

Préparation de la contribution d'Aviesan à la stratégie nationale de recherche Contribution de l'ITMO « Technologies pour la Santé »

Les technologies pour la santé s'inscrivent dans une perspective résolument multidisciplinaire et translationnelle, reliant en amont des chercheurs et ingénieurs provenant de domaines très variés (mathématiques, physique, chimie, biologie, informatique, électronique, nanotechnologie...), et en aval cliniciens (tous les professionnels de santé), et industriels. Dans de nombreuses situations la contribution des SHS (sociologues, juristes ...) est aussi déterminante. Les technologies pour la santé représentent une des voies majeures de progrès pour le diagnostic, la thérapeutique, le traitement de l'information médicale, la chirurgie ou encore la médecine supplétive ou réparatrice. Elles s'organisent en cinq domaines aux enjeux propres :

- **Le domaine de l'imagerie** inclut l'ensemble des développements technologiques consacrés à l'imagerie que celle-ci soit anatomique ou fonctionnelle, qu'elle s'adresse au "corps entier" ou à des structures cellulaire et moléculaire, qu'elle soit mise en œuvre *in vitro* ou *in vivo* pour des applications en biologie et santé.
- **Le domaine du développement du médicament** concerne essentiellement les technologies pour l'aide au développement du médicament en vue d'améliorer l'efficacité du criblage, d'évaluer précocement la toxicité et la biodisponibilité des candidats médicaments, d'optimiser la délivrance du médicament vers sa cible ou encore de simplifier et d'accélérer le temps de développement des médicaments.
- **Le domaine des biotechnologies et de la bio-ingénierie** inclut les technologies de diagnostic, d'analyse *in vitro*, leur implantation dans le vivant, les développements de biomatériaux associés à la médecine régénérative ainsi que les technologies associées à la bioproduction.
- **Le domaine de la chirurgie, techniques interventionnelles et assistance au patient et à la personne**, concerne les technologies chirurgicales incluant la simulation, la navigation, la co-manipulation et la télé-opération, les instruments, les accessoires et appareillages associés. Il recouvre également la radiologie interventionnelle, la radiothérapie, les dispositifs implantables, les dispositifs de suppléance fonctionnelle et de compensation, les prothèses et orthèses, mais aussi la rééducation et l'assistance aux personnes âgées ou handicapées (personnes en situation de perte d'autonomie).
- **Le domaine de la e-santé** concerne l'application à la santé des technologies de l'information et de la communication, la santé ne se limitant pas ici à la seule dimension des maladies mais englobant également les limitations d'activités et les restrictions de participation à la vie en société. Cette définition couvre deux volets : i) l'ensemble des systèmes d'information dans le domaine de la Santé, incluant l'exploitation des données collectées, ii) la télésanté incluant télé-médecine (diagnostics et suivi des traitements à distance), et télé-services (vigilance vis-à-vis des personnes fragiles et compensation de la perte d'autonomie).

En France, environ 320 unités de recherches consacrent au moins une partie de leurs activités dans le domaine des technologies pour la santé et impliquent environ 3900 statutaires équivalent temps plein auxquels s'ajoutent près de 1900 doctorants et 600 post-doctorants, soit près de 6400 équivalents temps plein, actifs dans le seul domaine des technologies pour la santé.

L'implication relative de chaque organisme dans les différents domaines de l'Institut des technologies pour la santé, révèle que : le CNRS et l'Inserm sont présents de façon significative dans tous les domaines ; l'Inria et le CEA sont relativement plus impliqués dans l'imagerie et les biotechnologies ; l'Institut Curie intervenant exclusivement dans des technologies pour l'imagerie et le médicament.

Pour ce qui concerne les publications, le domaine des technologies pour la santé est un domaine multidisciplinaire et de ce fait, les standards de publications diffèrent de ceux rencontrés dans les domaines purement biologiques ou médicaux (facteurs d'impacts différents, nombre de citations moins élevé,...). Néanmoins, la qualité des travaux français dans les technologies pour la santé est attesté par une bonne contribution des publications dans le TOP10% avec 15,78% des publications pour la France sur la période 2006-2007. Par ailleurs, ces publications représentent de 5,3 à 6% de la part mondiale des publications en technologies pour la santé quand la part mondiale des publications françaises atteignait 4,5% en 2006 dans le domaine de la biologie fondamentale et de la recherche médicale (étude Biomed).

Dans la suite de ce document avant d'analyser en détail les cinq domaines décrits précédemment nous avons voulu faire émerger des enjeux et recommandations plus transversales qui, pour certaines d'entre elles, s'appliquent probablement aussi aux domaines couverts par d'autres ITMOs.

I- LES ENJEUX ET RECOMMANDATIONS TRANSVERSALES.

- **Renforcer la liaison entre d'un côté les chercheurs (scientifiques et technologues), et de l'autre côté les cliniciens et les industriels.** Du côté des chercheurs l'interdisciplinarité est devenue la règle dans tous les domaines des Technologie pour la Santé. Un contact plus étroit avec le monde de la clinique s'avère aujourd'hui indispensable, d'abord, pour s'assurer que les développements technologiques sont pertinents du point de vue de la mise en pratique clinique et ensuite pour accélérer et faciliter le transfert vers les applications cliniques innovantes. Il est également nécessaire d'assurer une meilleure connexion (et souvent une connexion plus précoce) avec le monde industriel de façon à favoriser et accélérer le transfert de technologie. C'est d'abord le seul moyen de mettre à la disposition du plus grand nombre les avancées enregistrées mais c'est aussi un facteur important pour l'économie et l'emploi. A cet égard, il faut souligner le rôle que devrait jouer le Consortium de Valorisation Thématique Aviesan (CVT Aviesan) qui vise à mettre en place, dans des domaines stratégiques pour la valorisation de la recherche, des réflexions permettant de prendre en compte, de façon précoce, les propositions des chercheurs, les attentes des industriels et/ou des usagers concernés (cliniciens, patients ou personnes en perte d'autonomie). Par ailleurs, l'ITMO TS regrette que les programmes ANR partenariaux (TecSan et RPIB) qui représentent depuis leur création un élément essentiel pour promouvoir dans le domaine de la santé les applications de technologies innovantes aient vu leur crédits très fortement diminuer en 2013 (par exemple pour Tecsan 18M€ en 2007, 8M€ en 2013), avec une menace de disparition en 2014. Il est indispensable que l'ANR poursuive de manière dynamique le financement de la recherche partenariale entre les laboratoires académiques et les entreprises du secteur, compte tenu des enjeux décrits dans le présent document.
- **Encourager la modélisation et la simulation.** Le recours à la simulation, permettrait notamment d'accélérer certains développements et d'en diminuer le coût, comme cela est observé dans d'autres domaines technologiques (automobile, aviation, énergie ...) L'ITMO TS est en train de mettre en place un groupe de travail dédié à ce sujet, il aura pour objectif de faire le point sur les forces en présence et les pratiques actuelles avant de proposer une stratégie visant à augmenter le recours aux méthodes de modélisation et de simulation numérique dans les domaines de la biologie et de la santé (lien avec Allistène).
- **Développer une culture de la validation précoce des développements par l'usage.** En effet, quelque soit le domaine technologique concerné, il arrive encore trop souvent que des travaux, après de longues années de recherche, débouchent sur une impasse parce que les porteurs du projet n'ont pas eu assez tôt une bonne vision de leur domaine applicatif. Que l'usage soit clinique ou lié à la vie de tous les jours, cette démarche doit aussi intégrer une meilleure prise en compte des aspects éthiques et environnementaux pour l'acceptabilité sociale et sociétale (liaison avec l'alliance Athena) et doit se faire en concertation avec les associations de malades et d'usagers.
- **Mieux maîtriser les problèmes juridiques, économiques et réglementaires qui conditionnent souvent le succès d'un développement appliqué.** A ce titre, l'ITMO TS a mis en place l'outil « Vademecum réglementaire » (en collaboration avec l'ANSM, la HAS et L'ARIIS) maintenant disponible sur le site Web d'Aviesan. Il soutient aussi la création d'un réseau clinique (proposition faite à FCRIN) pour l'assistance au développement des dispositifs médicaux.
- **Mieux exploiter l'immense quantité de données médicales recueillies lors de la prise en charge des patients à l'hôpital ou dans le cadre de la médecine libérale.** Ces données si elles étaient accessibles et interopérables seraient analysables à grande échelle et fourniraient des informations très précieuses en matière de diagnostic, pharmaco et matériovigilance évitant ainsi la découverte tardive d'effets indésirables. L'exploitation de ces données (équivalentes à un très grand nombre d'études cliniques structurées) permettrait aussi d'identifier les meilleures pratiques médicales concourant ainsi à une amélioration de la prise en charge médicale.
- **Modifier les critères d'évaluation des chercheurs aux interfaces de différents domaines et introduire des indicateurs plus adaptés.** En effet, **les chercheurs** qui travaillent dans les domaines des sciences fondamentales (mathématiques, physique, chimie ..) ou dans des domaines technologiques (robotique, informatique, mécanique, micro et nanotechnologies, bioproduction ...) appliqués à la biologie et à la santé, ainsi que ceux qui travaillent aux interfaces de ces différents domaines, **ne sont souvent pas évalués à leur juste valeur.** Il en est de même pour ceux qui consacrent une énergie significative à la valorisation de la recherche. Plusieurs raisons expliquent cet état de fait :

- Une recherche spécialisée, difficilement compréhensible par une large portion de la communauté scientifique qui est publiée dans des revues à faible facteur d'impact
- Beaucoup d'énergie consacrée à des tâches qui ne seront pas concrétisées par des publications (brevets, développements technologiques de base, interactions avec les industriels)
- Une moindre visibilité des technologues par rapport aux biologistes et cliniciens lorsqu'ils réalisent ensemble un travail de recherche, ce qui aboutit souvent à des positions moins favorables dans l'ordre des signatures dans les grandes publications à fort facteur d'impact
- Une mauvaise représentation des chercheurs technologues dans les instances d'évaluation.

L'analyse des différents domaines couverts par l'ITMO TS fait ressortir un évident besoin d'interactions entre ces différents domaines. Par exemple, les besoins en imagerie sont importants dans presque tous les domaines de même que les besoins en traitement et analyses de données. Il est donc indispensable de faciliter la communication entre les différentes communautés. C'est une des fonctions principales de la réunion annuelle de l'ITMO et des groupes de travail mis en place.

II – L'IMAGERIE

Les grands enjeux

L'imagerie biologique et médicale joue un rôle croissant dans la recherche et la pratique clinique et s'impose comme une technologie clé de la médecine personnalisée. Véritable enjeu médical de demain et de santé publique, la médecine personnalisée contribuera à l'amélioration de la santé et du bien-être tout au long de la vie et impliquera une modification profonde du mode de gestion des dépenses de santé. Qu'elle soit structurale, fonctionnelle, métabolique ou moléculaire, l'imagerie vise au diagnostic précoce des maladies, à l'évaluation et au suivi thérapeutique, ainsi qu'à l'accompagnement d'actes thérapeutiques guidés par l'imagerie.

La recherche française contribue largement à cette évolution et devrait permettre des avancées majeures directement valorisables par les acteurs économiques. Pour cela, trois grands enjeux doivent être considérés comme prioritaires :

- Soutenir de façon continue la recherche amont dans nos domaines d'excellence ;
- Stimuler la recherche scientifique et technologique en les inscrivant dans une démarche intégrative, multi-échelle, translationnelle, à l'interface avec les autres domaines de recherche en technologie de santé ;
- Renforcer le transfert vers l'industrie des technologies d'imagerie développées en France. Il s'agit d'un double enjeu : (i) augmenter la compétitivité économique à l'échelle nationale et européenne, (ii) optimiser les dépenses globales de santé.

Contexte et objectifs

La recherche française en imagerie s'est récemment structurée à l'échelle nationale. Elle s'appuie sur de nombreux domaines d'excellence scientifique à fort potentiel d'innovation technologique. On observe cependant une efficacité insuffisante pour le transfert des technologies d'imagerie vers l'industrie avec en particulier des freins sur la partie aval de la chaîne de valeur : manque de standardisation des pratiques en clinique, manque de régulation du marché, manque d'investisseurs français pour la création d'entreprises, manque de maturité des produits issus de la recherche académique pour un transfert de technologie efficace vers l'industrie, etc ... Il existe pourtant une véritable filière économique française en imagerie qui se caractérise par plus de 200 entreprises de type PME ou ETI, mais avec seulement 20 entreprises ayant une activité de R&D propre. Un renforcement des partenariats Public-Privé apparaît comme essentiel d'autant que les chaînes de valeurs de ce secteur sont en pleine mutation et offrent des opportunités réelles.

Cette chaîne de valeur est associée soit au cycle de développement des dispositifs médicaux (instrumentation et logiciel), soit au cycle de développement du médicament (agent d'imagerie). Pour tendre vers la médecine personnalisée, l'approche traditionnelle par domaine scientifique (physique, chimie, mathématique, etc) est remplacée progressivement par une approche beaucoup plus ciblée vers le patient. La chaîne de valeur actuelle fondée sur une vision linéaire (recherche amont, recherche préclinique, développement, évaluations cliniques, autorisation) est remise en cause. Les nouveaux modèles de cycle de développement sont basés sur des approches intégrées en réseau pour permettre des interactions beaucoup plus fortes entre toutes les phases de R&D et pour être plus ciblés sur des familles de pathologies. Cette évolution n'a pas comme objectif de transformer le schéma de chaîne de valeur traditionnelle mais permettra de le « croiser » avec la chaîne de valeur du médicament (par exemple pour le suivi par l'imagerie de l'efficacité des nouvelles thérapies en

cancérologie). En effet, on observe que les industriels de l'imagerie et de la pharmacie travaillent ensemble pour proposer conjointement le traitement thérapeutique et les outils d'imagerie permettant d'évaluer son efficacité. Parallèlement au renforcement des partenariats entre les acteurs académiques et les industriels français de l'imagerie, il est essentiel de positionner la recherche française au cœur de cette évolution en mettant en place des partenariats stratégiques majeurs avec les grands industriels européens de l'imagerie et de la pharmacie.

La recherche scientifique et technologique en imagerie a largement bénéficié depuis 30 ans des progrès de l'électronique et de l'informatique. L'intégration des télécommunications, l'exploitation à des fins médicales des grandes masses de données acquises, la modélisation du vivant par l'imagerie et pour l'imagerie, l'utilisation des matériaux innovants et des nanotechnologies dans les agents d'imagerie et les systèmes de détection constituent les grandes ruptures technologiques du domaine. L'objectif est de permettre l'intégration de ces technologies émergentes dans des applications cliniques qui permettront par exemple d'utiliser l'imagerie comme une technique de routine pour l'identification des biomarqueurs, d'intégrer la modélisation comme un outil d'aide au diagnostic personnalisé exploitant les données d'imagerie structurale, fonctionnelle ou métabolique, d'exploiter l'imagerie des populations et ses grandes bases de données comme un outil d'analyse comparative pour un diagnostic personnalisé, etc ...

Propositions

La France dispose de points forts importants pour relever ces défis avec une structuration récente de la communauté autour de ses grandes plateformes. Cette communauté est par ailleurs reconnue internationalement dans les domaines de l'acquisition, de l'analyse, de la modélisation et du traitement numérique des données, dans le domaine de la physique appliquée que ce soit pour les détecteurs en physique nucléaire et optique, les ultrasons ou les aimants supraconducteurs, ainsi que dans le domaine de la chimie pour les agents d'imagerie.

Pour mieux positionner les acteurs français sur ces défis, une recommandation serait de focaliser les efforts sur les 3 actions suivantes :

- Standardiser les pratiques cliniques : protocoles d'acquisition, de traitement, stockage, et interprétation des données ;
→ création d'un réseau d'imagerie clinique appuyé sur l'infrastructure nationale « France Life Imaging »
- Développer les modélisations et la simulation numérique du vivant (lien avec l'alliance Allistene) ;
- Faciliter la recherche préclinique, en particulier pour l'identification des biomarqueurs (développement des modèles animaux, diffusion des méthodes de traitement des données,...).

III – BIOTECHNOLOGIES ET BIO-INGENIERIE

Les grands enjeux

La personnalisation de la médecine, à partir d'une connaissance améliorée de l'état de la personne, avec une meilleure fiabilité du diagnostic et une accélération de la prise de décision, constitue le grand enjeu médical pour les prochaines années. De la même façon, en complément des approches médicamenteuses, les dispositifs innovants pour la santé seront amenés à jouer un rôle prépondérant, offrant des perspectives industrielles majeures. Les développements dans ce domaine s'appuieront sur un certain nombre d'avancées scientifiques et technologiques afin :

- De développer de nouvelles approches innovantes dans le domaine du diagnostic in vitro dans le but d'accéder rapidement et à moindre coût à la mesure des « biomarqueurs » et faciliter la mise en place de la médecine personnalisée.
- De remplacer les fonctions biologiques altérées ou insuffisantes (bio-ingénierie, biomatériaux),
- De renforcer la production à grande échelle de molécules pharmacologiquement actives (bioproduction, purification à grande échelle et formulation). Dans ce domaine, les compétences en biochimie font cruellement défaut.
- De préserver ou de suppléer les fonctions biologiques à l'aide de technologies issues des micro-nano-technologie et de l'électronique (stimulateur, implants...)

Contexte et objectifs

A partir d'un paysage relativement fractionné, la recherche française a connu récemment un renforcement des approches interdisciplinaires et inter-organismes. Plusieurs réseaux thématiques se sont construits ou renforcés (biomécanique, STIC, nanosciences, vectorologie, systèmes embarqués

pour la santé,...) Accompagnant cette dynamique, le secteur a intégré une meilleure prise en compte des aspects éthiques et environnementaux pour l'acceptabilité sociale et sociétale, même si cela doit être encore renforcé. Les laboratoires et réseaux français de recherche apparaissent bien intégrés dans la dynamique européenne et internationale (vectorisation, nanosciences, biomécanique, biomatériaux), même si, là encore, un renforcement serait souhaitable. Il en est de même des liens avec le tissu industriel. Les réseaux réunissant biologistes et cliniciens de même que la structuration des ressources biologiques humaines apportent un terrain très favorable pour la recherche translationnelle.

Du point de vue de la recherche, les approches devront être intégratives et nécessiteront des développements nouveaux. Ainsi, l'amélioration du diagnostic et des thérapies impose une métrologie objective et subjective qui suppose l'identification des constantes (in)- variantes des paramètres biologiques, génériques et individuels. En particulier, l'intégration des données polyomiques à grande échelle, comme celles issues du séquençage humain, reste un problème majeur et le développement de solutions pour l'analyse des données issues de ces analyses dans le contexte clinico-pathologique devra être fortement soutenu.

De même, il conviendra de développer une biomécanique intégrative, de la cellule à l'organisme, aussi bien dans le domaine du remplacement / renforcement thérapeutique (prothèse, orthèse, implants) que de la robotique médicale (pour un meilleur guidage). Enfin, le développement d'outils pour étudier, modéliser et orienter le comportement des tissus biologiques (pour l'ingénierie tissulaire et les biomatériaux incorporés) apparaît essentiel. Il suppose la levée d'un certain nombre de verrous parmi lesquels l'amélioration de l'interface entre les systèmes implantés et les tissus environnants, le développement de nouvelles méthodologies de biocompatibilité/toxicologie prédictive (fibroses, électrodes) ou encore l'orchestration du « design tissulaire » pour accroître l'efficacité de la médecine régénérative. Dans le domaine de la bioproduction, l'introduction d'approches multi-échelles de la bioproduction, de la purification et de la formulation se révèle indispensable.

Le développement de ces technologies

Dans tous les cas, il conviendra d'une part d'intégrer les évolutions technologiques dans un cadre social, éthique, législatif et réglementaire (liens avec Alliance Athéna) et, d'autre part, de mettre en place de nouvelles méthodologies et des centres dédiés au transfert clinique de l'innovation, qui constituent un verrou majeur pour valider le bénéfice médical dans le cadre d'une évaluation médico-économique rigoureuse, en accord avec les nouvelles normes européennes.

Propositions

Au niveau de l'innovation, la complexité et parfois l'incompréhension entre les différents interlocuteurs ne favorisent pas les liens entre la recherche académique, la recherche clinique et le monde industriel. C'est notamment vrai dans les domaines suivants: autonomie, dispositifs médicaux, innovation en vaccinologie, vectorisation, génie des procédés. Les priorités doivent s'inscrire dans une approche technologique au service à la personne (médecine personnalisée, aide au maintien de l'autonomie et toute technologie de soutien permettant d'aider et rassurer les personnes fragiles) et prendre en compte, de façon précoce, les propositions des chercheurs et les attentes des industriels ou des usagers concernés (industriels, usagers, soignants).

Pour relever ces défis et de façon non exhaustive, quatre axes ont pu être identifiés visant à :

- Améliorer l'autonomie et la qualité de vie avec par exemple, le développement d'outils et objets pour la maintenance à domicile ou de l'altérité, le renforcement ou le maintien du potentiel de mobilité et de fonctionnalité (prothèses, orthèses, renforcement et/ou remplacement d'organes ou de tissus) ;
- Améliorer les techniques de diagnostic et de thérapeutique en intégrant l'imagerie, le développement de nouveaux marqueurs métaboliques et de capteurs physiologiques, ainsi que la délivrance pharmacologique ciblée ;
- Mettre en place des liens transversaux entre les technologies amonts et les indispensables validations cliniques dans le domaine des micro et nanosystèmes pour la santé tout en s'attachant à développer des stratégies de rupture pour l'énergétique des dispositifs médicaux (liens avec l'assistance à la personne)
- Acquérir et structurer des bases de données personnelles (en lien avec e-santé), en intégrant les « omiques », les aspects éthiques et la notion d'appropriation des données par les usagers.

IV - LE DEVELOPPEMENT DU MEDICAMENT

Les grands enjeux

L'innovation thérapeutique contribue, *via* le médicament, à augmenter l'espérance de vie et la qualité de vie. Cependant, les maladies rares, dites encore orphelines, sont encore insuffisamment prises en charge, en France et dans le monde, avec environ 8000 pathologies répertoriées, pour certaines très mal connues. Des milliers de patients sont touchés dont un grand nombre qui ne pourront bénéficier d'un traitement, en raison d'une focalisation de la recherche sur les « grandes pathologies ». Les pathologies infectieuses et parasitaires représentent un autre enjeu médical majeur au niveau de la planète à l'origine de véritables pandémies, décimant les populations. L'arsenal thérapeutique mis à disposition n'a pas suffisamment évolué, sans doute en raison d'une moindre rentabilité économique. D'autre part, le traitement de pathologies résistant aux médicaments actuels est un autre défi qui concerne aussi bien les maladies cancéreuses qu'infectieuses. Face au nombre croissant de patients atteints de maladies neurodégénératives qui, pour la plupart, se trouvent dans une impasse thérapeutique, la recherche de traitements efficaces devient une nécessité d'autant plus aiguë que la durée de vie s'allonge. Enfin, la pharmacovigilance constitue également un enjeu de santé publique majeur. Les données scientifiques et cliniques disponibles pour un médicament sont potentiellement considérables ; une exploitation optimale de ces données serait susceptible d'identifier précocement certains accidents thérapeutiques.

Les défis scientifiques qui en découlent visent donc à :

- Déchiffrer l'hétérogénéité moléculaire des maladies et élucider de façon détaillée leurs mécanismes physiopathologiques. Cette première étape est indispensable pour identifier correctement une (des) cible(s) thérapeutique(s) la(les) plus pertinente (s) possible dans leur contexte médical et permettre la conception de systèmes de criblage beaucoup plus pertinents pour la découverte de bons « leads ».
- Parvenir le plus rapidement possible au candidat-médicament, en réinventant le modèle de preuve de concept dans le cadre d'un développement préclinique et clinique précoce, mais aussi en tirant le meilleur profit des outils mis à la disposition des chercheurs: la modélisation moléculaire, les outils de criblage moléculaire *in silico* ou *in vitro*, les technologies modernes de formulation permettant un adressage du principe actif au niveau du tissu atteint.
- Mettre en place de façon plus précoce des essais cliniques plus informatifs et donc plus décisionnels.

Contexte et objectifs

Les forces et atouts sont représentés d'abord par les opérateurs (Inserm, CNRS, CEA, Institut Pasteur, Institut Curie, Universités, CHU,...), dont la complémentarité scientifique est évidente et rend possible une recherche translationnelle aux interfaces chimie-physique-biologie-clinique. Mais ils sont aussi constitués aussi par les laboratoires d'excellence dont l'expertise est internationalement reconnue dans les divers domaines de la chaîne du médicament : chimie pharmaceutique, chimio-informatique, recherche et ciblage de molécules biologiquement actives (hits, lead and target discovery), adressage du principe actif, pharmacocinétique, pharmacogénétique ou encore essais cliniques. La présence de centres de recherche de l'Industrie pharmaceutique et l'implantation de sociétés de biotechnologie en France constituent aussi un atout précieux dans le cadre d'un partenariat public-privé. Les réseaux (nationaux et régionaux) constitués par les Pôles de compétitivité complètent le dispositif. La recherche pharmaceutique nécessite des moyens financiers importants, abondés par le programme « Investissement d'avenir » avec les LabEx, EquipEx, DHU... La formation scientifique de haut niveau, dispensée en France dans les différentes disciplines qui intéressent le médicament, du fondamental à la clinique, représente une force indéniable.

Dans ce paysage national et depuis la création de la première cellule synthétique par Craig Venter en 2010, la biologie de synthèse fait irruption dans tous les domaines en raison de ses vastes champs d'applications possibles (la plupart restant à découvrir). A l'évidence, elle devrait donner accès à de nouvelles molécules (par exemple en ayant recours à des systèmes multi-enzymatiques intégrés dans un micro-organisme) qui sont difficiles à produire par synthèse chimique.

A côté de ces perspectives, la R&D pharmaceutique doit repenser un modèle extrêmement onéreux et gaspilleur ; ainsi, environ une molécule sur dix entrants en phase préclinique obtient l'AMM. Comment limiter l'hécatombe ? Dans un premier temps, la mise au point de modèles animaux ou cellulaires plus pertinents apparaît comme une priorité. Dans un avenir plus lointain, une meilleure compréhension de la physiologie humaine et des mécanismes à l'origine des maladies permettra, à dix ans selon les prévisionnistes, de reconstituer « un homme virtuel » à partir d'un « modèle mathématique complet

des composants moléculaires et cellulaire du corps humain ». L'analyse des candidats médicaments sera alors réalisée « dans une représentation digitale du corps humain qui pourra être ajustée en fonction des variations génétiques et des caractéristiques les plus courantes de la maladie ». Des essais cliniques virtuels seront ainsi réalisés très tôt dans le développement, permettant d'évaluer l'efficacité de la molécule, ses éventuels effets indésirables. Bien évidemment, les essais cliniques, qui resteront indispensables, seront alors réservés aux candidats-médicaments sélectionnés par le modèle prédictif.

Propositions

Pour accompagner ces évolutions, il est essentiel d'offrir aux chercheurs travaillant dans le domaine du médicament des outils d'assistance. L'ITMO TS a mis en place un groupe de travail « Développement du médicament » qui a recensé d'une part, les attentes des différents acteurs (laboratoires académiques et start-ups) impliqués dans la recherche pharmaceutique et qui, d'autre part, va mettre à leur disposition une description précise des ressources disponibles sur le territoire national sous la forme d'un site web), dans le but de permettre un développement optimal de leur projet. Les compétences par grands domaines scientifiques y seront répertoriées tant dans le privé que dans le public. Cette première initiative devrait déboucher vers la création d'un « Institut du Médicament » sans murs. Ses missions seraient de :

- accueillir et faire émerger des projets transversaux thérapeutiques et technologiques issus de la recherche publique ;
- créer un réseau de compétences scientifiques, techniques et réglementaires capables d'accompagner le développement d'un médicament du criblage jusqu'aux phases cliniques de phase I/II ;
- fédérer un réseau de plateformes technologiques de haut niveau permettant d'offrir aux chercheurs les services les plus performants.

Dans ce dispositif, F-CRIN, qui propose de rassembler tous les acteurs institutionnels de la recherche clinique, trouverait naturellement sa place, en concourant à renforcer la compétitivité de la recherche clinique française dans l'initiation et la conduite de grands essais cliniques multinationaux.

En complément de cette coordination, il s'agira :

- D'exploiter les nouveaux développements technologiques afin de détecter, puis d'éliminer rapidement les « mauvais candidats médicaments » et de faire le plus tôt possible la preuve de concept. Dans cette intention, il est important de développer les nouveaux moyens d'étude par approche globale des effets du principe actif (imagerie).
- De mettre en place une coordination efficace des programmes de recherche entre les différents acteurs publics et privés, en entretenant par exemple des relations étroites avec les centres de recherche de l'industrie pharmaceutique, les CHU et les agences réglementaires... Cette priorité doit prendre en compte le caractère multidisciplinaire et translationnel de la recherche pharmaceutique.

V – CHIRURGIE, TECHNIQUES INTERVENTIONNELLES ET ASSISTANCE AU PATIENT ET A LA PERSONNE

Les grands enjeux

En chirurgie, l'enjeu, pour le patient, est d'améliorer l'efficacité de l'intervention tout en diminuant les risques de complications. Cela implique de réduire l'ampleur des cicatrices, de minimiser les douleurs péri-opératoires et raccourcir les durées d'intervention et d'hospitalisation. On assiste grâce aux progrès rapides de la vitesse de traitement de l'image à l'émergence de techniques chirurgicales s'appuyant sur des modalités d'imagerie peropératoire de plus en plus performantes notamment en imagerie tridimensionnelle.

En radiothérapie, l'enjeu central est d'optimiser le traitement en concentrant le rayonnement dans le volume tumoral (augmentation de l'efficacité du traitement) et en épargnant les tissus sains (diminution des effets indésirables). Plus récemment, la nécessité de prendre en compte la « radiosensibilité individuelle » des patients est apparue.

Pour l'assistance à la personne malade, âgée ou handicapée et la compensation, ainsi que pour l'assistance aux aidants, l'enjeu est le développement de systèmes d'assistance ergonomiques, peu encombrants, adaptables à l'environnement habituel de vie, acceptables sur le plan de l'usage et du respect de l'environnement social. Il doit permettre d'accompagner un handicap, de permettre à une personne âgée ou handicapée de rester autonome dans son domicile et sur son lieu de travail.

Par ailleurs, il importe de garantir un niveau suffisant de sécurité au domicile en relation avec cette capacité à être autonome.

Les dispositifs médicaux implantés autonomes (DMIA), comme les prothèses et orthèses actives, sont des systèmes de haute technologie qui peuvent adresser les déficiences les plus sévères et peuvent limiter grandement les conséquences dramatiques d'une autonomie très limitée et de pathologies secondaires. De même, la rééducation est un domaine où le développement d'assistants robotiques permet d'assister le personnel soignant et d'optimiser le travail de rééducation.

Les principaux défis scientifiques qui en résultent visent donc à :

- Développer de nouvelles techniques pour la chirurgie mini-invasive (chirurgie endoluminale, trocard unique, endoscope flexible) ;
- Développer des systèmes de co-manipulation et de télémanipulation robotisés pour la réalisation de gestes chirurgicaux ;
- Prendre en compte les mouvements physiologiques du patient, en chirurgie, radiothérapie, en hadronthérapie et radiologie interventionnelle ;
- Assurer une simulation préopératoire réaliste d'actes médicaux et chirurgicaux complexes sur le modèle du patient ;
- Mener de nouveaux développements instrumentaux pour réduire le coût des appareils produisant des faisceaux de protons et de carbone dans le domaine de la radiothérapie et développer des tests rapides et simples permettant d'identifier les personnes qui présentent une radiosensibilité accrue ;
- Développer des interfaces intuitive et riche entre les orthèses, prothèses robotisées ou certains DMIA (pour le mouvement en particulier), éventuellement contrôlées par le système nerveux central (BCI) ou périphérique (ENG afférente et efférente implantée) ;
- Développer des prothèses actives et des orthèses robotisées légères, ergonomiques présentant une autonomie énergétique ;
- Contrôler en temps réel et de manière sécurisée l'interaction (position, force, télécommande, tâche collaborative) entre l'utilisateur et les dispositifs de suppléance et de rééducation.

Contexte et objectifs

La France se caractérise dans le domaine de la chirurgie par la qualité de son Ecole Française de Chirurgie, la qualité de la formation des ingénieurs et de la recherche en robotique. Les investissements d'avenir ont contribué à une structuration nationale du domaine autour d'Equipex, Labex et IHU dans un paysage qui se caractérise par une certaine dynamique d'intégration d'équipes de recherches en ingénierie dans des centres hospitaliers. Ainsi existe-t-il des centres d'investigation clinique en innovation technologique consacrés au domaine de la chirurgie assistée par ordinateur ou encore de certains domaines liés à l'innovation technologique médicale en prise avec la recherche clinique et l'évaluation des dispositifs et procédures.

Quelques start-up innovantes dans le domaine ont été créées dans le contexte d'un marché mondial en croissance annuelle avec une demande forte des patients et de l'assurance maladie pour des actes moins invasifs.

Dans ce contexte, les objectifs visent donc à proposer une assistance des chirurgiens aux interventions par la réalité augmentée et la robotique chirurgicale ou encore à permettre le développement de dispositifs médicaux (notamment DMIA, prothèses et orthèses) capables d'observer l'état du patient pour corriger l'action en boucle fermée ou interagir avec le patient de manière autonome. Ce saut conceptuel et technologique est incontournable pour étendre les indications à des pathologies aujourd'hui sans solution en particulier en cardiologie, en neurologie, en ophtalmologie et en diabétologie.

Propositions

L'interaction intime dès les premières étapes de la recherche, avec le milieu clinique est fondamentale. Si la recherche clinique et les essais cliniques sont bien ancrés dans la tradition des chercheurs médecins, les recherches très en amont, risquées, sur quelques cas voire des cas uniques, demandent une implication dès les premiers instants. Elles restent difficiles à monter et pas toujours comprises des CPP.

Il importe également de réduire les frontières entre les spécialités médicales qui utilisent des technologies semblables. La formation dans les facultés de médecine, aux technologies les plus pointues doit mettre en correspondance à la fois l'indication, les fondements physiologiques de l'interaction de la technologie avec le système biologique déficient et la pratique clinique de réglage personnalisé et de suivi est un enjeu.

Cette culture de la multidisciplinaire doit être favorisée pour relever les défis qui se posent au domaine de la chirurgie, des techniques interventionnelles et de l'assistance au patient et à la personne. Il importe donc :

- Développer et structurer la création d'équipes mixtes intégrant chercheurs, ingénieurs et cliniciens.
- Développer la formation technologique des futurs médecins.
- Favoriser la combinaison des approches thérapeutiques, palliatives et restauratrices où l'action combinée de médicaments, DMIA, thérapie génique et chirurgie se combinent pour répondre à une impasse thérapeutique
- Assurer l'interconnexion entre dispositifs médicaux implantables et réseaux de capteurs domotiques (maison intelligente) pour obtenir un ensemble de données multimodales/multiformes pour extraire une décision robuste sur un état donné du patient (détresse, chute, normal, dégradations....) en liaison avec la **e-santé**.
- Développer des capteurs pour l'intégration de la mesure des constantes physiologiques dans le pilotage du dispositif d'assistance en lien avec les **biomatériaux**.
- Le domaine des prothèses chirurgicales est en pleine évolution grâce à l'arrivée de nouveaux matériaux et d'outils et ancillaires de mise en place mini invasive et guidée par **imagerie** peropératoire.

VI – E-SANTE

Les grands enjeux

Les enjeux de l'E-Santé s'inscrivent dans le cadre des politiques d'adaptation de l'offre de soins et de compensation à l'évolution démographique, à la transition épidémiologique et à la spécialisation de la médecine. Ces enjeux visent d'une part à développer des outils d'aide à la décision médicale et à augmenter de la qualité des soins en exploitant au mieux tous les systèmes d'information disponibles et en favorisant le partage de l'information et le transfert de savoir-faire entre professionnels. D'autre part, il importe de faciliter l'accès de tous les patients au diagnostic et aux soins avec le souci d'offrir des solutions économiquement viables aux questions du vieillissement, de la dépendance et du maintien ou de la restauration de l'autonomie.

Les questions éthiques sont au cœur des enjeux de l'E-santé (responsabilité des acteurs, consentement informé, protection des données personnelles, interrelations entre les acteurs, etc...) La compréhension des logiques d'actions de la personne malade, fragile, en situation de handicap, des aidants naturels, mais aussi de la personne bien portante désireuse de gérer son « capital santé » ou son « capital autonomie » (lien avec la thématique V) sont essentiels. Ces enjeux concernent aussi les logiques de travail des professionnels impliqués et la modification radicale de la relation entre la personne et les professionnels.

Les défis scientifiques qui en résultent visent, pour ce qui concerne les systèmes d'information de santé, à :

- **développer l'interopérabilité syntaxique et sémantique** pour l'organisation des échanges entre dossiers médicaux et le partage d'information entre professionnels. Le partage de l'information est un enjeu majeur qui passe par l'élaboration de terminologies, qui décrivent le domaine médical. Cet axe implique des recherches sur la construction d'ontologies et leur alignement aux autres terminologies. Parce qu'il conditionne les liens entre modèles de dossier patient et recherche clinique, cet axe est au cœur de la recherche translationnelle.
- **développer les entrepôts et la fouille de données**. En santé, l'analyse de données pose de difficiles problèmes liés aux caractéristiques temporelles de ces données, à leur variabilité individuelle, et à la rareté des événements à détecter. Les autres problèmes posés sont liés à leur modélisation, différente selon qu'on considère le dossier médical en routine – orienté vers la saisie et les interfaces – ou les entrepôts multidimensionnels qui vont permettre l'analyse de ces données et qui ouvrent des potentialités liées à la connexion des bases de données d'origine médico-administrative avec les bases de données issues de la recherche.
- **aider à la décision**. L'aide à la décision, thématique historique de l'Informatique médicale, se renouvelle depuis quelques années avec la nécessité de colliger les données médicales (point précédent) pour élaborer des guides de bonnes pratiques fondés sur les meilleures pratiques médicales (*Evidence-Based Medicine*). Dans ce cadre, les axes de recherche s'articulent principalement autour de la modélisation de la décision médicale dans des systèmes d'aide à la décision intégrés à la prescription informatisée ou au dossier informatisé du patient.

Et, pour ce qui concerne la Télésanté, à :

- développer des capteurs et dispositifs spécifiques. C'est un domaine de recherche en soi, afin de permettre ou faciliter le diagnostic ou la surveillance des patients à distance. La conception de tels dispositifs doit prendre en compte simultanément les dimensions technologiques, ergonomiques, économiques, sociales et éthiques. Ces contraintes requièrent impérativement la coopération des sciences de l'ingénieur et des sciences humaines et sociales.
- à permettre un traitement réparti et une interprétation distante des données capteurs. Il s'agit d'identifier en temps réel les événements significatifs et de pouvoir les mettre en relation avec d'autres éléments cliniques (prescription de médicaments, modifications des paramètres biologiques) afin de fournir les éléments d'une prise de décision argumentée.
- à analyser de signaux hétérogènes multidimensionnels. Cet axe aborde les questions de synchronisation entre événements enregistrés, et l'extraction de paramètres à caractère diagnostique validés par une confrontation clinique.
- à prendre en compte d'une santé personnalisée. Cet axe passe par le recueil de volumes de données pertinents pour l'élaboration de modèles physiologiques et biologiques intégrés multi-échelles confrontés ensuite aux données individuelles.

Contexte et objectifs

Les équipes françaises, même si elles sont peu nombreuses, sont bien placées internationalement pour la plupart, et très actives au niveau européen. Par ailleurs, il existe en France de très vastes bases de données de santé d'origine médico-administrative couvrant de façon exhaustive toute la population. Enfin, au plan européen, le thème « e-health » est fortement présent dans les appels à projets. Il est central dans « ICT » (Information and Communication Technologies) et le sera aussi très probablement aussi dans Horizon 2020. La France dispose des compétences pour relever les défis de l'e-santé explicités ci-avant.

Propositions

Les équipes françaises auraient toutefois tout à gagner d'une meilleure visibilité et d'une plus grande structuration du secteur. Ainsi, est-il proposé :

- **Mettre ce domaine en visibilité** dans la stratégie nationale de recherche et prendre en compte ses spécificités, en particulier son interdisciplinarité, dans le cadre de l'évaluation. En effet, les chercheurs développent souvent leurs recherches en E-Santé dans le cadre d'équipes dont la visibilité n'est pas principalement dans ce champ. Une meilleure évaluation les inciterait à s'y investir complètement.
- **Aider à la structuration du domaine** en favorisant des structures de recherche (équipes, laboratoires, fédérations, réseaux) multidisciplinaires spécifiquement dédiées à ces thématiques (par exemple « Living Labs »).
- **Accompagner la recherche par la formation** d'une part en favorisant la mise en place de DIU associant des étudiants en médecine, SHS et STIC, d'autre part en fléchant des allocations doctorales et post-doctorales sur ce domaine.