



Hôpitaux de Toulouse

**PROJET 2011 DU SERVICE HOSPITALIER
DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE DU CHU DE
TOULOUSE**

www.bip31.fr

Chef de Service : Pr Jean-Louis Montastruc

PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION

La Pharmacologie, science du médicament, couvre à l'évidence et depuis les débuts de l'Histoire de l'Homme, un champ très vaste. Au fil des années, elle connaît un large développement. *D'abord exclusivement fondamentale, biologique et prévisionnelle, la pharmacologie est devenue clinique, épidémiologique et sociale.* Une des origines de ce mouvement peut être trouvée en Suède où, dès 1940, un physiologiste illustre : G. LILJESTRAND, Professeur de Pharmacologie, créa dans sa chaire fondamentale des postes universitaires de Pharmacologie Clinique dont les titulaires furent secondairement chargés de fonctions hospitalières. La très grande efficacité de nouveaux médicaments et les risques créés par leurs utilisateurs rendait évident, dès 1965, après l'épisode du Thalidomide, les objectifs de sécurité, d'efficacité et d'économie, pour une utilisation « appropriée » du médicament. Ce rôle était alors dévolu à une discipline naissante : la Pharmacologie Clinique.

Dans ce domaine, notre pays devait connaître un grand retard. Le premier service français de Pharmacologie Clinique des Hôpitaux n'a été créé qu'en 1975 (au CHU de Toulouse). Dès le début, la mission du service de Pharmacologie Clinique du CHU de Toulouse a été, dans sa sphère d'influence (CHU mais aussi toute la région sanitaire) de « favoriser » *le bon usage du médicament et décourager son utilisation inappropriée.* On conçoit ainsi l'étendue des missions du pharmacologiste selon la définition même de l'OMS : « *étude chez l'homme sain ou malade des effets bénéfiques ou non des médicaments* », c'est-à-dire :

1-Evaluer les effets et l'efficacité des médicaments chez l'homme (Pharmacodynamie Humaine)

- Sur la base des données acquises chez l'animal, pour les confirmer ou les infirmer, il faut étudier chez l'homme, en fonction de la dose et du temps, les *effets* du médicament en utilisant des techniques physiologiques, hémodynamiques, radio-et biophysiques, biochimiques, bactériologiques...
- Pour affirmer l'efficacité d'un médicament, il convient ensuite de comparer les résultats de ces études pharmacodynamiques aux médicaments de référence (et occasionnellement au placebo) selon la méthodologie scientifique rigoureuse

des essais cliniques, en termes d'efficacité et de sécurité (Essais Cliniques, Pharmacologie Clinique, études de PharmacoEpidémiologie). Les données de Pharmacoéconomie peuvent compléter cette approche.

2-Evaluer les effets indésirables des médicaments (PharmacoVigilance, AddictoVigilance, Dopage et PharmacoEpidémiologie)

- L'existence d'effets fâcheux des médicaments absorbés isolément ou en association, même lorsqu'ils sont connus de longue date, doit conduire à :
 - *imputer* l'anomalie observée au médicament ou à la pathologie sous-jacente pour en déduire les *conséquences thérapeutiques* pour les malades et leurs médecins;
 - *répertorier* les observations et informations sur cette pathologie iatrogène ;
 - analyser chez l'homme et chez l'animal, à l'aide de toute méthode expérimentale ou clinique, *le mécanisme des effets indésirables* observés ;
 - mettre en place des mesures *préventives* et *correctives* après quantification du risque (pharmacoépidémiologie) ;
 - assurer une *information indépendante* à destination des professionnels de santé, mais aussi désormais du grand public.

3-Etudier le devenir d'un médicament dans l'organisme humain (PharmacoCinétique)

- Grâce aux techniques analytiques de détermination des concentrations médicamenteuses dans les différents milieux, liquidiens ou tissulaires, il faut :
 - suivre chez l'homme sain et malade, selon les diverses voies d'administration et les différentes formes galéniques, le *métabolisme* du médicament, sa demi-vie plasmatique, son accumulation, sa biodisponibilité, son volume de distribution, son élimination...
 - afin d'adapter au mieux les *posologies* à administrer dans un but sécuritaire et d'optimisation des soins ;

- rechercher et informer sur les *interactions médicamenteuses*, fréquentes sources d'effets indésirables (ce terme incluant également l'inefficacité thérapeutique).

4-Aider à la prescription médicale

- Les données concernant les médicaments, leurs interactions, leurs effets secondaires et indésirables, leurs caractéristiques métaboliques et génétiques (Pharmacogénétique) doivent conduire :
 - à établir un répertoire de médicaments de base et à conseiller la pharmacie, hospitalière ou non ;
 - à tenir compte des données économiques et à participer aux enquêtes d'épidémiologie ou d'économie de la santé et dans tous les cas où le médicament est impliqué (PharmacoEpidémiologie, PharmacoEconomie) ;
 - à s'impliquer dans les structures d'évaluation régionale, nationale ou internationale du médicament (ARS, AFSSaPS, HAS, Agence Européenne du Médicament EMA ...).

5-Développer une recherche forte consacrée au médicament

Les pharmacologues médicaux mènent une recherche sur le médicament allant des aspects fondamentaux relatifs au mécanisme d'action moléculaire et cellulaire et à la pharmacodynamie et la pharmacocinétique jusqu'à l'administration et à l'étude des effets précoces et retardés, favorables et fâcheux, chez l'Homme sain et malade. Les techniques développées et les approches utilisées (Pharmacologie Expérimentale, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique, Pharmacogénétique, Pharmacogénomique, Pharmacologie Clinique, PharmacoVigilance, PharmacoEpidémiologie, PharmacoEconomie, Pharmacologie Sociale...) sont variées.

Cette forte activité de recherche, tant expérimentale que clinique ou épidémiologique, conduit la Pharmacologie Médicale à encadrer un nombre important de doctorants en Pharmacologie et à être rattachée à des équipes labellisées (INSERM).

Le rôle des Pharmacologues Médicaux dans la recherche est également attesté par leur implication dans les Délégations à la Recherche Clinique (DRC ou DRCl) ainsi que dans la direction des Centres d'Investigation Clinique CIC-INSERM-Hôpitaux. Les Pharmacologues participent également aux travaux des commissions d'évaluation des instituts de recherche (INSERM) ou des Universités.

L'originalité des services de Pharmacologie Médicale réside dans le fait qu'elle rassemble des médecins, des pharmaciens et des scientifiques travaillant en commun sur les tâches hospitalières, les activités d'enseignement et les projets de recherche. Cette *multidisciplinarité* est renforcée par la diversité des spécialités médicales (Neurologie, Cardiologie, Santé Publique, Epidémiologie, Médecine Interne, Psychiatrie...) ou pharmaceutiques dont sont issus les Pharmacologues Médicaux. Elle constitue une richesse culturelle majeure pour une discipline qui est, par essence, transversale et englobe tous les aspects du médicament de la biologie moléculaire jusqu'au bon usage thérapeutique. Ainsi, en raison de l'existence de cette multidisciplinarité et de cette transversalité, les Pharmacologues Médicaux des CHU ont été depuis toujours à la direction de structures de recherche translationnelle allant de l'approche expérimentale aux applications cliniques.

6-Pharmacologie Sociale

A l'évidence, les données actuelles soulignent le fort impact du médicament dans la Société. Celui-ci ne peut plus être considéré comme seulement un instrument de soin. Ses implications sociétales et économiques sont évidentes. Pour un Pharmacologue Médical, il convient de s'interroger et d'étudier les *interactions Médicament-Société*, avec d'une part l'analyse des effets du Médicament sur la Société et, d'autre part, l'étude de l'influence de la Société sur le Médicament. Les exemples actuels sont nombreux et largement connus. Ces deux points définissent brièvement, la Pharmacologie Sociale, branche nouvelle et désormais capitale de notre discipline.

Par ailleurs, les activités de la Pharmacologie Médicale décrites plus haut concernent l'ensemble des champs d'utilisation du médicament chez l'Homme. Ils impliquent aussi plus particulièrement certains aspects « sensibles » de la prescription médicamenteuse : il s'agit notamment de la *prescription et utilisation du médicament dans des populations à risque* : femme enceinte ou allaitante, insuffisants rénaux ou hépatiques, personnes âgées, enfants...

Un Service de Pharmacologie Clinique est donc un collaborateur privilégié des structures accueillant, tant dans les établissements hospitaliers qu'en médecine de ville, ces patients fragiles. Ceux-ci posent des problèmes de Pharmacocinétique, évaluation et Pharmacologie Clinique, Sécurité Sanitaire (Pharmacovigilance, Addictovigilance), Pharmacoépidémiologie et Pharmacologie Sociale, obligeant à une collaboration rapprochée entre la Pharmacologie Médicale et ces structures.

7-Enseigner la Pharmacologie, le Médicament, son utilisation, son maniement, ses effets favorables et fâcheux

Le médicament demeure insuffisamment enseigné dans notre pays. A l'enseignement officiel destiné aux étudiants en Médecine (qui doit être toujours et encore élargi, renforcé) et qui doit se développer, il convient d'ajouter :

- a. l'information des médecins par le biais des activités post universitaires (FMC) ;
- b. la formation des pharmaciens et chirurgiens dentistes en Pharmacologie Clinique ;
- c. l'instruction puis l'association à nos œuvres de tous nos collaborateurs médicaux ou paramédicaux des milieux tant hospitalo-universitaires que libéraux dont la formation initiale manque totalement de « sensibilité » pharmacologique.

Le *caractère indépendant des informations et formations* assurées par la Pharmacologie Médicale doit être souligné et valorisé au moment où on met en évidence les conséquences fâcheuses (véritables « effets indésirables ») de la mainmise et de la prépondérance des firmes sur la prescription médicamenteuse.

NB : Il convient de rappeler ici l'absence de service équivalent au sein des autres établissements hospitaliers non universitaires régionales : la mission d'un Service de Pharmacologie Clinique concerne donc, non seulement son CHU de rattachement, mais aussi, toutes les structures de soin, publiques et privées, hospitalières ou libérales de sa région d'influence. Ainsi, toutes les activités d'un Service de Pharmacologie Clinique, dans et en dehors du CHU, avec la médecine hospitalière et libérale, doivent être mise en place en collaboration très étroite avec l'ARS.

DEUXIEME PARTIE : ACTIVITES DES DIFFERENTES UF

Les pages qui viennent proposent la synthèse des activités, objectifs, perspectives, activités hospitalières de recherche et d'enseignement des 8 UF du service de Pharmacologie Clinique du CHU de Toulouse.

- **UF 1 : Centre Midi-Pyrénées de PharmacoVigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament (Centre Régional de PharmacoVigilance : CRPV)**
 - Directeur : Professeur Jean-Louis Montastruc
- **UF 2 : Pharmacodynamie Humaine et Unité de soutien à la Recherche Clinique ;**
 - Responsable : Professeur Olivier Rascol
- **UF 3 : Pharmacologie Cardiovasculaire et Autonome**
 - Responsable : Professeur Atul Pathak
- **UF 4 : Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A)**
 - Directeur : Docteur Maryse Lapeyre-Mestre
- **UF 5 : Unité de Renseignement : Médicament, Grossesse et Allaitement**
 - Responsable : Docteur Christine Damase-Michel
- **UF 6 : Unité de Neuropharmacologie Clinique**
 - Responsable : Docteur Christine Brefel-Courbon
- **UF 7 : Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie clinique**
 - Responsable : Professeur Georges Houin
- **UF 8 : Antenne Médicale de Prévention du Dopage et des Conduites Dopantes**
 - Directeur : Professeur Jean-Louis Montastruc

NB : L'ensemble du Service fait partie du pôle Santé-Société du CHU, à l'exception de l'UF 7, rattachée au pôle Biologie. Cette dichotomie est préjudiciable à l'optimisation de l'activité du Service. On peut aussi retrouver l'activité du Service sur le site www.bip31.fr

**UF 1 : CENTRE MIDI-PYRENEES DE PHARMACOVIGILANCE, DE PHARMACOLOGIE
ET D'INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT**

Directeur : Professeur Jean-Louis Montastruc

Directeur Adjoint : Docteur Haleh Bagheri, PH

1-Activités et objectifs actuels du Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance

La pharmacovigilance est la branche de la pharmacologie clinique ayant pour objet *la détection, l'évaluation, la compréhension, la prévention, la minimisation et l'information sur le risque médicamenteux et les effets indésirables médicamenteux (EIM)*. Les EIM sont définis comme des réactions nocives et non voulues à un médicament et se produisant aux posologies normales ou résultant d'un mésusage du médicament.

La PharmacoVigilance contribue désormais largement à la *Sécurité Sanitaire, la Sécurisation du Circuit du Médicament, la Santé Publique et finalement l'optimisation de la prescription médicamenteuse*. Elle nécessite une double compétence : *pharmacologique* (dans tous ses aspects depuis la pharmacodynamie jusqu'à la Pharmacoépidémiologie en passant par la Pharmacocinétique, la Pharmacologie Clinique...) et *médicale clinique*.

L'importance de la pharmacovigilance et l'importance clinique des effets indésirables médicamenteux est soulignée par les chiffres suivants : *ils sont à l'origine de 5 à 10 % des hospitalisations, de 5 à 10 % des consultations en ville ; on les retrouve chez 25 à 30 % des patients hospitalisés et ils sont directement en cause dans 3 à 4 % des décès hospitaliers* ce qui témoigne de leur gravité. En France, *plus de 140 000 hospitalisations par an sont dues directement aux effets indésirables médicamenteux* ce qui en fait *la première cause d'hospitalisation* par an, avant l'infarctus et pour un coût supérieur à celui du diabète.

Les effets indésirables médicamenteux sont donc une des principales causes des maladies. Graves, ils peuvent prendre n'importe quelle forme de manifestation clinique. Différentes études ont montré que plus d'un sur deux pouvaient être facilement évités si on respectait les bonnes règles de prescription et les bonnes règles de pharmacologie clinique.

Le Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le médicament (CRPV) a, en 2010, recueilli 1 700 *notifications d'EIM*, dont 794 au CHU de Toulouse soit environ au CHU, 1 EIM pour 3 lits d'hospitalisation). Parmi celles-ci, 50 % sont « graves » selon la définition de l'OMS. Il s'agit d'autant de participations à la sécurité de la prescription médicamenteuse au CHU et dans la région Midi-Pyrénées.

Parallèlement, le CRPV est désormais un des partenaires de base de la *recherche clinique* : le praticien hospitalier chargé de la *vigilance des essais cliniques* a reçu et analysé, en 2010, 395 événements indésirables graves venus des essais cliniques du CHU de Toulouse mais aussi au Centre Anticancéreux de Toulouse. Il s'agit là d'un des exemples de la participation du CRPV à la recherche clinique au CHU de Toulouse dans le domaine désormais capital de la sécurité de ces essais.

Le CRPV de Toulouse est ainsi une structure *d'expertise* sur le médicament. Il a réalisé une dizaine d'expertises au niveau national et européen en 2010 à la demande de l'agence et des autorités européennes. Dans ce cadre le CRPV de Toulouse participe à de nombreux groupes de travail au niveau de l'AFSSaPS. Dans ce cadre, il faut signaler qu'au cours de l'année 2009-2010 le centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance a été chargé du *suivi national de la pharmacovigilance des vaccins de la grippe H1N1*. Il s'est agi là d'une activité pionnière avec pour la première fois la mise en place d'un suivi de pharmacovigilance national à grande échelle en peu de temps pour une vaccination de masse. Ceci a permis au Centre de pharmacovigilance de Toulouse de traiter durant l'hiver 2009-2010 plus de 5 000 observations d'effets indésirables médicamenteux.

Le CRPV de Toulouse fonctionne également comme une *structure de renseignement* indépendants *sur le médicament* et de consultation thérapeutique avec, par exemple, en 2009 près de 1 400 demandes de renseignement au personnel de santé de la région Midi-Pyrénées.

Ces activités sont complétées par de nombreuses réunions dans les structures de vigilance et de qualité : 120 réunions locorégionales, 40 activités nationales, 10 relations internationales (Liban, Canada, Cambodge).

L'activité *d'information indépendante* sur le médicament se caractérise par la réponse aux questions posées par téléphone mais également par la publication d'un *bulletin BIP31.fr*, diffusé à près de 5 000 professionnels de santé (et sur intranet au CHU de Toulouse à tous les professionnels de santé). Ce bulletin BIP31.fr qui a contenu 43 pages en 2010 dont des informations indépendantes sur le médicament, est accessible en permanence sur le site ww.BIP31.fr. La mise en place, début 2011, de la réunion de FMC « Les Matinales de la Pharmacologie Médicale » a été un succès : accueil d'une centaine de professionnels de santé (Médecins, Pharmaciens) pour une formation sur le Médicament : nouveauté, actualités en PharmacoVigilance, Addictovigilance...

Au plan national, le Pr Montastruc, responsable du CRPV de Toulouse, assure aussi la présidence du Comité de Suivi des CRPVs à l'AFSSaPS. Il est membre de la commission Nationale de PharmacoVigilance et, avec plusieurs autres membres du CRPV, fait partie de divers groupes de travail à l'AFSSaPS : Pharmacoépidémiologie, Médicaments et conduite Automobile, Prescription Médicale Facultative, Groupe sur les Médicaments Cardiovasculaires et la Thrombose... Au plan international, le Pr Montastruc est membre de l'Editorial Board des grandes revues de Pharmacologie Clinique, PharmacoVigilance, PharmacoEpidémiologie européennes et mondiales

Enfin, depuis sa création, le CRPV de Toulouse participe et anime, en collaboration avec un pharmacien) toutes les réunions des *comités de spécialités du médicament* du CHU de Toulouse. Cette activité fondamentale, au contact des soignants et des Services, se poursuit naturellement au sein de la *COMéDiMS* du CHU. Dans le cadre du réseau ARS « PharmacoMip » de PharmacoVigilance, crée il y a quelques années avec tous les établissements de la région pour optimiser la PharmacoVigilance à l'échelon régional, le CRPV de Toulouse participe également largement aux COMÉDIMS des autres établissements de santé de la région, en leur faisant bénéficier de son expérience (le premier COMÉDIMS a été créé dès 1975 au CHU de Toulouse).

2-Activités de recherche

Le CRPV de Toulouse faisait partie de l'EA 3696 « unité de recherche en pharmacoépidémiologie : évaluation du risque médicamenteux » au 31 décembre 2010. Depuis le 1^{er} janvier 2011 il a intégré *l'équipe 6 de pharmacoépidémiologie de l'unité*

INSERM 1027 qui travaille sur le risque médicamenteux. Cette perspective est une chance car seuls deux CRPV en France (dont celui de Toulouse) sont labellisés au sein d'une équipe de recherche INSERM.

Dans ce cadre, le CRPV de Toulouse développe une importante activité de recherche avec pour 2010 27 publications internationales dans des revues à comité de lecture : ces articles traitent de la sécurité des médicaments à travers les méthodes de la Pharmacovigilance et de la Pharmacoépidémiologie. Le CRPV de Toulouse participe également à la formation à la recherche en accueillant chaque année plusieurs étudiants de Masters 1 et 2.

3-Perspectives du CRPV Midi-Pyrénées

- ***Développement de l'activité du réseau Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance (PharmacoMIP)*** En partenariat avec l'ARS, la mise en place de cette activité avec le passage dans tous les établissements de la région d'un ARC pour la pharmacovigilance, l'information sur le médicament et le renforcement des liens entre les structures hospitalières et le CRPV est un succès, comme en témoigne notamment la multiplication par 4,5 du nombre d'observations notifiées au CRPV de Toulouse par les établissements hors CHU entre 2006 et 2010.

- ***Développement de l'activité de pharmacoépidémiologie.*** Tant en ce qui concerne l'activité quotidienne de routine de pharmacovigilance que dans le cadre de l'activité de recherche. A cet égard, le Centre Régional de Pharmacovigilance a intégré au 1^{er} janvier 2011, l'unité INSERM nouvellement créée à Toulouse U 1027. Cette unité regroupe des épidémiologistes et des pharmacoépidémiologistes, et en particulier le CRPV en faisant partie de l'unité 6 cette nouvelle unité INSERM. Cet élément est un gage important pour l'avenir de la recherche en pharmacoépidémiologie et en pharmacovigilance à Toulouse.

- ***Déclarations d'effets indésirables médicamenteux en ligne.*** Pour faciliter la notification d'effets indésirables médicamenteux, le CRPV de Midi-Pyrénées, a mis en place, pour la première fois et de façon pionnière en France, la possibilité d'une déclaration directe en ligne. Cette notification est facilement accessible sur la page d'accueil du site Internet des Bulletins d'Informations de Pharmacologie (www.bip31.fr) ou via le lien <http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>. Il s'agit d'une procédure simple et rapide. Depuis sa mise en service en juillet 2010, grâce à une promotion active de ce nouvel outil de déclaration, on a observé une augmentation croissante des notifications. Au 31 mars 2011, on compte plus de 100 notifications en ligne. Les notificateurs étaient dans 40% des déclarations des médecins généralistes.

- ***Mise en place d'un partage du dossier médical avec le service des maladies infectieuses du CHU de Toulouse Purpan pour déclaration des effets indésirables médicamenteux notamment dans le cadre du sida et des anti-rétroviraux.*** Il s'agit d'un objectif mis en place durant la fin de l'année 2010 et qui sera optimisé en 2011.

Pour ce faire, il est évident qu'il faut absolument renforcer le personnel titulaire à temps plein du CRPV de Toulouse, ce qui justifie la demande de poste de PH effectuée en 2011 au CHU et à l'ARS pour le Docteur Geneviève Durrieu.

NB : L'évaluation Nationale indépendante conduite par l'AFSSaPS chaque année a conduit à l'attribution de la note A+ au CRPV de Toulouse lors de toutes les dernières années, ce qui place le CRPV de Toulouse en tête de toutes les 30 autres CRPVs de France.

UF 2 : PHARMACODYNAMIE HUMAINE ET UNITE DE SOUTIEN A LA RECHERCHE CLINIQUE

Responsable : Professeur Olivier Rascol

1- Activités et objectifs actuels

L'activité de l'UF2 est centrée sur le développement de la *recherche clinique* à Toulouse, et au positionnement de cette dernière au plan national et international. Elle est étroitement associée dans cette démarche à l'activité du *Centre d'Investigation Clinique (CIC 9302)* créé en 1992 par le Pr O. Rascol et le Dr C. Thalamas. Le CIC a été reconduit sans interruption depuis cette date et ses 2 dernières évaluations quadriennales (la dernière en 2010 par l'AERES) ont été notées A+. Le CIC regroupe en 2011 plus de 25 ETP exclusivement dédiés à la recherche clinique (médecins investigateurs, infirmiers de recherche, techniciens de recherche, technicien de laboratoire, secrétaires, internes en médecine et Pharmacie, Aide soignants, Coordinateur d'essais, biostatisticiens...).

Cette activité a permis la conception, la réalisation et la valorisation *de plus de 120 protocoles de recherche clinique durant le dernier quadriennat*. Ces études ont été de nature physiopathologique (40%) ou pharmacologique (60% dont la moitié a concerné les phases précoces de preuve de concept ou de Phase II du développement de médicaments originaux), en mettant l'accent sur la recherche translationnelle, dans des domaines intéressant principalement les neurosciences, les maladies métaboliques, la pédiatrie, l'imagerie et la pharmacologie... Cette activité s'est déroulée en partenariat avec *plus de 50 chercheurs* (20 Unités/Equipes de Recherche labellisées, Unités, Centres de Recherche) et plus de 70 investigateurs cliniciens (15 Pôles du CHU Toulouse). La promotion de ces 120 études a été assurée dans 50% des cas par des promoteurs académiques (CHU, INSERM) et dans 50% des cas par des industriels. Ces études se sont inscrites dans le cadre de *projets européens* (5ème PCRD- Nugenob, IMI- Pharmacog), *nationaux* (10 PHRC nationaux et inter-régionaux dont 6 coordonnés par le centre de Toulouse, 5 AO DHOS-INSERM Recherche Translationnelle) et *locaux* (25 AOL du CHU de Toulouse).

Durant les 4 dernières années, la production scientifique issue de cette activité de recherche de l'UF2 et du CIC a donné lieu à plus de *130 publications dans des revues internationales* à comité de lecture, dont un tiers dans des revues d'impact factor élevé (NEJM, Lancet, Lancet Neurology, Brain, Faseb, J Clin Investigation...). Les résultats de ces travaux ont conduit à la *modification des pratiques médicales au plan international*, comme par exemple l'usage en phase précoce des agonistes dopaminergiques dans le traitement de la maladie de Parkinson et la mise en évidence de propriétés des IMAO-B sur la progression des symptômes de cette maladie.

Au plan national, le Pr Rascol, responsable de l'UF2 et coordonateur du CIC de Toulouse, assure aussi la *coordination nationale du réseau des 50 CIC français*. A ce titre, il joue un rôle significatif dans les orientations prises au plan national dans le domaine. Il coordonne par ailleurs depuis 2010 le *réseau thématique national Neurosciences-Parkinson des CIC* regroupant 16 CIC en son sein. Ce réseau est soutenu par le Cengeps, vient d'obtenir 2 PHRC nationaux supplémentaires et collabore avec de nombreux industriels du médicament au plan international.

L'UF2 et le CIC sont par ailleurs activement impliqués dans *l'enseignement de la Recherche Clinique* au cours des études médicales dans les 2 Facultés de Médecine de Toulouse (DCEM1 et 3), au travers de 2 Master2 Recherche, un Master2-Pro et de divers diplômes universitaires et interuniversitaires de recherche Clinique. Le CIC accueille des internes de pharmacie et de médecine, des étudiants doctorants et post-doctorants.

Depuis 2009, l'UF2 (Pr O. Rascol, Dr A Sommet) participe activement au développement au sein du CHU de Toulouse de *l'Unité de Soutien à la Recherche Clinique*. Cette activité se fait en collaboration étroite avec le CIC et l'équipe d'Epidémiologie et de Santé Publique (Pr S Andrieu) afin d'offrir aux investigateurs toulousain une structure en mesure de les accompagner pour bâtir et mener des projets de recherche clinique compétitifs et d'envergure nationale, à même d'améliorer les indicateurs SIGAPs de l'établissement.

2- Perspectives

L'UF2 accompagnera la *restructuration du CIC* telle que celle-ci a été entérinée par le CCRCSP pour les années à venir : identification et structuration de 5 *grands axes thématiques* de recherche Clinique (Neurosciences, Cardio-métabolisme, Biothérapies, Pédiatrie, Maladies malignes), élargissement du potentiel d'investigation au travers de la *création de nouvelles unités d'investigation* sur le site de Purpan (clinique PP Riquet, 8 lits d'investigation), de Rangueil en lien avec la Clinique Spatiale (2 lits d'investigation) et à plus long terme du site de Langlade.

Le Pr Rascol, responsable de l'UF2 et du CIC, est le *coordonateur du projet national « infrastructure d'Avenir » F-CRIN, financé à hauteur de 18 millions d'euro dans le cadre du Grand Emprunt*. Ce programme ambitieux, mené en partenariat entre l'INSERM, les conférences des Présidents de CME, des Doyens et des Directeurs de CHU ainsi que le CNCR, a pour mission de mettre en place au plan national une infrastructure de recherche en mesure d'offrir aux investigateurs et aux promoteurs de notre pays les ressources et les compétences indispensables pour coordonner de grands essais cliniques multicentriques au plan européen, qu'ils soient de nature académique ou industriel. Cette initiative permettra, nous l'espérons, de positionner le centre de Toulouse en tant qu'élément majeur de la recherche clinique dans notre pays, et sera l'occasion de mieux coordonner sur le site toulousain les compétences en matière de promotion, d'investigation et de gestion et d'analyse des données, indispensable à la visibilité du site pour permettre à la conduite de projets internationaux ambitieux de recherche clinique. Le projet F-CRIN constitue une opportunité unique pour les équipes du CHU de Toulouse. Le positionnement et la lisibilité de la participation toulousaine à un projet de cette envergure, nécessairement fortement concurrentiel au plan national et international, dépendront directement de l'investissement en terme de locaux, de personnes et de ressources, que notre établissement voudra et pourra afficher pour accompagner cette entreprise.

UF 3 : PHARMACOLOGIE CARDIOVASCULAIRE ET AUTONOME

Responsable : Professeur Atul Pathak

L'UF est de création récente et son activité déjà fortement orientée vers le site de Rangueil. En effet, l'UF travaille quotidiennement avec les services du *pôle Cardiovasculaire et Métabolique* tant pour ses activités de *Pharmacologie Clinique*, d'exploration du système nerveux autonome que de recherche clinique (méthodologie et soutien à la recherche, organisation de la recherche) et translationnelle (thérapie cellulaire, bio marqueur ou recherche autour du SNA). Logiquement, l'ensemble des activités de l'UF sont focalisées sur *la recherche clinique et la formation aux soins et à la recherche*.

1-Activités

- a. **Pharmacologie du Système Nerveux Autonome (SNA)**— Cette activité de *soin* répond à la nécessité d'accompagner la plupart des services cliniques du site de Rangueil dans la gestion des dysautonomies. Elle est sous la responsabilité du Professeur Jean Michel Senard et comprend une activité de consultation, de réunion multidisciplinaire bimensuelle, d'exploration du SNA avec une plateforme unique en Europe couplant les techniques innovante de pharmacologie appliquées à la *cardiologie, neurologie, diabétologie...* Ces éléments permettent l'aide au diagnostic et à la prise en charge des patients. Le recrutement est régional voire extrarégional et soutient par ailleurs plusieurs protocoles de recherche clinique. Depuis peu, nous avons mis en place une *activité d'exploration du sommeil et des anomalies cardiorespiratoires à l'effort*.
- b. **Pharmacologie Cardiovasculaire** : Cette dernière, de création récente, est originale car elle permet de couvrir des problématiques en émergence. Nous avons ainsi pu développer une activité *d'onco-cardiologie*, dédiée à la prise en charge des *effets indésirables* cardiovasculaire de médicaments utilisés en oncologie. De même, une *consultation « Mediator^o »* a vu le jour depuis le mois de décembre 2011. L'implantation dans le Pôle Cardiovasculaire et Métabolique de notre UF permet également le rapprochement avec les équipes

cliniques pour toute l'activité de recherche clinique et translationnelle. Nous assurons ainsi l'activité de soutien et de coordination de la recherche clinique en nous appuyant d'une part sur l'axe cardiométabolique du *CIC* et d'autre part sur les compétences de *l'unité de soutien à la méthodologie de la recherche clinique du Service de Pharmacologie Clinique*. Enfin, cette UF garantit l'activité de *recherche translationnelle* de l'activité de différentes équipes de l'institut des maladies cardiovasculaires et métaboliques (INSERM 1048) dont la nôtre (Equipe 8 dirigée par Jean Michel Senard).

- c. Ces activités ont fait l'objet de 7 publications internationales au cours des 6 derniers mois.

2-Besoins et Perspectives

- d. Pour mener à bien les projets décrits ci-dessus, l'UF a impérativement besoin de *locaux sur le site de Rangueil*. A cet effet, elle a déjà en partie investi les locaux laissés libres par le départ de la Toxicologie. Cependant, l'UF n'a aucune visibilité ni moyens de communication intra CHU (absences de lignes téléphoniques et de connexions internet, signalétique obsolète).
- e. Par ailleurs, notre activité croissante dans les domaines du soin et de la recherche justifie le recrutement à court terme (moins de 2 ans) d'un *MCU-PH de Pharmacie* et d'au moins une personne dédiée à la recherche clinique (Technicienne ou Attachée). Nous souhaitons également à ce titre renforcer une *plateforme d'exploration biologique* avec collection de ressources et activités de *pharmacogénétique*. Les demandes de poste soutiendront en partie ce développement.

UF 4 : CENTRE MIDI-PYRENEES D'EVALUATION ET D'INFORMATIONS SUR LA PHARMACODEPENDANCE ET D'ADDICTOVIGILANCE

Directeur : Docteur Maryse Lapeyre-Mestre, MCU-PH

Le système français d'évaluation de la pharmacodépendance existe depuis 1990 (circulaire ministérielle DPHM/03/09/01 du 1er octobre 1990). Il a été officialisé par la parution du décret n°99-2 49 du 31 mars 1999. Ce dispositif participe à la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie en coordination avec la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie MILDT. Il repose sur le *réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A)*.

- Le réseau comprend 13 CEIP-A : Bordeaux, Caen, Clermont-Ferrand, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Paris, Poitiers et Toulouse et 7 Centres correspondants.
- La [déclaration](#) des cas d'abus graves et de pharmacodépendance graves liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que tout autre médicament ou produit est obligatoire (articles R. 5132-113 et 114).

Plus récemment, le terme *Addictovigilance* a été proposé, permettant de préciser l'objectif de vigilance sanitaire centrée sur les substances à potentiel d'abus et de dépendance. L'addictovigilance est la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac. Les CEIP-A recueillent et évaluent les cas de pharmacodépendance qui leur sont transmis et préparent les travaux de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (CNSP).

Le CEIP-A de Toulouse participe à ces différentes missions. Il est par ailleurs chargé de la coordination de *l'enquête nationale OSIAP* (Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible) depuis 2001.

- recueil et évaluation de l'ensemble des cas d'abus et de dépendance,
- réalisation d'enquêtes officielles et de missions d'expertises,
- renseignements des professionnels de santé et développement de l'information sur le risque de pharmacodépendance,

1-Activité hospitalière

Au cours de l'année 2010, le CEIP-A a recueilli 82 Notifications Spontanées (Nots), 260 fiches OPPIDUM, 34 OSIAP et 65 cas de soumission chimique, pour la région Midi-Pyrénées. Le CEIP-A de Toulouse assure la coordination nationale de l'enquête OSIAP.

La collaboration avec les laboratoires de toxicologie de Limoges et du CHU de Toulouse (UF7) nous permet d'améliorer le recueil de l'information sur les cas suspects de soumission chimique (entre 30 et 60 notifications chaque année).

Cependant, le recueil des NotS et des décès en relation avec l'abus de substances est soumis à une sous-notification importante. Nous avons appliqué la méthode capture-recapture en combinant les données issues du PMSI et des cas déclarés au CEIP-A. Nous avons testé la faisabilité de cette approche pour les cas d'abus et de dépendance liés au cannabis, avant d'étendre cette analyse au niveau de la région.

Le CEIP-A participe régulièrement aux *activités collectives du CHU de Toulouse* :

- réunions de préparation du *pôle « Addictologie »*
- mise en place de *procédures pour la prise en charge de la douleur chez le patient toxicomane*. Le CEIP-A participe également aux activités du CLUD (participation aux journées du CLUD en octobre 2010), pour la réflexion autour des mesures de prévention du mésusage et d'évaluation de la prise en charge de la douleur chez les sujets dépendants.

- réunions des *comités de spécialités du médicament*: « Psychiatrie », « Anesthésie », « Antalgiques »
- *réunion hebdomadaire de la structure hospitalière de soins aux toxicomanes*: recueil de cas, réponse aux questions, diffusion des informations.

L'implication du CEIP dans le plan Addiction au niveau du CHU permet d'optimiser le positionnement du CHU notamment dans l'activité d'animation de la recherche et de la formation. Le CEIP-A a participé à la réflexion pour la demande d'agrément auprès de l'ARS d'une activité d'addictologie de niveau 2, et éventuellement de niveau 3, en valorisant l'activité scientifique et de recherche en partie réalisée par le CEIP. Dans le cadre de la réorganisation faisant suite à la création de l'Agence Régionale de Santé au 1^{er} avril 2010, le CEIP-A de Toulouse a manifesté son intérêt pour participer aux activités de la commission régionale addiction et à la réflexion sur la poursuite des activités des *comités de suivi des traitements de substitution*. L'expertise du CEIP-A dans l'évaluation de cas d'intoxication inhabituels suite à la consommation d'héroïne coupée avec de l'alprazolam dans la région en tout début d'année 2011 a permis de formaliser le système d'alerte de l'ARS dans le contexte de l'addictovigilance.

Enfin, l'expertise du CEIP-A a également été prise en compte au niveau de l'organisation régionale des soins, puisque après une période de mise en place de contrats de bon usage avec les établissements hospitaliers, le COREMEDIMS de Midi-Pyrénées a sollicité le CEIP de Toulouse pour participer aux groupes de travail sur le *bon usage des psychotropes*, et sur la *prise en charge de la douleur*.

2-Activités d'enseignement et d'information

Nous assurons une activité importante de formation et d'information, tant au niveau de la formation initiale que de la formation continue. Un effort tout particulier se poursuit pour développer les enseignements portant sur la pharmacodépendance au sein des Facultés de Médecine, de la Faculté de Pharmacie et d'autres formations universitaires. Nous participons à l'enseignement du Master 2 Professionnel sur les métiers du médicament, enseignement d'en lequel nous avons pu insérer 4 heures spécifiques sur la

pharmacodépendance dans le tronc commun, et près de 10 heures dans la spécialisation « pharmacologie clinique et pharmacoépidémiologie ».

Parallèlement, nous poursuivons notre activité d'information par l'intermédiaire des Bulletins diffusés régulièrement aux divers personnels de santé (BIP 31 et le Bulletin du CEIP ; 1100 « abonnés »). *Les rencontres annuelles du CEIP de Toulouse* accueillent chaque année de plus en plus de participants (plus de 100 en janvier 2011, lors des 15^{èmes} rencontres).

3-Activités de recherche en Addictovigilance

L'activité de recherche du CEIP s'appuie sur l'activité de *l'Unité de Recherche de Pharmacoépidémiologie*, Equipe d'Accueil EA 3696 (unité de recherche labellisée par le Ministère depuis 2003), ayant évolué vers une équipe INSERM (*INSERM U 1027*) en janvier 2011. Des projets originaux ont été initiés depuis quelques années, sur la prise en charge de la douleur chez les patients substitués, sur l'évaluation du potentiel d'abus de l'automédication, ou sur les facteurs associés à la consommation prolongée de psychotropes.

Le CEIP-A accueille des étudiants en thèse de 3^e cycle dans le domaine de l'abus et de la dépendance ainsi que des étudiants en master Recherche (un étudiant de M2R et deux étudiants de M1 en 2010-2011).

Les différents projets de recherche menés par le CEIP de Toulouse depuis 2005 (OSIAP Europe financé par la Commission Européenne, DG Sanco de 2005 à 2009, études AMAM, Douleur et Substitution, Médicaments et Travail, Comparaison de la consommation de médicaments à potentiel d'abus en Europe, financés par la MILDT et l'Afssaps) pourraient être intégrés dans l'activité Addictologie du CHU comme fondement de la demande d'une reconnaissance d'activité d'addictologie de niveau 3.

***NB** : Au plan national, le Dr Lapeyre, responsable de l'UF, assure aussi la vice-présidence du groupe vde Pharmacopépidémiologie de l'AFSSaPS, ce qui témoigne de l'importance de l'expertise dans ce domaine de l'équipe du Service de Pharmacologie de Toulouse.*

**UF 5 : UNITE DE RENSEIGNEMENTS : MEDICAMENTS, GROSSESSE ET
ALLAITEMENT**

Responsable : Docteur Christine Damase Michel, MCU-PH

1-Activité et objectifs actuels de L'UF5

L'activité principale de l'UF5 est représentée par les trois aspects suivants :

A) Recueil des observations d'effets indésirables des médicaments

Il s'agit essentiellement des effets indésirables des médicaments pris par les femmes enceintes pour elles-mêmes ou leurs enfants: survenue de malformations ou de pathologies du nouveau né. Le recueil d'information intéresse la région Midi-Pyrénées et est encouragé par le passage régulier d'un interne dédié et par des rappels par courrier électronique à la maternité Paule de Viguier, au Centre de Diagnostic anténatal et à l'Hôpital des Enfants du CHU.

B) Activité d'information et de formation des professionnels de santé

Elle représente une part importante des questions posées au Centre régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le médicament (38,7% en 2010). Elle s'exerce pour *l'aide à la prescription* à une femme enceinte ou souhaitant le devenir pour environ une question sur cinq. La majorité des demandes consiste en *l'évaluation du risque* malformatif et la conduite à tenir *après exposition* médicamenteuse en cours de grossesse.

Un nombre croissant de questions concerne la possibilité de la prise de certains médicaments pendant *l'allaitement* (environ 1/5). Certaines questions concernent les effets des médicaments sur la *fertilité* (surtout masculine).

Enfin, nous répondons aux interrogations concernant les *expositions professionnelles* des femmes enceintes et celles transmises par le Centre Anti-Poison CAP de Toulouse lorsque la patiente concernée est enceinte.

C) Suivis des femmes exposées jusqu'à l'issue de grossesse

Lorsqu'une patiente a été exposée à un médicament (ou à un produit non médicamenteux) pendant sa grossesse, nous effectuons un suivi auprès du professionnel de santé suivant la grossesse. Ces informations enrichissent la base de données Terappel partagée par la plupart des CRPV Français.

2-Perspectives

- Développement de *nouvelles méthodes* d'obtention des observations par interrogation du PMSI afin d'optimiser le recueil d'effets indésirables maternels et du nouveau-né ;
- Suivis des effets des médicaments antiviraux sur la grossesse et l'issue de grossesse de patientes séropositives VIH dans le cadre d'une collaboration avec le Dr A Berrebi (Hôpital Paule de Viguier) ;
- Développement des collaborations avec le CECOS (Dr Daudin, Pr Bujan) pour la création d'une base de données permettant d'étudier l'exposition médicamenteuse des hommes présentant une infertilité inexplicée.

3-Formation, information et activités de recherche

A-Formation et Information

Tous les internes du CRPV sont amenés à travailler sur les questions posées par les professionnels de santé sur la fertilité, la grossesse et l'allaitement. Un interne est chargé des services principalement concernés à la maternité. Une réunion régulière environ toutes les 3 semaines réunit Internes et externes autour des questions posées. Nous participons à la formation initiale et continue des professionnels de santé sur ce thème: *médecins, sages-femmes, pharmaciens...*

B-Activités de recherche

L'activité de recherche de notre groupe (+ M2R et étudiant en thèse) s'inscrit dans l'activité de l'Unité INSERM 1027, thème « évaluation de l'exposition et du risque médicamenteux ».

Elle concerne :

- *des études de prescription et consommation* (Drug utilization study) pendant la grossesse, l'allaitement, dans l'infertilité : Psychotropes, AINS, en milieu hospitalier, automédication ;
- *l'évaluation des pratiques* et des connaissances concernant médicaments grossesse et allaitement: Conseil pharmaceutique à la femme enceinte, allaitante, Perception du risque Réalisation de média d'information aux professionnels de santé ou aux patientes accessibles sur les pages du service de Pharmacologie par le site bip31.fr ;
- *l'évaluation du risque malformatif et/ou foetotoxique* ou maternel : Traitement de substitution de la pharmacodépendance aux opiacés pendant la grossesse, Psychotropes en fin de grossesse, antispasmodiques, Progestérone ;
- *la mise en place et exploitation* d'une base de données en population générale permettant l'évaluation chez la femme enceinte des médicaments et de leur risque : *EFEMERIS*. Cette base de données, unique actuellement en Europe, concerne actuellement plus de 40 000 femmes suivies pendant leur grossesse et leur enfant.

Au plan national, le Dr Damase, responsable de l'UF, assure aussi la *présidence du groupe de travail AFSSaPS sur Médicament et grossesse* ce qui témoigne de la qualité de l'expertise dans ce domaine de pointe du Service de Pharmacologie du CHU de Toulouse.

UF 6 : UNITE DE NEUROPHARMACOLOGIE CLINIQUE

Responsable : Docteur Christine Brefel Courbon, MCU-PH

1-Activité et objectifs actuels de l'unité de Neuropharmacologie

L'unité de Neuropharmacologie Clinique, qui constitue une unité d'interface entre le pôle Santé Société et le pole Neurosciences, comprend 11 lits d'hospitalisations de semaine et d'une activité de consultation. Les pathologies concernées sont les maladies neurodégénératives avec la maladie de Parkinson, les syndromes Parkinsoniens atypiques et certaines démences rares. L'unité de neuropharmacologie clinique prend également en charge des maladies rares comme le syndrome de Gilles de la Tourette, la maladie de Huntington, la maladie de Wilson.

Cette activité représente environ 500 séjours d'hospitalisations/an et un nombre moyen de 2000 consultations/an.

Par ailleurs, à coté de cette activité de soins, cette unité prend en charge des protocoles de *recherche clinique en collaboration avec le Centre d'Investigation Clinique du CHU (UF 2 du Service) et aussi l'UF 1.*

2-Perspectives de l'Unité de Neuropharmacologie

Les perspectives de l'Unité de Neuropharmacologie concernent deux grands axes :

1. Le développement d'une *activité d'éducation thérapeutique* spécifique de la maladie de Parkinson. Nous avons mis au point un programme d'éducation thérapeutique avec des consultations individuelles et des ateliers collectifs thématiques visant à répondre

à des objectifs éducatifs centrés autour de la pathologie et de son traitement médicamenteux. Suite au décret 2010-904 du 2 août 2010 relatif aux conditions d'autorisation des programmes d'éducation thérapeutique du patient, nous avons obtenu cette autorisation auprès de l'ARS Midi-Pyrénées qui est valable pour 4 ans. Nous souhaitons confier une partie de cette éducation thérapeutique à une infirmière dédiée.

2. L'intégration de notre Unité de Neuropharmacologie Clinique au sein d'une *Unité de maladies Neurodégénératives* (démences, SLA, mouvement anormaux) dans la nouvelle Clinique Neurologique Pierre Paul Riquet qui ouvrira ses portes en 2013.

3-Formation, information et activités de recherche

L'unité de Neuropharmacologie Clinique accueille 1 interne et 3 à 5 externes de Médecine. Par ailleurs, elle accueille régulièrement en collaboration avec les Unités INSERM U 1027 (Pharmacoépidémiologie) et 825 (Neurologie) des étudiants de master 1 et 2 Recherche et des étudiants doctorants.

UF 7 : LABORATOIRE DE PHARMACOCINETIQUE ET TOXICOLOGIE CLINIQUE

INSTITUT FEDERATIF DE BIOLOGIE

Responsable : Professeur Georges Houin, PH Pharmacie

1-Activité et objectifs actuels du Laboratoire

Le Laboratoire présente une double activité correspondant à sa dénomination, dans les domaines de la Pharmacologie et de la Toxicologie. En 2010, les activités correspondent à un total de 6,5 millions de B, soit une augmentation de 6,05 % par rapport à 2008.

A) Suivi Thérapeutique Pharmacologique

Le Laboratoire est capable de doser actuellement 192 molécules différentes. A ce titre, 9 nouveaux dosages ont été mis au point en 2010. Deux domaines thérapeutiques ont vu une augmentation significative d'activité : les immunosuppresseurs et les médicaments anti viraux et antirétroviraux pour lesquels la presque totalité des molécules peuvent être dosés au Laboratoire. Concernant les antirétroviraux, il faut d'ailleurs noter que *tous* les Centres Hospitaliers de la Région Midi-Pyrénées font maintenant appel à nos dosages au lieu de les envoyer, notamment à Paris.

B) Recherches Toxicologiques

- ***Hospitalières*** : Essentiellement tournées vers les Services d'Urgence et de Réanimation, ces activités n'ont pas connu de profonds changements en 2010 ; elles sont réalisées soit par des méthodes immunologiques de détection générale par familles thérapeutiques, soit par des méthodes chromatographiques, y compris pas spectrométrie de masse pour certaines confirmation.

- **Médico-Lécales:** Ces activités réalisées à la demande des tribunaux de la Région Midi-Pyrénées ont augmenté de 20% en 2010.
- **Soumission Chimique :** 135 recherches ont été réalisées entre le 1^{er} janvier 2009 et le 28 février 2010, qui concernent essentiellement l'usage de Benzodiazépines et exceptionnellement de GHB. Il s'agit là d'une activité transversale au sein du Service avec une collaboration avec le CEIP-A UF 4.

2-Perspectives du Laboratoire

L'avenir du Laboratoire est conditionné d'une part par l'application de l'Ordonnance du 20 janvier 2010 sur l'organisation de la Biologie Médicale Française et, d'autre part, par la réorganisation de la Biologie du CHU. La première entraîne l'obligation d'obtenir une accréditation auprès du COFRAC dans des délais très courts. Une première soumission est prévue début du second semestre 2011. Concernant la seconde, les analyses du Laboratoire seront réalisées sur trois plateformes techniques : la Plateforme des Techniques Mutualisées pour les analyses immunologiques, le Plateforme des Examens Spécialisés pour les analyses par technique Elisa et la Plateforme Techniques Séparatives pour les analyses chromatographiques. En parallèle, l'accent est également mis sur l'interprétation des résultats avec introduction progressive d'un compte-rendu sur chaque analyse réalisée.

3-Formation, information et activités de recherche

Le Laboratoire accueille continuellement des étudiants de différents niveaux et de formations différentes : futurs techniciens de Laboratoire, stagiaires de 5^{ème} année de la Faculté de Pharmacie, étudiants des Masters 1 et 2 Recherche, Internes en Pharmacie. En parallèle, plusieurs Biologistes font partie d'équipes de Recherche, leur permettant d'encadrer des étudiants en thèse.

UF 8 : ANTENNE MEDICALE DE PREVENTION DU DOPAGE

Directeur : Professeur Jean-Louis Montastruc

1-Objectif général

Les Antennes médicales de lutte contre le dopage (AMLD) ont été créées par la loi du 23 mars 1999, pour former un dispositif cohérent de prise en charge des sportifs ayant eu recours à des pratiques de dopage. La Loi du 5 avril 2006 étend ce dispositif aux sportifs susceptibles de recourir aux pratiques dopantes et modifie leur dénomination en Antennes médicales de prévention du dopage (AMPD).

2-Missions

Cinq missions essentielles sont confiées à ces antennes : le soin aux sportifs ayant eu recours à des produits dopants, la prévention et l'information, le conseil (aux sportifs ou à leur entourage), la recherche, le recueil de données épidémiologiques et la veille sanitaire.

L'activité d'Information se traduit par une réponse aux questions posées par le monde du sport (Professionnels de Santé mais aussi sportifs et professionnels du Sport) sur les produits dopants et aussi les conduites dopantes. L'AMPD Midi-Pyrénées édite 2 à 3 fois par un Bulletin d'Information distribué à tous les professionnels et disponible sur le site www.bip31.fr

3-Organisation pour la réalisation des missions :

L'AMPD Midi-Pyrénées permet l'anonymat et la confidentialité de la consultation, la gratuité de la consultation et la simplification maximale des formalités d'accueil ainsi que le développement de connaissances en matière de dopage par la réalisation d'interventions adaptées aux populations concernées (nécessité pour les personnels, étant données les évolutions très rapides dans ce domaine, de mettre à jour en permanence leurs connaissances sur les produits et leurs contextes de consommation, dans le domaine épidémiologique,

sociologique et juridique ainsi que sur les techniques d'intervention et de soins - confrontation des « connaissances » scientifiques, médicales et des pratiques sportives).

L'UF dispose de partenariats préférentiels avec les services administratifs, médecins et professionnels du sport

3.1.1 Consultation

Elle est mise en œuvre tous les moyens pour protéger la santé des sportifs. L'objectif de la consultation est de répondre à la demande de prise en charge médicale des sportifs ayant eu recours à des pratiques de dopage ou susceptibles d'y recourir prévue par l'article 3613-1 du code de la santé publique. La consultation est réalisée par le médecin de l'Antenne AMPD, le Docteur Ana Senard qui travaille dans l'AMPD à raison d'un mi-temps. La consultation propose un bilan et le cas échéant un suivi médical, une prise en charge clinique, éventuellement complétés par une orientation vers le service médical le plus adapté. Elle permet de délivrer, le cas échéant, après entretien du sportif, l'attestation prévue à l'article 3613-1 du code de la santé publique. Elle ne fait pas l'objet de facturation.

3.1.2 Expertise et conseil

Les expertises et conseils sont donnés selon les règles déontologiques. L'objectif est d'apporter une information adaptée à la demande et à la personne et conforme aux connaissances médicales et scientifiques actuelles. Le responsable de l'antenne et ses personnels doivent être en mesure de se référer à un fonds documentaire soit propre à l'antenne, soit mutualisé et connaître les ressources / partenariats dans le domaine de la lutte contre le dopage.

3.1.3 Prévention

Les actions répondent aux règles de bonne pratique en matière de prévention. L'objectif est d'agir sur la prévention, l'information et la formation en matière de dopage. Nous organisons de nombreuses actions de prévention, de formation, d'information et de sensibilisation en cohérence avec la politique de prévention du dopage définie par le MJSVA et la politique régionale de santé publique. Ces actions sont le plus souvent réalisées à l'extérieur du CHU. Une coordination

régulière est établie avec les DRDJS et le mouvement sportif, à l'initiative des DRDJS.

3.1.4 Veille sanitaire

L'objectif est de permettre une meilleure connaissance des pratiques de dopage par une centralisation des données. L'antenne organise la collecte régulière des informations selon les orientations déterminées par les partenaires spécifiques dans ce domaine

4-Coordination, outils et développement méthodologique :

L'objectif de ce travail en réseau est notamment de permettre l'élaboration et la mutualisation d'outils et le développement méthodologique (enquêtes épidémiologiques, groupes de consensus...). Dans ce sens, le lien est privilégié au sein du Service avec les UF 1, 4, et 7.

5-Personnel et partenariat :

L'AMPD dispose d'un médecin vacataire mi-temps et d'un secrétariat à 20% de temps. Elle est dirigée par le Pr Montastruc qui s'entoure, comme indiqué par la loi, des conseils des Pr Rivière (Médecine du Sport) et Schmitt (Psychiatrie) Du CHU ainsi que du Médecin de la Jeunesse et des Sports (Dr Ghestem). Plusieurs réunions communes sont organisées annuellement.

6-Recherche

L'objectif est d'améliorer les connaissances en matière de pratiques dopantes ou de dépistage. Malgré nos moyens réduits, nous assurons une activité de recherche sur les produits consommés par les sportifs avec par exemple une publication dans une revue scientifique en 2010.

COLLABORATIONS

Dans les présentations ci-dessus, nous n'avons pas volontairement indiqué les nombreuses collaborations des différents membres du Service et de leurs UFs au niveau local, régional, national et international. Ces collaborations concernent à la fois les activités hospitalières de Pharmacologie Clinique et les travaux de recherche et de formation. Citons-en quelques une sans souci d'exhaustivité.

- *Niveau local* : par ses UFs, le Service de Pharmacologie Clinique est amené à collaborer avec tous les Services de soins et de Biologie du CHU, sans oublier la DRCI pour la recherche clinique ;
- *Niveau Régional* : nous l'avons dit, aucune des UFs du Service n'a d'équivalent dans les autres établissements de soins (privés ou publics) de la région. Les collaborations sont quotidiennes (voir plus haut) sous l'égide, notamment de l'ARS ;
- *Niveau national* : autres Services de Pharmacologie Clinique, réseau des CRPVs, réseau des CIC, réseau des CEIP-A, réseau des Antennes dopage..., nombreuses Unités INSERM., Agences d'Evaluation...
- *Niveau international* : les collaborations, tant hospitalo-universitaires que de recherche sont multiples : autres Services de Pharmacologie Clinique, Unités de Recherche, Agence Européenne du Médicament, Structures type CIC ou CRPVs...

CONCLUSIONS

Ces activités à forte connotation d'actualité cliniques (Pharmacologie Clinique), épidémiologiques (PharmacoEpidémiologie) et sociales (Pharmacologie Sociale), cliniques et épidémiologiques méritent, maintenant plus que jamais, d'être développées pour améliorer toujours et encore la prise en charge et la sécurité de nos malades grâce à cet outil merveilleux mais aussi si difficile à maîtriser, le Médicament.

Les activités du Service de Pharmacologie Clinique prennent une place importante dans le cadre du *travail et des projets du pôle Santé-Société du CHU* pour les années à venir avec les mots clés: sécurité sanitaire, recherche clinique, bon usage du médicament, vigilances, qualité des soins, démarche qualité, formation, information... Les *collaborations* sont effectives et nombreuses :

- *tant dans le domaine de l'activité hospitalière :*
 - *au sein du Service :* nombreuses et permanentes collaborations inter-UFs : CRPV, Unité Grossesse, CEIP-A, CIC, Laboratoire de Toxicologie, Unité Dopage, Unités de NeuroPharmacologie et de CardioPharmacologie ;
 - *au sein du pôle,* collaborations fréquentes avec les autres services l'Epidémiologie et Santé Publique (recherche clinique, épidémiologie), la Médecine du Travail (pour les aspects de toxicologie), la Médecine Légale (pour médicaments et violence, médicaments et soumission chimique...);

- *que dans le domaine de la recherche :*
 - les UF 1, 3, 4 et 8 développent leur recherche dans le cadre de l'unité INSERM 1027 ;
 - les UF 2 et 6 font partie de l'U INSERM U 825...);

- *ou de la formation :*
 - par exemple, enseignements communs dans les Facultés pour la Lecture Critique d'Article, la Toxicologie ou autres enseignements.

Les activités du Service de Pharmacologie Clinique s'inscrivent également tout naturellement dans le cadre du *projet médical du CHU* pour les années à venir avec les mêmes idées force : recherche clinique, sécurité des soins, qualité des soins, démarche qualité... Le Service de Pharmacologie Clinique se reconnaît pleinement dans le projet de « Médecine Sobre » du CHU et dans la continuité avec l'enseignement des Facultés. Le Médicament et son « Bon Usage » se prêtent parfaitement à ces lignes de force. Dans le cadre des projets Qualité et notamment « Qualité de la prise en charge médicamenteuses » (JORF 0090 du 16-4-2011 p 6687), le Service de Pharmacologie Clinique réfléchit à une mise en place d'une nouvelle UF, regroupant tous les acteurs du Service travaillant pour le développement du « Bon Usage » du Médicament dans le COMÉDIMS et les Comités du Médicament du CHU.

Toutes ces activités doivent être amplifiées. Par ce travail, nous voulons « *développer le Bon Usage du Médicament et décourager son usage inapproprié* ».

Toulouse, le 20 Avril 2011
Professeur Jean-Louis MONTASTRUC
Chef de Service