVOIR p. 8

Loi Jardé

La réforme des recherches biomédicales : simplification ou nouvelles complexités ?

PORTRAIT p. 11

Michel attal, une vie de recherche

L'excellence récompensée

RECHERCHE p. 12

Étude NOLAN

Un des plus grands essais européens pour ralentir le déclin cognitif

Convention et contreparties

La procédure des essais cliniques industriels plus simple et plus rapide

INNOVATION ET PARTENARIAT p. 14

Financement

Avec l'APRI, le CHU de Toulouse booste sa recherche

Fibrillation auriculaire

L'APRI, un tremplin opportun pour le projet d'ablation hybride

SIGAPS p. 16

liris

Le magazine d'information de la recherche et de l'innovation scientifique du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse

Comité éditorial

Directeur de la publication : Raymond Le Moign

Codirecteurs de la publication : Pr. Olivier Deguine, Odile Séchoy

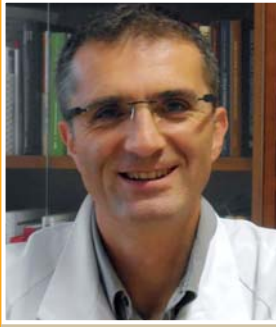
Rédacteurs en chef : Jonathan Belcastro, Dominique Soulié

Rédacteur responsable de rubriques : Marie de Saint-Pastou (Agence Ouestern)

Photographies : Igor Bertrand, Benoit Capoen, Frédéric Maligne, Esther Piedrabuena, Odile Viguié

Design graphique : Studio OGHAM

Impression : Imprimerie Messages - imprimé sur papier PEFC



Pr. Pierre GOURDY
Président du CRBSP

éditorial

Le Comité de Coordination de la Recherche Biomédicale et en Santé Publique, une chance pour Toulouse

Beaucoup seront tentés de considérer le Comité de Coordination de la Recherche Biomédicale et en Santé Publique (CRBSP) comme une structure de plus dans le paysage de la recherche. C'est pourtant dans cette instance que se décident les orientations stratégiques du site toulousain en matière de recherche en santé. Le CRBSP est en effet le seul point de rencontre régulier entre les trois principaux acteurs de la recherche en santé que sont le CHU, l'Université et les Établissements Publics Scientifiques et Techniques (EPST).

Sa mission est de décloisonner pôles, disciplines et autres structures de recherche. Il doit être l'occasion de démontrer que le site de Toulouse mérite un soutien appuyé de l'État pour sa capacité à développer des projets prometteurs, gages de réussites futures dans le domaine de la santé.

La présidence du CRBSP qui m'a été confiée est placée sous le signe de la volonté d'améliorer la visibilité du site toulousain en termes de recherche en santé. Elle doit être l'occasion d'asseoir une politique de site cohérente, concertée et ambitieuse, répondant à trois mots d'ordre convergents :

- l'excellence, avec pour principal objectif d'identifier, de soutenir et de mettre en valeur des thématiques de rupture ;
- la reconnaissance, pour asseoir la place de l'hôpital public dans sa mission de recherche clinique et translationnelle, en optimisant les interfaces avec les EPST et l'Université ;
- la pertinence, dans l'optique de répondre toujours mieux aux besoins de la population et de se préparer à faire face aux enjeux de santé de demain.

Pour relever ce défi, Toulouse et son CRBSP peuvent s'appuyer sur plusieurs équipes et thématiques bénéficiant d'une reconnaissance internationale, comme l'illustre parfaitement ce numéro de la revue *Liris*. Citons le Pr. Michel Attal, hématologue et lauréat des prestigieux prix Waldenström et Griffuel qui récompensent des chercheurs pour leurs importantes contributions au progrès scientifique. La gériatrie est également à l'honneur grâce au Pr. Bruno Vellas qui a su fédérer et dynamiser tous les acteurs du vieillissement de la grande région. Enfin, le grand prix de la Fondation de France a été attribué cette année au Pr. Jean-François Arnal pour ses travaux sur les mécanismes d'action des estrogènes.

Ces succès récents sont également le témoin du haut degré d'exigence et de qualité qu'impose tout projet de recherche. À ce titre, la loi Jardé et ses décrets d'application publiés en fin d'année 2016 constituent le nouveau référentiel applicable. Ces textes feront l'objet de débats et d'échanges entre professionnels tout au long de l'année, dans différentes instances et lieux.

Toulouse détient indéniablement des atouts formidables pour défendre sa position d'excellence et ses ambitions en termes de recherche en santé. En poursuivant leur collaboration et leur alignement stratégique, nul doute que le CHU, l'Université et les EPST parviendront à poursuivre cette dynamique au cours des prochaines années, pour une visibilité renforcée du site toulousain sur la scène nationale et internationale.

Pr. Pierre GOURDY
Président du CRBSP

Rappel de la composition du CRBSP

Représentants CHU :

M. Le Moign ; M. Schmitt ;
M. Deguine ; Mme Guimbaud

Représentants Université :

M. Serrano ; M. Carrie ;
M. Gourdy ; M. Valentin

Représentants EPST :

Mme Vergnolle ; M. Casteilla ;
M. Rascol ; M. Girard

Invités permanents :

M. Attal ; Mme Barelli ;
M. Didier ; M. Giraud

Le secrétariat du CRBSP

sera assuré par la Direction
de la Recherche et de l'Innovation
du CHU de Toulouse, représentée
par Mme Séchoy et M. Belcastro.

JNIH, MED'IN TOULOUSE, EDIT

La recherche du CHU de Toulouse montre ses cerveaux

La Direction de la Recherche et de l'Innovation du CHU de Toulouse a organisé successivement trois manifestations de grande envergure qui ont rassemblé au total plus de 1 000 personnes venues de toute la France.

Avant de laisser la place à Grenoble en 2017, Toulouse a accueilli le 30 juin 2016 la 7^e Journée Nationale de l'Innovation Hospitalière (JNIH) sur le thème de « La e-santé dans le parcours de soins : évaluation des impacts pour les établissements de santé ».

Puis, le 22 novembre 2016, la première journée de la valorisation des innovations en santé du CHU de Toulouse, MED'IN Toulouse, a également connu un large succès pour sa première édition. Des exposés et des ateliers ont illustré les moyens de passer de l'invention aux applications pratiques à destination des patients.

Enfin, le 12 janvier 2017, la plateforme EDIT a organisé son deuxième forum dédié aux technologies innovantes en santé qui s'est centré sur les dispositifs avec l'organisation d'ateliers.



Pour toute information : drci.toulouse@chu-toulouse.fr

LES CHIFFRES CLÉS DE LA RECHERCHE EN 2016

Personnels de recherche



2015
248 ETP
Personnels

2016
267 ETP
Personnels

Équivalents Temps Plein



Des métiers diversifiés :
technicien de recherche clinique, assistant de recherche clinique, data-manager, infirmière, ingénieur...

Bilan financier

Recettes ministérielles

6,61 M€

Recettes industrielles et institutionnelles

13,6 M€

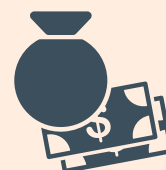
RECETTES
20,21 M€

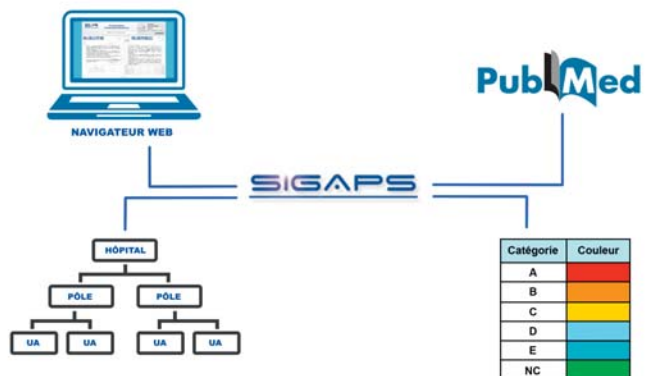
Soutiens institutionnels consacrés à des appels à projets internes (appels d'offres locaux, soutiens jeunes chercheurs et projets innovants...)

1,58 M€

20,02 M€

DÉPENSES
21,60 M€





<http://lms.learneos.fr/login.php>
 Identifiant : matricule (avec le 01)
 Mot de passe : date de naissance (jjmmaaaa)

PUBLICATIONS

SIGAPS : ça monte, ça monte !

Les publiants médicaux et paramédicaux du CHU de Toulouse voient leurs efforts récompensés par une progression significative du nombre et de la qualité des publications. Même si les chiffres de 2016 ne sont pas encore validés par le ministère, les CHU de Toulouse et de Montpellier sont les deux seuls établissements à connaître une si belle progression de leurs publications scientifiques.

Cela représente, en 2016, 1 589 publications (+19,3 % par rapport à 2015) dont 767 dans une revue de rang A ou B (+19,6 % par rapport à 2015). Un palmarès des plus belles publications 2016 est proposé ci-dessous.

Et si, pour vous, SIGAPS évoque des Signaux Interférentiels Gamma Appliqués aux Patients Sevrés, un tutoriel est à votre disposition à partir de la plateforme e-learning du CHU (voir ci-contre).

Palmarès 2015 des publications du CHU de Toulouse établi par l'USMR*

| TITRE | Revue | Impact Factor* | Auteur(s) |
|--|----------------------------------|----------------|--|
| Self-reported quality of life of adolescents with cerebral palsy: a cross-sectional and longitudinal analysis | Lancet | 44,002 | Catherine ARNAUD |
| Prevention of sporadic Alzheimer's disease: lessons learned from clinical trials and future directions | Lancet Neurology | 23,468 | Sandrine ANDRIEU Bruno VELLAS |
| Hypocretin (orexin) biology and the pathophysiology of narcolepsy with cataplexy | Lancet Neurology | 23,468 | Roland LIBLAU |
| Efficacy of rasagiline in patients with the parkinsonian variant of multiple system atrophy: a randomised, placebo-controlled trial | Lancet Neurology | 23,468 | Olivier RASCOL |
| Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort | Journal of Clinical Oncology | 20,982 | Julien MAZIÈRES Damien ROUVIÈRE |
| Stroke caused by a pulmonary vein thrombosis revealing a metastatic choriocarcinoma | Circulation | 17,047 | Nicolas RAPOSO Nathalie SOULETIE Marie BILFELD François CHOLLET Jean-Marc OLIVOT Jean-François ALBUCHER |
| Aiming for SDAI remission versus low disease activity at 1 year after inclusion in ESPOIR cohort is associated with better 3-year structural outcomes. | Annals of the Rheumatic Diseases | 12,384 | Adeline RUYSSSEN WITRAND Delphine NIGON Bénédicte JAMARD Alain CANTAGRUEL Arnaud CONSTANTIN |
| IgM rheumatoid factor amplifies the inflammatory response of macrophages induced by the rheumatoid arthritis-specific immune complexes containing anticitrullinated protein antibodies | Annals of the Rheumatic Diseases | 12,384 | Cyril CLAVEL Guy SERRE |
| Identification of small molecule inhibitors of RANKL and TNF signalling as anti-inflammatory and antiresorptive agents in mice | Annals of the Rheumatic Diseases | 12,384 | Emmanuelle URO |
| Understanding the role of hyperdiploidy in myeloma prognosis: which trisomies really matter? | Blood | 11,841 | Jill CORRE Valérie CANCES Benjamin HEBRAUD Murielle ROUSSEL Michel ATTAL Hervé AVET-LOISEAU |
| Role of additional chromosomal changes in the prognostic value of t(4;14) and del(17p) in multiple myeloma: the IFM experience | Blood | 11,841 | Benjamin HEBRAUD Valérie CANCES Murielle ROUSSEL Michel ATTAL Jill CORRE Hervé AVET-LOISEAU |
| Genetics of multiple myeloma: another heterogeneity level? | Blood | 11,841 | Jill CORRE Hervé AVET-LOISEAU |
| Multicenter prospective validation of the Baveno IV and Baveno II/III criteria in cirrhosis patients with variceal bleeding | Hepatology | 11,711 | Christophe BUREAU Jean-Marie PERON |
| The activation function-1 of estrogen receptor alpha prevents arterial neointima development through a direct effect on smooth muscle cells | Circulation Research | 11,551 | Alexia VINEL Marie-Cécile VALERA Maeva GUILLAUME Pierre GOURDY Jean-François ARNAL |
| Protracted fecal shedding of HEV during ribavirin therapy predicts treatment relapse | Clinical Infectious Diseases | 8,736 | Florence ABRAVANEL Sébastien LHOMME Lionel ROSTAING Nassim KAMAR Jacques IZOPET |

*Publications de l'année 2015, amenant 32 points SIGAPS, dans des revues de catégorie A classées par Impact Factor décroissant, et prenant en compte le premier ou dernier auteur appartenant au CHU de Toulouse. En cas d'égalité d'Impact Factor pour deux publications, le premier auteur est classé avant le dernier auteur.

GRAND PRIX
DE LA FONDATION DE FRANCE



Le Pr. Jean-François Arnal honoré pour ses travaux sur les estrogènes

Le 2 février dernier, la Fondation de France a remis son Grand Prix au Pr. Jean-François Arnal, responsable scientifique à l'Institut des Maladies métaboliques et cardiovasculaires (Inserm, Université Toulouse III) et membre

senior de l'Institut universitaire de France.

Soutenant la recherche sur les maladies cardiovasculaires, la Fondation de France a salué les recherches du Pr. Arnal sur les mécanismes d'action des estrogènes. Depuis 15 ans, lui et son équipe cherchent à comprendre le fonctionnement des récepteurs des estrogènes et identifier les molécules ou association de molécules permettant d'induire leurs effets bénéfiques, en particulier vasculaires.

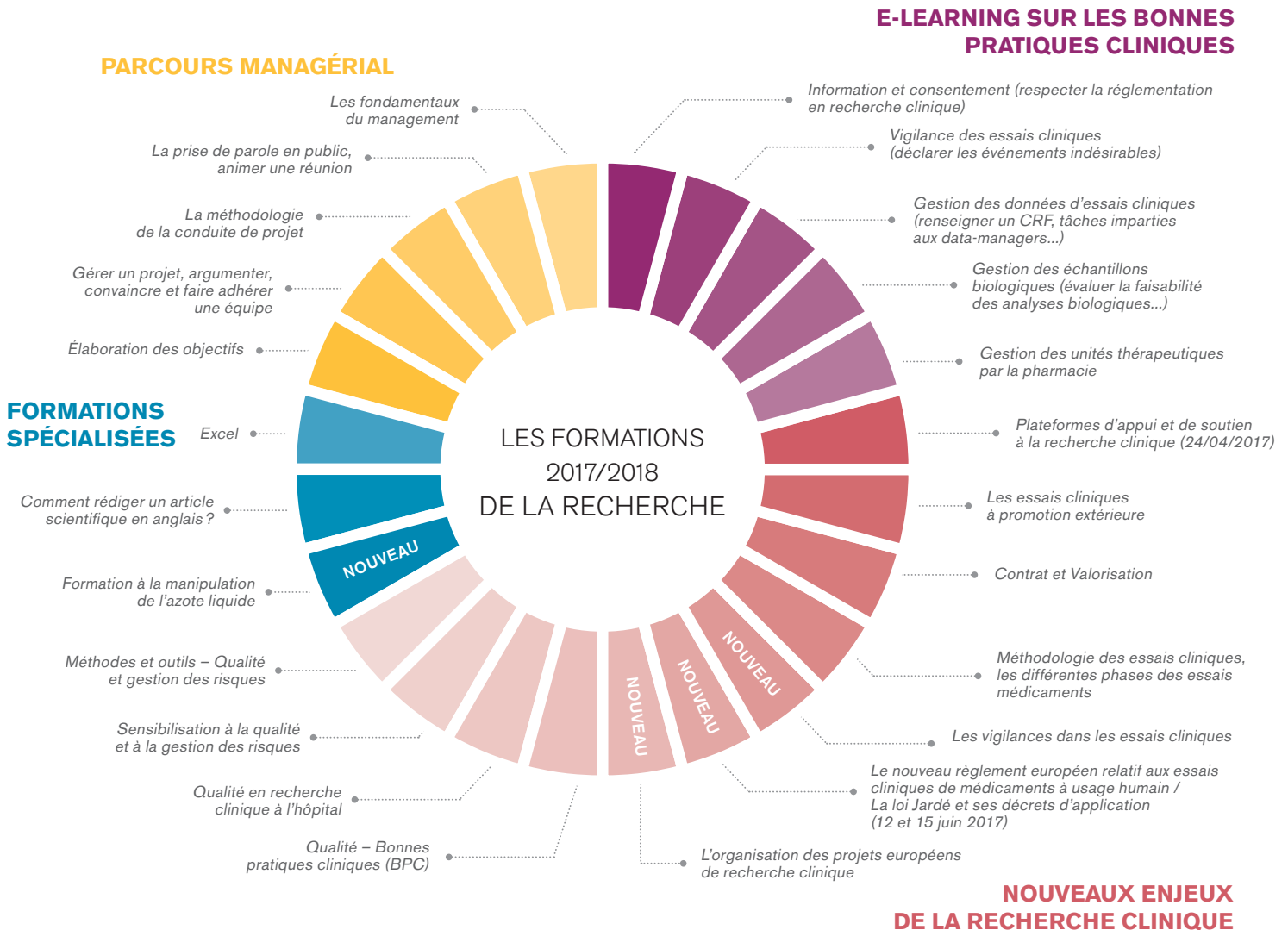


FORMATION PROFESSIONNELLE

Personnels de recherche : quelles formations en 2017 ?

Les formations pour le personnel de recherche se succèdent tout au long de l'année 2017 sur la base des besoins discutés lors des entretiens d'évaluation de 2016. Elles peuvent également être suivies par le personnel médical. Les convocations aux formations

sont envoyées aux participants plusieurs semaines avant la tenue de la session. La plupart seront reconduites en 2018 et peuvent donc être demandées lors des entretiens d'évaluation et de notation qui démarrent.



Pour tout renseignement, vous pouvez contacter la cellule RH de la DRI.

PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique) nationaux 2016



Christophe VAYSSIÈRE

Gynécologie-Obstétrique

Le ballonnet pour l'induction du travail chez les femmes obèses à terme (The BigW trial)



Olivier RASCOL

Neurologie

Essai de preuve de concept multicentrique, randomisé, contrôlé, en double aveugle et groupes parallèles du lixisenatide chez des patients parkinsoniens en début de maladie de Parkinson. Étude LIXIPARK.



Pierre SIÉ

Hématologie

Évaluation de l'ELtrombopag en PeriOpératoire lors de chirurgies et actes invasifs programmés chez les patients ayant une Thrombopénie constitutionnelle. Étude ELPOT.



Maryse LAPEYRE-MESTRE

Pharmacologie

Addiction et dépendance primaire aux médicaments analgésiques : développement d'outils prédictifs à partir des modifications précoces des comportements d'utilisation identifiés en médecine ambulatoire. Étude NEO ADDICT.

PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique) interrégionaux 2016



Juliette MAZEREUW-HAUTIER

Dermatologie

Évaluation de l'efficacité d'un traitement par injection de toxine botulinique au niveau des lésions plantaires des patients atteints d'épidermolyse bulleuse simple localisée : étude randomisée en double aveugle. Étude EBTox.



Benoît CHAPUT

Chirurgie plastique, réparatrice et esthétique

Essai contrôlé randomisé comparant la chirurgie ouverte et la chirurgie par lambeau perforant en hélice dans les kystes du sinus pilonidal. Étude PILOPERFO.



Antoine YRONDI

Psychiatrie

Neuroinflammation cérébrale au cours d'un épisode dépressif caractérisé : étude multicentrique, comparative avec groupe contrôle. Étude InflaDep.



Nicolas RAPOSO

Neurologie

Évaluation de l'hémisidérose corticale sur la récurrence d'hémorragie intracérébrale lobaire dans l'angiopathie amyloïde cérébrale. Étude CORELIA.



Anne-Sophie Ginon



Jean-François Laigneau

« Le nouveau dispositif, issu de l'ordonnance du 16 juin 2016 qui modifie la loi Jardé, entend faciliter la mise en œuvre des recherches. »

LOI JARDÉ

La réforme des recherches biomédicales : simplification ou nouvelles complexités ?

Anne-Sophie Ginon, maître de conférences HDR en droit privé à l'Université Paris Nanterre (IRERP), et Jean-François Laigneau, avocat au barreau de Paris, décryptent l'essentiel de la loi Jardé pour Liris.

Création de 3 nouvelles catégories pour « les recherches impliquant la personne humaine »

Le nouveau dispositif, issu de l'ordonnance du 16 juin 2016 qui modifie la loi Jardé, entend faciliter la mise en œuvre des recherches. Il faut en effet rappeler que les opérateurs peinaient parfois à déterminer la qualification juridique de l'étude qu'ils entendaient mener (recherche biomédicale, recherche visant à évaluer les soins courants, recherche non interventionnelle), qualification qui faisait varier les règles applicables et les acteurs compétents (ANSM¹, CPP², CNIL³, CCTIRS⁴...).

Aujourd'hui, **c'est un cadre juridique unique** qui s'applique à toutes les recherches impliquant la personne humaine. Les trois catégories antérieures ont été **redéfinies en fonction de leur niveau d'intervention sur la personne** :

- les recherches mentionnées au 1° de l'article L. 1121-1 du CSP qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ;

- les recherches mentionnées au 2° du même article, à savoir les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales (ex. : administration de médicament conforme à l'AMM) ;

- les recherches mentionnées au 3°, c'est-à-dire les études non interventionnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance.

Ce nouveau socle commun consiste essentiellement à étendre les règles jusqu'ici applicables aux seules recherches biomédicales à toutes les recherches. Toutes les recherches sont désormais soumises à l'avis d'un CPP dont la désignation devient aléatoire et qui fait en quelque sorte figure de *guichet unique*. Elles font aussi l'objet d'**une diffusion dans un répertoire public**. De même, certaines règles protectrices des sujets de la recherche sont étendues à toutes les catégories d'études (**régime de responsabilité, interdiction des contreparties financières...**).

Des modalités de consentement différentes selon le niveau de risque encouru

Le nouveau dispositif adopte une approche fondée sur le risque : plus le risque encouru pour le sujet est important, plus l'encadrement juridique du consentement sera lourd.

Si une information délivrée préalablement à la réalisation de la recherche est systématiquement exigée, **les modalités de consentement varient selon le degré d'intervention de l'étude :**

- pour les recherches du 1 : le consentement est écrit, libre, éclairé et écrit ;
- pour celles du 2 : le consentement n'est pas nécessairement recueilli par écrit dès lors qu'il est exprès ;
- pour celles du 3 : la non-opposition de la personne suffit.

Autres variations

Par ailleurs, seules les études du 1° sont soumises à l'autorité compétente, l'ANSM, alors que les études des 2° et 3° bénéficient au contraire de « *fast-tracks* ». Une partie des dispositions les plus protectrices des sujets de la recherche ne sont applicables qu'aux recherches du 1° et du 2°, telle l'obligation d'assurance du promoteur ou les règles protégeant les personnes vulnérables (femmes enceintes, etc.).

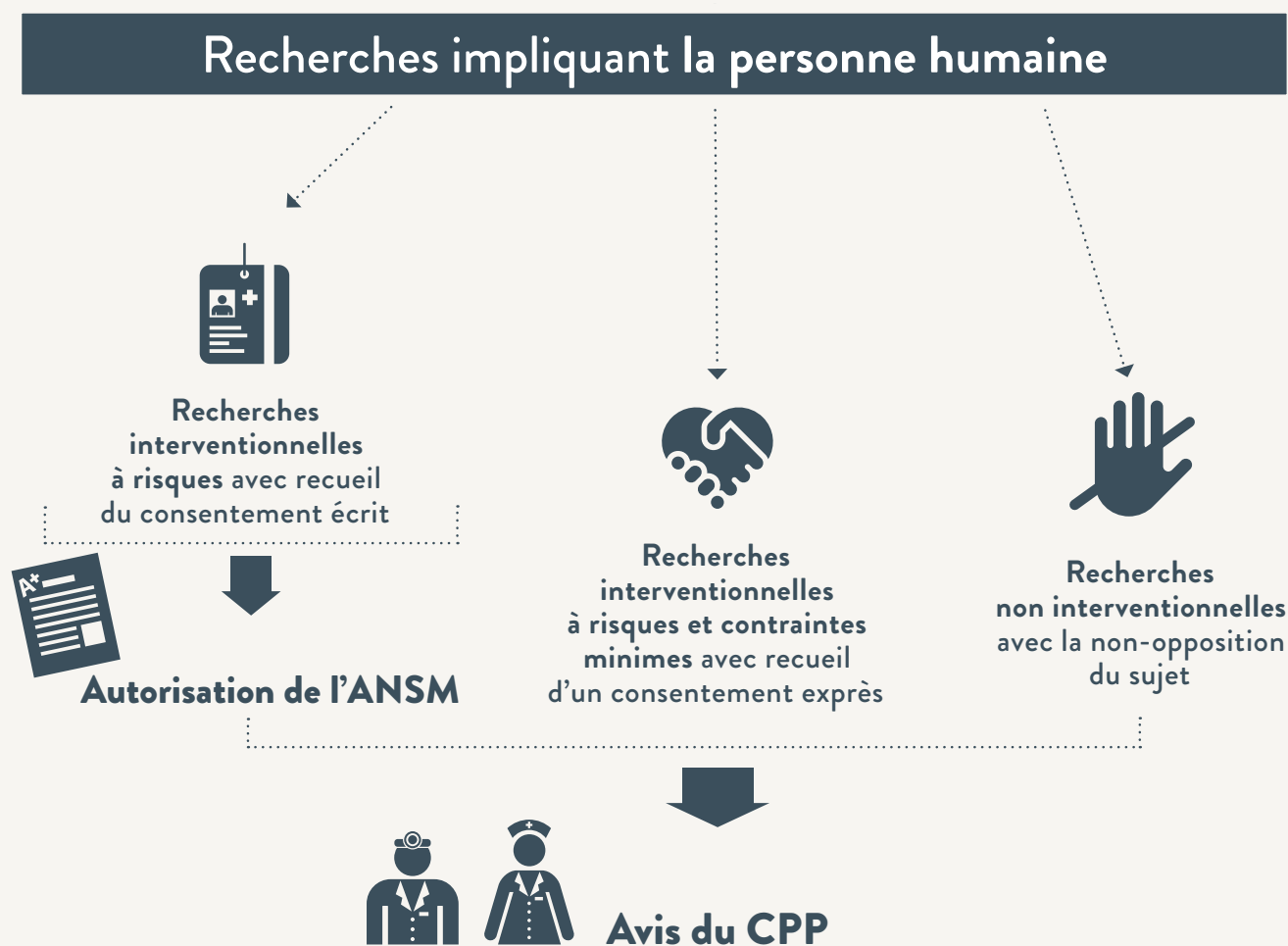
De nouvelles complexités ?

On peut douter de la réelle simplification de la législation. D'abord, parce que la catégorie du 1° se subdivise en réalité en deux sous-catégories : d'une part, les essais cliniques portant sur des médicaments, qui obéissent alors à des règles spécifiques issues du Règlement européen (délais raccourcis, etc.), et d'autre part, les recherches portant sur d'autres produits qui sont soumises aux seuls articles du CSP.

Ensuite, certaines recherches échappent totalement à ce cadre : il s'agit des études observationnelles n'impliquant pas la personne humaine (ex. : étude réalisée à partir de dossiers médicaux), qui étaient soumises au CCTIRS et qui relèvent aujourd'hui du CEREES⁵.

Enfin et surtout, des régimes juridiques bien distincts correspondent aux trois catégories de recherches impliquant la personne humaine, ce qui réintroduit des différences et donc de la complexité au sein du socle juridique commun.

« **Toutes les recherches sont désormais soumises à l'avis d'un CPP dont la désignation devient aléatoire et qui fait en quelque sorte figure de guichet unique.** »



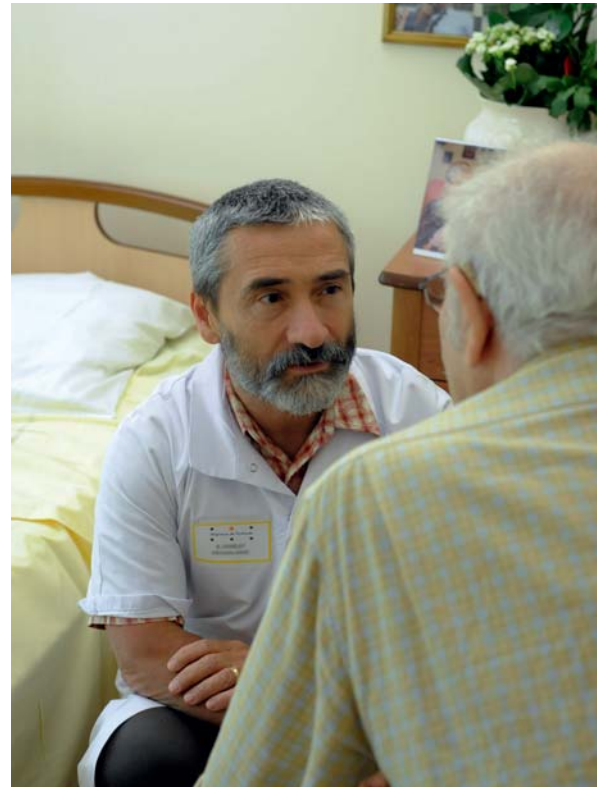
« Les pouvoirs publics ont adopté des mesures spéciales pour protéger les volontaires sains lors des premières administrations à l'homme de médicament ou de produit de santé. »

Une vigilance renforcée pour les essais de première administration à l'homme

En raison de l'accident survenu à Rennes en janvier 2016, les pouvoirs publics ont adopté des mesures spéciales pour protéger les volontaires sains lors des premières administrations à l'homme de médicament ou de produit de santé.

- Les **durées des autorisations** des lieux de recherche sont raccourcies : 3 ans (au lieu de 7 pour les autres).
- Des obligations supplémentaires sont prévues pour la déclaration de tous les événements indésirables graves attendus et inattendus. Pour tous les essais, une **nouvelle définition de la survenue d'un fait nouveau** (toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche des recherches similaires) avec des obligations supplémentaires de déclaration (information sans délai de l'ANSM et du CPP). **Dans les essais de première administration**, tout effet indésirable grave est constitutif d'un fait nouveau **qui doit en outre être déclaré au directeur général de l'ARS** et donner lieu à la suspension par le promoteur de l'administration ou de l'utilisation du produit.

1. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.
2. Comité de Protection des Personnes.
3. Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.
4. Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé.
5. Comité d'Expertise pour les Recherches, les Études et les Évaluations dans le domaine de la Santé.



« Plus le risque encouru pour le sujet est important, plus l'encadrement juridique du consentement sera lourd. »



© Frédéric Maligne

Marie-Élise LLAU

Responsable Promotion, DRCI

MISE EN APPLICATION DE LA LOI JARDÉ Les conséquences pour les acteurs de la Promotion

La mise en application de la loi Jardé est un tournant important dans le paysage réglementaire des projets de recherche réalisés dans les CHU.

Toute recherche prospective impliquant la personne humaine, y compris une étude prospective observationnelle, doit dorénavant obtenir un avis éthique *via* un Comité de Protection des Personnes (CPP).

La principale contrainte sera un nécessaire ralentissement dans le démarrage des études observationnelles – appelées aussi non interventionnelles –, la DRCI (Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation) devant valider le dossier et donner sa classification réglementaire avant d'organiser la saisine du CPP.

Néanmoins, cette contrainte pour les études non interventionnelles sera contrebalancée par :

- une meilleure méthodologie et rédaction des projets en amont de leur dépôt à un CPP ;
- une meilleure valorisation des études réalisées, notamment par une facilitation de soumission et un meilleur niveau de qualité des publications.

En pratique au CHU de Toulouse

Afin de faciliter le passage à la nouvelle réglementation, la DRCI accompagne les investigateurs en leur dédiant des moyens humains, notamment la mise à disposition d'un chef de projet pour aider à l'orientation et à la maturation des dossiers, puis pour réaliser la saisine du dossier auprès du CPP.



MICHEL ATTAL, UNE VIE DE RECHERCHE

L'excellence récompensée

Le Pr. Michel Attal, hématologue et directeur général de l'Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole (IUCT), est le leader de la recherche mondiale sur le myélome multiple. Largement reconnu et distingué par ses pairs, il poursuit son combat jusqu'à obtenir la guérison.

Les débuts : une idée !

Le Pr. Michel Attal qui, au départ, ne se destinait pas particulièrement à la médecine, a rapidement trouvé sa voie et se spécialise dans l'hématologie dès 1973. Une spécialité qu'il juge « logique, active et qui implique les fondamentaux ».

À la fin de son internat au CHU de Toulouse, il s'intéresse à une étude britannique sur le melphalan utilisé à fortes doses dans le traitement du myélome mais aux effets secondaires dévastateurs sur les cellules sanguines. « Nous avons alors eu l'idée de proposer, après le traitement au melphalan, une autogreffe de cellules souches de moelle osseuse du patient pour restaurer ses cellules sanguines », explique le professeur.

Améliorer sans cesse le traitement

En 1990, il lance une étude sur plus de 400 patients pour confirmer cette hypothèse. « Nous sommes passés de 18 mois de survie à 5 ans ! », affirme le Pr. Attal. Restait à convaincre ses homologues à travers le monde : en 1993, ce traitement se généralisait.

Au début des années 1990, il a mis en place l'IFM (Intergroupe Francophone Myélome), composé de cliniciens et de biologistes français et belges, « dans le but de faciliter la mise en œuvre des essais cliniques de large envergure, favoriser les échanges et, de là, conforter nos premiers résultats », précise-t-il.

Le Pr. Attal a ensuite consacré toute sa carrière à la recherche clinique sur le myélome multiple. Il est le clinicien qui a fait avancer le traitement du myélome, faisant de cette pathologie une maladie chronique avec des espoirs de guérison. Il s'est alors concentré sur l'amélioration des différentes séquences de traitement.

Aujourd'hui, grâce à ses travaux, près de 9 patients sur 10 sont en vie 5 ans après le diagnostic.

Bousculer le pronostic jusqu'à la guérison

Dans les années 2000, de nouveaux traitements apparaissent bouleversant le traitement du myélome. « Avec l'IFM, nous avons conduit un large essai randomisé en association avec des centres américains pour savoir si l'autogreffe restait justifiée avec ces nouvelles thérapies. La réponse était claire : oui. », affirme-t-il. Les résultats de cette étude sont prometteurs : 1 patient sur 2 voit disparaître toute cellule tumorale et 87 % ne manifestent aucun signe de maladie à 5 ans. « Nous parlons maintenant non plus de survie mais de guérison, nous n'en sommes pas loin », se réjouit le professeur.

Il ajoute : « Les rapports humains sont essentiels dans ce métier et je ressens de l'empathie à l'égard des patients et de leur famille ». Il n'oublie pas d'associer son équipe à son succès et prône la méthode suivante : « de la créativité encore et toujours ». Largement récompensé et honoré par ses pairs, il se lance encore des défis : « Nous avons pour objectif de guérir 50 % des myélomes d'ici le début de l'année 2018 ».

Pr. Michel Attal, consécration en 2016

2015 : Prix Waldenström décerné par l'International Myeloma Society ; il récompense des chercheurs exceptionnels pour leurs contributions dans le domaine du myélome.

2016 : Prix Griffuel de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer pour sa contribution majeure dans le développement de nouvelles solutions thérapeutiques dans le myélome multiple ; c'est le plus important prix européen en cancérologie.

2016 : élu Toulousain de l'année par les internautes de la *Dépêche du Midi*.

ÉTUDE NOLAN

Un des plus grands essais européens pour ralentir le déclin cognitif



Pr. Bruno Vellas

Le Pr. Bruno Vellas, spécialiste de la maladie d'Alzheimer et des relations entre nutrition et pathologies liées au vieillissement, présente l'étude de grande ampleur NOLAN.

Liris : Pouvez-vous nous expliquer le contexte de l'étude NOLAN ?

Pr. Bruno Vellas : L'étude NOLAN découle de très nombreux travaux sur les liens entre nutriments et cerveau. En effet, de nombreuses études expérimentales comme cliniques ont montré que certains nutriments jouent un rôle très important dans le fonctionnement du cerveau et la préservation de la mémoire.

L'idée est de constituer un composite nutritionnel avec l'essentiel de ces nutriments et de prouver son efficacité sur le maintien des fonctions cognitives avec l'avance en âge.

Liris : Quels sont ses objectifs ?

Pr. Bruno Vellas : Les objectifs sont de prévenir les troubles de la mémoire avec l'avance en âge et de mieux connaître les relations entre nutrition et troubles cognitifs. À l'aide des biomarqueurs et de l'imagerie notamment, nous avons étudié des sujets ayant des lésions amyloïdes et les corrélations avec leurs apports nutritionnels. Tout cela s'inscrit dans un objectif global qui est de maintenir les fonctions avec l'avance en âge selon les nouvelles recommandations de l'OMS.

Liris : Comment cette étude a-t-elle été initiée ?

Pr. Bruno Vellas : Cette étude a été initiée suite aux résultats de l'étude MAPT (*Multidomain Alzheimer Preventive Trial*) qui ont montré un intérêt de la DHA chez des sujets ayant des taux bas d'oméga 3. L'étude MAPT (sous presse dans le *Lancet Neurology*) a également montré la capacité du Gérotopôle à coordonner de très grands essais cliniques avec la rigueur et la qualité nécessaires.

Liris : Comment se déroule le recrutement des 2 000 patients ?

Pr. Bruno Vellas : Le recrutement pour l'étude NOLAN commence maintenant. Comme vous le savez peut-être, le recrutement est le principal challenge des études. Nous avons été capables, dans l'étude MAPT, de recruter 1 680 patients dont 900 dans la région Occitanie. Le but est de faire la même chose si ce n'est plus : 2 000 sujets suivis pendant 4 ans pour l'étude NOLAN. Ce sera l'un des plus grands essais, à l'échelle européenne, de prévention des troubles de la mémoire.

Liris : Qu'espérez-vous de ce complément nutritionnel ?

Pr. Bruno Vellas : Nous espérons pouvoir prévenir le déclin cognitif dont on sait qu'il est souvent annonciateur d'une maladie d'Alzheimer. En effet, les oméga 3 (DHA, EPA), l'homocystéine avec les vitamines B jouent un rôle important. Des travaux ont montré chez les sujets qui ont des taux élevés d'homocystéine qu'ils sont souvent carencés en vitamine B et présentent des lésions neurovasculaires. Enfin, des travaux multiples ont montré l'intérêt des oméga 3 au niveau, notamment, de la plasticité neuronale, l'inflammation, de la qualité de la

barrière hémato-méningée. L'idée est, qu'en agissant avec l'ensemble de ces composés sur le long terme, nous ayons une action encore plus importante.

Liris : Dans l'étude NOLAN, quels sont les travaux du Gérotopôle ?

Pr. Bruno Vellas : Le Gérotopôle est responsable de la partie clinique. Une biobanque très importante est réalisée à partir de l'étude NOLAN. De même, nous réalisons 1 000 amyloïdes PET et 1 000 IRM. La méthodologie a été réalisée en collaboration avec l'UMR 1027, l'imagerie est réalisée avec l'UMR 1214 et l'University of California à San Diego.

Liris : Cette étude vous apportera-t-elle de nouvelles données pour vos futures recherches ? Une nouvelle approche ?

Pr. Bruno Vellas : Oui, la plupart des études que nous avons actuellement en lien avec nutrition et déclin cognitif ont été réalisées avant les biomarqueurs. L'étude NOLAN sera la première étude qui permettra de différencier les patients qui ont vraiment des lésions amyloïdes par rapport à des lésions non amyloïdes. Nous pourrions étudier la neurodégénération avec le PET Tau¹.

1. PET Tau : nouvelle technique d'imagerie qui permet d'observer l'activité moléculaire de la protéine Tau dans les cellules du cerveau à un niveau de précision inégalé.

Repères biographiques du Pr. Bruno Vellas

- Responsable du Gérotopôle de Toulouse depuis 2007 (labellisé par le ministère de la Santé)
- Président de l'IAGG (International Association of Gerontology and Geriatrics) de 1989 à 2013
- Actuellement président de l'IAGG-GARN (Global Aging Research Network)
- Membre titulaire de l'Académie de médecine
- Officier de la Légion d'Honneur (2014)
- Investigateur des études GUIDAGE et MAPT : les deux plus grands essais de prévention de la maladie d'Alzheimer en Europe
- Principal investigateur du Consortium européen sur la maladie d'Alzheimer (EADC) regroupant 40 centres d'excellence
- Rôle important dans les grands projets européens tels que Do-Health, EPAD et SPRINT-T
- Développement du MNA : test d'évaluation de l'état nutritionnel de la personne âgée (traduit dans 50 langues et recommandé par la HAS)
- Plus de 637 publications scientifiques internationales

CONVENTION ET CONTREPARTIES

La procédure des essais cliniques industriels plus simple et plus rapide

Pour renforcer l'attractivité de la France dans le domaine de la recherche clinique industrielle, le gouvernement a décidé de réduire la durée de signature des conventions qui lient les industriels promoteurs aux établissements de santé.

En juin 2014, une circulaire ministérielle* a permis de mettre en place un contrat unique pour les recherches biomédicales à promotion industrielle. Ce contrat unique a vocation à être utilisé à l'identique (modèle type et grille de surcoûts) par tous les établissements souhaitant participer à la recherche. Les honoraires, appelés alors *incitations financières*, sont systématiquement annexés au contrat unique. Ils pouvaient être reversés au CHU (compte de tiers), à une fondation hospitalière, un GCS ou un GIE dont l'établissement serait membre.

Les contreparties financières dans des structures tierces

En janvier 2016, l'article 155 de la loi de modernisation de notre système de santé a remplacé les termes *contrat unique* et *incitations*

financières par, respectivement, *convention unique* et *contreparties financières*. On ne parle plus alors de GIE, de GCS ou de fondation hospitalière pour la gestion des contreparties, mais de structures tierces dont les critères d'éligibilité ont été fixés par décret** (*encadré*).

L'arrêté du 16/11/2016 a fixé le nouveau modèle de convention unique et de matrice de calcul des coûts et des surcoûts (anciennement grille de surcoûts) prévu à l'article R1121-4 du code de la santé publique.

Rappelons que, depuis avril 2015, le CHU de Toulouse a confié la gestion de ses contreparties financières à MEDES.

*Circulaire DGOS/PF4/2014/195. / **Décret n°2016-1538 du 16 novembre 2016.

Critères d'éligibilité d'une structure tierce

La structure tierce doit remplir les conditions suivantes :

- Être désignée par le représentant légal de l'établissement de santé, de la maison ou du centre de santé.
- Disposer d'une gouvernance qui soit propre à la prémunir ainsi que ses dirigeants d'un risque de mise en cause de leur responsabilité, notamment au regard du risque de conflit d'intérêt ou de la violation des principes et règles de protection des personnes participant à la recherche.
- Utiliser les fonds reçus du promoteur à des fins de recherche.

Vous avez dit MEDES ?

Interview de Philippe HAZANE, directeur exécutif de MEDES, Institut de Médecine et de Physiologie Spatiales



Philippe Hazane

Directeur exécutif de MEDES

Liris : Quelles sont les principales activités de MEDES ?

Philippe Hazane : Il s'agit d'un institut de médecine spatiale. Notre première mission est le suivi médical des astronautes et le soutien aux expériences médicales qui se déroulent au sein de la station spatiale internationale. Notre deuxième mission est la recherche clinique pour comprendre les impacts des phénomènes de gravité sur la physiologie et trouver des actions de contre-mesure pour diminuer ces effets. Et, enfin, développer des applications sociétales à la disposition des citoyens et, en particulier, des personnes âgées. Voilà globalement notre métier.

Liris : Pouvez-vous nous décrire les similitudes entre astronaute et personne âgée ?

Philippe Hazane : À l'instar de la personne âgée, fragilisée, qu'il faut maintenir à son domicile, l'astronaute n'est ni plus ni moins

une personne que l'on maintient dans la station spatiale avec un désert médical autour ! De plus, quand il est dans l'espace, son vieillissement physiologique s'accélère de manière réversible : os, muscles, troubles de l'équilibre et visuels ressemblent à ceux des personnes âgées. Après 6 mois dans l'espace, l'évolution de ces troubles est comparable à un vieillissement de 3 à 10 ans.

Liris : Quels sont les liens de MEDES avec le CHU de Toulouse ?

Philippe Hazane : Parmi nos membres, les deux principaux sont le CHU de Toulouse et le CNES (Centre National d'Études Spatiales). Notre clinique se situe dans l'enceinte du CHU et nous utilisons ponctuellement du personnel du CHU pour compléter notre équipe.

Depuis un an que nous gérons les contreparties financières, nous devenons plus « visibles » auprès des chefs de service et je souhaiterais développer plus de projets avec la DRCI, notamment à travers notre clinique spatiale.

Pour en savoir plus : www.medes.fr

FINANCEMENT

Avec l'APRI, le CHU de Toulouse booste sa recherche

Depuis 2014, la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) organise l'APRI (Appel d'offres des Projets de Recherche en Innovation) qui a déjà permis de financer 32 projets innovants.

À partir d'une enveloppe provenant du financement de la recherche clinique par le CHU de Toulouse, l'APRI propose de financer, en totalité ou en partie, des projets de recherche clinique dans les domaines du dispositif médical (évaluation dans toutes les phases de développement du dispositif médical), de la télémédecine, d'évaluation de nouvelles organisations ou d'utilisation de nouveaux équipements.

Pour voir plus loin, plus grand

L'APRI a pour vocation de financer des projets pilotes, monocentriques, afin de permettre dans un second temps :

- de déposer un projet de plus grande envergure tel que des appels d'offres du ministère de la Santé, de l'Industrie, de la Recherche, de l'Europe ;
- ou de déposer un dossier d'inscription à la liste des produits et prestations remboursables ;
- ou encore de préparer à la mise en place de nouvelles pratiques dans l'établissement.

Les protocoles de recherche soumis à cet appel d'offres se situent le plus souvent dans le domaine d'application de la loi de santé publique du 9 août 2004. Dans ce cas, le CHU se portera promoteur.

Depuis sa création, 32 projets ont bénéficié de ce financement dans plusieurs domaines.

Citons par exemple les études suivantes :

- intégration de l'échocardiographie tridimensionnelle et de l'imagerie par fluoroscopie durant la fermeture percutanée des communications inter-atriales de l'enfant ;
- évaluation de l'apport d'un dispositif innovant dans la rééducation du syndrome postchute ;

- analyse des compétences non techniques des médecins urgentistes liées à la qualité des soins : utilisation d'un service d'urgence virtuel ;
- évaluer, grâce au logiciel innovant ICM, le rôle pronostique de l'altération de la régulation de la circulation cérébrale et des modifications du système nerveux autonome cardiovasculaire dans les situations à risque d'ischémie cérébrale.

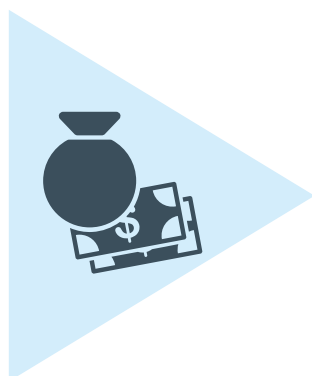
Tendre vers l'excellence

La DRCI diffuse cet appel d'offres une fois par an. La cellule innovation accompagne ensuite le projet tant sur l'aspect budgétaire et réglementaire que méthodologique ou médico-économique.

Dans son projet d'établissement actuel, l'une des cinq orientations structurantes du CHU de Toulouse porte sur le développement de l'excellence. L'un des moyens proposés pour y contribuer est de renforcer ses activités de recherche et d'innovation. L'APRI du CHU de Toulouse constitue l'un des leviers majeurs pour atteindre cet objectif.

EN PRATIQUE

- Les dossiers sont examinés par deux rapporteurs membres de la DRCI et évalués lors du comité scientifique de la DRCI.
- Les projets financés doivent émaner d'une équipe médicale du CHU de Toulouse et sont financés pour une durée maximale de 3 ans et une enveloppe maximale de 60 000 euros par projet.



Les chiffres de l'APRI

32 projets financés depuis 2014

3 ans : durée maximale de financement

FIBRILLATION AURICULAIRE

L'APRI, un tremplin opportun pour le projet d'ablation hybride

Le Dr. Anne Rollin, cardiologue rythmologue à l'hôpital de Rangueil, nous parle du projet de la technique d'ablation hybride initié grâce à l'APRI, ce qui va permettre à son équipe d'accéder à une étude de plus grande envergure.



De gauche à droite : Dr. Anne Rollin (cardiologie), Dr. Étienne Grunenwald (chirurgie cardiaque), Pr. Philippe Maury (cardiologie), Pr. Bertrand Marcheix (chirurgie cardiaque).

Liris : En quoi consiste le projet pour lequel votre équipe a obtenu une subvention de l'APRI ?

Dr. Anne Rollin : Il s'agit d'une étude de faisabilité d'une technique d'ablation hybride de fibrillation auriculaire (FA). Rappelons que la fibrillation auriculaire est le trouble du rythme le plus fréquent dans la population générale associé à une forte morbi-mortalité. Aujourd'hui, pour lutter contre cette arythmie, on peut prescrire des médicaments antiarythmiques au long cours ou proposer une technique d'ablation par cathéter. Cependant, cette dernière présente des limites dans les formes de fibrillation auriculaire persistantes (> 7 jours) avec un taux de réussite de l'ordre de 60 % à 5 ans.

Notre projet repose sur un procédé qui permet de traiter la fibrillation atriale de manière plus efficace que l'ablation par cathéter habituellement proposée. Cette technique d'ablation hybride associe un abord chirurgical par thoracoscopie bilatérale permettant d'ablater, par voie épiscopardique, les foyers responsables de l'arythmie atriale dans l'oreillette gauche, à une ablation par cathéter conventionnel qui complète l'ablation pratiquée par le chirurgien.

Liris : Pourquoi cette technique est-elle innovante ?

Dr. Anne Rollin : Cette technique a commencé à se développer en Europe, en particulier en Belgique, mais pas en France. Onéreuse, elle n'est pas prise en charge par l'Assurance maladie et elle est complexe sur le plan chirurgical.

Liris : Sur combien de patients s'appuie votre étude ?

Dr. Anne Rollin : Actuellement, l'étude compte 11 patients. Nous avons commencé il y a un an, et nous allons terminer les dernières

procédures dans les mois à venir. Nous avons 6 mois de recul avec de bons résultats : 10 patients sur 11 ont retrouvé un rythme sinusal.

Liris : La subvention de l'APRI a-t-elle été déterminante ?

Dr. Anne Rollin : Elle a été indispensable. Sans la subvention de l'APRI, nous n'aurions tout simplement pas pu mettre en place cette étude.

Liris : Quel est votre prochain objectif ?

Dr. Anne Rollin : Notre objectif est de pouvoir développer cette technique dans d'autres centres en France et en Europe. Certains sont d'ores et déjà intéressés par notre projet et souhaitent y participer. Nous voulons faire une étude de plus grande ampleur, multicentrique et randomisée, pour démontrer l'efficacité et la faisabilité de cette technique en la comparant aux techniques d'ablation conventionnelles par cathéter. Le but est qu'elle puisse être incluse dans les standards de prise en charge des patients concernés.

Liris : À travers votre propre expérience, quel conseil donneriez-vous aux jeunes chercheurs ?

Dr. Anne Rollin : Ne pas hésiter à faire appel aux structures administratives et aux cellules de recherche des hôpitaux. En montant ce dossier pour l'APRI, nous avons réalisé qu'au sein de notre CHU, il existait une cellule d'expertise pour nous aider à monter le dossier et lui donner un maximum de chances. Des méthodologistes, des statisticiens, des économistes de la santé accompagnent les médecins dans ce type de démarche. En faisant appel à ces personnes compétentes, toutes nos démarches administratives ont été allégées.

L'ÉTUDE, EN BREF

Investigateur principal : Pr. Bertrand Marcheix

Titre : Traitement hybride médico-chirurgical de la fibrillation auriculaire. Approche épiscopardique et endocardique combinée.

Schéma : Étude observationnelle, non comparative, prospective, monocentrique. Suivi clinique de 1 an avec consultations à 1 mois, 3 mois, 6 mois et 1 an.

Justification : Avec cette procédure combinée plus rapide, les lésions sont complètes avec un taux de succès plus élevé et des réhospitalisations moins fréquentes.

Critères de jugement principal :

Procédure complète ou non.



VOUS SOUHAITEZ MIEUX CONNAÎTRE LES PRINCIPES DE COMPTABILISATION ET DE VALIDATION DES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES DANS SIGAPS ?

Un tutoriel a été créé pour vous.
4 courtes vidéos d'une dizaine de minutes chacune sont disponibles et reprennent les questions les plus fréquemment posées :

- Les enjeux de SIGAPS pour l'établissement et les publiants
- Les grands principes de validation des publications scientifiques
- L'utilisation du logiciel SIGAPS
- La Foire aux questions (FAQ).

➤ Les vidéos sont disponibles à l'adresse suivante :

<http://lms.learneos.fr/login.php>

> **Identifiant** : matricule (avec le 01)

> **Mot de passe** : date de naissance (jjmmaaaa)



COMMENT VOUS CONNECTER À SIGAPS ?

Deux accès possibles depuis le CHU :

- en passant par l'intranet, dans la rubrique en bas à droite de la page d'accueil
- en tapant : svm-sigaps.chu-toulouse.fr

N'oubliez pas de vous munir de vos codes d'accès.

Pour toute question :

decloquement.c@chu-toulouse.fr