



ÉDITO

LA RECHERCHE EST NOTRE AVENIR

Tout d'abord, parce que la recherche d'aujourd'hui est le soin de demain, qu'elle est le moteur de l'innovation, les sources des progrès diagnostiques et thérapeutiques que nos patients attendent.

À ce titre, elle doit être encouragée et promue au sein du CHU, professionnalisée au maximum, sécurisée pour les patients et évaluée avec la plus grande exigence. Enfin, « last but not least », la recherche doit être systématiquement valorisée pour les professionnels et pour l'institution. Cette valorisation pouvant prendre des formes diverses, depuis le recensement bibliométrique, jusqu'aux contrats de valorisation voire dépôts de brevets.

Le CHU de Toulouse a engagé une politique forte de soutien à la recherche, afin de préserver voire d'améliorer, son positionnement national au sein du peloton de tête des CHU dits « forts chercheurs ». Ce positionnement, très disputé, permet aussi de bénéficier d'enveloppes financières conséquentes (MERRI), qui désormais varient chaque année en fonction des résultats obtenus.

Dans ce contexte, nous avons fait le choix de rester offensifs et d'appuyer les efforts de nos équipes, pour le plus grand bénéfice des patients. Cela nous a conduit à densifier significativement les crédits mis à la disposition de la DRCI ; à structurer avec rigueur les prestations de la Direction de la Recherche et de l'Innovation et à promouvoir l'évaluation systématique de toutes les actions et projets entrepris.

Enfin, l'une des forces de notre recherche est sa capacité à se construire et à s'actualiser sans cesse en liaison avec son environnement. La recherche clinique est, par nature, affaire de partenariats, et nous pouvons nous féliciter de l'efficacité de ces derniers, avec l'Université, l'INSERM, le CNRS, l'EFS... mais aussi avec divers partenaires industriels. La coordination des acteurs de la recherche publique se pratique désormais au sein d'une structure mise en place début 2008 : le CCRBSP.

Nous devons aussi poursuivre la collaboration avec les autres CHU du Grand Sud Ouest dans le cadre de la DIRC, du Cancéropôle...

La Lettre Liris est un vecteur d'échanges illustrant l'appui que l'institution veut apporter aux investigateurs. Elle témoigne aussi de notre volonté de faire rayonner la richesse des productions scientifiques du CHU de Toulouse.

JEAN-JACQUES ROMATET,
Directeur général CHU de Toulouse



ZOOM

Physiopathologie et nouvelles stratégies thérapeutiques dans les accidents vasculaires cérébraux

*Un programme développé dans l'U825 de l'INSERM
P. Celsis ex U455 - Pr F. Chollet*

ORGANISATION

La DRI : une nouvelle organisation pour construire, suivre et valoriser les projets de recherche et d'innovation

*Odile Séchoy, directrice de la Recherche et de l'Innovation
Professeur Hélène Hanaire, présidente de la DRRCI*

BON À SAVOIR

Les contrats d'interface
Professeur Jean-François Arnal

SIGAPS : un outil pour recenser, évaluer, analyser la production scientifique

AGENDA

Appels à projets
Manifestations scientifiques

Comité éditorial

Directeur de la publication : Jean-Jacques Romatet
Codirectrice de la publication : Monique Cavalier
Rédactrice en chef : Pr Hélène Hanaire
Responsables Secrétariat de rédaction : Odile Séchoy, Marie-Claude Sudre
Rédacteurs responsables de rubriques : Pr Olivier Rascol, Bertrand Perret, Jean-François Arnal, Pr Thierry Lang, Michel Soulié, Laurent Molinier, Delphine Nigon - Messagerie : DRC

Physiopathologie et nouvelles stratégies thérapeutiques dans les accidents vasculaires cérébraux

Un programme développé en partenariat avec le CHU et l'U825 de l'INSERM (P. Celsis) (ex U455- Pr F. Chollet)

L'AVC (Accident vasculaire cérébral), première cause de handicap de l'adulte constitue une grande cause nationale de santé publique et fait l'objet d'une prise en charge dans des unités neurovasculaires dont la mise en place se poursuit sur le territoire (Cirulaire DHOS 2007). Les déficits régressent spontanément, le plus souvent de façon très partielle et sont à l'origine d'un handicap fonctionnel considérable. Accroître la récupération spontanée revient à diminuer le handicap résiduel. C'est l'objet de ce programme de recherche.



Des médicaments neuromodulateurs tels que les amphétaminiques ou les sérotoninergiques peuvent aider à l'activation de régions clés pour la récupération.

La thrombolyse précoce en a fait une urgence mais aucun autre traitement n'a été validé pour améliorer la récupération fonctionnelle.

Plusieurs étapes et chapitres rythment ce programme développé dans l'U825 de l'INSERM (P. Celsis) (ex U455- Pr F. Chollet) :

- le substrat de la récupération fonctionnelle est constitué par la plasticité cérébrale qui rend possible une réorganisation de la circuiterie intracérébrale après la lésion (Baron et al. *Cereb Dis* 2004). Nous avons contribué à la décrire (F. Chollet et al *Ann Neurol*, 1991) et à la corréler avec le phénomène clinique de récupération (Loubinoux et al., *NeuroImage* 2003 20: 2166-80; Tombari et al., 2004 *Neuroimage* 23: 827-39). De plus nous en avons décrit le décours temporel à la fois dans le champ de la motricité et celui du langage.
- Nous nous attachons à recueillir et à valider les éléments qui permettent une vision pronostique de la récupération. C'est ainsi que nous

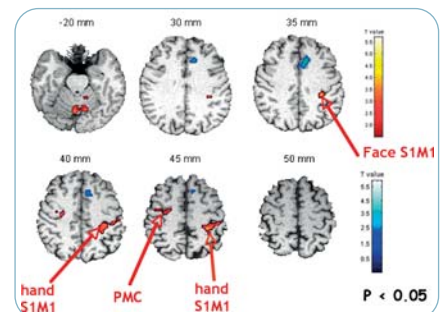
avons démontré que la préservation de l'intégrité de certaines régions corticales apparaît essentielle à une bonne récupération de la motricité hémicorporelle après hémiplegie (cortex moteur primaire, cortex prémoteur, aire BA 40...) (Loubinoux et al., *Cerebral cortex* 2007 17 (12) : 2980-7).

- Enfin, nous étayons l'hypothèse que l'on peut moduler la plasticité cérébrale par des agents pharmacologiques, par la rééducation et par divers procédés de stimulation externe du cortex cérébral. Sur de petits groupes de sujets normaux puis de patients atteints de lésions vasculaires des voies motrices, nous avons démontré que des médicaments neuromodulateurs tels que les amphétaminiques (méthylphénidate) ou les sérotoninergiques (fluoxétine, paroxétine – inhibiteurs de recapture de sérotonine ou IRS-) peuvent aider à l'activation de régions clés pour la récupération, provoquent des hyperactivations du cortex moteur primaire en particulier et une amé-

lioration des performances motrices. (Loubinoux et al., 2002 : *NeuroImage* 15:26-36; *Neuropsychologia*.; 40: 1815-21; - Parienté et al., 2001 *Ann Neurol* 50: 718-29; Loubinoux et al., 2005 *NeuroImage* 27: 299-313; Tardy et al., *NeuroImage*, 2006) (cf. figure).

Les recherches effectuées dans l'U825 s'effectuent au travers d'une collaboration étroite entre membres de cette unité (Dr Isabelle Loubinoux), le service de pathologie neurovasculaire de Purpan (Pr F. Chollet, Dr J.-F. Albucher, Dr M. Simonetta-Moreau), le service de rééducation du CHU (Pr P. Marque, Dr X. De Boissezon) et le centre d'investigation clinique (Pr O. Rascol, Dr C. Thalamas). Le pôle neurosciences du CHU et l'U825 de l'INSERM sont membres fondateurs de l'Institut des sciences du cerveau de Toulouse (IFR96).

Une des originalités de ces travaux est de faire le parallèle entre une évaluation clinique et comportementale et ses corrélats anatomiques identifiés en imagerie fonctionnelle (TEP et IRM)



Sur-activation des cortex moteurs après administration de paroxétine chez des patients porteurs d'accident vasculaire cérébraux récents en cours de récupération (Tardy et al 2006).

Ils ont permis de concevoir un essai clinique national multicentrique de phase II chez des patients porteurs d'un accident vasculaire cérébral ischémique. Cet essai (effet à 3 mois d'un traitement quotidien par Inhibiteur de

La DRI : une nouvelle organisation pour construire, suivre et valoriser les projets de recherche et d'innovation



Le docteur Isabelle Loubinoux avec un patient

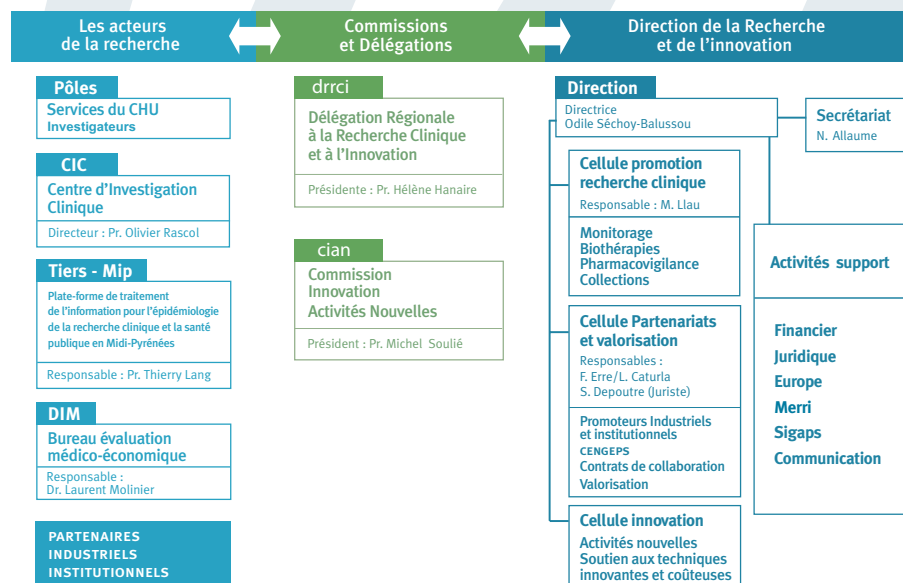
la Recapture de la Sérotonine, fluoxétine (Prozac®), sur la récupération motrice après Accident Vasculaire Cérébral) a obtenu un financement de 400 k€ au titre du PHRC national 2003. Son objectif est d'évaluer l'effet du Prozac® sur la récupération motrice des patients. L'investigateur principal en est le Pr François Chollet, l'expert scientifique le Dr Isabelle Loubinoux, le Dr Jean Tardy coordonne les inclusions. Cette étude constitue un bon exemple de transfert en clinique de connaissances issues de la recherche fondamentale au travers d'une collaboration entre une unité de recherche, un service du CHU et un CIC. Le CIC a accompagné ce projet depuis sa conception et en assure la coordination.

Isabelle Loubinoux, CR1 INSERM, est titulaire d'un contrat d'interface INSERM/CHU avec le service de pathologie neurovasculaire de Purpan.

Olivier Rascol
Directeur du Centre
d'investigation clinique



Le patient en séance de rééducation



Pour être en phase avec le nombre croissant de projets, le développement des partenariats et les enjeux nationaux et internationaux, la Direction de la Recherche et de l'Innovation (DRI) s'adapte et évolue.

Elle vient de mettre en place trois cellules.

La première, appelée cellule « Promotion », a pour vocation la gestion réglementaire, le monitoring, la pharmacovigilance des projets ainsi que la coordination des biothérapies et des ressources biologiques.

La seconde, cellule « Partenariats et Valorisation », est nouvelle. Elle a en charge les contrats de recherche, la valorisation et les études promues par nos partenaires institutionnels ou industriels dans le cadre de la plate-forme du Centre de Gestion national des Essais de Produits de Santé (CenGEPS).

L'Innovation est la fonction impartie à la troisième cellule. Elle s'occupera en ce sens des Activités Nouvelles et des projets STIC (Soutien aux Technologies Innovantes et Coûteuses).

Ces 3 cellules ont été organisées pour couvrir l'ensemble des projets de recherche auxquels participent les investigateurs du CHU, en l'occurrence :

- les études physiopathologiques qui permettent d'améliorer la connaissance des mécanismes complexes impliqués dans les pathologies,
- la recherche thérapeutique ou diagnostique
- l'innovation qui concerne des projets validés par une étape de recherche

clinique et dont la dimension médico-économique du médicament ou du dispositif médical est étudiée.

Il convient d'ajouter une quatrième cellule, « Activités Supports », qui aura pour mission de régler les affaires liées à la gestion, au juridique, aux projets européens et aux financements.

Cette cellule aura notamment en charge de suivre la réforme du financement des MERRI (Missions d'Enseignement, Recherche, Référence, Innovation) pilotée par la DHOS. En effet, il s'agira pour le CHU de Toulouse de répondre à un nouveau défi : l'attribution des moyens en fonction de nos résultats en recherche clinique et innovation.

En co-pilotage avec la présidente de la Délégation Régionale à la Recherche Clinique et à l'Innovation, la DRI est devenue un partenaire indispensable pour faciliter la réussite des projets. La nouvelle organisation permet aux différents acteurs de construire, suivre et valoriser les projets de recherche et d'innovation.

Odile Séchoy, Directrice de la
Recherche et de l'Innovation
Professeur Hélène Hanaire,
Présidente de la DRRCI



Professeur Hélène Hanaire



Odile Séchoy

Les contrats d'interface

Les contrats d'interface ont été mis en place par le Ministère de la Recherche et le Ministère de la Santé, dans le cadre d'une politique de soutien et de valorisation de la recherche biomédicale, mais aussi dans un but de formation à la recherche par le renforcement des liens entre recherche pré-clinique fondamentale et recherche clinique et en santé publique.

L'INSERM et le CHU soutiennent depuis plusieurs années, en partenariat, un appel à candidature pour des « contrats d'interface » de 3 ou 5 ans qui s'adressent :

- aux chercheurs statutaires de l'INSERM, pour améliorer l'attractivité des carrières de ses chercheurs et de ses ingénieurs de recherche et favoriser le transfert de certaines avancées pré-cliniques vers un service clinique d'accueil désigné pour chaque contrat ;

- aux médecins, pharmaciens ou odontologistes (sous forme de l'octroi de vacances) afin de leur permettre de se consacrer à mi-temps à un travail de recherche dans les formations Inserm, unités ou centres d'investigation clinique.

L'appel à candidature est national et annuel.

Les projets, non thématiques, s'inscrivent dans l'ensemble des composantes de la recherche soutenues par l'INSERM : fondamentale, clinique, thérapeutique et santé publique.

L'évaluation, nationale, est réalisée en deux étapes :

- Une première sélection est basée sur la qualité scientifique, elle est effectuée sur dossier par un comité d'experts.

- Une seconde sélection est effectuée au niveau du CHU afin d'évaluer l'adéquation des projets avec la politique scientifique du site.

Depuis 2002, un total de 38 contrats d'interface pour le CHU de Toulouse (8 médecins) et les unités INSERM (30 chercheurs) ont été financés (pour un nombre total de 450 contrats au niveau national). Les thématiques couvertes sont très variées, notamment dans les champs des maladies cardiovasculaires et du métabolisme, du cancer, des neurosciences, de la thérapie cellulaire et génique...

Une demi-journée d'animation des contrats d'interface est l'occasion de présenter les résultats. L'an dernier la journée « Cancer » a connu un vif succès avec plus d'une centaine de participants.

Cette année M^{me} H. Hanaire et M. J.-F. Arnal animeront, le 13 novembre 2008 de 14 à 18 heures, une réunion thématisée : Cardiovasculaire et métabolique. Huit présentations de contrats d'interface sont prévues. La réunion se tiendra Salle des Conférences de la Faculté de Médecine de Rangueil.

Professeur Jean-François Arnal,
correspondant contrats d'interface

SIGAPS : un outil pour recenser, évaluer, analyser la production scientifique

Le logiciel SIGAPS (Système d'Interrogation, de Gestion et d'Analyse des Publications Scientifiques) a été développé par le CHU de Lille et mis en place dans tous les CHU en 2007. Il permet de recenser, d'évaluer et d'analyser la production scientifique de l'ensemble des chercheurs d'un établissement.

Sont prise en compte les publications importées de Medline et il appartient à chaque chercheur de valider manuellement chaque année ses publications.

A chaque publication est associé un score qui est fonction de la notoriété de la revue et de la place de l'auteur. SIGAPS dispose de nombreuses fonctionnalités permettant une analyse fine et des statistiques par année, par catégorie de publications, par collaborations...

La Direction de la Recherche et de l'Innovation recense et intègre les différents ajustements du logiciel, réalise les exports des données vers le CHU de Lille, administrateur du logiciel au niveau National.

Grâce à l'implication, la mobilisation de l'ensemble de la communauté médicale nous avons validé la totalité de nos publications.



Le score attribué à l'établissement participe au calcul du montant de l'enveloppe MERRI calculé par la DHOS.

Cette enveloppe est primordiale pour le développement de la recherche dans notre CHU, elle est répartie ensuite dans les pôles en fonction de l'activité de recherche recensée.

La 6^e place au plan national pour notre CHU

Pour la période 2003-2007, (dernier export réalisé le 8 septembre 2008) :

- 969 chercheurs ont publié 3 642 articles
- 3,75 article en moyenne par personne sur la période
- score global de l'établissement : 16 242 points.

Ce score permet au CHU de Toulouse de se placer en très bonne position au 6^e rang pour la période précédente.

Les appels d'offres

4 novembre 2008

INSERM/DHOS : Date limite de dépôt de la lettre d'intention (en français et en anglais) de l'appel à projet recherche clinique translationnelle 2009 INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale)/DHOS (Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins du Ministère de la Santé).

19 novembre 2008

INCA : Date limite des appels « Formation des médecins - Recherche translationnelle », « Santé publique et épidémiologie » et « Programme d'Actions Intégrées de Recherches sur le Carcinome Hépatocellulaire » de l'Institut National du Cancer.

3 décembre 2008

7^e PCRDT : Date limite de l'appel « FP7-Health-2009 » du 7^e Programme Cadre de Recherche et Développement Technologique, Programme Coopération, thématique « Santé ».

12 décembre 2008

INCA : Date limite de l'appel « Inforelais2009 ».

Calendrier du Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2009 au CHU de Toulouse

L'ensemble des documents types est à demander à drci.toulouse@chu-toulouse.fr

3 novembre 2008

PHRC Régional et PHRC National hors « Cancer » : date limite d'envoi par les investigateurs coordinateurs candidats d'une lettre d'intention à la DRRCI (drci.toulouse@chu-toulouse.fr)

1^{er} décembre 2008

PHRC National hors « Cancer » : envoi des annexes IV à la DRRCI (drci.toulouse@chu-toulouse.fr)

8 décembre 2008

PHRC Régional : envoi des dossiers complets à la DRRCI (drci.toulouse@chu-toulouse.fr)

5 janvier 2009

PHRC National « Cancer » et hors « Cancer » : Date limite d'envoi par les investigateurs des dossiers sélectionnés et complets par courrier à la DRRCI

Contact DRRCI : drci.toulouse@chu-toulouse.fr

Tél. : 05 61 77 86 03

Délégation Régionale à la Recherche Clinique et à l'Innovation

Hôtel-Dieu - 2, rue Viguerie TSA 80035
31059 TOULOUSE Cedex 9

Manifestations scientifiques

13 novembre 2008

14h-18h : Journée « Contrats Interface », Thématique cardiovasculaire et métabolique. Salle des conférences Faculté de Médecine de Rangueil

1^{er} décembre 2008

Journée Hélène Richard-Foy « Hormones to chromatin », Auditorium de la Faculté de Médecine de Rangueil

Pour plus d'informations

Site de la Direction de la Recherche et de l'Innovation : www.chu-toulouse.fr

→ « Professionnels, Recherche »

→ « Recherche et Innovation médicale »

→ « DRI »