



ÉDITO

Le financement des hôpitaux repose depuis janvier 2004 sur deux enveloppes : la T2A pour les activités de soins, et les MIGAC pour Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation. Au sein des MIGAC, est individualisée une enveloppe MERRI pour Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation. Les trois missions confiées aux Centres Hospitaliers et Universitaires par l'ordonnance du 30 décembre 1958 (dite Loi Debré), de soins, d'enseignement et de recherche, sont donc identifiées au plan financier. L'enveloppe T2A varie avec la productivité dans le domaine des soins ; l'enveloppe MERRI avec les performances de la recherche et de l'innovation. L'enseignement et la formation professionnelle ne sont universitaires que dans la mesure où les enseignants participent à l'élaboration du savoir qu'ils transmettent. Ainsi la recherche est le moteur à la fois de l'enseignement qu'elle enrichit, et des progrès dans la prise en charge des malades par des techniques diagnostiques plus performantes et des traitements plus efficaces. De la même façon qu'il paraît naturel d'organiser au mieux la prise en charge des malades qui se confient à nos institutions, il est naturel et nécessaire d'organiser un fonctionnement qui favorise les missions universitaires d'enseignement et de recherche. Pour l'activité de soins, les Centres Hospitaliers se sont dotés de moyens en personnels et en matériels leur conférant une grande autonomie. Ce n'est pas le cas pour la recherche qui exige des partenariats forts et diversifiés avec l'Université et les organismes de recherche publics (tels l'INSERM, le CNRS ou l'INRA), ou privés. Cela suppose une gouvernance adaptée à ces objectifs, et une coordination entre les différents acteurs. A ce titre a été mis en place le Comité de Coordination de la Recherche Biomédicale et en Santé Publique, qui rassemble des représentants du CHU, de l'Université et des EPST. Demain, au CHU de Toulouse, pôles cliniques et unités de recherche de même thématique seront réunies dans le même site : neurosciences à Purpan, Cardio-vasculaire et Métabolisme à Rangueil, cancérologie à Langlade pour prendre trois exemples. Des moyens techniques permettant et enrichissant la recherche translationnelle ont été développés ou sont en train de l'être : tumorotheque, Centre de Ressources Biologiques, plateau d'imagerie... Afin d'augmenter notre potentiel et notre productivité dans le domaine de la recherche clinique et translationnelle, les partenariats entre équipes hospitalières et équipes de recherche doivent être multipliés et intensifiés, au point que tous les pôles devraient appuyer leur recherche sur une ou des équipes labellisées. Le prochain plan quadriennal est l'occasion de renforcer les liens existants. Des partenariats doivent aussi être développés avec les entreprises de la région, particulièrement fortes dans les domaines des technologies de pointe et avec les autres CHU, notamment dans l'inter-région. Les thématiques dans lesquelles notre production scientifique et notre lisibilité au niveau international sont les plus performantes doivent être identifiées et devenir les axes stratégiques de notre développement. Il faut inciter à nous rejoindre des équipes et des chercheurs de haut niveau susceptibles d'enrichir les thématiques prioritaires ou créer des thématiques nouvelles jugées indispensables et favoriser les collaborations avec les autres CHU, notamment dans l'inter-région. Il nous appartient encore de développer une politique de veille et d'aide à l'émergence d'axes stratégiques nouveaux, en notamment transversaux, comme la Santé Publique ou les technologies nouvelles. Enfin nos objectifs ne seront réalistes que si nous poursuivons l'effort de professionnalisation et de structuration de la recherche clinique. Nous sommes évalués depuis plusieurs années dans le domaine des soins et commençons à l'être dans celui de la recherche et de l'innovation. C'est notre mission de viser l'excellence dans l'un comme dans l'autre.

JP Vinel
Président du CCRBSP



ZOOM

Une étude en cours sur la prévention du déclin cognitif : l'étude MAPT teste l'efficacité d'une intervention multidomaine

Pr. Sandrine Andrieu (1, 2, 3),
Dr. Sophie Gillette (1,2), Pr. Bruno Vellas (1,2)
¹Gérontopole, CHU Toulouse
²Unité mixte INSERM-UPS, U558
³Service d'Epidémiologie, CHU Toulouse

ORGANISATION

La vigilance des essais cliniques :
une nouvelle organisation pour le CHU Toulouse

Dr. Pascale Olivier-Abbal,
Vigilance des Essais Cliniques
Pr. Jean-Louis Montastruc,
Directeur du Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance²
Service de Pharmacologie Clinique du CHU de Toulouse

BON À SAVOIR

Le Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé

Fanny Erre,
Chef de Projets CeNGEPS,
Direction de la Recherche et de l'Innovation

Évaluation des technologies médicales innovantes
au CHU de Toulouse

Pr. Michel Soulié, Dr. Virginie Woisard,
Dr. Hélène Derumeaux-Burel, Dr. Laurent Molinier
Commission de l'Innovation et des Activités Nouvelles, CHU de Toulouse

Publier : dans quel journal et quelle adresse indiquer ?

Pr. Thierry Lang
Département d'Epidémiologie et Santé Publique,
CHU de Toulouse
Inserm U558

AGENDA

Appels à projets et congrès

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

Une étude en cours sur la prévention du déclin cognitif: l'étude MAPT teste l'efficacité d'une intervention multidomaine



En l'absence de traitement curatif de la maladie d'Alzheimer, il est important d'explorer la voie de la prévention. En effet, même si au niveau individuel, l'effet de mesures préventives peut s'avérer modeste, au niveau collectif elles peuvent se traduire par un bénéfice important en terme de santé publique en diminuant de façon importante la prévalence de la maladie (Brookmeyer et al, Alzheimer's and Dementia, 2007).

L'exposition à certains facteurs de risque peut modifier la probabilité de survenue de la maladie d'Alzheimer. Des données épidémiologiques ont évoqué l'effet protecteur de facteurs liés au mode de vie tels que la pratique de l'exercice physique, la richesse des relations sociales ou encore certains facteurs nutritionnels, comme les acides gras de type Omega 3.

Seules de larges études randomisées permettront de démontrer l'effet protecteur de ces facteurs (Coley et al, Epidemiol Rev., 2008), mais ces études sont rares car elles nécessitent de suivre un nombre important de sujets sur plusieurs années (Andrieu et al, J Alzheimers Dis, 2009).

Néanmoins, deux essais récents ont montré des résultats encourageants en faveur d'un entraînement cognitif (Willis et al, JAMA, 2006) ou de la pratique d'exercice physique (Lautenschlager et al, JAMA, 2008). Du fait de l'origine multifactorielle de la maladie d'Alzheimer, il semble logique de proposer une intervention multi-domaine pour étudier l'effet potentiellement synergique de ces différents facteurs.

Le Gérotopôle - CHU de Toulouse, en association avec l'unité INSERM 558, a mis en place le **premier essai multi-domaine de prévention du déclin cogni-**

tif mené en France qui couvre trois aspects: la stimulation cognitive, la pratique régulière de l'exercice physique et des conseils nutritionnels. Le critère de jugement principal de cette étude est l'analyse de l'évolution d'un test de mémoire (Grober et Buschke) à trois ans de suivi.

La population de l'essai concerne des personnes de 70 ans et plus, fragiles, vivant à domicile. La fragilité est définie comme une plainte mnésique spontanément exprimée à un médecin, une incapacité à effectuer au moins une activité instrumentale de la vie quotidienne (telle la capacité à utiliser le téléphone, faire ses courses, préparer un repas...) ou encore une vitesse de marche ralentie (inférieure ou égale à 0,77 m/s, ce qui correspond à parcourir 4 m en moins de 5 sec). Les sujets présentant une démence à l'inclusion sont exclus. Pour atteindre les 1200 sujets nécessaires, nous recrutons les sujets auprès de différentes sources (centres mémoire, conférences grand public, médias) dans quatre CHU: Bordeaux (Pr. Dartigues), Limoges (Pr. Dantoines), Montpellier (Pr. Touchon) et Toulouse (Pr. Vellas) avec une extension à 3 CHG de la région.

MAPT est une étude randomisée en quatre bras bénéficiant d'une supplémentation en acides gras de type Omega 3 (800 mg de DHA par jour), d'une intervention multi-domaine, de l'association acides gras Omega 3 et intervention multi-domaine, ou d'un placebo.

L'intervention multi-domaine comprend des séances de

stimulation cognitive, des séances sur l'activité physique et des séances sur la nutrition. Les séances sont réalisées auprès de groupes de 6 à 8 sujets. Le premier mois, deux sessions par semaine sont prévues, le deuxième mois, une session par semaine, puis à partir du troisième mois, les sessions deviennent mensuelles. Parallèlement, une consultation de prévention personnalisée assure un suivi et une prise en charge optimale des différents problèmes de santé et des facteurs de risque (notamment cardiovasculaires), en collaboration avec le médecin traitant.

CONCLUSION

Il s'agit d'une étude ambitieuse qui va étudier l'effet synergique de différents types d'intervention. Une autre étude testant l'efficacité d'une intervention multidomaine est planifiée et devrait débuter prochainement en Suède.

Les inclusions ont commencé en juin 2008 et devraient se poursuivre jusqu'en janvier 2010. Début avril 2009, 357 sujets étaient inclus. Les résultats sont attendus en 2013.

*Pr. Sandrine Andrieu (1, 2, 3),
Dr. Sophie Gillette (1,2),
Pr. Bruno Vellas (1,2)*

¹Gérontopôle, CHU Toulouse

²Unité mixte INSERM-UPS, U558

³Service d'épidémiologie, CHU Toulouse

Le contact MAPT: Isabelle Carrié



La vigilance des essais cliniques : une nouvelle organisation pour le CHU Toulouse

L'utilisation d'un produit de santé (médicaments mais aussi produits de thérapie cellulaire et génique, tissus ou organes, dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro), comporte toujours un risque. L'évaluation du risque d'un produit de santé est un long processus commençant dès son développement et se poursuivant après sa commercialisation.

Avant la commercialisation : vigilance des essais cliniques

La Loi de Santé Publique d'août 2004 a amené une nouvelle organisation de la vigilance dans la recherche clinique. Elle considère l'évaluation de la sécurité des sujets se prêtant à la recherche comme une composante essentielle de l'évaluation de la recherche. Le champ d'application de la vigilance des essais cliniques est large puisque doivent être déclarés, analysés et surveillés les événements indésirables survenant dans le cadre d'une recherche sur un médicament (phases I à IV) mais aussi sur une biothérapie, un dispositif médical, une technique d'imagerie, une étude portant sur une technique chirurgicale, etc...

En pratique, le promoteur d'études cliniques (comme le CHU de Toulouse) évalue et analyse tous les événements indésirables graves survenant lors d'une recherche clinique, déclarés (dans les 24 heures) par les investigateurs. Il en apprécie ensuite le caractère « inattendu » et la relation causale (« imputa-

bilité ») avec la recherche. Pour chaque essai, le promoteur analyse et synthétise la sécurité d'un essai au travers du rapport annuel de sécurité.

A l'heure actuelle, la sécurité de l'essai est ainsi évaluée de façon continue et tout au long de la recherche : tout nouveau risque, en particulier inattendu, susceptible de porter atteinte à la sécurité des participants peut modifier l'appréciation de la balance bénéfique/risque de cette recherche et en modifier le déroulement.

Le CHU de Toulouse a structuré la vigilance des essais cliniques dont il est promoteur en confiant cette activité au Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance qui possède une expertise dans le domaine de la vigilance des médicaments. L'Institut Claudius Régaud a engagé une démarche similaire pour ses propres études permettant ainsi la création d'un poste médical dédié à la vigilance des essais cliniques et confié au Dr. Pascale Olivier¹.

Après la commercialisation d'un médicament : Pharmacovigilance

Avant la commercialisation d'un médicament, les essais cliniques (phases I, II et III) sont des phases d'administration expérimentale sur une population rigoureusement sélectionnée (taille restreinte, durée limitée) ne correspondant pas aux circonstances réelles d'utilisation (grand nombre de personnes exposées, dont des sujets à risque et



poly-médicamentés, durée de prise chronique). Ces circonstances ne permettent pas la détection de réactions rares mais potentiellement graves liées au médicament. Après commercialisation, le profil de sécurité d'un médicament est ainsi peu ou mal connu et mérite d'être affiné, grâce à la Pharmacovigilance (Phase IV). La Pharmacovigilance, branche de la Pharmacologie Clinique, a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain après commercialisation. Son champ d'application concerne ainsi tous les médicaments, les produits sanguins stables et les vaccins dès lors qu'ils ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM).

En conclusion, durant un essai clinique ou après commercialisation, toute manifestation clinique inattendue survenant avec un produit de santé (en particulier un médicament) doit éveiller l'attention sur une possible participation iatrogène.

*Dr. Pascale Olivier-Abbal,
Vigilance des Essais Cliniques*

*Pr. Jean-Louis Montastruc,
Directeur du Centre Midi-Pyrénées
de Pharmacovigilance²
Service de Pharmacologie Clinique
du CHU de Toulouse*

Pour plus d'informations : Vigilance des Essais Cliniques du CHU de Toulouse : 05 61 14 59 98 - Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance : 05 61 25 51 12

BON À SAVOIR

Le CeNGEPS



Le Groupement d'Intérêt Public CeNGEPS (Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé) initié en 2005 a pour objectif de renforcer l'attractivité du territoire français en matière d'expérimentation médicale. Le CeNGEPS a été créé sous forme d'un partenariat public/privé entre les hôpitaux, le Leem (Les Entreprises du Médicament), l'INSERM, la FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) et l'AFSSAPS.

Sa vocation :

- Soutenir les investigateurs en optimisant l'organisation et la conduite des essais cliniques à promotion industrielle.
- Coordonner des actions d'envergure nationale pour harmoniser et rationaliser les procédures afin d'accélérer la mise en place et le suivi des essais cliniques :
- Mise au point d'une grille de calcul des surcoûts hospitaliers
- Développement du logiciel « SIGREC » (Système Informatique de Gestion de la Recherche et des Essais Cliniques) mené en partenariat avec le Ministère

de la Santé (DHOS/Mission Tarification à l'Activité)

- Faciliter les relations entre les promoteurs industriels et les investigateurs avec la mise en place de points de contact et la constitution de bases d'information disponibles sur le site internet du CeNGEPS (www.cengeps.fr) : annuaire des réseaux d'investigation clinique ; recueil des formations la recherche clinique ; cartographie des centres d'investigation.

Ses moyens :

Le CeNGEPS dispose de fonds résultant d'une taxe additionnelle sur le Chiffre d'Affaire des entreprises adhérentes au Leem. L'enveloppe budgétaire, mise à disposition des sept DIRC (Délégations Inter Régionales à la Recherche Clinique), par le biais d'appels à projet annuels, est redistribuée aux établissements hospitaliers, dans le but de renforcer l'organisation et les infrastructures soutenant la réalisation des essais cliniques à promotion industrielle.

- Appel à projet « DIRC » 2007, 2008 : attributions de fonds aux DIRC dans le but de « recruter plus, plus vite et mieux »

- Appel à projet « Soutien aux réseaux d'investigation » 2008 et 2009 : renforcer pour acquérir (ou conforter) une assise nationale des réseaux afin de participer dans les meilleures conditions aux essais cliniques industriels.
- Appel à projet « Fonds d'actions ciblées – GIP CeNGEPS » : Intensifier les efforts des DIRC les plus investies dans la démarche de structuration de la filière d'investigation clinique industrielle.

Sa devise :

« Recruter plus, plus vite et mieux »

*Fanny Erre, Chef de Projets CeNGEPS
Direction de la Recherche
et de l'Innovation*

Pour plus d'informations :

Contacts CeNGEPS au CHU de Toulouse :

- Chefs de projets :

Fanny Erre et Laetitia Caturla

- Adjoint administratif :

Agnès Blanchard- Lamazère

Toutes leurs coordonnées sur <http://www.chu-toulouse.fr/cellule-partenariats-valorisation>

Liens utiles :

<http://www.cengeps.fr>

<http://dirc-soom.fr>

Evaluation des technologies médicales innovantes au CHU de Toulouse

L'innovation est souvent considérée comme le principal facteur d'évolution des systèmes de santé. La multiplication des techniques médicales innovantes dans un contexte de ressources contraintes, justifie, d'une part, d'en préciser la valeur ajoutée dans le domaine de la qualité des soins, et d'autre part, de confronter les conséquences médicales aux conséquences économiques de ces techniques.

Le Ministère chargé de la santé a transformé les Délégations à la Recherche Clinique (DRC) de CHU en Délégations à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI). Depuis 2007, les DRCI ont vocation à développer la coordination opérationnelle de projets d'évaluation des conséquences médicales et économiques des techniques innovantes et coûteuses.

Au CHU de Toulouse, l'évaluation médico-économique de ces techniques est structurée selon deux axes : un axe local avec la Commission de l'Innovation et des Activités Nouvelles (CIAN) et un axe national.

L'axe local : la CIAN

La CIAN est une sous-commission de la CME chargée d'expertiser et sélectionner annuellement les activités innovantes que le CHU choisit de financer. En 2009, un budget de 2 millions d'euros sera consacré au financement de ces activités. Elles concernent des conduites diagnostiques ou thérapeutiques innovantes dont la pertinence et l'intérêt ont été validés par une étape préalable de recherche, et qui ne sont pas encore mises en œuvre dans le CHU. En 2008, la

CIAN a développé un outil d'aide à la décision fondé sur des critères médicaux et économiques afin de réaliser les meilleurs choix sur la base de preuves scientifiques.

L'axe national

Afin d'aider les équipes du CHU à soumettre des projets à l'appel d'offre du Programme de Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses (STIC) financé par la DHOS, une cellule de soutien méthodologique a été créée. Ces projets à vocation nationale et multicentrique s'appuient systématiquement sur une évaluation des conséquences médicales et économiques des stratégies innovantes.

L'évaluation des activités médicales innovantes s'inscrit dans une culture de réseau. La CIAN souhaite contribuer au développement de cette culture entre les différents acteurs de l'innovation au CHU et favoriser l'émergence de projets de portée nationale présentant un impact potentiel important sur le système des soins.

*Pr. Michel Soulié, Dr. Virginie Woisard,
Dr. Hélène Derumeaux-Burel,
Dr. Laurent Molinier*

*Commission de l'Innovation et des
Activités Nouvelles, CHU de Toulouse*



Publier : dans quel journal et quelle adresse indiquer ?

Sans entrer dans les controverses sur la validité des indicateurs bibliométriques (impact factor, citation index, facteur H...), deux étapes pragmatiques ne doivent pas être négligées au moment de soumettre un article pour publication : le choix du journal et l'adresse à indiquer sur l'article. Ces deux éléments sont essentiels pour le compte des points SIGAPS, donc le financement et la visibilité de notre CHU.

Choix de la revue.

Le score SIGAPS additionne deux chiffres :
- les points liés à la position de l'auteur : 4 pour le 1^{er} auteur, 3 pour le second, 2 pour le 3^e, 1 pour les autres positions. Une modification récente attribue 3 points au dernier auteur.
- les points liés à la catégorie de la revue (4 pour une revue classée A ; 2 en B ; 1 pour les autres).

Pour connaître le classement SIGAPS d'une revue, il vous suffit de vous rendre sur le site SIGAPS, accessible sur Intranet : <http://srv-demat/> ou <http://srv-sigaps/>. Un mail vous a été adressé, avec votre identifiant et votre mot de passe. En cas de problème de

connexion, contacter M^{me} Chagot (chagot.j@chu-toulouse.fr)

La ou les adresses

Pour éviter que le logiciel SIGAPS ne passe à côté d'articles faute de références corrects, il est important d'écrire précisément l'adresse.

Du point de vue du CHU, il est indispensable que figurent dans l'adresse les deux termes **CHU** et **TOULOUSE**. Dans toute la mesure du possible, c'est-à-dire ne les retirer que si la revue l'exige, noter le **Service** et l'**Etablissement** (Purpan, Rangueil).

Pour prendre en compte plusieurs appartenances, des hospitalo-universitaires d'une unité mixte de recherche, appartenant au service de diabétologie de Rangueil devront utiliser l'adresse suivante :

CHU de Toulouse, Service de diabétologie, Hôpital de Rangueil, F-31000 Toulouse ; Inserm, UXXX, F-31000 Toulouse ; Université Paul Sabatier, F-31000 Toulouse

Informations et exemples sur : http://www.eva.inserm.fr/Bibliometrie/Visibilite/Modeles_adresses.pdf

*Pr. Thierry Lang
Département d'Epidémiologie et
Santé Publique, CHU de Toulouse
Inserm U558*

Appels d'offres

30 juin 2009

Fondation de France : Date limite de l'appel à projets « Sida, santé et développement »
Ligue Contre le Cancer : Date limite des appels « Projets de recherche épidémiologique » et « Recherche clinique »

Septembre – octobre 2009

Ministère chargé de la Santé :

Lancement du *Programme Hospitalier de Recherche Clinique* et du *Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses*



Manifestations scientifiques

3-5 juin 2009

Salon européen de la Recherche et de l'Innovation, Porte de Versailles, Paris

12-13 juin 2009

3^e Workshop MSCs

Multipotent Stromal Cells for Regenerative Medicine and Immune Regulation
Francfort, Allemagne

21-23 juin 2009

8^e congrès de la Société Francophone de Thérapie Cellulaire et Génique, Paris
www.sftcg.fr

23-25 juin 2009

Eurocancer 2009, Palais des Congrès, Paris
<http://www.eurocancer.com/>

1-3 juillet 2009

6^e Congrès de lipidomique organisé par le GERLI (Groupe d'Etude et de Recherche en Lipidomique), Rennes
Lipides bioactifs, nutrition et santé
<http://www.gerli.com/rennes2009.htm>

7 juillet 2009

Journée d'information et de rencontres sur le 7^e PCRD avec le Point de Contact National « santé », Faculté de Médecine de Rangueil, Toulouse
Des entretiens individuels avec le PCN seront organisés l'après-midi.

3-4 septembre 2009

European Cancer Cluster Partnering, Centre de Congrès Pierre Baudis, Toulouse
www.eccp2009.com

23-25 septembre 2009

Salon Eurobio, Lille
www.eurobio-event.com

30 septembre - 3 octobre 2009

Forum européen Gastein
<http://www.ehfg.org/index.php>

Pour plus d'informations

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

→ « Professionnels, Recherche »

→ « Recherche et Innovation médicale »

→ « DRI »

Contact DRCI

drci.toulouse@chu-toulouse.fr
Délégation Régionale à la Recherche Clinique et à l'Innovation – Hôtel-Dieu – 2, rue Viguerie
TSA 80035 – 31059 Toulouse Cedex 9