

 aviesan

alliance nationale
pour les sciences de la vie et de la santé

ITMO Technologies pour la santé

Institut thématique multi-organismes

Technologies pour la santé

Orientations stratégiques

- Décembre 2011 -

SOMMAIRE

| | |
|---|-----------|
| I – Stratégie générale | 2 |
| 1.1 Contexte et enjeux..... | 2 |
| 1.2 Définition des domaines couverts par l'ITMO "Technologies pour la Santé", les défis scientifiques et techniques | 3 |
| 1.3 Principales recommandations organisationnelles | 4 |
| 1.4- Principales recommandations opérationnelles | 6 |
| II – Etat des lieux | 7 |
| 1. Les unités de recherche en technologies pour la santé : une masse critique significative..... | 7 |
| 2. Les publications dans le domaine des technologies pour la santé | 13 |
| III- Imagerie..... | 16 |
| 1. Définition du domaine..... | 16 |
| 2. Principaux défis scientifiques et technologiques | 17 |
| 3. Etat des lieux | 19 |
| 4. Analyse stratégique (SWOT)..... | 20 |
| 5. Recommandations..... | 22 |
| 6. Propositions opérationnelles | 23 |
| Annexe III.1 : Réseau des plateformes d'imagerie RIO/ IBISA | 23 |
| Annexe III.2 : Formations | 24 |
| IV- Biotechnologies et bioingénierie | 26 |
| 1- Définition du domaine..... | 26 |
| 2 - Principaux défis scientifiques et technologiques..... | 26 |
| 3. Etat des lieux | 31 |
| 4. Analyse stratégique (SWOT)..... | 32 |
| 5. Recommandations..... | 34 |
| 6. Propositions opérationnelles | 34 |
| V – Le développement du médicament | 35 |
| 1. Définition du domaine | 35 |
| 2. Principaux défis scientifiques et technologiques | 35 |
| 3. Etat des lieux | 36 |
| 4. Analyse stratégique (SWOT)..... | 37 |
| 5. Recommandations..... | 38 |
| 6. Proposition opérationnelle : la création d'un « atelier » du médicament..... | 39 |
| VI – Chirurgie, techniques interventionnelles et assistance au patient et à la personne..... | 40 |
| 1. Définition du domaine..... | 40 |
| 2. Principaux défis scientifiques et technologiques | 40 |
| 3- Etat des lieux..... | 43 |
| 4. Analyse stratégique (SWOT)..... | 44 |
| 5. Recommandations..... | 46 |
| 6. Propositions opérationnelles | 47 |
| VII. e-santé..... | 48 |
| 1. Définition du domaine..... | 48 |
| 2. Principaux défis scientifiques et technologiques | 49 |
| 3. Etat des lieux | 55 |
| 4. Analyse stratégique (SWOT)..... | 55 |
| 5. Recommandations..... | 57 |
| 6. Propositions opérationnelles | 58 |
| Annexe 1 : Composition du groupe d'experts..... | 59 |
| Annexe 2 : méthodologie suivie pour l'établissement de l'état des lieux | 60 |
| 1. Méthodologie suivie pour le recensement des équipes et unités | 60 |
| 2. Méthodologie suivie pour l'évaluation de l'activité bibliographique dans les domaines couverts par l'ITMO ITS | 60 |

I – STRATEGIE GENERALE

1.1 Contexte et enjeux

La santé est au cœur des préoccupations de nos concitoyens avec une demande forte pour une meilleure prévention et une meilleure prise en charge des pathologies humaines.

En pratique, cela nécessite : i) d'identifier les facteurs de risques associés aux pathologies et de prévenir la survenue des maladies correspondantes ; ii) d'établir un diagnostic le plus précoce possible dans des conditions minimalement invasives ; iii) d'imaginer de nouvelles approches thérapeutiques afin d'améliorer l'efficacité des traitements et le confort des malades ; iv) de suppléer aux pertes fonctionnelles ou régénérer les tissus ou les organes lésés ; v) de retarder ou même de réduire les effets du vieillissement en suppléant aux altérations des fonctions physiologiques ou bio mécaniques, de façon à assurer le plus longtemps possible un certain "bien être" tout en garantissant la sécurité des patients.

La réalisation de ces objectifs passe obligatoirement par une meilleure compréhension du fonctionnement du monde du vivant et une meilleure connaissance de la physiologie et des pathologies humaines qui repose, en grande partie, sur les avancées de la recherche fondamentale.

Cependant des approches technologiques nouvelles contribuent aussi de façon très significative aux progrès dans le domaine de la santé. Le plus souvent l'avancée résulte d'une collaboration étroite entre les personnes qui possèdent une compétence scientifique ou technologique, issue d'un domaine éloigné du domaine médical, et les biologistes ou cliniciens en charge de la recherche en « Biologie et Santé ». C'est ce qu'on appelle le domaine des « Technologies pour la santé ».

Par nature multidisciplinaire, les Technologies pour la santé couvrent une très grande variété d'applications (outils informatiques, diagnostic, outils et réactifs de recherche, imagerie, automatisme, robotique, micro et nanotechnologies appliquées à la médecine, chirurgie, ...). Elles contribuent, en retour, à la recherche fondamentale, en résolvant les nouveaux problèmes scientifiques en physique, chimie, informatique, ... posés par ces recherches et en apportant des outils nouveaux d'observation, de réflexion, de simulation numérique,.... aux biologistes et aux médecins. Elles représentent une des voies majeures de progrès pour le diagnostic, la thérapeutique, l'information en médecine, la chirurgie ou encore la médecine supplétive.

C'est aussi un domaine dans lequel le rôle des industriels doit être pris en compte puisque ce sont eux qui mettent à la disposition du plus grand nombre les avancées médicales issues des travaux de recherche. Ces industries de santé sont fortement demandeuses d'innovations technologiques à même de répondre à des attentes fortes des patients et des marchés. Ces industries de santé se partagent en deux domaines, celles qui développent et commercialisent des médicaments et celles qui élaborent et commercialisent des dispositifs médicaux. Elles réalisaient en 2008 un chiffre d'affaires mondial de 693Md€¹.

Le marché mondial des dispositifs médicaux atteint 143Md€ en 2008², le marché européen représente avec ces 45,9Md€ de chiffre d'affaires, 32% de ce marché. 4 pays prennent 55% de ce marché : l'Allemagne, le royaume uni, la France et l'Italie. Ce marché connaît un taux de croissance entre 5 et 6%. Sur les 11000 sociétés européennes, 80% sont des PMI/PME. Les industries des technologies médicales emploient 529 000 salariés et l'effort de R&D représente 8% du chiffre d'affaire. Entre 2006 et 2008, le marché des technologies médicales a connu une progression de 10,2%. Le marché français a connu, quant à lui, une progression d'environ 11% entre 2006 et 2008. Dans le même temps, cette progression atteignait 30,3% au royaume uni et seulement 5,1% en Allemagne qui reste toutefois le premier marché européen des technologies médicales.

¹ Sources : IMS, Cabinet Espicom repris par le Snitem.

² Sources : Snitem d'après une étude du cabinet Espicom. Taux de change € vs \$ de 2008.

Le marché mondial du médicament atteint 550Md€ en 2008 et connaît un taux de croissance entre 7 et 5% sur la période 2006-2008³. Le marché européen représente 32% de ce marché. L'industrie pharmaceutique européenne emploie 635 000 salariés dont 117 000 en R&D. Le budget consacré à cette R&D atteindrait 27Md€ soit 15,3% du chiffre d'affaires en 2008 et 19,2% des dépenses de R&D européennes tous secteurs confondus. L'industrie pharmaceutique se place ainsi en première position pour son effort de R&D. Cependant, entre 1990 et 2008, cet effort de R&D s'est accru de 5,6 fois aux US alors qu'il n'a augmenté que de 3,5 fois en Europe.

1.2 Définition des domaines couverts par l'ITMO "Technologies pour la Santé", les défis scientifiques et techniques

En termes d'organisation, l'ITS a identifié quatre domaines thématiques⁴ regroupant l'essentiel des activités de recherche qui relèvent des technologies pour la santé :

Le domaine de l'imagerie qui 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 application *in vitro* ou *in vivo* pour des applications en biologie et santé.

Dans ce domaine, les principaux enjeux sont d'une part d'accroître la sensibilité et la définition des images acquises, et d'autre part d'améliorer les modèles et les outils d'analyse des images dans le but d'obtenir une information de meilleure qualité permettant de résoudre un plus grand nombre de problèmes biologiques, physiologiques ou médicaux

Le domaine des biotechnologies et de la bio-ingénierie inclut les technologies de diagnostic et/ou 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. Les applications en santé publique se situent notamment dans le domaine du diagnostic, de la prévention et du traitement des pathologies et des traumatismes.

Pour le diagnostic, les enjeux sont de parvenir à établir, pour un plus grand nombre de pathologies, un diagnostic précoce et efficace permettant aussi un suivi thérapeutique, ce qui implique, entre autre, une vraie validation clinique de nouveaux biomarqueurs. Pour les dispositifs implantés, il s'agit de renforcer la biocompatibilité, la bioactivité, la biofonctionnalité, la portabilité et la longévité *in situ*.

Le domaine du développement du médicament qui, dans le cadre défini par l'ITS, concerne essentiellement les technologies pour l'aide au développement du médicament générique ou éthique. Les recherches visent à améliorer l'efficacité du criblage, l'évaluation précoce de l'efficacité, de la toxicité et de la biodisponibilité des candidats médicaments. La simplification et l'accélération du temps de développement des médicaments en ayant recours, notamment, à la modélisation. Enfin, les technologies de vectorisation et d'administration des médicaments ainsi que les outils de pharmacologie clinique.

Dans ce domaine, le principal enjeu est de s'engager résolument vers une médecine personnalisée en accélérant le développement des médicaments sur la base d'un schéma de développement "translationnel".

Le domaine de la chirurgie, techniques interventionnelles et assistance au patient et à la personne qui comprend les technologies chirurgicales incluant la simulation, la

³ Sources : IMS Health

⁴ Notons que les domaines suivants ne relèvent pas de l'Institut des technologies pour la santé : radiobiologie, biologie des systèmes, biologie structurale, la bioinformatique et les problèmes sanitaires liés à la radiothérapie (traités par un comité de suivi *ad hoc*)

navigation, la co-manipulation et la télé opération, les instruments, les accessoires et appareillages associés, recouvre également la radiologie interventionnelle, la radiothérapie, les dispositifs implantables, les dispositifs de suppléance fonctionnelle, les prothèses et orthèses, mais aussi la rééducation et l'assistance aux personnes âgées ou handicapées. Pour les techniques interventionnelles (chirurgie, radiothérapie, dispositifs implantables...) l'enjeu est de réduire le caractère invasif de l'acte, tout en augmentant le taux de réussite et en diminuant les effets indésirables. Pour la suppléance fonctionnelle et l'aide à la personne, l'objectif est de combiner une efficacité maximale avec une bonne intégration dans la vie quotidienne.

Le domaine de la e-santé qui comprend l'application à la santé des technologies de l'information et de la communication. Comme rappelé par l'OMS dans le cadre de la famille des classifications en santé, la santé ne se limite pas ici à la seule dimension des maladies mais englobe également les questions de limitation d'activités et de restriction de participation à la vie en société. Ce domaine comprend d'une part l'ensemble des systèmes d'information dans le domaine de la Santé et, d'autre part, la télésanté qui permet, à distance, d'établir des diagnostics, de suivre des traitements ou encore de mettre en œuvre des solutions de vigilance.

1.3 Principales recommandations organisationnelles

Pour chacun des domaines que nous venons de décrire, nous nous sommes livrés à une analyse stratégique détaillée dans la suite de ce document. Cette analyse, conduite par domaine, ne doit pas nous faire oublier que les quatre domaines thématiques définis pour l'ITMO technologies pour la santé sont particulièrement transdisciplinaires et souvent connectés entre eux. C'est particulièrement vrai, par exemple, dans le cas des techniques interventionnelles qui sont de plus en plus guidées par l'image. De la même façon, le développement d'un agent d'imagerie s'apparente beaucoup à celui d'un médicament qui lui-même dépend beaucoup maintenant des techniques d'imagerie.

Par ailleurs, nous avons identifié un certain nombre de recommandations de type organisationnelle qui s'appliquent à plusieurs domaines de l'institut et certainement, aussi, aux domaines couverts par d'autres ITMO.

Recommandation n°1 : Assurer une meilleure coordination des recherches

Il s'agit de promouvoir d'une part l'interaction entre les différents domaines de l'ITS avec l'intégration des différentes technologies correspondantes et, d'autre part, de construire, aux niveaux local et national, un dialogue constant entre les différentes disciplines de la recherche (sciences du vivant, chimie, physique,...) en visant aussi à rapprocher les chercheurs des domaines applicatifs (santé, industrie) de façon à favoriser une vision translationnelle.

En effet, en dépit de l'excellence des équipes et des efforts récents pour mettre en place une coordination, les équipes restent souvent dispersées et entretiennent des relations plus ou moins fortes avec les industries locales. L'objectif principal est, par conséquent, de rapprocher les équipes par la coordination de la recherche, notamment par un soutien inter-organismes aux structures d'animation existantes. Cela permettra le rapprochement d'experts, qui pourront à leur tour, initier des projets nationaux. La coordination avec les organismes de réglementation est également critique pour un transfert plus efficace vers des applications cliniques. Par ailleurs, il faut travailler à la mise en place d'un plan national pluriannuel pour le développement de l'ensemble du domaine à moyen et long termes.

Action n°1 : dans le domaine du médicament, cette recommandation pourrait se traduire par la mise en place d'un atelier du médicament, structure d'envergure nationale,

capable d'intégrer et de promouvoir les technologies et savoir-faire les plus innovants pour la conception de candidats médicaments issus de la recherche académique.

Action n2 : promouvoir des manifestations scientifiques ou des groupes de travail favorisant les transversalités et la rencontre entre les différents acteurs des technologies pour la santé.

- En particulier, en organisant une réunion annuelle des technologies pour la santé qui réunit l'ensemble des acteurs du domaine. Organisée pour la première fois cet automne autour du thème de la médecine personnalisée, elle sera renouvelée chaque année, de façon à favoriser la rencontre entre les différents acteurs des technologies pour la santé et faire émerger de nouveaux projets innovants susceptibles de répondre à un besoin médical bien identifié et pouvant conduire à une application industrielle.
- En collaboration avec l'ITMO "Bases moléculaires et Structurale du Vivant" et l'institut de Chimie du CNRS, une première réunion réunissant l'ensemble des équipes impliquées dans la gestion et l'exploitation des plateformes de criblage françaises, va être organisée à l'automne prochain. Un des premiers objectifs est de finaliser la contribution nationale au projet européen Open-screen (Esfri).
- Créer un groupe de travail chargé de recenser l'ensemble des candidats "agents d'imagerie" sur lesquels travaillent les équipes françaises, de sélectionner ceux qui présentent le meilleur potentiel pour un développement clinique et de définir les moyens à mettre en œuvre pour les amener jusqu'à ces applications cliniques. Dans un premier temps, ce travail pourrait être initié par le GIS Radiopharmaceutique et le GRD 3271 Imageries *in vivo* (Imagiv).

Recommandation n2 : Accroître l'efficacité du transfert depuis la recherche fondamentale vers la recherche clinique

La chaîne de création de valeurs depuis la recherche initiale jusqu'à la clinique et/ou jusqu'au marché suit un processus long qui va de l'émergence du concept et la maturation du projet, l'établissement effectif de la preuve de concept, la phase de R&D partenariale jusqu'à la phase de valorisation. Cette chaîne de valeurs s'arrête souvent après la publication scientifique ou le dépôt de brevet par manque d'interactions entre chercheurs, cliniciens et industriels, mais faute aussi d'un réel travail de maturation et de moyens nécessaires pour accompagner une idée jusqu'à la preuve de concept puis jusqu'à la clinique et/ou jusqu'au marché. La création des CIC-IT est une première initiative qui concourt à améliorer l'efficacité du transfert. Il convient, cependant de travailler plus en amont sur la chaîne de valeur (au niveau des laboratoires eux-mêmes).

Action n3 : Faire fonctionner le COPIO (Comité de pilotage inter-organismes) en lui procurant les moyens nécessaires à son efficacité.

Pour accompagner ce parcours, l'ITS a mis en place le COPIO, Comité de pilotage inter-organismes, chargé d'aider au montage et à la maturation de projets inter-organismes qui contribueront au progrès médical et au développement des industries de santé. Les modalités de financement des projets ainsi labellisés par l'ensemble des organismes, restent à identifier.

Recommandation n3 : Améliorer l'accès, la gestion et l'interconnexion des plateformes

Il importe de simplifier l'administration des plateformes afin d'éviter la dispersion des moyens techniques, financiers et humains. La mise en place d'un mode de fonctionnement et de financement capable d'assurer la présence pérenne du personnel technique nécessaire au bon fonctionnement d'une plateforme, et le financement de la jouvence et de l'entretien des équipements apparaît essentielle.

Par ailleurs, il importe également de hiérarchiser ces plateformes (plateformes d'intérêt national, régional, ou local) tout en assurant un transfert rapide des compétences technologiques entre plateformes. La normalisation doit également être encouragée. Les plateformes de haut niveau doivent pouvoir être accessibles aux équipes de recherche, aux études cliniques et aux industriels, ce qui implique la mise en place d'une organisation et d'une gouvernance adaptées.

Action n°4 : Renforcer l'action du GIS IBISA.

Le GIS IBISA doit, dans les trois années à venir, sélectionner les plateformes d'imagerie de niveau national, organiser des réseaux nationaux pour faciliter les transferts technologiques entre ces plateformes et assurer le transfert vers les plateformes professionnelles (pôles de compétitivité), ou encore régionales et locales. Son action doit donc être renforcée.

Recommandation n°4 : Amplifier l'offre de formation multidisciplinaire et promouvoir une meilleure reconnaissance des métiers des technologies pour la santé

Face à l'accélération et la complexification des nouveaux développements scientifiques et technologiques, il importe d'amplifier la formation initiale et continue à ces nouvelles technologies. Cette formation est le gage d'une meilleure appropriation par les équipes des nouvelles technologies pour une compétitivité scientifique accrue. Il s'agit en particulier de développer la formation technologique des futurs médecins en réduisant les frontières entre les spécialités médicales qui utilisent des technologies semblables.

Par ailleurs, une meilleure formation des chercheurs vis-à-vis des contraintes éthiques, réglementaires et économiques qui pèsent sur les applications médicales et industrielles favoriserait un transfert plus efficace de la recherche aux applications.

Enfin, il importe de promouvoir une meilleure reconnaissance des métiers des technologies pour la santé dans le monde de la recherche. En effet, la valorisation scientifique au travers des publications récompense souvent mal (en terme de publications à haut facteur d'impact) les efforts faits pour mettre au point et valider les outils technologiques. Ceux-ci seront pourtant indispensables aux progrès des travaux fondamentaux en biologie et santé lesquels seront valorisés plus efficacement. Ainsi par exemple, les équipes qui, au sein des unités, assurent les développements méthodologiques ou technologiques, effectuent un travail fondamental pour la communauté scientifique souvent peu visible dans les publications. Il est indispensable que les instances d'évaluation de la recherche mettent en place les outils capables d'évaluer à sa juste valeur les travaux de développement technologique.

Action n°5 : Créer un groupe de travail inter-organismes.

Ce groupe de travail sera chargé de :

- faire le bilan des formations initiales et continues, des débouchés dans le domaine
- caractériser les besoins
- identifier les points de blocage éventuels (formation, reconnaissance, carrières ...)
- proposer des solutions.

1.4- Principales recommandations opérationnelles

Dans chaque domaine, une série de recommandations opérationnelles a pu être identifiée. Ces recommandations sont présentées en détail dans le domaine correspondant.

Recommandation 1 : Engager, au niveau national, une réflexion sur le mode de gestion et de fonctionnement des grandes plateformes d'imagerie (*domaine imagerie*).

Recommandation 2 : Créer un groupe de travail chargé de recenser l'ensemble des candidats "agents d'imagerie" sur lesquels travaillent les équipes (*domaine imagerie*).

Recommandation 3 : mettre en place une interface entre cohortes de patients et nouveaux outils technologiques en prenant exemple ce qui se fait notamment en Suède et en Hollande (*domaine biotechnologies et bio-ingénierie*).

Recommandation 4 : Contribuer à la mise en place de formation initiale dans le domaine des biotechnologies émergentes (*domaine biotechnologies et bio-ingénierie*).

Recommandation 5 : création d'un « atelier » du médicament dont la mission serait de promouvoir auprès des communautés académique et industrielle, les technologies et savoir-faire les plus innovants et compétitifs pour la conception de candidats médicaments et leur promotion vers le développement clinique de Phase I/II (*domaine développement du médicament*).

Recommandation 6 : consolider l'état des lieux de la recherche chirurgicale et proposer des moyens permettant de mieux la structurer au sein du tissu hospitalier et universitaire pour améliorer sa visibilité (*domaine chirurgie, assistance interventionnelle et assistance au patient et à la personne*).

Recommandation 7 : définir de nouveaux programmes de formations multidisciplinaires et interuniversitaires (ingénieur, médecin, biologiste) sur le long terme avec des bourses d'études spécialement dédiées et favoriser la diffusion des techniques actuelles par le biais de formations continues (*domaine chirurgie, assistance interventionnelle et assistance au patient et à la personne*).

II – ETAT DES LIEUX

L'analyse stratégique réalisée par l'ITMO "Technologies pour la Santé" s'est d'abord appuyée sur l'établissement d'un état des lieux visant à recenser les équipes et unités travaillant dans les domaines thématiques couverts par l'institut et à évaluer la production scientifique française dans ces domaines à l'aide d'une analyse bibliographique. La méthodologie suivie pour ce faire est décrite en Annexe 2.

Les actions de valorisation sont une des façons d'évaluer la pénétration des technologies pour la santé dans les domaines biologique, médical et industriel. Toutefois, cette analyse et l'évaluation des actions de valorisation ne sont pas présentées dans cet état des lieux. Les délais nécessaires au recueil des données n'ont pas permis, à cette date, d'établir ce bilan de façon concertée.

1. Les unités de recherche en technologies pour la santé : une masse critique significative

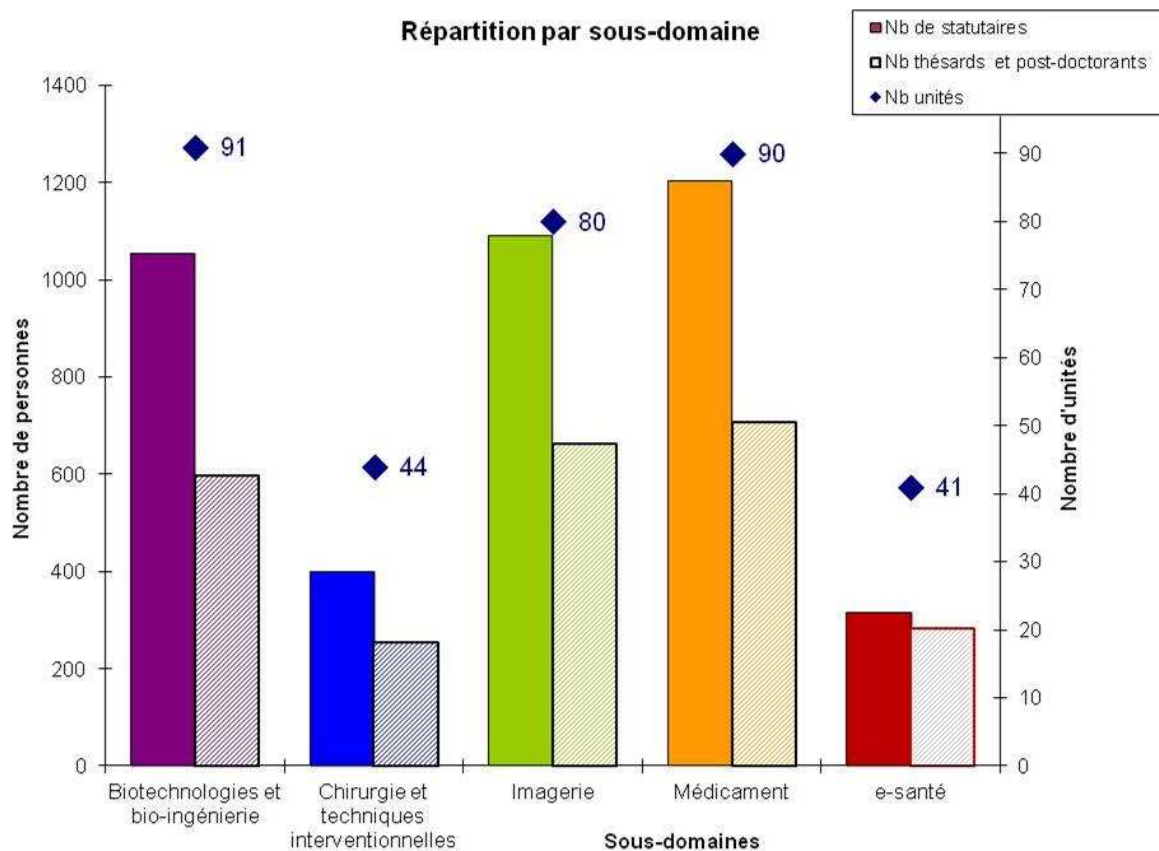
De nombreuses unités consacrent une partie de leurs activités au développement des technologies pour la santé. En France, environ 257 unités de recherches mènent au moins une partie de leurs activités dans ce domaine. Ces équipes représentent 3747 statutaires équivalent temps plein auxquels s'ajoutent près de 1700 doctorants et 500 post-doctorants, soit près de 6000 équivalents temps plein, actifs dans le seul domaine des technologies pour la santé.

Le ratio ingénieurs et techniciens de recherche / chercheurs – enseignants chercheurs est très proche de 0,5 (ce ratio est de 1,30 à l'Inserm et de 1,23 au CNRS toutes disciplines confondues). Ces unités sont, pour leur grande majorité, mixtes Organismes de recherche – Etablissements d'enseignement supérieur⁵.

⁵ 81,7% équipes mixtes Organismes de recherche – Etablissements d'enseignement supérieur ; 5,8% équipes propres aux établissements d'enseignements et 12,5% équipes propres aux organismes de recherche

1.1 Les unités de recherche par domaine

Par domaine, les forces se répartissent comme suit avec des effectifs significativement plus faibles en chirurgie et techniques interventionnelles.

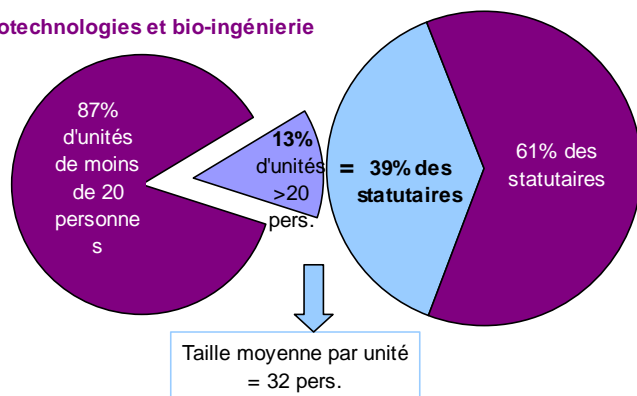


NB1 : Les effectifs présentés ne correspondent pas à la somme des effectifs des unités concernées, mais à la somme des personnels qui, dans ces unités, se consacrent aux recherches en technologies pour la santé.

NB2 : Le domaine de la chirurgie est celui où l'on observe le plus grand nombre de thésards et post-doctorants. Dans les analyses qui suivent seuls les effectifs des statutaires seront donc pris en considération.

La taille des unités est très variable. Elle est en moyenne de l'ordre de 15 statutaires dans les domaines de l'imagerie et du médicament, de 11 dans le domaine des biotechnologies et de 9 statutaires pour le domaine de la chirurgie. Cependant, si l'on considère les unités de plus de 20 personnes, on observe quelques disparités, les unités d'imagerie étant plus importantes en taille. Le domaine du médicament étant celui qui a le plus grand nombre d'unités de grande taille. Ceci reflète probablement les investissements importants requis par la mise en place de ces plateaux techniques d'imagerie qui poussent au regroupement.

Biotechnologies et bio-ingénierie



Dans le domaine des biotechnologies et de la bio-ingénierie 12 des 90 unités, soit près de 13% des unités, concentrent 39% des forces de ce domaine en nombre de statutaires (380 statutaires) qui se consacrent aux technologies pour la santé. 3 unités comptent plus de 50 statutaires. Il s'agit de :

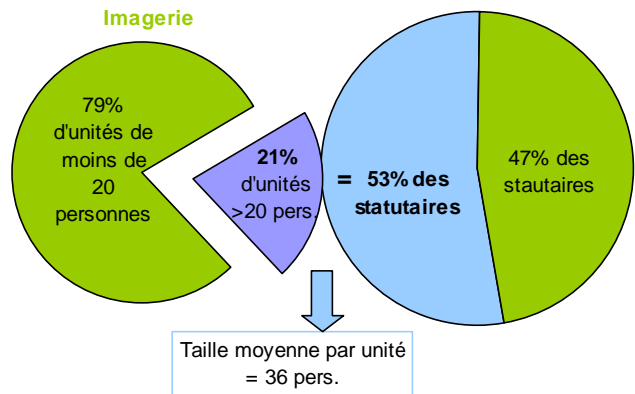
- Unité d'Ingénierie des Systèmes Biologiques et des Procédés à Toulouse

- Service de biochimie et toxicologie nucléaire (SBTN) à Marcoule
- Centre national de génotypage à Evry

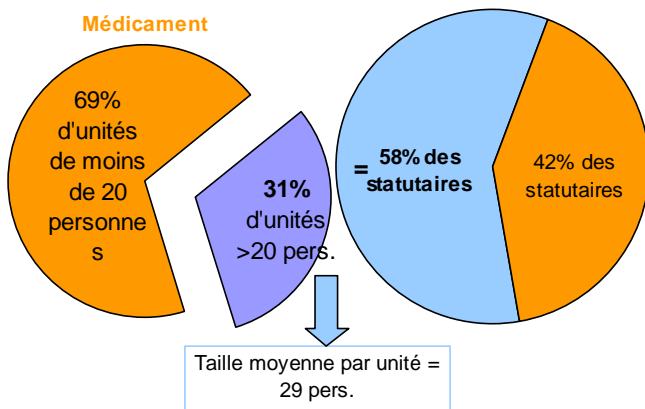
Le ratio ITA/Chercheurs – enseignants chercheurs = 0,49.

Dans le domaine de l'imagerie, 16 des 75 unités, soit près de 1/5 des unités, concentrent plus de la moitié des forces de ce domaine en nombre de statutaires (577 statutaires - 53%) qui se consacrent aux technologies pour la santé. 1 unité compte plus de 150 statutaires (CEA/I²BM).

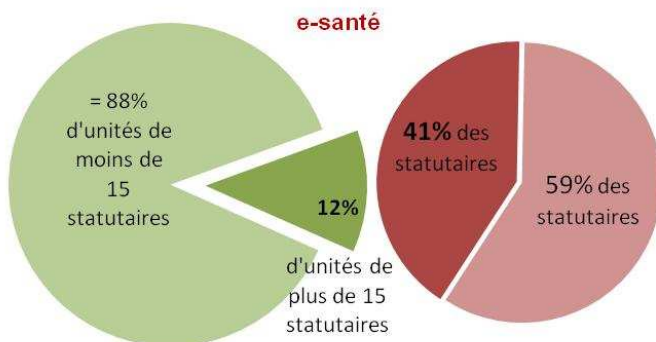
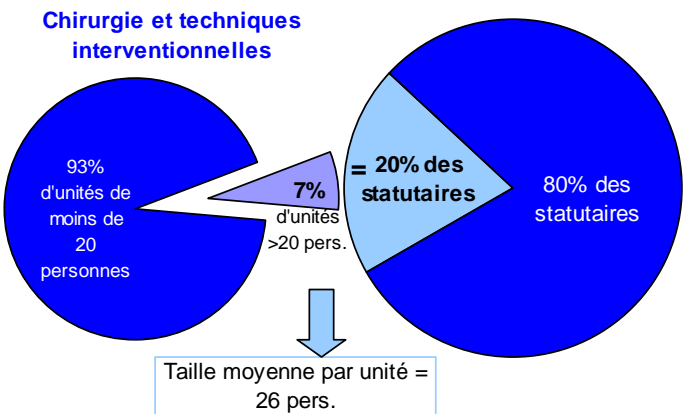
Le ratio ITA/Chercheurs – enseignants chercheurs = 0,51



Dans le domaine du médicament, 25 des 81 unités, soit près de 1/3 des unités concentrent près de 2/3 des forces de ce domaine en nombre de statutaires (727 statutaires – 58%) qui se consacrent aux technologies pour la santé. 1 unité compte plus de 100 statutaires : Institut de chimie des substances naturelles (ICSN) à Gif-sur-Yvette. Le Ratio ITA/Chercheurs – enseignants chercheurs = 0,58



Dans le domaine de la chirurgie et des techniques interventionnelles, 3 des 44 unités, soit 7% des unités, concentrent près de 20% des forces de ce domaine en nombre de statutaires (79 statutaires) qui se consacrent aux technologies pour la santé. Le Ratio ITA/Chercheurs – enseignants chercheurs = 0,4



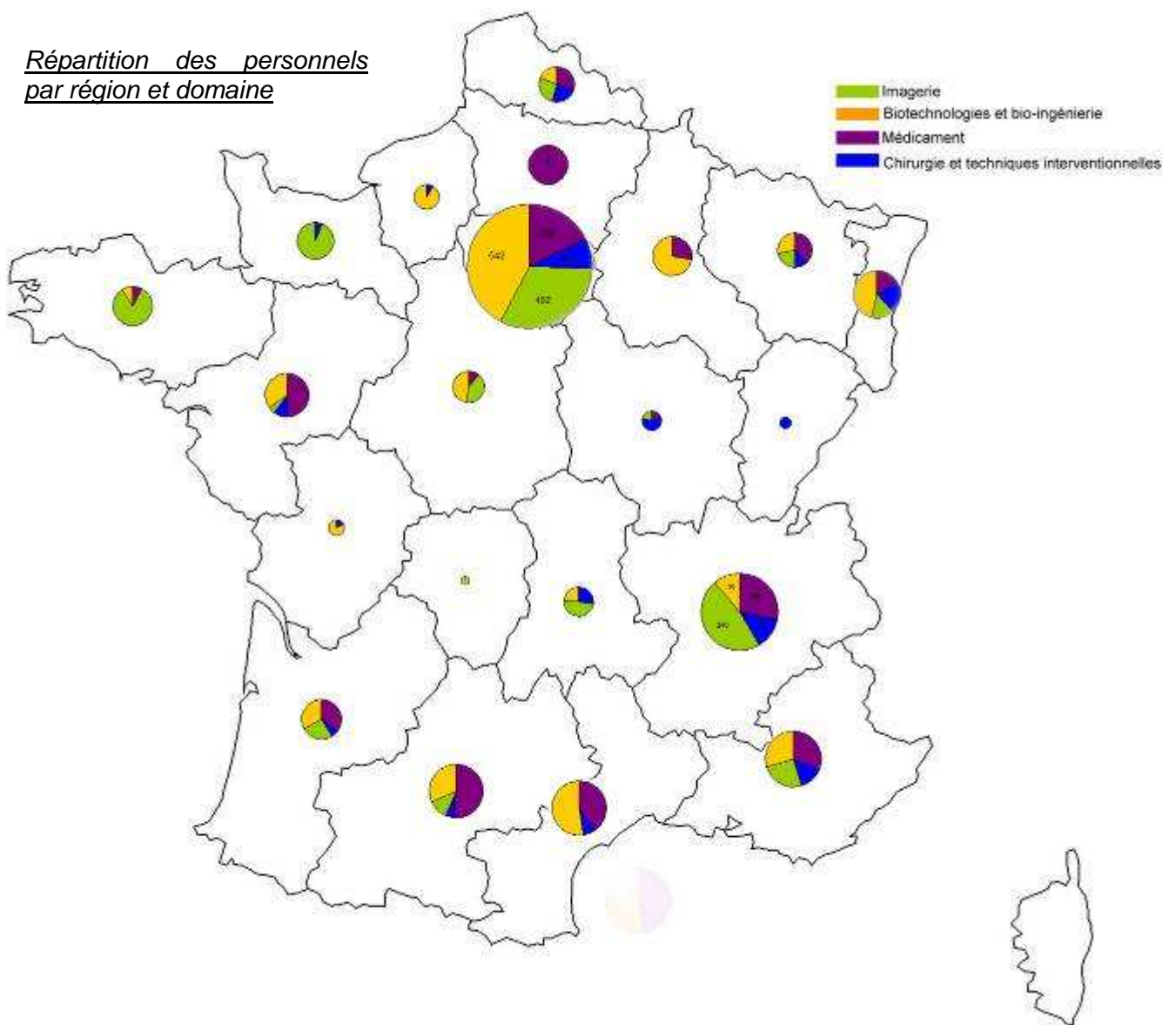
Dans le domaine de la e-santé 5 des 41 unités, soit près de 12% des unités, concentrent 41% des forces de ce domaine en nombre de statutaires (316 statutaires) qui se consacrent à la e-santé. 2 unités comptent plus de 50

statutaires. La taille moyenne de personnes qui se consacrent à la e-santé par unité est de moins de 8 statutaires

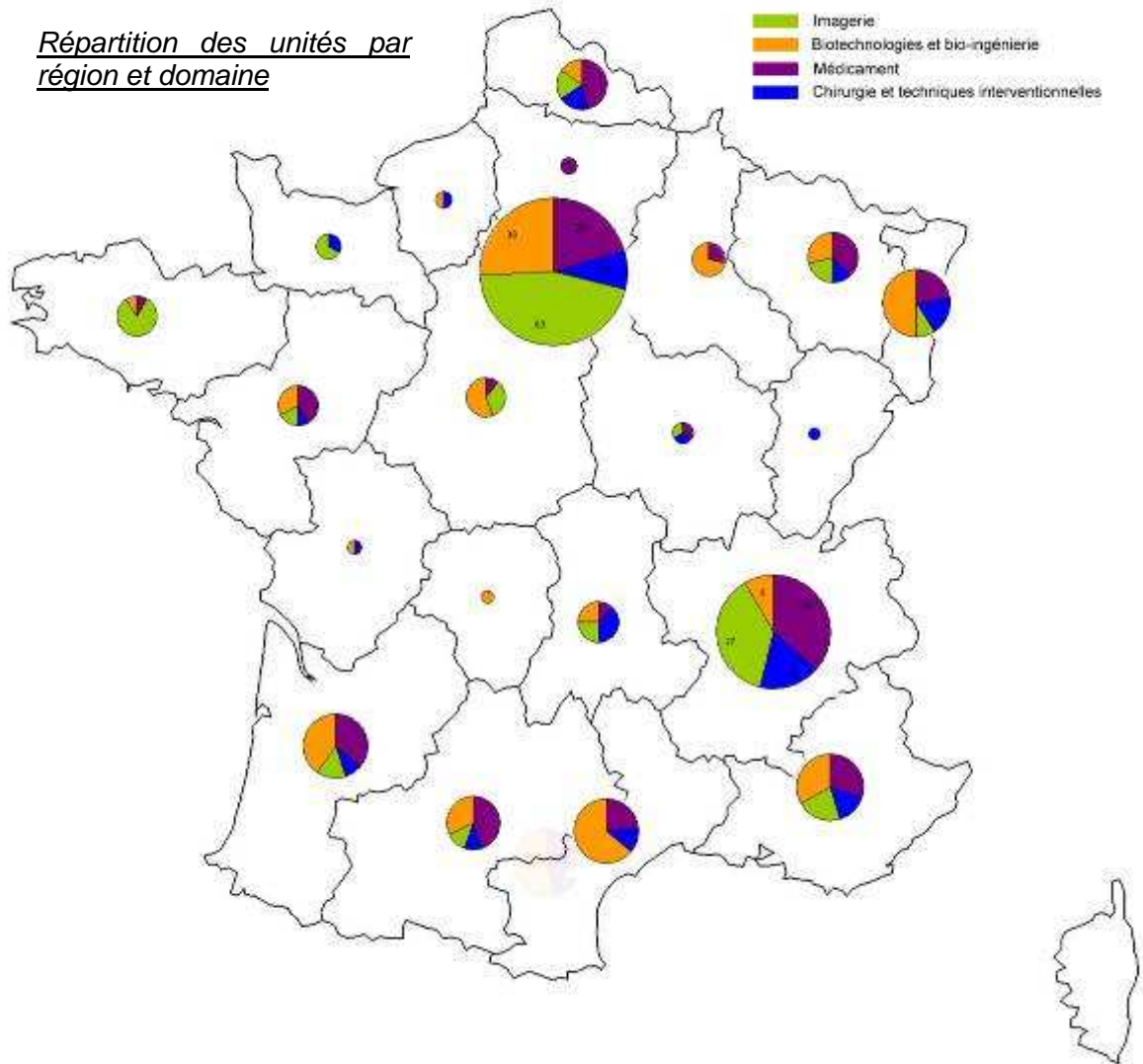
1.2. Répartition géographique

La répartition géographique offre un aperçu de la répartition des forces par domaine thématique en Technologies pour la Santé. Cette analyse révèle une prédominance des régions Ile-de-France et Rhône-Alpes, une forte implication des régions Paca, Midi Pyrénées, Alsace, Languedoc Roussillon mais aussi Bretagne, Pays de Loire et Nord-pas-de-Calais. On constate, par comparaison de ces deux cartes, des disparités régionales quant à la taille des unités (des unités plus nombreuses mais de plus petites tailles en Pays de Loire, Auvergne, Aquitaine). On remarquera, cependant, que cette répartition géographique correspond, en première approximation, aux territoires dans lesquels les pôles de compétitivité "santé" à vocation mondiale ou nationale existent.

Répartition des personnels par région et domaine

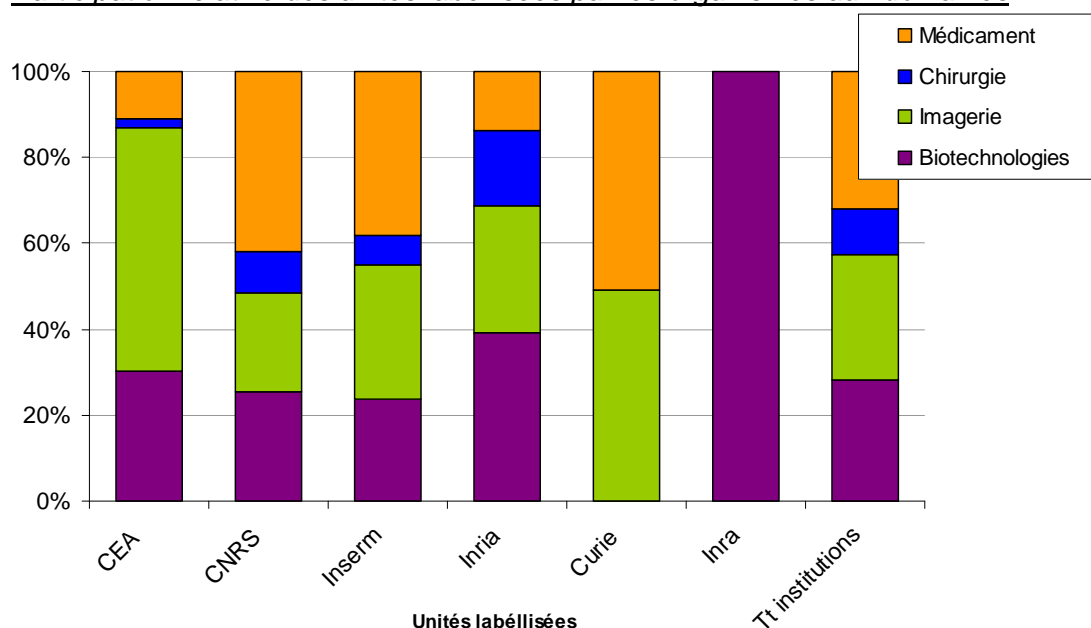


Répartition des unités par région et domaine



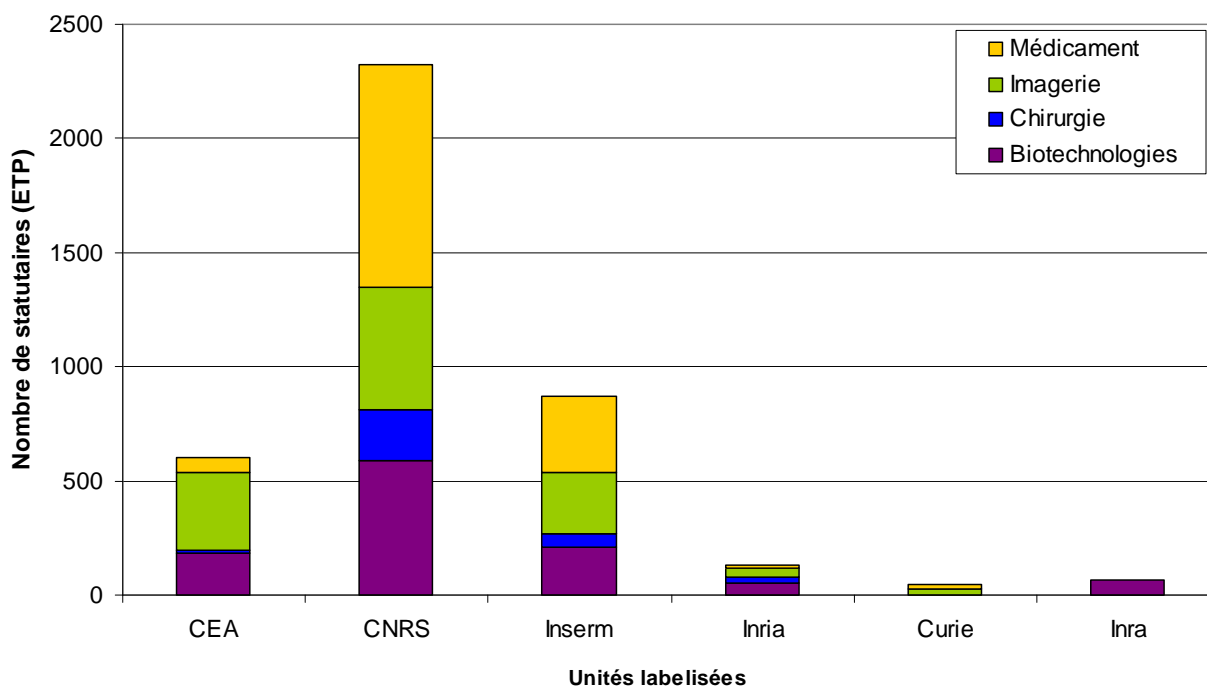
1.3. Contribution des organismes aux différents domaines thématiques

Participation relative des unités labellisées par les organismes aux domaines

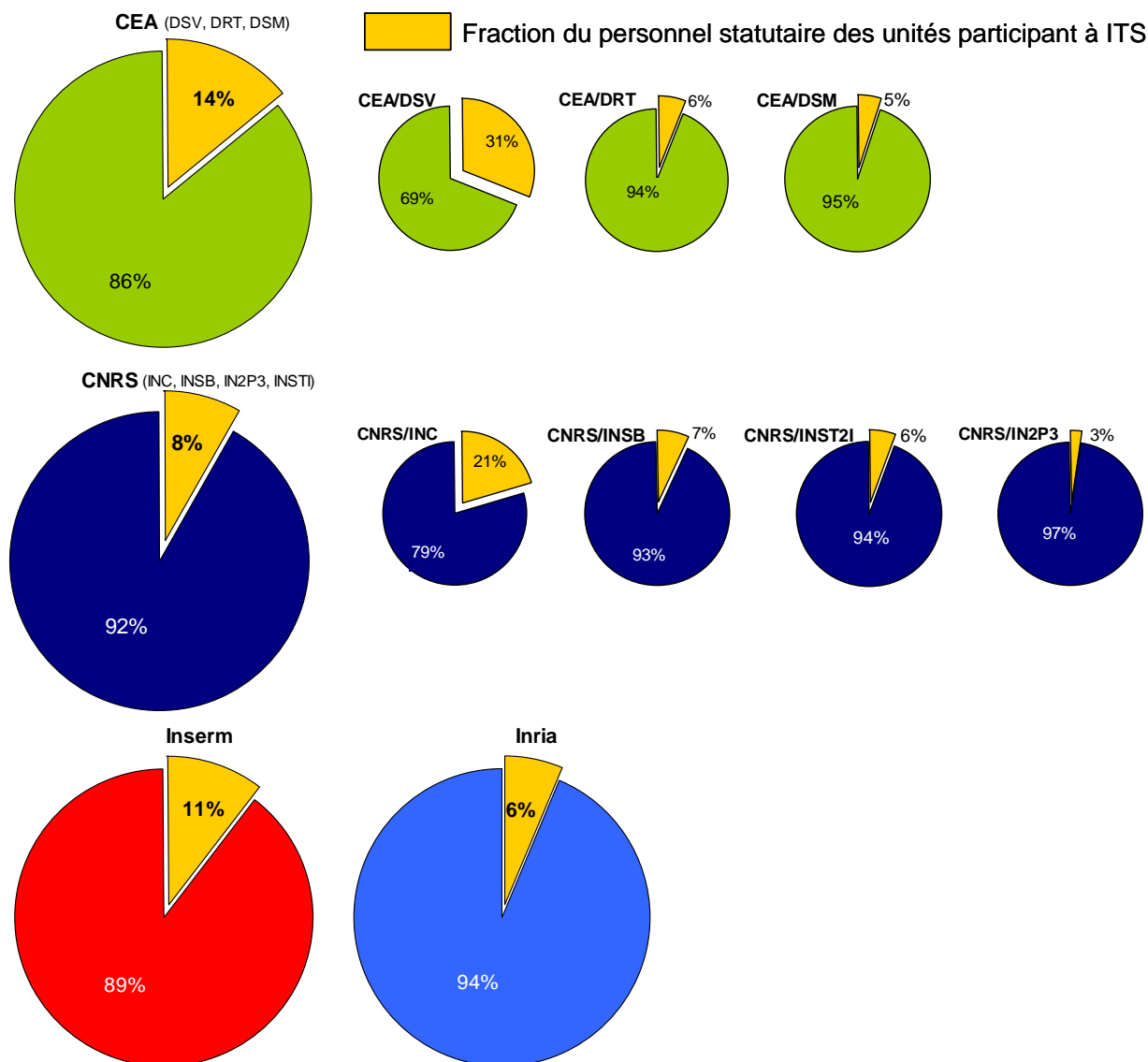


L'implication relative de chaque organisme dans les différents domaines de l'Institut des technologies pour la santé, révèle que : le CNRS et l'Inserm sont présents de façon significative dans tous les domaines ; l'Inria est relativement plus impliqué dans l'imagerie et les biotechnologies ; le CEA dans l'imagerie et les biotechnologies et ; l'Institut Curie intervient exclusivement dans des technologies pour l'imagerie et le médicament. Les données ne font apparaitre que les institutions dont le recensement est significatif, en attente de données complémentaires d'autres organismes (Pasteur, Télécom,...)

Participation des unités labellisées par les organismes aux différents domaines



Part relative des effectifs statutaires qui se consacrent aux technologies pour la santé au sein de l'ensemble des unités labellisées par un organisme



2. Les publications dans le domaine des technologies pour la santé

Pour cet état des lieux des publications, il est à noter que le domaine des technologies pour la santé est un domaine multidisciplinaire et de ce fait, les standards de publications diffèrent de ceux des milieux biologique et médical (facteurs d'impacts différents, nombre de citations moins élevé,...)

2.1. Publications françaises 2006 - 2007

| Domaines | Nombre de publications | Total citations ¹ | Indice de citation moyen | h-index ² | IFm | Nb Top1% WOS** | % Top1% WOS** | Nb Top10 % WOS** | % Top 10 WOS*** |
|---------------------|------------------------|------------------------------|--------------------------|----------------------|------|----------------|---------------|------------------|-----------------|
| Biotechnologie | 872 | 6512 | 7,47 | 31 | 3,42 | 28 | 3,21 | 178 | 20,41 |
| Chirurgie | 1756 | 9565 | 5,45 | 36 | 2,48 | 39 | 2,22 | 192 | 10,93 |
| Imagerie | 4205 | 21218 | 5,05 | 41 | 2,84 | 77 | 1,83 | 490 | 11,65 |
| Medicament | 3389 | 25963 | 7,66 | 58 | 3,49 | 108 | 3,19 | 487 | 14,37 |
| Global sans doublon | 9294 | 57575 | 6,19 | 67 | 3,09 | 230 | 2,47 | 1467 | 15,78 |

¹ Total des citations reçues jusqu'au 30-03-2009

² Le H-Index représente le maximum de publications N citées au moins N fois

** Les Top 1% WOS représentent les publications de la France dans le premier percentile du corpus mondial des 22 domaines (La base ESI chargée pour la France ne contient que les domaines du biomédical (8 domaines) et totalise 42 publications au Top1%).

Les bases ESI et WOS n'étant pas mise à jour de façon synchrone, le nombre de publication du Top1% ESI peut varier de celui présent dans le WOS (base journalière dynamique).

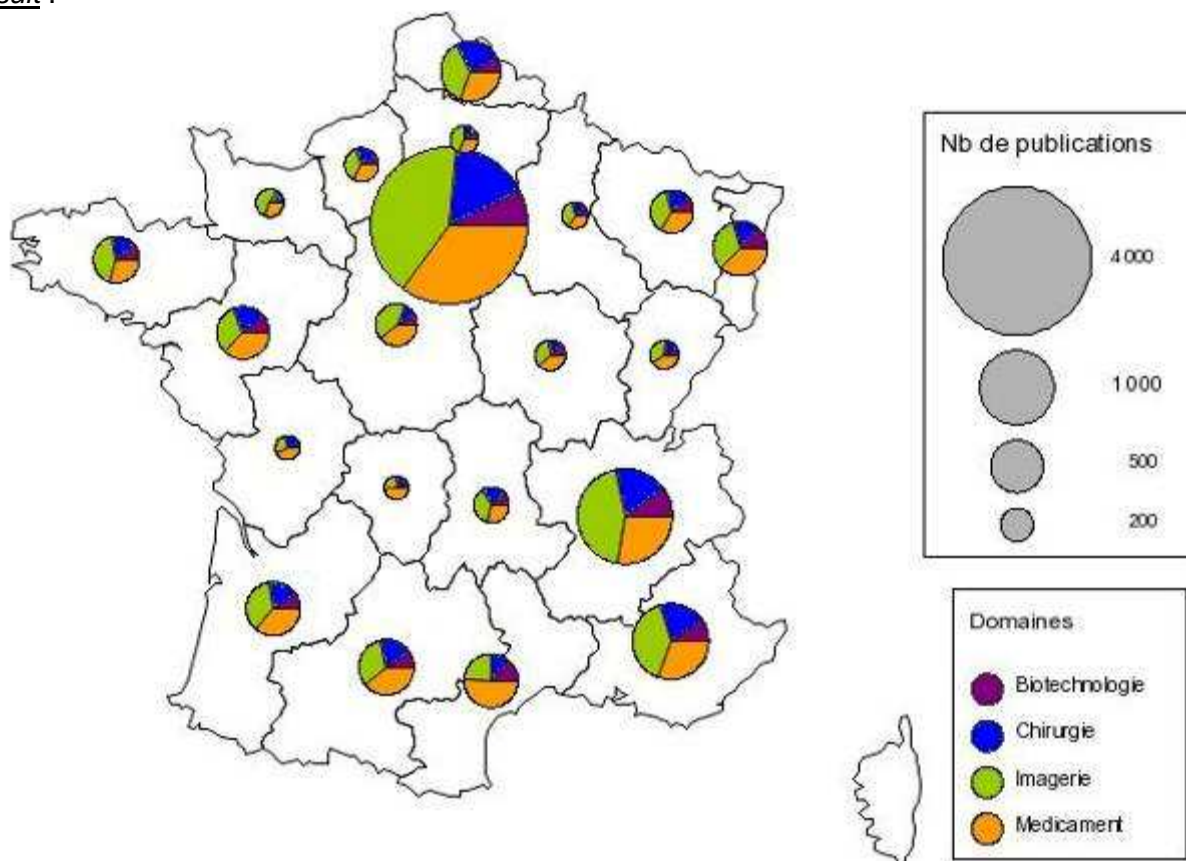
La qualité des travaux français dans les technologies pour la santé est mise en évidence par une bonne contribution dans le TOP10%.

Recouvrement des domaines

| DATA | Biotechnologies | Chirurgie | Imagerie | Médicament |
|-----------------|-----------------|-----------|-----------|------------|
| Biotechnologies | 872 | 148 (8%) | 72 (2%) | 68 (2%) |
| Chirurgie | 148 (17%) | 1756 | 458 (11%) | 119 (4%) |
| Imagerie | 72 (8%) | 458 (26%) | 4205 | 126 (4%) |
| Médicament | 68 (8%) | 119 (7%) | 126 (3%) | 3389 |

Ce recouvrement par domaine traduit le fait que les quatre domaines thématiques définis pour l'ITMO technologies pour la santé sont souvent connectés entre eux.

Les publications relevant du domaine des technologies par la santé se répartissent comme suit :



Par comparaison avec la carte de répartition des personnels, on constate que les biotechnologies semblent souvent moins actives. Ceci tient au fait qu'il n'a pas été possible de prendre en compte finement les publications plus fondamentales en biologie et santé auxquels les développements biotechnologiques contribuent.

2.2. Part mondiale des publications françaises en technologies pour la santé (2006-2007)

Les requêtes utilisées pour recenser les publications françaises dans le domaine des technologies pour la santé ont été étendues de façon à évaluer la part mondiale des publications françaises en technologies pour la santé.

Les résultats obtenus sont les suivants :

| Part mondiale des publications françaises en technologies pour la santé | 2006-2007 |
|--|------------------|
| Imagerie | 6,04% |
| Biotechnologies | 5,29% |
| Médicament | 5,23% |
| Chirurgie | 5,80% |

Ces chiffres sont à comparer aux données issues de l'étude Biomed, concernant « *La recherche publique dans le domaine biomédical en France : Analyse quantitative et éléments de diagnostic* » qui avait estimé la part mondiale des publications françaises :

| Part mondiale des publications françaises (étude Biomed) | 2001 | 2006 |
|---|-------------|-------------|
| Biologie fondamentale | 5,1% | 4,5% |
| Recherche médicale | 5,1% | 4,2% |

Dans la limite où la comparaison de ces deux séries de données est valide, ces données révèlent une meilleure position relative des recherches en technologies pour la santé.

III- IMAGERIE

1. Définition du domaine

La thématique « 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 cellulaires et moléculaires, qu'elle soit mise en application *in vitro* ou *in vivo* pour des applications en biologie et santé.

Les principaux enjeux sont, d'une part, d'accroître la sensibilité et la définition des images acquises et, d'autre part, d'améliorer les modèles et les outils d'analyse des images dans le but d'obtenir une information de meilleure qualité permettant de résoudre un plus grand nombre de problèmes biologiques, physiologiques ou médicaux.

Dans notre analyse, nous distinguerons :

L'imagerie anatomique ou morphologique aux échelles macroscopique ou microscopique. Chez l'homme ou l'animal elle s'intéresse à la structure et la forme des organes et de leurs lésions, le contraste étant basé sur les caractéristiques intrinsèques des tissus ou l'injection d'agents de contraste. Elle s'applique aussi à l'analyse des structures tissulaires, cellulaires, subcellulaires et moléculaires.

Et **l'imagerie fonctionnelle** qui peut être macro- ou microscopique. Elle permet :

- de visualiser la fonction des organes (y compris la fonction cognitive) en faisant apparaître soit leur mouvement, soit des modifications de contraste d'origine physiologique (telles que la perfusion cérébrale ou cardiaque) ;
- de décrire la viabilité ou le fonctionnement des organes au moyen d'informations biochimiques spécifiques fournies par des traceurs ou par des mesures spectroscopiques (*imagerie métabolique*) ;
- de proposer des approches pour mettre en évidence une situation pathologique (par exemple, des dépôts anormaux de protéines dans le cas du peptide amyloïde dans la maladie d'Alzheimer) ou l'effet d'un médicament au niveau de la molécule ou de la cellule, grâce à l'emploi de marqueurs spécifiques (*imagerie moléculaire*) ;
- de mieux comprendre les mécanismes moléculaires physiologiques ou pathologiques par une observation *in vivo* à haute résolution (vidéo microscopie, imagerie des flux calciques, spectroscopie par corrélation de fluorescence, transfert de fluorescence, ...).

Par ailleurs, **l'imagerie interventionnelle** en plein développement sera traitée dans le chapitre "chirurgie et techniques interventionnelles". Elle a pour objectif de guider une intervention chirurgicale effectuée avec un minimum d'effraction du corps humain (chirurgie «minimalement invasive») ou sans aucune effraction lorsque la destruction de tissus pathologiques est effectuée par un rayonnement (radiothérapie, ultrasons focalisés, radiofréquences, ...)

Les domaines d'applications de l'imagerie relèvent de quatre champs technologiques principaux :

- les systèmes de détection,
- les agents d'imagerie ou de contraste (traceurs),
- le traitement informatique des signaux et des images (incluant la construction de modèles physiques et biologiques),
- un champ d'intégration et d'application de l'ensemble des approches méthodologiques qui permet d'adapter les outils d'imagerie à la résolution de problèmes biologiques et médicaux (intégration multi capteur, multi modalité et multi-échelles, modèles animaux translationnels, intégration avec d'autres données que l'imagerie, ...)

2. Principaux défis scientifiques et technologiques

Pour le domaine médical, le rôle croissant de l'imagerie nécessite une amélioration permanente en résolution spatiale, temporelle et en sensibilité. Par ailleurs, l'association d'un certain nombre de techniques regroupées sous l'appellation « imagerie moléculaire » ouvrent de nouvelles voies pour la recherche biomédicale en donnant accès à des paramètres biochimiques et physiologiques acquis de manière non invasive ou minimalement invasive à un niveau souvent systémique (i.e. au niveau de l'ensemble d'un organisme vivant). Parallèlement le rôle joué par l'imagerie dans le suivi et l'orientation thérapeutique devient de plus en plus important.

Pour la biologie fondamentale, le défi est de fournir une meilleure connaissance des bases moléculaires du fonctionnement cellulaire avec pour objectif une meilleure compréhension des diverses maladies permettant ainsi de définir de nouvelles stratégies thérapeutiques. Il ne fait pas de doute que des approches intégrées permettant une vision globale de la fonction biologique et de la structure moléculaire seront essentielles pour déterminer la validité des nouvelles cibles. Dans ce contexte, les deux dernières décennies ont vu l'explosion de l'imagerie (microscopie photonique, microscopie électronique, microscopie en champs proche) pour la compréhension de l'activité de la cellule vivante et l'organisation de la structure moléculaire.

Dans le domaine de la biologie structurale, les développements futurs visent à comprendre l'architecture des assemblages moléculaires dans un contexte cellulaire ainsi que la dynamique de ces assemblages. La cryo-tomographie électronique est un premier outil qui permettra de comprendre la structuration de grands complexes et même de compartiments cellulaires entiers. Des développements récents en microscopie optique (fluorescence multi laser) permettent maintenant d'atteindre des résolutions de 10 à 20 nm (imagerie super résolution), limite qui pourrait être améliorée dans le futur. Ces techniques sont applicables à des cellules vivantes et permettent de visualiser l'architecture de complexes moléculaires dans les cellules et de les suivre dans le temps.

Quelle que soit la finalité, anatomique, morphologique, fonctionnelle, métabolique, moléculaire ou interventionnelle, les principaux challenges dans le domaine de l'imagerie sont :

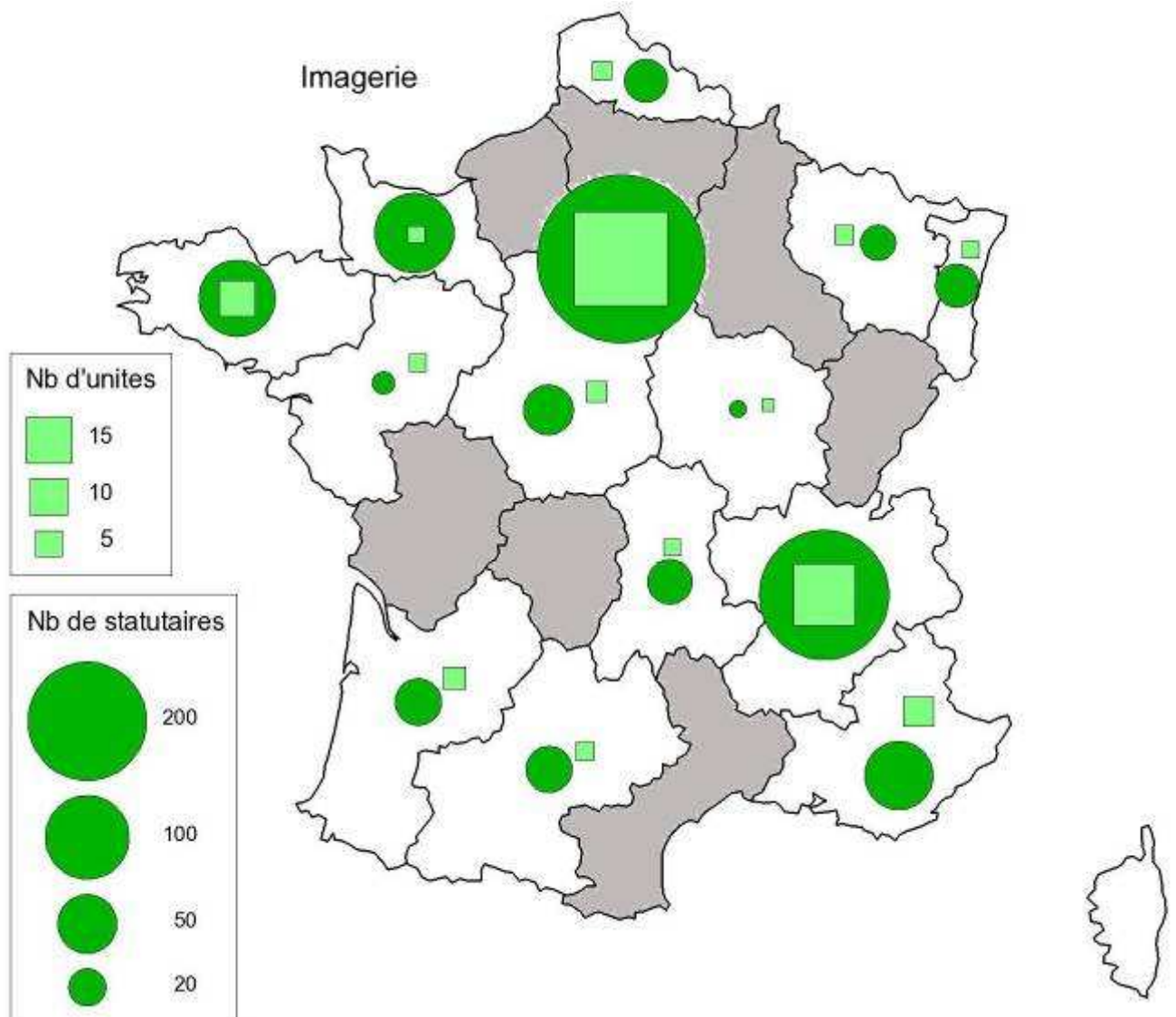
- L'amélioration des détecteurs pour augmenter la sensibilité et les résolutions spatiale et temporelle de l'imagerie par :
 - o les rayons X, (radiologie par rayons X (radiographies) et le scanner X (tomodensitométrie ou tomographie par rayons X) ;
 - o les champs magnétiques (Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), Magnétoencéphalographie, etc.) ;
 - o les ultrasons (échographies, élastographie, etc.) ;
 - o la radioactivité (scintigraphies nucléaires, Tomographie par Emission de Positons (TEP), Tomographie par émission monophotonique (SPECT), imagerie per opératoire, microsondes implantées, ;
 - o les rayonnements lumineux (microscopie optique, microscopie confocale, imagerie de fluorescence, imagerie de bioluminescence, OCT (Optical Coherent Tomography), etc.
- Le développement de chacune des modalités d'imagerie pour explorer les approches à visée moléculaire et cellulaire et pour les adapter aux besoins cliniques et précliniques.
- La compréhension de l'interaction des rayonnements avec la matière biologique par la mise au point de modèles physico-chimiques et biologiques que ce soit au niveau microscopique (cellules) ou macroscopique (tissus).
- Le développement de l'imagerie multimodale et de l'imagerie multi échelle, avec pour objectifs : la convergence des imageries macroscopiques et microscopiques, l'intégration des détecteurs, la rapidité et simultanéité des acquisitions, la reconstruction rapide, le développement de logiciels de localisation anatomique (segmentation automatique des organes ou des structures cellulaires) ou fonctionnelle, de fusion et d'assistance au

diagnostic. Pour l'imagerie microscopique, ceci implique la mise au point processus automatisés de traitements des échantillons biologiques d'une échelle à l'autre, d'une modalité à l'autre.

- Le développement de l'imagerie endoscopique (miniaturisation, fluorescence, infrarouge, microscopie confocale à fibre optique) pour une meilleure visualisation des tissus et de leurs lésions (véritables biopsies optiques en endocavitaire). Cette imagerie devrait jouer un rôle central dans la convergence entre les imageries macroscopiques et microscopiques.
- La recherche de nouvelles cibles et le développement de ligands, traceurs moléculaires, agents de contrastes, ciblés ou non, permettant d'étendre les domaines d'applications ouverts à l'imagerie.
- Le développement de sondes chimiques (organiques et inorganiques) ou des bio-sondes moléculaires pour observer un échantillon en utilisant différentes modalités d'imagerie. En particulier, il s'agira de mettre au point des stratégies permettant le suivi simultané de plusieurs dizaines de molécules uniques différentes en cellule et tissu vivant (microscopie multi-échelles ou corrélative).
- Pour l'imagerie optique, l'amélioration de la profondeur d'imagerie en milieu hétérogène diffusant (tissus et organes) en maîtrisant et limitant les phénomènes de phototoxicité dans le vivant.
- Le développement d'outils pour la caractérisation texturale des tissus en lien, par exemple, avec des contraintes mécaniques.
- Dans le domaine de la biologie structurale, le développement de l'imagerie super-résolution devrait permettre des progrès décisifs, entre autre, pour le "drug-design".
- Une meilleure prise en compte des aspects de sûreté liés aux différentes modalités d'acquisition (les faibles doses pour les rayons X et l'imagerie nucléaire ; la sûreté des champs électromagnétiques et des ultrasons). L'objectif est d'assurer, dans les meilleures conditions, la protection des patients et du personnel qui réalise les analyses.
- la mise en œuvre de nouvelles technologies (grilles de calcul, fermes de cartes graphiques) et de nouveaux algorithmes pour la reconstruction et l'analyse d'images.
- la conception et le développement de nouveaux algorithmes pour mieux exploiter et interpréter les images médicales.
- la construction de modèles numériques des systèmes d'imagerie et du vivant destinés à mieux quantifier les phénomènes observés dans les images et à simuler *in silico* l'évolution d'une pathologie ou l'action d'une thérapie afin de mieux planifier un traitement.
- la sauvegarde et la pérennisation de quantités énormes d'informations digitalisées ainsi que la constitution et l'exploitation de grandes bases de données d'imagerie renseignées (images segmentées par un ou plusieurs experts par exemple), incluant à la fois des données obtenues dans des populations saines et pathologiques.
- l'intégration des données de l'imagerie avec d'autres données biologiques, comme par exemple celles issues d'approches massivement parallèles (génomique, transcriptomique, protéomique et métabolomique) dans une logique de biologie intégrative ou encore le couplage des images avec les signaux obtenus par des mesures électrophysiologiques (EEG, ECG, EMG, EOG, ...)
- l'amélioration des conditions d'accès aux grandes plateformes d'imagerie des projets de recherche aux applications cliniques et industrielles en optimisant le mode de sélection et de financement des projets, la réactivité des plateformes, la confidentialité, et qualité des services proposés.

3. Etat des lieux

3.1 Répartition des unités sur le territoire



3.2 Structures d'animation et de coordination

Structurations locales :

- Pôles de compétitivité : Medicen, Systematic, Cancer Bio santé (Toulouse), Lyon Biopole, Innovation thérapeutique d'Alsace, Optitec (Paca)
- RTRA
 - o École des Neurosciences de Paris Ile-de-France (ENP)
 - o Le Triangle de la physique
 - o Nanosciences aux limites de la nanoélectronique
 - o Fondation Gilles de Gennes
- CTRS
 - o FondaMentale sur le thème de la santé mentale,
 - o FRHS - Fondation de recherche sur le handicap sensoriel
 - o Neurocap
- les cancéropôles, le Neuropôle de Recherche Francilien (NeRF),
- IFR
 - o RMN Biomédical et Neurosciences, Grenoble (IFR 1)

- Institut des Neurosciences de Bordeaux (IFR 8)
- Institut d'imagerie neuro-fonctionnelle – Denis Le Bihan, Saclay (IFR 49)
- Institut des sciences du cerveau de Toulouse : handicap et neurosciences, Toulouse (IFR 96)
- Sciences du cerveau et de la cognition, Marseille (IFR 131)
- Institut Fédératif de Recherche en Neurosciences, Strasbourg (IFR 37)
- Institut Fédératif de Recherches Multidisciplinaires sur les Peptides, Rouen (IFR MP23)
- Institut Fédératif de recherches et de technologies (IFRT 130) : Ingénierie pour le vivant, Grenoble 1-Université Joseph Fourier

Structurations nationales :

- GDR
 - IMAGIV, imageries *in vivo* (GDR 3271)
 - STIC Santé (GDR 2647)
 - ISIS, information, signal, images, vision (GDR 720)
 - MI2B, modélisation et instrumentation pour l'imagerie biomédicale (GDR 2917)
 - Microscopie fonctionnelle du vivant (Biophotonique) (GDR 2588)
 - Ondes électromagnétiques et acoustiques (GDR 2451)
- GIS Club Français des Radiopharmaceutiques
- Collaboration OpenGATE

Structurations européennes : EATRIS

Outils communs de recherche : NeuroSpin, MIRGen

4. Analyse stratégique (SWOT)

Les points forts

- Des structures d'excellence dans le domaine du développement des détecteurs et de l'imagerie moléculaire (instituts CNRS : IN2P3 et INST2I ; instituts CEA : I²BM, LETI, IRFU + l'ESPCI) et des PME (Biospace, Mauna Kea Technologies, Supersonic Imagine, Trixel, ...) en partenariat avec les grands groupes industriels.
- Des structures d'excellence dans les domaines de la modélisation et de l'analyse des signaux, des données et des images (Inria, Institut Telecom, CNRS, CEA, Universités). Très fort support de la communauté « Signal » qui considère le domaine biomédical comme un champ d'application majeur.
- L'existence d'une coordination multidisciplinaire nationale dans le domaine des traceurs pour la médecine nucléaire (chimistes, biologistes, pharmaciens, médecins et les PME du domaine).
- Forte organisation et cohésion de la communauté nationale interdisciplinaire au travers de différents GDR et réseaux technologiques.
- Compétences reconnues de différentes équipes en recherche et développement dans des domaines clef de la microscopie, en endoscopie et biophotonique. Interactions forte entre ces équipes.
- Compétences reconnues dans l'optique non linéaire et les techniques de mesure de dynamique et d'interactions moléculaire en cellule vivante. Développement d'une microscopie multimodale au niveau moléculaire et cellule unique.
- Présence de plateformes de microscopie fortement impliquées dans la recherche et le développement sur l'ensemble du territoire en cohérence avec la répartition des utilisateurs. Organisation de ces plateformes en réseau (RTmfm-MRCT) et labellisation IBISA.
- Présence sur le sol français de gros équipements ou de plateformes à visibilité mondiale (ESRF, Soleil, NeuroSpin, MIRGen, ...).

Les points faibles

- Insuffisance de coordination nationale :
 - o Dans le domaine des détecteurs ;
 - o Pour les recherches sur l'imagerie multimodale, les traceurs et agents de contraste avec un contexte compétitif plutôt qu'un contexte complémentaire ;
 - o Dans le domaine de l'analyse des données, où la synergie et les échanges entre les laboratoires et les institutions doit être accrue ;
 - o Au niveau des plateformes d'imagerie moléculaire et cellulaire et clinique.
- Des difficultés à faire vivre l'interdisciplinarité au sein d'organismes trop thématiques.
- Des formations initiales interdisciplinaires encore insuffisantes à l'université, dans les domaines de l'optique, de la microscopie, de la chimie et de la biologie ou de l'analyse d'image.
- Le manque de nouveaux ligands ou marqueurs validés cliniquement. Ce manque risque de perdurer compte tenu du temps nécessaire au développement préclinique et clinique des agents d'imagerie qui est quasiment aussi lourd que celui d'un médicament.
- L'absence sur le territoire français d'une industrie leader de niveau international dans le champ de l'instrumentation médicale ayant l'essentiel de ses structures de R&D localisées en France (comme General Electric aux USA, Siemens en Allemagne ou Philips aux Pays-Bas). De réelles possibilités de collaborations existent cependant au niveau Européen (Siemens, Philips) mais aussi avec General Electric (traitement d'images) qui a une partie de sa R&D en France.
- Dans de nombreux cas, les contacts entre les domaines de la recherche en physique et ceux des développements technologiques avec la recherche clinique sont trop tardifs. Une meilleure adéquation entre les besoins médicaux et les possibilités offertes par la technologie pourrait être obtenue grâce à une meilleure coordination.
- Le bon fonctionnement des plateformes d'imagerie est souvent compromis par un certain nombre de problèmes pratiques :
 - o La multiplicité des tutelles qui rend la gouvernance peu efficace et compliquée ;
 - o la difficulté à recruter, former le personnel technique (ingénieurs et techniciens) nécessaire au bon fonctionnement de la plateforme et pérenniser sa présence ;
 - o la difficulté à trouver le soutien financier pour la jeunesse et l'entretien du matériel.
- La France n'appuie pas assez la capitalisation des projets européens FP6 en imagerie (EMIL, DIMI, MOLIM, RatStream) dans FP7 et ESFRI (Euro-Biolmaging). En l'état actuel, les lignes "imagerie" de l'appel d'offre FP7 "infrastructure" sont supprimées et seront réintégrées à la fin de la phase préparatoire de Euro-Biolmaging en 2011.

Les opportunités

- Une activité de recherche importante dans la recherche de nouvelles cibles, de nouveaux ligands, marqueurs mono et multi modaux et de vecteurs (nano particules ...) mais cette activité est insuffisamment structurée pour l'instant.
- Une demande forte émanant du monde de la recherche et de la clinique vis-à-vis de l'imagerie notamment dans les domaines des neurosciences, des maladies infectieuses et du cancer.
- L'existence de structures de coordination au niveau national ou régional (Instituts thématiques multi-organismes, GDR, pôles de compétitivité, réseaux thématiques).
- La mise en place de formations spécifiquement dédiées au domaine de l'imagerie (Master Européen CEA/INSTN, Physique et Biologie (Aix-Marseille), cf. annexe 2).
- Le développement des nanotechnologies susceptibles de fournir de nouvelles sondes pour l'imagerie.

Les risques

- Le principal risque dans le domaine de l'imagerie est lié au développement d'initiatives isolées sans réelle expérience et dotées de moyens financiers insuffisants ce qui dilue les efforts et les ressources. Ce risque inclut :
 - o L'isolement des chimistes, des physiciens et des informaticiens (mathématiciens) sans interactions directes avec les biologistes et les médecins,
 - o La démultiplication des plateformes conduisant au saupoudrage des moyens financiers et de la main d'œuvre.
- Le risque de perte des liens entre la recherche d'amont et son adaptation sur le plan technologique ou conceptuel en biologie et médecine. Il est nécessaire d'anticiper par une recherche amont interdisciplinaire, les besoins et verrous technologiques.

5. Recommandations

Les principales recommandations dans le domaine de l'imagerie sont les suivantes :

- Il est indispensable de concentrer les capacités de la recherche française sur ses domaines d'expertise reconnus à l'international, i.e. en optique, technologies ultrasons, aimants pour l'IRM, les détecteurs en physique nucléaire, et les mathématiques appliquées à l'analyse des données et des images.
- Un important effort de coordination doit être fait dans différents domaines. Il existe, en effet, d'excellentes équipes de recherche dans le domaine de l'élaboration de détecteurs, du développement des traceurs et des systèmes de traitement de données. Toutefois, en dépit d'efforts récents pour mettre en place une coordination, ces équipes sont souvent dispersées et individualistes et entretiennent des relations plus ou moins fortes avec les industries locales. L'objectif principal doit être, par conséquent, de rapprocher les équipes par la coordination de la recherche, notamment par un soutien inter-organismes aux structures d'animation existantes. Cela permettra le rapprochement d'experts, qui pourront à leur tour, initier des projets nationaux. La coordination avec les organismes de réglementation est également critique pour un transfert plus efficace vers des applications cliniques. Par ailleurs, il faut travailler à la mise en place d'un plan national pluriannuel pour le développement de l'ensemble du domaine à moyen et long terme.
- Encourager l'implication des équipes d'informaticiens et mathématiciens (communauté forte en France) pour promouvoir les approches d'imagerie appliquées à la modélisation du vivant.
- Soutenir le développement des projets visant à produire de nouvelles sondes ou traceurs en imagerie en lien avec le développement de nouvelles stratégies de détection. Il est à souligner que les développements dans ce domaine sont de nature à générer des applications industrielles aussi importantes que les développements instrumentaux.
- Il est aussi nécessaire de simplifier l'administration de plateformes d'imagerie françaises afin d'éviter la dispersion des moyens techniques, des moyens financiers et des moyens humains. Il faut notamment mettre en place un mode de fonctionnement et de financement capable d'assurer la présence pérenne du personnel technique nécessaire au bon fonctionnement de la plateforme et de financer la jouvence et l'entretien des équipements. Il est également nécessaire de hiérarchiser ces plateformes (plateformes d'intérêt national, régional, ou local) tout en assurant un transfert rapide des compétences technologiques entre plateformes. Idéalement, pour les plateformes d'intérêt national, la totalité du financement dédié à l'équipement, l'entretien, la jouvence et le personnel technique devrait venir du GIS IBISA. La normalisation doit également être encouragée. Les plateformes de haut niveau doivent pouvoir être accessibles aux équipes de recherche, aux études cliniques et aux industriels, ce qui implique la mise en place d'une organisation et d'une gouvernance adaptée. Il revient au GIS IBISA, dans les trois années à venir, de sélectionner les plateformes d'imagerie de niveau national et

d'organiser des réseaux nationaux pour faciliter les transferts technologiques entre ces plateformes et assurer également le transfert vers les plateformes professionnelles (pôles de compétitivité), ou encore régionales et locales (Réseau IRM-SRMN, PET-SPECT, optique, ultrasons).

- Encourager le développement de modèles animaux adaptées aux travaux d'imagerie et aux pathologies étudiées.
- Initier et soutenir financièrement le développement de **bases de données cliniques en imagerie** et les mettre à disposition du plus grand nombre.
- L'offre de formation dans le domaine de l'imagerie est importante dans les masters nationaux, elle est en développement dans des masters interdisciplinaires et ouverts à l'international (citons les masters en cours de montage à Paris 5, Paris 6, ParisTech par exemple, qui devraient ouvrir à la rentrée 2009 ou 2010). Ces efforts sont à soutenir et à renforcer.
- La France doit participer aux initiatives européennes en matière d'imagerie telle que Euro-BioImaging (ESFRI) ou ESMI (European Society for Molecular Imaging) qui va prendre la suite d'une partie de l'activité des réseaux EMIL (fin en juin 2009) et DIMI (fin mars 2010).

6. Propositions opérationnelles

- Engager, au niveau national, une réflexion sur le mode de gestion et de fonctionnement des grandes plateformes d'imagerie afin qu'elles puissent assurer l'ensemble de leurs missions (recherche, développements technologiques, accueil de projets extérieurs et de projets industriels). NeuroSpin et MIRCen pourraient servir de modèle.
- Créer un groupe de travail chargé de recenser l'ensemble des candidats "agents d'imagerie" sur lesquels travaillent les équipes françaises, de sélectionner ceux qui présentent le meilleur potentiel pour un développement clinique et de définir les moyens à mettre en œuvre pour les accompagner jusqu'aux applications cliniques. Dans un premier temps, ce travail pourrait être initié par le GDR "radiopharmaceutique".

Annexe III.1 : Réseau des plateformes d'imagerie RIO/ IBiSA

St Aubin, NeuroSpin Denis Le Bihan
Cancéropôle idF Bertrand Tavitian
Paris (Imagopole) Institut Pasteur Spencer Shorte
Jouy-en-Josas INRA Xavier Vignon
Lyon Université Yves Tourneur
Lyon Université Gérard Morel
Lyon (CERMEP) GIE Gérard Gimenez
Nice Université Christian Rouvière
Bordeaux PGFB Daniel Choquet
Bordeaux (Sercomi) PGFB Nadine Thézé
Caen GIP Cycéron Bernard Mazoyer
Eauvillain, Frank Lafont, Laurent Heliot
Strasbourg IGBMC Angela Giangrande, Michel Labouesse
Strasbourg IBMP, Université, CNRS Anne-Catherine Schmit
Dijon INRA Silvio Gianinazzi
Tours Université Brigitte Arbeille
Montpellier (Fédération MRI) Genopole Pierre Travo
Rouen, PRIMACEN, Hubert Vaudry, Ludovic Galas

Annexe III.2 : Formations

Paris 5 : dans le master « mathématiques et informatique », spécialités Ingénierie mathématique pour les sciences du vivant et Informatique pour les sciences du vivant, Informatique médicale - <http://www.math-info.univ-paris5.fr/Master/MI/>

Paris 6 + Télécom ParisTech : parcours Imagerie du vivant dans la spécialité Imagerie de la mention Informatique <http://www-master.ufr-info-p6.jussieu.fr/lmd/specialite/ima/>

Paris 11 : master Physique médicale, avec une spécialité Imagerie médicale http://www.medecine.usud.fr/fr/enseignements_formations/masters_et_formation_doctorale/masters/master_physique_medecale.html

Paris 11 + Paris 6 + X + Institut d'optique : Parcours Imagerie dans la spécialité Optique, matière, plasmas (avec en particulier de l'imagerie des milieux diffusants, imagerie pour la biologie, biophotonique...)
<http://www.master.phys.upmc.fr/OMP/spip/spip.php?article138>

Paris 12 : Master Signaux et images en médecine
http://www.univparis12.fr/40645004/0/fiche_formation/
<http://lissi.univ-paris12.fr/~mastersim/#KLINK>

Master européen en imagerie moléculaire (en France, porté par Paris 11 et le CEA) :
http://www.e-mmi.eu/EMMI_web/EN/equipemaster.php

Université de Nice Sophia Antipolis : master international Master of Science in Computational Biology <http://www-sop.inria.fr/websites/campus-stic/msc-computationalbiology/>
(Master interdisciplinaire en cours de création et d'ouverture à la rentrée 2009-2010)

Ecole Centrale + IFSBM + Institut d'Optique : Ingénierie des données de la recherche médicale et biotechnologies
http://www.ecp.fr/en/B_formations/B4_masters/B4b_mastere_detail.htm?id=IDRM

Formations organisées par l'IFR 49 :

http://www.ifr49.org/rubrique.php3?id_rubrique=6

Master IRIV (Images, Robotique et Ingénierie pour le Vivant) de l'Université de Strasbourg.
<http://master-isti.u-strasbg.fr/isti2.htm>

Le master Physique de Strasbourg qui propose une option orientée vers la conception de nouveaux instruments de détection principalement dédiés à l'imagerie médicale répondant aux besoins des problématiques soulevées dans les disciplines telles que la biologie et la médecine

http://ireswww.in2p3.fr/ires/dea/master/master_physique_instrumentation_imagerie.html

Option Physique et biologie du Master de Physique de l'université d'Aix Marseille
<http://master-physbio.in2p3.fr/>

le master Sciences, Technologies, Santé, spécialité "Imagerie pour la Biologie" à Rouen ([Master professionnel M1 + M2](#))

<http://www.univ-rouen.fr/servlet/com.univ.utils.LectureFichierJoint?CODE=1212144656495&LANGUE=0>

Master Sciences, Technologies et Santé de Grenoble 1- UJF :

- Master 2 Ingénierie pour la Santé et le Médicament spécialité biotechnologie et ingénierie, diagnostics et thérapeutiques (R et P) - 3 parcours proposés
- Master 2 Ingénierie pour la santé et le médicament spécialité contrôle qualité, assurance qualité, méthodes de validation (P)
- Master 2 Ingénierie pour la santé et le médicament spécialité manipulateur d'électroradiologie expert (P)
- Master 2 Ingénierie pour la santé et le médicament spécialité méthodes de recherche en environnement et sante (R)
- Master 2 Ingénierie pour la santé et le médicament spécialité modèles, images et instruments en médecine et biologie (R)

- Master 2 Ingénierie pour la santé et le médicament spécialité pharmacie industrielle, formulation procédés production (P)
- Master 2 Ingénierie pour la santé et le médicament spécialité physique qualité radioprotection (R et P)
- Master 2 Physique spécialité ultrasons, images, signal (P)
- Master 2 Mathématiques, informatique spécialité ingénierie de l'image et de la CAO (P)

IV- BIOTECHNOLOGIES ET BIOINGENIERIE

1- Définition du domaine

Les thématiques «Biotechnologies et Bioingénierie», incluent les technologies de diagnostic et/ou d'analyse *in vitro*, leur implantation dans le vivant ainsi que les développements de biomatériaux associés à la médecine régénérative, et les technologies associées à la bioproduction. Les applications en santé publique se situent notamment dans le domaine du diagnostic, de la prévention et du traitement des pathologies et des traumatismes.

C'est un secteur très multidisciplinaire faisant appel à des domaines scientifiques et technologiques aussi divers que la mécanique, la micro-électronique, les micro- et nanotechnologies, la chimie, les biotechnologies, l'informatique, le traitement de signaux, s'adressant à des spécialités médicales nombreuses : radiologie, chirurgie, cardiologie, oncologie, biophysique, orthopédie, odontologie,

Le domaine des biotechnologies / bio-ingénierie est donc foisonnant. C'est sa force et sa faiblesse. Sa force car ce domaine est très riche et fortement implanté dans le secteur professionnel. Sa faiblesse car il est difficile d'en identifier les lignes directrices, avec son implication dans plusieurs métiers (de l'automate pour le criblage de molécules pharmacologiques au tissu textile pour les pansements en passant par des matrices supports pour la thérapie cellulaire et pour l'ingénierie tissulaire).

2 - Principaux défis scientifiques et technologiques

Les objectifs de ce domaine s'inscrivent dans un spectre très large. Il s'agit par exemple du développement de tests de diagnostic précoces et robustes. Il s'agit aussi de renforcer la biocompatibilité, la bioactivité, la biofonctionnalité, la portabilité et la longévité *in situ* des dispositifs implantés. La télécommunication des données constitue également un enjeu clé, ainsi que le développement de bio-essais innovants dédiés à la validation de nouvelles cibles thérapeutiques et leur analyse toxicologique.

2.1 Des biomatériaux pour la médecine régénérative et l'ingénierie tissulaire

L'utilisation des biomatériaux concerne de nombreuses applications cliniques spécifiques. On citera par exemple les vaisseaux artificiels, les valves cardiaques, les stents, les remplacements ventriculaires et le cœur artificiel, les prothèses orthopédiques, les substituts osseux, les ligaments, les tendons, les remplacements du cristallin, des sphincters urinaires, des voies urinaires, de la peau, les osselets de l'oreille interne, les implants dentaires, etc. On citera aussi la recherche de biomarqueurs et le criblage pharmacologique dans le domaine de la cancérologie. Mais ces applications spécifiques sont reliées entre elles par des questions fondamentales avec des verrous communs.

Face aux limites des greffes (autogreffes, allogreffes,...) et des techniques de suppléance des tissus ou des organes utilisées à ce jour, la médecine régénératrice a de plus en plus recours à l'emploi de biomatériaux. Les biomatériaux développés depuis de nombreuses années en France sont des dispositifs médicaux particuliers qui doivent interagir de façon spécifique avec les milieux biologiques. L'innovation technologique dans ce domaine porte principalement sur le développement de matrices innovantes, l'amélioration de l'interface entre les matériaux et les milieux biologiques pour stimuler leur bioactivité, leur biofonctionnalité et ce, pour des indications thérapeutiques précises. Cette recherche sur les biomatériaux en France est développée par des laboratoires académiques en étroite collaboration avec quelques entreprises ou des PME susceptibles d'assurer leur transfert technologique, puis leur mise sur le marché en accord avec les aspects réglementaires.

Une autre application très récente des biomatériaux est leur utilisation comme supports de cellules afin de régénérer un tissu là où il n'existe plus et là où l'utilisation seule de biomatériaux n'est plus suffisante ou peu envisageable. L'ingénierie tissulaire applique les principes de l'ingénierie et des sciences de la vie afin de développer des substituts

biologiques qui vont restaurer, maintenir ou améliorer la fonction des tissus. Elle obtient ce résultat grâce à la combinaison de cellules, de matériaux d'ingénierie, et/ou de facteurs biochimiques appropriés. Elle recouvre en outre des domaines technologiques pluridisciplinaires tels que la science des matériaux, la biologie cellulaire, la chimie, la physique et la biomécanique. L'objectif est cette fois-ci, non plus de réparer un organe mais de régénérer *ad integrum* un tissu fonctionnel en associant une matrice synthétique biomimétique ou naturelle à des cellules capables de produire, au sein de ces structures, leur propre matrice extracellulaire qui pourra se substituer à ces biomatériaux. Ces cellules, de préférence autologues, peuvent être des cellules différenciées mais les recherches dans le domaine de l'ingénierie tissulaire s'ouvrent de plus en plus vers l'utilisation de cellules souches adultes, pluripotentes induites ou embryonnaires. Ces cellules souches, placées dans un environnement tridimensionnel, biochimique et/ou mécanique devront évoluer vers un phénotype cellulaire adapté à la réparation du tissu lésé. Ces structures tridimensionnelles de plus en plus complexes doivent présenter des propriétés adaptées au tissu à régénérer : adhésion et propriétés de surface, dégradabilité, propriétés mécaniques et visco-élastiques, diffusion,

Une autre particularité de cette stratégie de médecine régénératrice est le développement de techniques d'imagerie cellulaire et fonctionnelle qui permettent d'étudier le devenir des cellules implantées dans ces structures matricielles et de définir leur fonction dans la régénération.

Ainsi, **les biomatériaux** sont employés pour diriger l'organisation, la croissance et la différenciation des cellules, en apportant un support physique et des signaux chimiques. La compréhension fine de leurs réponses mécaniques et biologiques en fonction de leur état physico-chimique de surface d'une part, et de leur architecture tridimensionnelle d'autre part, nécessite des travaux pluridisciplinaires. Un effort soutenu de la conception de matrices fonctionnelles innovantes doit être poursuivi pour protéger les capacités de développement de l'industrie française dans ce domaine.

Au niveau **cellulaire**, il faut s'intéresser à la prolifération et à la différenciation cellulaire, aux différentes sources des cellules (autologues, allogéniques ou xénogéniques) et enfin au type de cellules (cellules différenciées ou cellules souches).

L'informatique est également un outil indispensable pour le séquençage génique et protéomique, l'analyse du profil d'expression, l'analyse quantitative d'imagerie cellulaire, la modélisation *in silico* de cellules et tissus, les systèmes automatisés d'assurance qualité, ainsi que pour les outils de gestion de données.

Les aspects **biomécaniques** sont indispensables pour l'étude des propriétés des tissus originaux, l'identification des propriétés minimales requises pour assurer la fonction, caractériser les signaux mécaniques régulant les tissus fabriqués, l'efficacité et la sécurité des tissus fabriqués.

Des **biomolécules** comme des facteurs de croissance, des facteurs de différenciation, angiogéniques, ou encore des protéines morphogéniques peuvent être utilisées pour contrôler et stimuler la fonction des cellules.

Enfin le **design tissulaire** est un élément fondamental et doit prendre en considération, la croissance tissulaire en 3D, l'utilisation de bioréacteurs pour l'apport de nutriments, et d'oxygène, le rôle de la néovascularisation de certains tissus, le stockage et la distribution des cellules.

Un des principaux défis de l'ingénierie tissulaire sera de mettre en place des preuves de concepts cliniques, associant une validation toxicologique pertinente. Les notions de biocompatibilité et de toxicité (conditionnement, encapsulation, matériaux biodégradables, traitements de surface, fonctionnalisation, stérilisation, durée de vie, vieillissement...) doivent être abordées dès les toutes premières phases de conception. Les questions comportementales devront en outre être respectées, dans le cadre législatif et réglementaire approprié.

2.2 Développer des modèles de comportement multi-échelles

Les avancées majeures du domaine ne pourront se faire qu'au travers d'approches multi-physiques et multi-échelles. Le comportement des milieux vivants, hétérogènes et multiphasiques, fait en effet intervenir de multiples phénomènes physiques couplés : fluides, structures, transports, transferts Les échelles spatiale et temporelle varient quant à elles, de la cellule, au tissu et à l'organe, et de la seconde aux années. Les modèles capables de décrire ces systèmes doivent donc prendre en compte la complexité des géométries anatomiques, pathologiques ou prothétiques ou celle de la topologie des (micro) réseaux sanguins, l'instationnarité des écoulements, les caractéristiques mécaniques des parois saines ou pathologiques et les propriétés rhéologiques du biofluide.

Des modèles stochastiques permettant la prise en compte des incertitudes liées au comportement des matériaux biologiques sont à élaborer ; par exemple le développement d'éléments finis statistiques, d'analyses de sensibilités systématiques ainsi que d'études de corrélations entre processus biologiques et grandeurs mécaniques (contraintes, déformations, rhéologie). D'autre part un effort doit être fait sur la détermination *in vivo* de conditions aux limites et de chargements. Un verrou important à lever concerne les comportements des matériaux mous.

Tous les modèles biomécaniques devraient également considérer des mécanismes de contrôle dynamique actif (boucles de réaction et de contre-réaction...) et ce quelles que soient les échelles, spatiale et temporelle. Ces mécanismes, bien développés en ingénierie des systèmes complexes (robotique, automatisme) devraient être généralisés au cas des biosystèmes. Enfin, il est nécessaire de mettre en place, dans des approches multimodales, des bancs expérimentaux permettant la caractérisation de tissus biologiques anisotropes passifs ou actifs à toutes les échelles pertinentes.

2.3 Disposer de technologies sensibles, multiplexées et intégrées pour la recherche et l'étude des biomarqueurs pour la médecine préventive et la médecine personnalisée

La nécessité d'identifier de nouveaux biomarqueurs conduit au développement de techniques intégratives, du gène à la fonction (génomique, transcriptomique, micro-RNA, protéomique, métabolomique). De nombreux programmes ont tenté de développer des technologies françaises depuis 10 ans. Dans les faits, les technologies maintenant utilisées sont toutes américaines (Affymetrix, Agilent et Illumina), alors que plusieurs structures françaises de recherche sont très compétitives dans le domaine.

L'enjeu est de dépasser le caractère trop descriptif des approches micro-array en leur donnant du sens biologique, en lien avec les approches biologie des systèmes pour de très nombreuses situations pathologiques (cancer, maladies neurodégénératives ou cardiovasculaires, vieillissement...).

L'accessibilité à des technologies permettant de recueillir de façon reproductible et sans dégradation les échantillons humains « sample prep » a pris du retard, ce qui explique l'échec de la plupart des stratégies de recherche/validation clinique des biomarqueurs, en dehors des études transcriptomiques sur le sein ou les tumeurs hépatiques par exemple.

L'association d'équipes multidisciplinaires capables de gérer les aspects biologiques, cliniques et le design statistique des études est indispensable. Le soutien aux équipes biostatistiques doit être recommandé. En bioinformatique, on peut retenir plusieurs domaines à soutenir, comme la pharmacogénomique ou la biologie des systèmes. Ceci nécessitera des développements notamment en ce qui concerne l'algorithmique et la statistique des données issues de la biologie à haut débit et la modélisation mathématique adaptée à l'analyse de la dynamique des réseaux biologiques complexes et des structures moléculaires.

La découverte de biomarqueurs dans le domaine de la thérapie ciblée est un objectif majeur, afin de prévoir et de surveiller la réponse au traitement et les effets secondaires toxiques associés. Le coût de ces thérapeutiques renforce encore l'importance de cette recherche. La connaissance de l'impact physiopathologique de ces biomarqueurs est également un objectif

qui nécessite une synergie entre recherche fondamentale et la recherche médicale appliquée. Le « multiplexage », la haute sensibilité, le faible coût et la robustesse sont des conditions préalables indispensables pour permettre une validation clinique rigoureuse ce qui fait encore défaut dans le domaine des biomarqueurs. La mise en œuvre de micro et nano technologiques devraient renforcer ces conditions préalables.

2.4 Renforcer les bioprocédés de la cellule au produit

Le génie des bioprocédés consiste à mettre en œuvre des catalyseurs biologiques (entre autres cellulaires) au sein de bioréacteurs, pour transformer une matière première chimique ou biologique en produits possédant les qualités d'usage requises. Cette discipline privilégie une approche intégrant : le biocatalyseur cellulaire évolutif, le milieu réactionnel complexe, des technologies et des modes opératoires spécifiques, ainsi que la productivité et la qualité des produits. Les principaux développements à privilégier au niveau de l'étape de bioproduction en réacteur portent sur :

- 1) le génie métabolique (maîtrise quantitative intracellulaire du métabolisme dans les conditions statiques ou dynamiques du bioréacteur, améliorations génétiques) ;
- 2) la caractérisation des échanges entre la cellule et son environnement au sein du bioréacteur (transferts de matière et d'énergie, contraintes hydrodynamiques, cinétiques biologiques, hétérogénéités spatio-temporelles) ;
- 3) la conception et la maîtrise d'outils de conduite optimale des bioprocédés (technologies de réacteurs innovants, nouveaux capteurs en ligne, méthodes d'optimisation et procédures de commande).

Par ailleurs, des innovations restent à accomplir sur les technologies de séparation des biomolécules produites, en tenant compte des contraintes industrielles de volume, coût, complexité des mélanges, rhéologie des fluides (chromatographie, extraction supercritique, procédés membranaires, ...).

La conception, la maîtrise et la production de systèmes de vectorisation des produits (micro et nano-encapsulation, fonctionnalisation enzymatique) doit aussi être considérée. Enfin, tous ces développements doivent prendre en compte les contraintes strictes de mise en œuvre liées aux normes réglementaires (GMP).

Les applications spécifiques de la bioproduction pertinentes dans le domaine des technologies pour la santé sont : les protéines recombinantes (incluant les anticorps monoclonaux), les vaccins, les cellules utilisées par la médecine régénérative et les thérapies cellulaires, les vecteurs viraux utilisés par les thérapies géniques.

C'est un domaine complexe qui joue un rôle essentiel dans la mise en œuvre des biothérapies. Par exemple, le domaine de la thérapie génique utilise, entre autre, des vecteurs recombinants d'origine virale. La production de ces derniers est un domaine extrêmement compétitif où la France est parmi les acteurs les plus actifs sur le plan international et où s'illustre parfaitement la nécessité d'une multidisciplinarité scientifique et technologique avec l'établissement de partenariats académiques/privés incontournables.

Les défis résident dans les besoins exponentiels en ces produits (doublement annuel), ce qui implique l'augmentation rapide des volumes des réacteurs classiques (jusqu'à plus de 15 m³), la conception de nouveaux bioréacteurs "clé en main" à usage unique, le développement de milieux sans molécules d'origine animale, et l'amélioration des performances des cellules.

Enfin, les bioproductions à usage thérapeutique font l'objet d'un encadrement réglementaire strict dont le format est sensible aux arguments documentés de la communauté scientifique. Celle-ci doit donc jouer un rôle dans l'évolution de ce cadre juridique afin qu'il réponde au mieux aux exigences éthiques et sécuritaires attendues des bioproductions de vecteurs viraux à usage expérimental et clinique.

2.5 Intégrer les nanotechnologies et valider leurs applications médicales

Les technologies de miniaturisation, de chimie de surface et de nano-ingénierie apportent des solutions qui augmentent la sensibilité, la rapidité des analyses (« point of care ») tout en permettant le multiplexage ce qui est important pour les applications cliniques. L'impact majeur des nanotechnologies, du diagnostique à la thérapeutique, devra donc être pris en compte dans les biotechnologies à venir, à tous les niveaux.

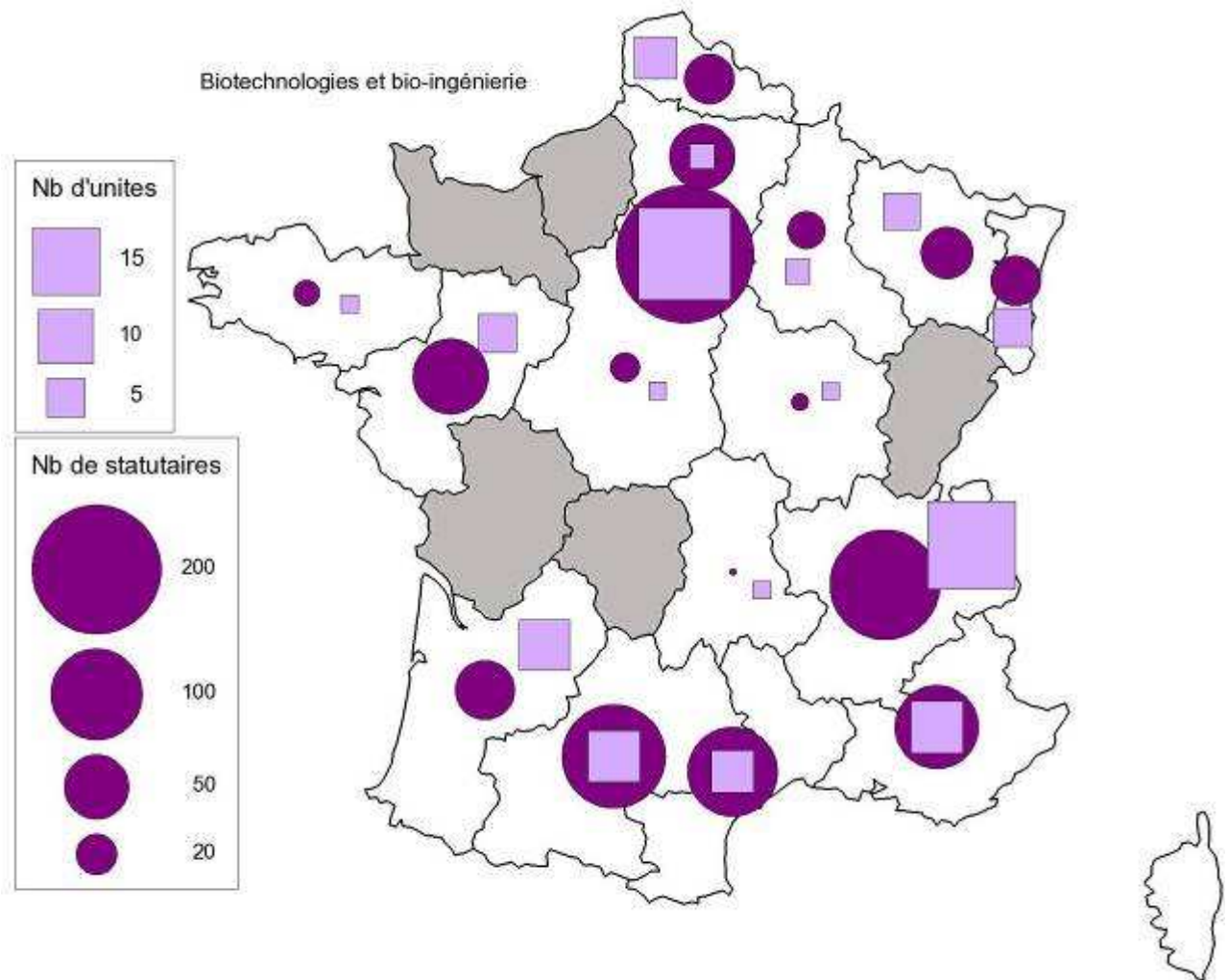
Les micro-nanosystèmes sont des systèmes dont au moins une composante fonctionnelle est à l'échelle micro-nanométrique. L'ajout de fonctionnalités électroniques rend ces systèmes automatisables et dans certains cas autonomes. L'interfaçage de micro-nanosystèmes avec des systèmes informatiques et robotiques est également envisageable ce qui ouvre des perspectives très riches notamment dans le domaine de la robotique médicale.

Les nanobiotechnologies changent radicalement notre manière de concevoir les micro-nanosystèmes en associant matière organique et inorganique. On aborde ici des problématiques nouvelles, plus amont, concernant les architectures 2D et 3D, l'intégration hiérarchique et la conception de systèmes redondants, robustes, tolérants aux fautes et dont la durée de vie peut être en contrepartie limitée. Néanmoins, la réduction en taille des micro-nanosystèmes, si elle permet d'accroître les performances des dispositifs en termes de sensibilité ou de rapidité d'analyse, conduit en contrepartie à une prépondérance des effets de surface et d'interface par rapport aux effets de volume : pertes énergétiques très hétérogènes, systèmes hors équilibre thermodynamique, cinétiques de réaction fortement altérées, variations stochastiques et non plus statistiques, etc. Tous ces aspects doivent être pris en compte pour conduire à une exploitation fiable des dispositifs. En particulier, les notions de dynamique de mesure, de domaine de linéarité, de sensibilité et de résolution ultime doivent être revisités.

Pour des projets à caractère applicatif, il faudra prendre en compte des nouvelles directives européennes (en particulier la directive REACH) sur les notions de biocompatibilité et de toxicité dès la phase d'élaboration de nouveaux projets. Enfin, de nombreux questionnements éthiques ne doivent plus être occultés pour un certain nombre de développements mis en avant en particulier dans le cadre de la convergence NBIC et portant sur l'amélioration des performances humaines.

3. Etat des lieux

3.1 Répartition des unités sur le territoire



3.2 Structures d'animation et de coordination

Structurations locales :

- Pôles de compétitivité : Minalogic (Grenoble), Lyon-Biopole, MEDICEN, Alcase Biovalley, Atlantic biothérapies, Pays de la Loire, Route des lasers
- RTRA : Nanosciences, aux limites de la nanoélectronique (Grenoble)
- IFR :
 - o Institut de Recherches en Technologies et Sciences pour le Vivant (iRTSV), Grenoble (IFR 27)
 - o Institut d'Alembert de photonique moléculaire pour les biotechnologies et les télécommunications, Cachan (IFR 121)
 - o Ingénierie pour le Vivant, Grenoble (IFR 130)
 - o Ingénierie et Biologie Cellulaire et Tissulaire (IBCT) Besançon (IFR 133)
 - o Institut Fédératif de Recherche en Sciences et Ingénierie de la Santé, Saint-Etienne (IFR 143)
 - o Sciences et Ingénierie en Biologie-Santé (ScInBioS), Brest (IFR 148)
 - o ~~Institut Fédératif de Recherches Multidisciplinaires sur les Peptides (IFRMP), Rouen (IFR 23)~~

Structurations nationales :

- GDR :
 - o Bioinformatique moléculaire (GDR 003),
 - ~~o Recherche sur la biomécanique du choc (GDR 2610)~~
 - o Biomécanique des fluides et des transferts - Interaction fluide/structure biologique (IFSB) (GDR 2760)
 - ~~o Conceptions de microbiocapteurs électrochimiques pour la santé l'environnement et la sécurité alimentaire (Microbiocapteurs) (GDR 2619)~~
 - o Ingénierie des Biosystèmes : de la cellule au procédé (GDR 3071)
 - o Approche multi-échelles de la mécanotransduction : déterminants et implications (GDR 3162)
 - o GDR Nano and Microsystems, Nano and Microsystems
 - o STIC-Santé (GDR 2647)
 - o System On Chip - System In Package (SOC-SIP) (GDR 2995)
 - o GRIT (Groupe de recherche en Ingénierie tissulaire).

Structurations européennes :

- EuroNanoMed (nanomédecine)
- the European Alliance in Nanobiotechnology

Outils communs de recherche :

- Plateformes IBISA (proteomique, transcriptomique, criblage haut débit, imagerie)
- Plateforme Française de Nanomédecine, clinam (réseau nanomédecine), NaBiA,
- Centres de Ressources Biologiques (CRB).
- Atlantic BioGMP (ABG) : structure GMP de production de vecteurs viraux (INSERM/EFS/AFM) ; GENETHON : Structure GMP de production de vecteurs viraux (AFM/Genopôle d'Evry).

4. Analyse stratégique (SWOT)

Les points forts

- Capacité des équipes académiques à mettre en place avec succès des programmes transversaux associant de façon synergique ingénieurs, biologistes et médecins. La particularité du domaine biotechnologies et bioingénierie est sa transversalité forte avec les autres domaines. Celui-ci peut-être facilement sollicité pour des projets spécifiques avec une réactivité immédiate. Existence d'une expertise historique dans les biomatériaux et les biothérapies.
- La disponibilité de banques de tissus présentant des caractéristiques cliniques appropriées et une annotation de qualité, ainsi que de cohortes cliniques est un avantage majeur pour la validation de technologies innovantes du diagnostic à la thérapie.
- L'existence de plateformes centralisées dans le cadre d'IBISA apportant un service avec des normes qualités indispensables pour les applications cliniques. Une dizaine de Groupements de recherche (GDR) dédiés à une application en biotechnologies interconnectent les laboratoires.
- De nombreux réseaux cliniques spécialisés sur des organes spécifiques (en particulier dans le domaine de l'hématologie) ont été mis en place et peuvent organiser rapidement des essais cliniques pour la validation des biomarqueurs.
- Le domaine des dispositifs implantés connecté à la bioingénierie est fortement compétitif. Les laboratoires dans le domaine des micro-nanotechnologies pour le diagnostic sont de compétitivité internationale. Par rapport aux autres biotechnologies, il existe une bonne valorisation (création de start-up) dans le domaine des dispositifs médicaux à l'interface avec la chirurgie et l'aide au patient.

Les points faibles

- La position française reste cependant contrastée : la recherche académique en ingénierie du vivant en France est forte et de très bonne qualité avec des équipes de grande renommée internationale malgré la dispersion importante de ses potentiels. La

qualité de la formation des ingénieurs, médecins et scientifiques est également bien reconnue, y compris par nos partenaires étrangers. Cependant, la trop faible visibilité persistante en France de ce domaine conduit à des faiblesses dans l'organisation de la communauté, son soutien par les institutions ainsi que dans la motivation de jeunes diplômés.

- Le tissu industriel présente des décalages importants. A côté des grands groupes pharmaceutiques producteurs de médicaments et de vaccins, les sociétés impliquées plus récemment en ingénierie tissulaire peinent à se développer. Elles restent confrontées à une concurrence internationale très rude, à des choix stratégiques difficiles liés aux modifications récentes de la législation et enfin aux difficultés à mettre en place des essais cliniques associant biomatériaux avec des cellules dans un cadre législatif entre le dispositif médical, les produits de thérapie cellulaire et le médicament. Les petites sociétés naissantes en biotechnologies se renouvellent rapidement, signe soit de réussite par l'intégration au sein de grands groupes, soit d'échec de projets insuffisamment étayés. Les entreprises spécialisées en instrumentation, équipements, prothèses, ... ont souvent une taille sous-critique pour relever des défis complexes et pour offrir de réels débouchés professionnels aux étudiants du domaine. La pluridisciplinarité, bien que de plus en plus revendiquée et nécessaire, reste encore trop souvent un handicap pour les laboratoires et les chercheurs.
- Le nombre insuffisant de dépôt de brevets associé à des licences et des créations d'entreprise dans le domaine biotechnologique. Le manque d'interaction entre les structures de valorisation des organismes de recherche mais aussi l'incapacité des structures d'évaluation à prendre en compte les travaux d'innovation technologique et la valorisation peuvent expliquer cette insuffisance. Il est donc nécessaire d'augmenter la valorisation et la collaboration industrielle pour soutenir un développement important des entreprises de biotechnologies françaises. Les protocoles de preuve de concept clinique restent insuffisamment développés, probablement en rapport avec la lourdeur des dossiers réglementaires. Il manque des formations spécifiques aux interfaces technologie, biologie et santé définissant les nouveaux métiers indispensables pour la mise en œuvre des projets. Les ressources en cliniciens affectés aux programmes translationnels par exemple restent insuffisantes, par manque d'incitation forte malgré des actions spécifiques.

Les opportunités

- La recherche fondamentale en micro et nanosciences est très productive en France notamment au CEA et au CNRS ce qui ouvre des opportunités importantes pour stimuler le développement de nouveaux champs en biotechnologies à condition de mettre en place une valorisation et une validation adaptées. L'association de structures bien validées incluant les plateformes diagnostiques, les réseaux cliniques, les centres de ressources biologiques devrait assurer le succès des études futures de validation de biomarqueurs.
- La mise en place de sites pilotes, comme CLINATEC, destinés à la validation préclinique et clinique des concepts thérapeutiques et diagnostiques innovants devrait favoriser le transfert des laboratoires au lit du malade.
- De nombreux laboratoires fondamentaux travaillent dans le domaine des biomatériaux souvent en relation avec la clinique, ce qui devrait favoriser l'émergence d'une recherche de qualité dans le domaine de la médecine régénérative.

Les risques

- Le manque de prise en compte des aspects éthiques et environnementaux risque d'entraîner une mauvaise acceptabilité « sociétale » et d'engendrer un ralentissement du transfert clinique voire son interdiction en particulier dans le domaine des nanotechnologies. La diminution des ressources nécessaires pour financer la prise en

charge médicale et l'absence d'étude de validation socio-économique risquent de neutraliser de nombreuses avancées biomédicales du fait du non remboursement pour les patients.

- Un autre risque important est la neutralisation de l'innovation d'origine académique en absence de preuve de concept précoce et rapide ne permettant pas de valorisation industrielle, laissant le champ libre à la concurrence internationale. Il est essentiel que l'innovation soit encouragée par sa réelle prise en compte dans l'évaluation du travail académique, au risque de privilégier un transfert des connaissances vers les pays où l'innovation est mieux reconnue.

5. Recommandations

L'une des principales lignes directrices pour le domaine des biotechnologies serait d'accompagner le transfert des innovations biotechnologies au chevet des patients grâce au développement de *consortia* associant médecins, physico-chimistes, technologues, biologistes et entreprises.

Les priorités pour la recherche dans le domaine des biotechnologies seront les suivantes :

- L'anticipation des questions éthiques, réglementaires et économiques sera obligatoire pour une validation opérationnelle et une valorisation industrielle.
- Stimuler la traduction des connaissances sur le génome et les données poly-OMICs en résultats cliniques et notamment sur ce qui peut influencer sur le diagnostic et le suivi thérapeutique.
- Mettre en œuvre une validation rigoureuse des marqueurs biologiques grâce à l'association des données de cohortes cliniques adéquates, d'analyses statistiques biocliniques et de tests biotechnologiques validés.
- Accompagner au plus tôt la preuve de concept lorsque des biomarqueurs supposés et/ou des nouvelles technologies émergent de laboratoires académiques.
- Favoriser l'innovation pour les domaines de la médecine régénérative, des dispositifs implantables et des biomatériaux, et explorer les capacités régénératives des tissus implantés.
- Susciter des innovations en toxicologie, biocompatibilité et validation des cibles, incluant l'association avec la microtechnologie et l'ingénierie des tissus ("human on a chip") pour soutenir une traduction clinique plus rapide de l'innovation.
- Développer de méthodes « multi échelles » dédiées à la caractérisation des propriétés matérielles et géométriques des milieux vivants et à leur variabilité.
- Développer des modèles biologiques pertinents : tissus humains reconstruits ou modèles animaux, pour les systèmes ostéoarticulaire, musculo-squelettique, cardiovasculaire, neurologiques, peau,
- Renforcer les interactions entre communautés scientifiques, incluant les domaines relatifs à l'éthique et à la législation.
- Introduire *ab initio* les exigences de valorisation.

6. Propositions opérationnelles

- Mettre en place une interface entre cohortes de patients et nouveaux outils technologiques en prenant exemple ce qui se fait notamment en Suède et en Hollande.
- Contribuer à la mise en place de **formation initiale** dans le domaine des biotechnologies émergentes (cf. projet d'Atlantic Biothérapie : Etude de faisabilité d'un établissement de formation à la bioproduction).

V – LE DEVELOPPEMENT DU MEDICAMENT

1. Définition du domaine

Dans le domaine des technologies pour l'aide au « **Développement des médicaments** », l'émergence de nouvelles "molécules" résulte des travaux fondamentaux réalisés dans les laboratoires de recherche, notamment dans les thématiques couvertes par les autres instituts thématiques. L'ITS se focalisera donc sur les apports technologiques permettant d'améliorer l'efficacité du criblage (sélection de chimiothèques, criblage haut débit et criblage haut contenu), l'évaluation précoce de l'efficacité, de la toxicité et de la biodisponibilité des candidats médicaments, la simplification et l'accélération du temps de développement des médicaments sur un mode translationnel, les technologies de vectorisation et d'administration ainsi que les outils de pharmacologie clinique.

2. Principaux défis scientifiques et technologiques

2.1 Les technologies pour l'aide au développement du médicament

Au cours des dernières décennies, on a observé un déclin du nombre de médicaments traditionnels (petites molécules issues de la chimie organique) tandis que l'on constatait dans le même temps une augmentation très significative de l'enregistrement de médicaments d'origine biologique (anticorps, cytokines, facteurs de croissance). Ce déclin est largement lié au refus d'accepter les risques liés à de possibles effets secondaires. De façon concomitante, le coût de développement moyen d'un médicament s'est accru. Ces contraintes ont fait évoluer les objectifs de l'industrie pharmaceutique qui conduit des efforts importants dans le repositionnement de médicaments existants (nouvelles cibles, nouvelles indications, nouvelles formulations galéniques).

Parallèlement, il est devenu essentiel d'améliorer l'efficacité de la découverte des "leads" et d'accélérer les phases de développement précliniques et cliniques. Les avancées technologiques permettant d'améliorer l'élimination précoce des candidats médicaments et d'accélérer la démonstration de la "preuve de concept technologique" sont donc au cœur des préoccupations des industriels.

Dans le domaine du "Drug discovery" la modélisation chémo-informatique et le criblage à haut débit se sont généralisés mais les résultats décevants obtenus en couplant chimie combinatoire et criblage à haut débit plaident pour le développement de nouvelles approches prédictives. Celles-ci comprennent la chémo-informatique, fondée sur l'analyse de la diversité chimique, le criblage virtuel (sur la base de la structure des récepteurs ou des ligands) et des approches *in silico* pour prédire l'ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme et Elimination) et la toxicité des candidats médicaments.

En plus d'une amélioration des techniques de criblage à haut débit, la découverte de nouvelles cibles moléculaires à partir de données génomiques, transcriptomiques ou protéomiques est amenée à se développer. Dans ce contexte, l'apport de la biologie structurale et des différentes techniques d'imagerie devrait s'avérer déterminant. Ainsi, avant le passage aux essais cliniques, il est important d'améliorer les méthodes (biophysiques) d'étude de l'action d'un médicament. Pour des raisons éthiques et de simple rentabilité, il est aussi nécessaire de mettre l'accent sur l'étude de l'action (physiologique, métabolique, ...) de la molécule active de manière non-invasive et atraumatique en développant des méthodes d'investigation des milieux vivants (imageries : IRM, SRM, PET, Biophotonique, ...)

Ceci inclue aussi des modélisations PK/PD à l'échelle individuelle et à l'échelle des populations de façon à optimiser les développements précliniques et cliniques et à obtenir plus rapidement la "preuve de concept technologique".

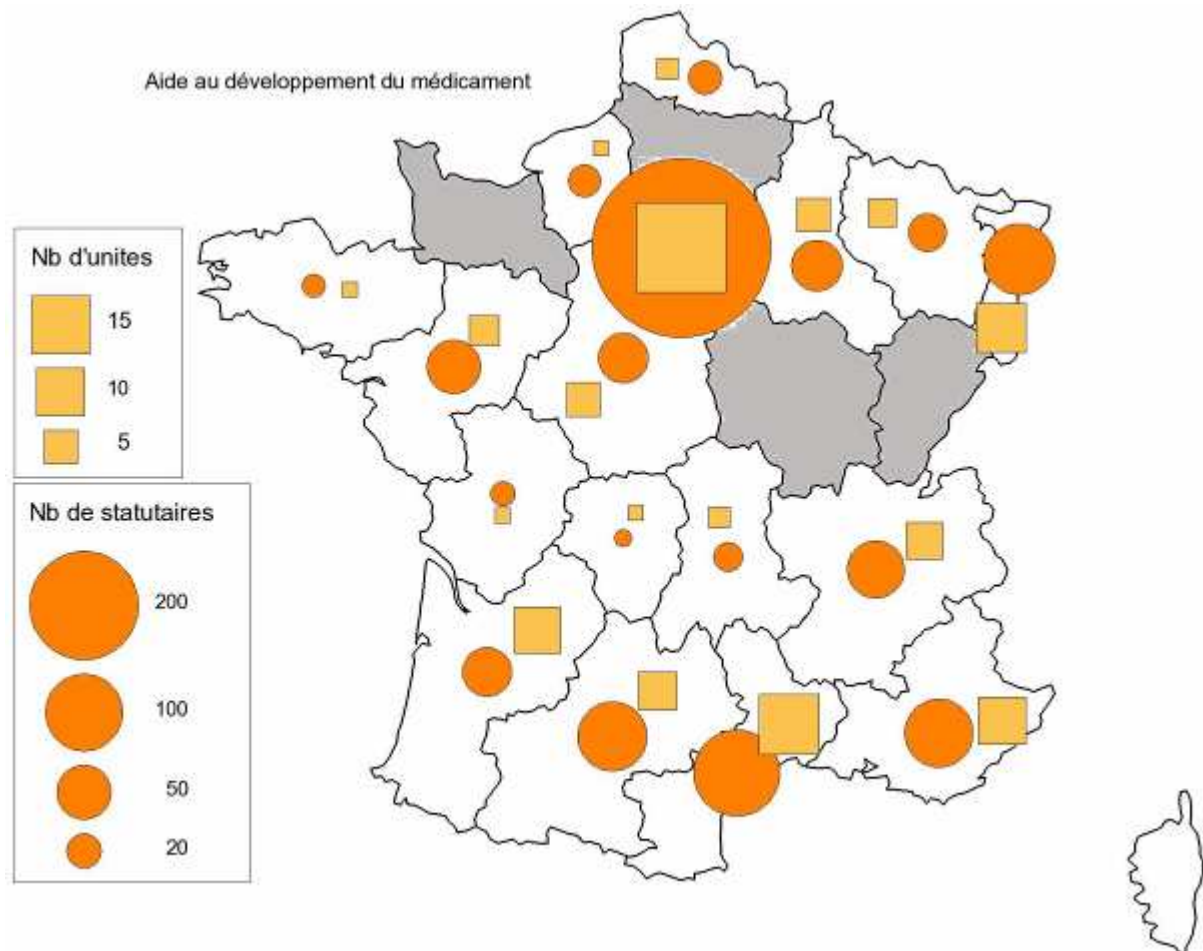
2.2 Les technologies pour l'aide au développement de « médicaments personnalisés »

Pour ce qui concerne les essais cliniques et la pratique thérapeutique, en dehors de la recherche de molécules plus actives pour lutter contre les maladies majeures (cancer, maladies cardio-vasculaires, neurodégénératives, infectieuses, ...), un des objectifs prioritaires est de diminuer les effets indésirables des médicaments qui deviennent de plus en plus préoccupants. Il y a donc une réelle nécessité à concevoir des médicaments plus spécifiques et plus efficaces. Ceci nécessite d'explorer deux voies de réflexion différentes. D'abord, en combinant les données pharmacogénomiques, qui caractérisent la susceptibilité individuelle, avec l'efficacité thérapeutique, il doit être possible d'optimiser, pour chaque patient, un traitement personnalisé qui prenne en compte le comportement pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'individu. Ensuite, en concevant de nouveaux systèmes intelligents pour la délivrance des médicaments, on pourra concentrer sur le tissu cible le médicament de façon contrôlée. D'une manière générale ces stratégies visent à améliorer la balance efficacité/toxicité.

Enfin, on doit inclure, dans la pharmacopée moderne, les produits de diagnostic qui devront, de plus en plus, aboutir à une identification très précise ("intelligente") des désordres physiologiques et métaboliques et qui constituent désormais une voie importante de développement de nouvelles molécules actives.

3. Etat des lieux

3.1 Répartition des unités sur le territoire



3.2 Structures d'animation et de coordination

Structurations locales :

- Pôles de compétitivité : MEDICEN, Innovation thérapeutique (Alsace Biovalley)
- IFR :
 - o Innovation Thérapeutique : du Fondamental au Médicament, Chatenay-Malabry et Kremlin Bicêtre, Université Paris-Sud (IFR 141)
 - o Institut des Sciences du Médicament, Paris (IFR 71)

Structurations nationales :

- GDR : Anticorps et ciblage thérapeutique (ACCITH) (GDR 3260)

Structurations européennes :

- IMI (Innovative Medicine Initiative).

Outils communs de recherche :

- Plateformes IBISA : Criblage et chimiothèques ; G5C (Grenoble) ; C-DITHEM (Paris-Lille) ; Pharmacologie, criblage, Interactome (Montpellier) ; PICT (Toulouse) ; PCBIS (Illkirch)

4. Analyse stratégique (SWOT)

Les points forts

- Les complémentarités scientifiques et la possibilité de recherche translationnelle entre les différents opérateurs de la recherche (Inserm, CNRS, CEA, Institut Pasteur, Institut Curie, Universités, CHU) aux interfaces Chimie/Physique-Biologie-Clinique.
- En dépit d'une tendance à la fermeture de certains centre de R&D, le réseau des centres de recherche privés incluant les grands industriels de la pharmacie (Sanofi-Aventis, Servier, Pierre Fabre, Ipsen) et les plus petites entités (start-up, ...) reste important.
- Les réseaux (nationaux et régionaux) formés par les "pôles de compétitivité" assurant la promotion de la recherche et du développement de nouveaux médicaments.
- L'aptitude à former des scientifiques de haut niveau dans les domaines des biomathématiques, de la chimie et de la physique (Ecoles Doctorales ; citons en particulier les ED « Médicament » de Paris V et « Innovation thérapeutique » de Paris XI).
- Outils pour les essais cliniques dans les CHU (PHRC, CIC, URC...).
- Des domaines d'excellence : chimie médicinale, chémo-informatique, la recherche et le ciblage de composés biologiquement actifs (lead and target discovery), la délivrance et le ciblage du médicament, métabolisme et transport, pharmacogénétique, essais cliniques.
- La chimiothèque nationale et les plateformes de criblage : le monde académique français est en avance au niveau européen et mondial pour la mise en commun de larges collections des produits du patrimoine des laboratoires à des fins de criblage. Les aspects contractuels (droits et devoirs) sont réglés par une convention nationale regroupant près de trente institutions et plus d'une centaine d'opérations de criblage robotisées ont eu lieu, fournissant soit des outils biologiques (génétique chimique) soit des leads pour un développement pharmaceutique.

Les points faibles

- L'absence de coordination scientifique nationale qui conduit à des recherches identiques chez plusieurs opérateurs nationaux.
- Une coordination insuffisante des programmes de recherche entre organismes de recherche publique et groupes pharmaceutiques privés, malgré les progrès liés à la mise en place des pôles de compétitivité.
- La nécessité de mettre en place des programmes de recherche avec le réseau européen de centres de recherche sur le médicament des compagnies pharmaceutiques.

- Un nombre insuffisant de centres dédiés aux ressources biologiques, modèles animaux exprimant des pathologies.
- Dans certains secteurs, la formation délivrée dans les facultés de pharmacie n'est pas adaptée à la demande industrielle (toxicologie et pharmacologie expérimentale, par exemple).
- Une activité de recherche insuffisante dans les domaines de la toxicologie et de la pharmacologie expérimentale.
- La faiblesse de la coordination entre structures en charge de la valorisation (brevets, licences, ...) des différents organismes.
- Recherche insuffisante dans certains domaines : PK-PD, analyse de populations et modélisation d'essais cliniques, métabolomique, pharmacogénomique.

Les opportunités

- Des budgets globaux consacrés à la recherche pharmaceutique en France, équivalents à ceux des autres pays européens. L'optimisation et le renforcement des interactions et partenariats entre les équipes permettrait d'en accroître globalement l'efficacité.
- Présence de quelques acteurs industriels de la pharmacie français et étrangers de dimension mondiale, ayant leur R&D sur le territoire français.
- La volonté des agences réglementaires en santé d'anticiper et d'accompagner l'innovation technologique.

Les risques

- La diminution du nombre de centres de recherche sur le développement du médicament des compagnies pharmaceutiques en France.
- Le manque de réactivité à un niveau institutionnel approprié pour appuyer les nouveaux domaines émergents.
- La faible efficacité du transfert de composés biologiquement actifs mis au point dans des laboratoires universitaires vers un développement industriel.

5. Recommandations

Les principales recommandations pour le domaine « Technologies pour l'aide au développement du médicament » sont les suivantes :

Le premier objectif du domaine serait d'utiliser les nouveaux développements technologiques pour éliminer le plus rapidement et de façon la plus efficace les "mauvais candidats médicaments" et atteindre plus rapidement la preuve de concept technologique. Dans cet ordre d'idées, il est important de développer les nouveaux moyens d'étude par approche globale des effets d'un médicament (imagerie).

Le deuxième objectif serait de mettre en place une coordination efficace des programmes de recherche pour l'aide au développement de médicaments en relation étroite avec les centres de recherche de l'industrie pharmaceutique, les CHU et les agences d'évaluation.

Ce deuxième objectif, tient au caractère multidisciplinaire et translationnel de la recherche pour l'aide au développement du médicament et fait déjà partie des missions de l'ITS.

Ces objectifs conduisent à l'exécution des programmes de recherche prioritaires suivants :

- Activer la recherche de composés biologiquement actifs en utilisant les nouveaux outils provenant de la chimie médicinale, de la génomique, de la protéomique, de la métabolomique, des technologies logicielles pour le design de ces composés (chémoinformatique, *in silico* ADMET), les grands instruments (rayonnement synchrotron) et les méthodes non-invasives d'investigation du physiome et du métabolome.

- Pour le « Drug Design » et le « Drug Discovery », favoriser la production de connaissances en chimie, biochimie et sur l'action pharmacologique de nouveaux produits de synthèse ou d'origine naturelle.
- Sur la base des propriétés physico-chimiques des médicaments et de leurs interactions avec le milieu biologique, il faut promouvoir les technologies permettant une compréhension quantitative de leurs effets afin d'améliorer la sélection des candidats-médicaments et faciliter l'identification des stratégies possibles pour optimiser leur administration.
- Dans les domaines de la formulation des médicaments (galénique) et de la R&D pharmaceutique, il faut :
 - o favoriser la coordination interdisciplinaire pour un meilleur partage des résultats expérimentaux,
 - o proposer de nouvelles formulations et techniques de dosage adaptées aux petites molécules organiques ou aux molécules d'origine biologique.
- Accentuer l'ancrage clinique des équipes de recherche impliquées dans le développement du médicament (tous domaines confondus).
- Renforcer la formation des personnels de la recherche vis-à-vis des aspects sanitaires, éthiques et réglementaires liés au développement des médicaments. Sensibiliser les laboratoires aux aspects juridiques de la propriété industrielle (PI), tenue des cahiers d'expériences, respect de la confidentialité et des engagements contractuels, compréhension de la politique de PI des entreprises.

6. Proposition opérationnelle : la création d'un « atelier » du médicament.

La mission de cet atelier serait de promouvoir auprès des communautés académique et industrielle, les technologies et savoir-faire les plus innovants et compétitifs pour la conception de candidats médicaments et leur promotion vers le développement clinique de Phase I/II.

Ses objectifs seraient :

- Accueillir et faire émerger des projets transversaux thérapeutiques et technologiques issus de la recherche publique.
- Créer un regroupement de compétences (aspects réglementaires) et de moyens qui permettra d'accompagner le développement d'un médicament du criblage jusqu'aux essais cliniques de phase I/II.
- Organiser une meilleure communication entre chercheurs et cliniciens.
- Fédérer en un seul lieu un ensemble de plateformes technologiques de haut niveau fonctionnant en réseau (« guichet unique ») permettant d'offrir aux utilisateurs les services les plus performants.
- Créer les plateformes et plateaux techniques qui manquent dans l'actuel paysage national (par exemple fabrication de lots cliniques).

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

1. Définition du domaine

La thématique « **Chirurgie, techniques interventionnelles et assistance au patient et à la personne** », outre les technologies chirurgicales incluant la simulation, la navigation, la co-manipulation et la télé opération, les instruments, les accessoires et appareillages associés, recouvre également la radiologie interventionnelle, la radiothérapie, les dispositifs implantables, les dispositifs de suppléance fonctionnelle, les prothèses et orthèses, mais aussi la rééducation et l'assistance aux personnes âgées ou handicapées. Les principales avancées pourront notamment cibler, au-delà de la fiabilité et de la sécurité, la biocompatibilité et les performances de ces technologies, la miniaturisation, la télé opérabilité, les interfaces hommes-machines, la simplicité de mise en œuvre et le cas échéant l'accroissement de l'autonomie énergétique.

2. Principaux défis scientifiques et technologiques

2.1 Chirurgie, techniques interventionnelles et radiothérapie

En chirurgie, l'enjeu, pour le patient, est d'améliorer l'efficacité de l'intervention notamment en diminuant le risque de complications éventuelles, en réduisant l'ampleur des cicatrices, en minimisant la douleur et en raccourcissant la durée d'hospitalisation. L'évolution des techniques chirurgicales, de la radiologie interventionnelle, de la radiothérapie, de l'instrumentation et des technologies logicielles associées permettront de réduire le caractère invasif de l'acte, tout en augmentant le taux de réussite avec moins d'effets indésirables.

En radiothérapie, le plateau technique s'est profondément complexifié ces dernières années avec l'apparition de nouvelles technologies à même de réaliser des irradiations sophistiquées à partir de balistiques complexes ou de modulation de l'intensité des faisceaux. Le développement de nouvelles modalités d'irradiation utilisant des hadrons (proton ou carbone) voir la mise au point de source compacte de rayons X monochromatiques devraient être à la base des futurs traitements de tumeurs radiorésistances.

Les principaux défis technologiques à résoudre concernent :

- Le développement de nouvelles techniques pour les gestes chirurgicaux difficiles en chirurgie mini-invasive (comme la suture).
- Le développement de systèmes de co-manipulation et de télémanipulation à retour d'effort pour la réalisation de gestes à distance.
- Le développement de dispositifs de robotique adaptés aux nouveaux actes médicaux et chirurgicaux avec des outils interventionnels miniaturisés.
- Le développement de nouvelles techniques interventionnelles non invasives comme les ultrasons focalisés.
- L'adaptation technologique des outils d'imagerie pour les rendre compatible avec les techniques interventionnelle avec en particulier le développement d'instruments et d'équipements compatibles avec l'IRM pour la chirurgie et la radiologie interventionnelle.
- Le développement de technologies logicielles et de traitement des images en temps réel de plus en plus précis pour une réalité virtuelle augmentée (modélisation du patient), le guidage en temps-réel d'instruments et les thérapies ciblées.
- La prise en compte précise des mouvements physiologiques du patient, en chirurgie, radiothérapie, en hadron thérapie et radiologie interventionnelle.
- La fusion en temps réel de différentes modalités d'images et de signaux du patient.
- La simulation préopératoire réaliste d'actes médicaux et chirurgicaux sur le modèle du patient.

- le développement d'outils permettant une meilleure protection des personnels soignants participant à l'acte chirurgical vis à vis des risques liés aux rayonnements ionisants ou aux champs magnétiques et des risques biologiques.

Et pour ce qui concerne plus spécifiquement la radiothérapie :

- Le développement de systèmes performants et fiables de contrôle de la qualité de la dose délivrée en radiothérapie, pour des traitements personnalisés fondés sur des briques logicielles innovantes (calcul des traitements, guidage en temps réel par l'image, fusion de données patients), matérielles (accélérateurs, dosimétrie en ligne, imageurs, robotique) et méthodologiques (validation métrologique, intégration des systèmes).
- L'obtention des données physiques et biologiques nécessaires pour la mise au point et la validation des programmes de planification de traitement en radiothérapie (apport des champs connexes comme la radiobiologie et le génotypage).
- le développement de dispositifs de contrôle de la qualité des faisceaux en radiothérapie par des appareillages de dosimétrie relative et absolue.

2.2 Dispositifs Médicaux Implantables Actifs (DMIA)

L'objectif des Dispositifs Médicaux Implantables Actifs (DMIA) est de suppléer ou contrôler une fonction déficiente par électrostimulation directe des organes ou structures nerveuses en cause (suppléance cardiaque, déficience de la miction, déficience visuelle ou auditive, tremblements Parkinsoniens, stimulation motrice pour la restauration de mouvement chez les blessés médullaires et AVC), par neuromodulation indirecte notamment des voies afférentes (gestion de la douleur, hyperactivité de la vessie,...), délivrance contrôlée de médicaments (stents actifs, pompe à insuline, ...), mais aussi de manière mécanique dans le cas des prothèses actives.

Les principaux défis technologiques à résoudre concernent le développement :

- De capacités de calcul embarqué pour des DMIA, de plus en plus autonomes et fonctionnant en boucle fermée (sur des mécanismes d'autorégulation de l'action).
- De solutions aux problèmes de sûreté de fonctionnement, de maintenabilité et de sécurité pour le patient des DMIA induits par leur complexité croissante.
- De capteurs, capables de suivre et mesurer *in vivo* et en continu un paramètre physique ou biologique.
- De circuits microélectroniques, analogiques et numériques à très faible consommation, faible taille, complexité élevée permettant la mise en œuvre des 3 défis précédents.
- De systèmes de modulation de l'activité cellulaire plus sélectifs pour être plus efficaces (électrique, optique, thermique, ionique, moléculaire, ...).
- De matrices d'électrodes en 3D permettant une stimulation spatiale plus sélective, notamment pour la vision.
- D'interfaces synergiques et intuitives avec le patient.
- De systèmes de communication personnalisés.
- De systèmes de sécurisation du transfert de l'information si ceux-ci sont communicants.
- De systèmes de fourniture en énergie à grande capacité ou renouvelable afin de limiter les interventions invasives de suivi post-implant des DMIA.
- De systèmes implantables dégradables permettant une libération prolongée d'un principe actif.
- De solutions permettant de réduire les infections liées aux procédures d'implantation des DMIA.

Ces défis concernent également les Dispositifs Médicaux non implantables Interactifs tels que les détecteurs biologiques transcutanés ainsi que les systèmes d'aide à l'autonomie (orthèses robotisées, stimulateur de surface, ...).

2.3 Assistance à la personne

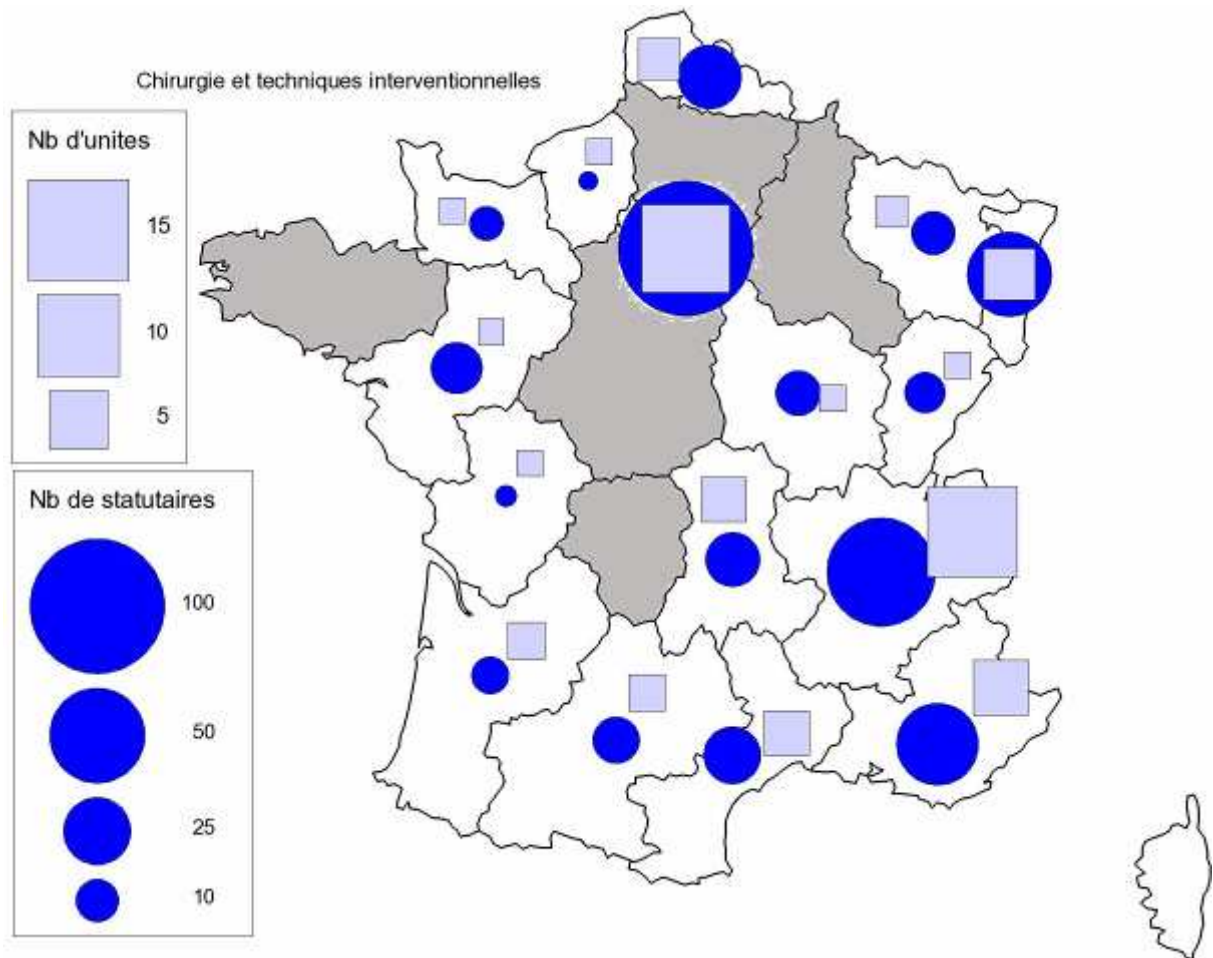
Pour l'assistance à la personne malade, âgée ou handicapée, ainsi que pour l'assistance aux aidants, l'enjeu est le développement de systèmes d'assistance ergonomiques, peu encombrants, adaptables à l'environnement habituel de vie sans transformation importantes, acceptables sur le plan de l'usage et du respect de l'environnement social, afin d'accompagner un handicap, de permettre à une personne âgée ou handicapée de rester autonome dans son domicile et sur son lieu de travail. Pour ce qui est des personnes âgées, il importe de garantir un niveau suffisant de sécurité au domicile en relation avec cette capacité à être autonome. Les prothèses actives et les orthèses robotisées constituent un autre enjeu important. De même, la rééducation est un domaine où le développement d'assistants robotiques permettrait d'assister le personnel soignant et d'optimiser la rééducation. Avec l'introduction de tels concepts, il se pose des problèmes d'acceptabilité, de performance, d'autonomie des systèmes (par exemple pour ceux embarqués sur le patient comme les dispositifs de détection de chute), d'interopérabilité de tous ces dispositifs pour le patient ou la personne handicapée (par exemple en fonction de la pathologie ou de poly-pathologie chroniques, on peut imaginer divers types de capteurs, boîtiers devant s'interconnecter ensemble selon le besoin). Plus globalement ces systèmes devront s'interconnecter avec des réseaux de capteurs domotiques (maison intelligente) et de ce fait offriront un ensemble de données multimodales/multiformes dont il faudra extraire une décision robuste sur un état donné du patient (détresse, chute, normal, dégradations....).

Les principaux défis technologiques à résoudre concernent le développement :

- D'interfaces hommes-machines intelligentes, ergonomiques connectées aux voies nerveuses afférentes et efférentes (BCI).
- De prothèses actives et ergonomiques.
- D'orthèses robotisées légères.
- D'une gestion temps réel des efforts d'interaction sécurisée.
- De capteurs pour l'intégration de la mesure des constantes physiologiques dans le pilotage du dispositif d'assistance.
- De systèmes domotiques interactifs et communicants.
- De capteurs permettant le suivi (acétimétrie, paramètres cardio-vasculaires), en conditions écologiques, des personnes en risque de perte d'autonomie à domicile.
- De dispositifs de télévigilance (détecteurs de chutes, d'errance, de situations de détresse, dangereuses, ...).
- De robots et d'interfaces homme-machine pour tétraplégiques, mais aussi pour l'assistance cognitive (mariage systèmes de stimulation cognitive au moyen du robot-compagnon).
- De systèmes d'acquisition d'informations au domicile incluant le suivi à distance de pathologies (glycémie, cardio-vasculaire, ...), leur communication sécurisée et l'exploitation des informations par les professionnels de santé.
- De dispositifs médicaux adaptés au domicile (ex : dialyse à domicile, mesure activité cardiaque en mode ambulatoire ou statique).
- L'analyse, la fusion de données multimodales, fouille de données pour l'aide à la décision et a diagnostic

3- Etat des lieux

3.1 Répartition des unités sur le territoire



3.2 Structures d'animation et de coordination

Il existe de nombreuses structures de soutien aux projets régionaux de R&D, éventuellement partenariaux. Cependant, leurs champs d'applications incluent parmi d'autres les thématiques chirurgicales sans approche stratégique. En revanche, une réflexion intégrée au niveau des patients est assurée par les sociétés savantes par spécialités chirurgicales mais elles focalisent leurs actions en priorité sur la formation des praticiens.

Parmi les structures existantes, on peut distinguer :

Structurations locales :

- Pôles de compétitivité : Medicen Paris région, Lyon Biopôle, Minalogic, Atlanpôle biothérapie, Bioméridies, Innovations thérapeutiques-Alsace BioValley, Eurobiomed (ex Orpheme).
- RTRA, CTRS,
 - o Nanosciences, aux limites de la nanoélectronique
 - o Digiteo Labs
 - o NeuroDis, handicap neurologique
- IFR :
 - o Institut Fédératif de Recherche sur le Handicap (IFR 25)
 - o Santé / STIC, Dijon (IFR 100)

Structurations nationales :

- GDR :
 - o Robotique (GDR 3072)

- STIC-Santé (GDR 2647)
- Systèmes multi-électrodes et traitement du signal appliqués à l'étude des réseaux neuronaux (GDR 2904)

Structurations européennes : Clinigene ; Sociétés Européennes

Outils communs de recherche :

- Centres d'investigation clinique – Innovations technologiques (CIC-IT) :
 - CIC-IT Garches, Evaluation des médicaments et dispositifs médicaux pour le handicap moteur
 - CIC-IT Rennes, Dispositifs diagnostiques et thérapeutiques
 - CIC-IT Grenoble sur la chirurgie assistée par ordinateur
 - CIC-IT Nancy sur l'innovation technologique médicale
 - CIC-IT Lille « Biocapteurs et e-Santé : Innovation et Usages »

4. Analyse stratégique (SWOT)

Les points forts

- Des domaines d'excellence médicale et un tissu de recherche académique capable de générer des innovations fortes avec par exemple :
 - Le développement des premiers stents coronaires (Toulouse).
 - Le traitement par stimulation bi ventriculaire des insuffisances cardiaques réfractaires aux traitements médicamenteux (CHU Rennes/ ELAMedical).
 - Le développement de techniques d'ablation pour le traitement de la fibrillation auriculaire (CHU de Bordeaux).
 - Le traitement de la maladie de Parkinson et du tremblement par stimulation électrique cérébrale profonde (Université Joseph-Fourier/CHU Grenoble/Inserm).
 - Le transfert de gène et greffes neuronales dans les maladies de Parkinson et de Huntington (Université Paris 12/Henri Mondor, Créteil, APHP, CEA).
 - La chirurgie robotisée à distance et chirurgie mini invasive sans cicatrice (IRCAD/CHU Strasbourg).
 - La cryo-ablation de tumeurs rénales dans une IRM (Université de Strasbourg/CHU Strasbourg).
- Conception à Grenoble (TIMC-Imag) de dispositifs de GMCAO (robots et systèmes de navigation) mis en œuvre sur plusieurs dizaines de milliers de patients
- Un centre de formation à la chirurgie mini-invasive qui est une référence internationale (IRCAD/EITS).
- Des PME de taille critique et très dynamiques positionnées sur les biocapteurs et les systèmes électroniques avec des applications santé. Ces sociétés fournissent des solutions innovantes pour les leaders internationaux des DMIA (MXM).
- La présence de grands acteurs industriels internationaux sur le territoire.
- un partenariat industriel (PME locales, MXM et Vivaltis) assurant un transfert de technologie efficace dès l'émergence des concepts, associé à une convention de recherche et une présence au sein de structures médicales (Clinique Propara) avec une équipe de recherche fondamentale basée au LIRMM à Montpellier soutenue par l'Inria (DEMAR) offrent les conditions nécessaires et peu répandues en France pour développer des recherches dans le domaine des DMIA (neuroprothèses). Les applications se focalisent sur les déficiences sensorimotrices et le système nerveux périphérique.
- La création récente d'un centre de référence national santé autonomie à domicile.

Les points faibles

- Le manque de coordination entre les acteurs académiques.
- L'absence d'état des lieux pour les acteurs publics et industriels du domaine.
- La difficulté à mener des projets multidisciplinaires ambitieux qui nécessitent la coopération de différents acteurs nationaux.

- Un positionnement du tissu industriel français exclusivement sur quelques briques technologiques et qui n'intègre pas l'ensemble du système de GMCAO contrairement à ce que font les leaders mondiaux.
- L'absence d'acteurs industriels en robotique intéressés par les applications médicales.
- L'absence d'acteurs industriels français occupant des positions dominantes en DMI : seules deux PME ont une taille réellement critique ELA medical (Sorin Group) et MXM (implants auditifs).
- Peu de centres de recherche chirurgicale structurés en France et des praticiens hospitaliers ayant trop peu de temps à consacrer à la recherche.
- L'absence d'entreprises de taille moyenne dans le domaine des technologies médicales.
- La dispersion et le manque de visibilité des équipes travaillant dans le domaine de l'autonomie et du handicap.
- L'absence de cadre (standards et normes, grille d'évaluation) pour l'évaluation des technologies pour l'autonomie.

Les opportunités

- Certains acteurs internationaux ont, en France, des sites de production ou de R&D (General Electric, Philips, GSK, entreprises pharma françaises, ELA Medical, Medtronic, MXM, ...).
- La présence d'un tissu industriel très dynamique d'équipementiers qui fournissent aux fabricants de DMI nationaux ou internationaux leaders certaines briques technologiques, en particulier les capteurs et les systèmes électroniques.
- La présence d'un leader français de la GMCAO, Praxim Medivision (valorisation des technologies médicales d'assistance chirurgicale) dont la visibilité est internationale.
- Création de 6 jeunes pousses en GMCAO à Grenoble.
- L'intégration d'équipes de recherches en ingénierie dans des centres hospitaliers.
- L'existence de centres d'investigation clinique en innovation technologique consacrés aux domaines du handicap, de la chirurgie assistée par ordinateur ou encore de l'innovation technologique médicale en prise avec la recherche clinique et l'évaluation des dispositifs et procédures.
- Une communauté de chercheurs en robotique au troisième rang mondial en termes de publications.
- Un marché à très fort potentiel pour les technologies d'accompagnement de l'autonomie, en particulier dans le cadre du maintien à domicile des personnes âgées.
- Une demande forte des patients et de l'assurance maladie pour des actes moins invasifs.
- Un marché mondial en croissance annuelle de 6 à 7% en moyenne.

Les risques

- Les outils de soutien aux projets innovants ambitieux par les agences de financement de l'innovation sont mal adaptés.
- Le mode de remboursement des actes ne suit pas les évolutions technologiques.
- Les DMI ont aujourd'hui un statut clair (nomenclature, liste des produits et prestations), mais il reste difficile et long de négocier leur prix, avec la mise en place de la Tarification A l'Activité (T2A).
- La difficulté pour certains opérateurs de la recherche publique à travailler ensemble au sein de projets transdisciplinaires.
- Des leaders américains et allemands dans le secteur des dispositifs médicaux implantables qui imposent un investissement fort pour mener le développement d'innovations de pointe et trouver des positionnements produits.
- La formation insuffisante des praticiens dans le domaine des nouvelles technologies.
- Le manque de complétude dans la chaîne de valeurs (technologies, services et accompagnement médico-social pour l'autonomie).

5. Recommandations

Chirurgie et techniques interventionnelles

En France aujourd'hui, la chirurgie assistée par ordinateur concerne un petit nombre de patients et bénéficie essentiellement à la chirurgie abdominale, l'urologie, la neurochirurgie, la chirurgie maxillo-faciale, l'oto-rhino-laryngologie, l'orthopédie et la chirurgie dentaire. Cependant, les nouvelles applications envisageables à 5 ou 10 ans concernent les interventions sur tissus mous, le domaine de la radiologie interventionnelle et de la radiothérapie, ouvrant ainsi la voie au traitement chirurgical d'un plus grand nombre de maladies.

- L'ouverture des techniques de chirurgie interventionnelle à d'autres pathologies, nécessite (i) d'une part la consolidation des techniques d'intégration des données en temps réel pour le traitement des informations et, (ii) d'autre part, le développement de l'environnement technologique (capteurs miniaturisés, imagerie, modélisation du patient, nouveaux outils d'intervention, interfaces homme-machine).

Il importe par ailleurs :

- de développer et de structurer la création d'équipes mixtes intégrant chercheurs, ingénieurs et cliniciens.
- de développer la formation technologique des futurs médecins. Il importe en particulier de réduire les frontières entre les spécialités médicales qui utilisent des technologies semblables.

Dispositifs Médicaux Implantables

Les dispositifs médicaux implantables actifs doivent s'adapter à l'évolution *in vivo* de différents paramètres biologiques, agir en fonction de la variation de ces paramètres voire être dégradable. Il importe donc de focaliser les développements technologiques sur :

- des dispositifs de mesures *in vivo* de paramètres physiologiques ou de l'activité du système nerveux par des implants. Dans un second temps, des systèmes en boucle fermée, capables de s'adapter en permanence à l'état physiologique ou à l'activité neurologique du patient pourraient alors être proposés. Les enjeux technologiques et scientifiques (traitement des signaux neuronaux par exemple) restent considérables n'induisant des applications qu'à long terme.
- l'association entre dispositifs médicaux et la délivrance d'agents thérapeutiques, notamment pour les fonctions de communication sur la base des produits existants et de produits en développement (gestion de la fréquence cardiaque implantable, neurotechnologies comme les neuroprothèses et les neurostimulateurs) et en mettant à profit les nanotechnologies.
- des systèmes implantables dégradables libérant en continu les substances actives (radiothérapie, etc.), ce qui permettrait de limiter les effets secondaires et d'améliorer l'efficacité du traitement.

Assistance à la personne

- Les dispositifs d'assistance aux personnes malades, âgées ou handicapées sont aujourd'hui peu développés et dans certains cas très onéreux. La recherche académique est globalement peu développée et/ou dispersée dans ce domaine. Le développement de ces technologies suppose d'importantes avancées en matière de standardisation et d'interopérabilité, mais également en matière de réglementation, une meilleure prise en compte par la société du coût du handicap et du vieillissement, une prise en compte du caractère transdisciplinaire des recherches du domaine et un effort accru en terme de programmation des financements de la recherche.

6. Propositions opérationnelles

- Consolider l'état des lieux de la recherche chirurgicale et proposer des moyens permettant de mieux la structurer au sein du tissu hospitalier et universitaire pour améliorer sa visibilité vis-à-vis des industriels, des grandes écoles d'ingénieurs, des collectivités locales et des organismes de recherche. Cela doit permettre l'émergence de différents centres experts dans la recherche chirurgicale de niveau international.
- Définir de nouveaux programmes de formations multidisciplinaires et interuniversitaires (ingénieur, médecin, biologiste) sur le long terme avec des bourses d'études spécialement dédiées.
- Favoriser la diffusion des techniques actuelles par le biais de formations continues.

VII. E-SANTE

1. Définition du domaine

L'E-Santé peut être considérée comme l'application à la santé des technologies de l'information et de la communication. Comme rappelé par l'OMS dans le cadre de la famille des classifications en santé, la santé ne se limite pas ici à la seule dimension des maladies mais englobe également les questions de limitation d'activités et de restriction de participation à la vie en société. Cette définition couvre donc deux volets :

- l'ensemble des systèmes d'information dans le domaine de la Santé (incluant tout le champ de l'exploitation des données collectées à partir de ces systèmes selon diverses finalités),
- la télésanté qui permet, à distance, d'une part d'établir des diagnostics et/ou de mettre en œuvre et de suivre des traitements (télémédecine), d'autre part de mettre en œuvre des solutions de vigilance vis-à-vis des personnes fragiles et de compensation de la perte d'autonomie (télé-services).

L'E-Santé se positionne donc de façon transversale par rapport aux domaines du médical, du médico-social et de la prévention. Elle trouve son application au niveau individuel (p-santé), au niveau de groupes homogènes (élaboration de solutions par type de pathologie et par bassin de population), comme au niveau collectif le plus global (par exemple surveillance et analyse de l'évolution de l'état de santé à l'échelle populationnelle grâce à l'existence de grandes bases de données nationales centralisées et gérées par des organismes publics). Elle permet de nouvelles approches diagnostiques, thérapeutiques et de compensation. Elle ouvre la voie à des démarches innovantes en matière de prévention. Les retombées qu'elle engendre bénéficient en premier lieu au patient et à la personne accompagnée, mais également aux professionnels de santé (médecins, personnels prodiguant des soins, ...), aux professionnels du domaine médico-social et de la compensation, ainsi qu'à l'entourage. Ces domaines de recherche sont donc reliés à deux champs complémentaires, l'un technologique, l'autre de santé publique. Dans tous les cas, les méthodes, approches et systèmes doivent être évalués au regard du gain

- diagnostique ou d'évaluation de besoins,
- thérapeutique ou de compensation,
- d'usage ou de temps pour les professionnels comme pour les personnes et leur entourage,
- de confort et de qualité de vie.

En complément à cette définition du domaine de l'E-Santé, on pourra se reporter aux définitions et catégorisations en quatre segments de marché proposées par la Commission Européenne⁶, ou encore à l'approche par segments de fonctionnalités présentée dans le rapport Lasbordes⁷.

⁶ Accelerating the Development of the e-Health Market in Europe.

⁷ La télésanté : un nouvel atout au service de notre bien-être. Rapport Pierre Lasbordes, 15 octobre 2009

2. Principaux défis scientifiques et technologiques

2.1 Les enjeux de l'E-Santé

Les enjeux Scientifiques et technologiques de l'E-Santé s'inscrivent dans le cadre des politiques publiques d'adaptation de l'offre de soins et de compensation à l'évolution démographique (notamment l'allongement de la durée de vie), à la transition épidémiologique et à la spécialisation toujours plus grande de la médecine. Avec le développement, depuis 20 ans, des infrastructures et des technologies de l'information et de la communication – en particulier d'Internet – les conditions d'un développement de l'E-Santé sont réunies avec des répercussions potentielles majeures tant sur le statut de la personne soignée ou accompagnée que sur les pratiques des professionnels:

- **Aider à la décision médicale et à l'augmentation de la qualité des soins.** Disposer de l'information adéquate concernant le patient, au bon moment, au bon endroit, sans limite de temps ou de lieu est un enjeu majeur de l'E-Santé, adapter au mieux le traitement au patient (santé personnalisée ou p-santé), et limiter les effets indésirables liés aux thérapies.
- **Exploiter au mieux les systèmes d'information** notamment pour le développement de la recherche en santé en utilisant conjointement les informations issues des diverses bases de données et des cohortes de populations concernées. Les enjeux en termes de développement de la recherche clinique, épidémiologique, en économie de la santé, en santé publique et en compensation de perte d'autonomie sont évidents dès lors que les verrous liés au langage professionnel spécifique, aux terminologies, aux ontologies et aux modes d'indexation des données auront été levés.
- **Favoriser le partage de l'information** et le transfert de savoir-faire entre professionnels, dans une approche pluridisciplinaire et multidimensionnelle.
- **Faciliter l'accès des patients au diagnostic et aux soins**, y compris dans les zones peu pourvues en services de santé. Pouvoir disposer instantanément d'un avis médical quel que soit le lieu ou le moment représente pour la personne âgée, pour la mère de famille, pour le malade lui-même, un progrès considérable. Le développement de la télémédecine doit permettre d'assurer cette qualité de service et jouer un rôle important dans le maintien ou le rétablissement de l'égalité d'accès aux soins sans induire des dépenses de santé supplémentaires.
- **Offrir des solutions économiquement viables** aux questions liées au vieillissement de la population, à la dépendance et au maintien ou à la restauration de l'autonomie. L'E-Santé vise à mettre en œuvre des dispositifs de prises en charge et d'accompagnement « à distance » qui devraient mobiliser des ressources humaines et financières nettement moindres que celles qui seraient nécessaires à la mise en place de structures de soins classiques supplémentaires.
- **Rééquilibrer la relation professionnel/personne suivie.** L'information disponible sur Internet, les dispositifs d'aide à l'autonomie ou à la surveillance des personnes à domicile sont autant d'éléments pouvant rendre les individus plus autonomes et plus responsables de la prise en charge de leur santé et modifier ainsi progressivement leur dialogue avec les professionnels.

2.2 Systèmes d'information de santé

En référence à la segmentation proposée par la Commission Européenne, ce domaine correspond à l'union des thèmes « Systèmes d'information cliniques » et « Réseaux intégrés d'information de santé et bases de données de santé distribuées et partagées ».

De gros efforts ont déjà été réalisés depuis 20 ans pour la mise en place des systèmes d'information médicaux que ce soit au sein de structures hospitalières, chez le médecin de ville, voire pour le patient lui-même (expérience des dossiers médicaux personnels). Bien que plus tardifs et moins systématisés, des systèmes d'information concernent également le

domaine de la compensation de la perte d'autonomie, pour l'évaluation des besoins et l'élaboration et le suivi des plans personnalisés de compensation. Des plateformes d'intermédiation ou des messageries sécurisées permettent déjà la communication des dossiers médicaux entre partenaires de santé. Des silos d'images permettent également le partage des images médicales.

Pour ce sous-domaine, les disciplines scientifiques concernées sont donc principalement l'informatique, l'informatique médicale, les Technologies de l'Information et de la Communication, les (bio-)statistiques. Les défis scientifiques peuvent être découpés en quatre sous-domaines.

2.2.1 Organisation et structuration des dossiers médicaux et partage de l'information entre professionnels

Le Dossier Patient Informatisé (DPI) est une obligation réglementaire mais peu d'hôpitaux disposent actuellement d'un système d'information réellement opérationnel. Les solutions proposées doivent tenir compte de l'hétérogénéité des cultures et pratiques médicales des différents professionnels en fonction de leur spécialité et de leur mode d'exercice. Le DPI est alors constitué d'une multitude de modules insérés dans un système d'information hospitalier (SIH) et qui doivent communiquer entre eux. De nombreuses recherches sont encore nécessaires pour construire ces modules et assurer leur interopérabilité, en particulier la prise en compte de données structurées ou de documents textuels au sein du DPI, la normalisation des échanges à travers les questions d'*interopérabilité syntaxique* et d'*interopérabilité sémantique*.

Ces questions d'interopérabilité se posent aussi et appellent des réponses différentes dans les réseaux de soin et d'accompagnement de l'autonomie, où les codages sont difficiles à mettre en œuvre et où des solutions fondées sur le travail coopératif (CSCW ou *Computer Supported Cooperative Work*) sont expérimentées.

Les liens entre modèles de dossier patient et recherche clinique sont un autre enjeu, en particulier pour faciliter l'accès des patients aux options thérapeutiques des essais cliniques. Ce point est au cœur de la recherche translationnelle qui cherche à accélérer la prise en compte des derniers résultats de la recherche dans les protocoles de soin des patients même si beaucoup d'autres facteurs interviennent dans ce processus.

L'agrégation au dossier médical, des signaux (physiologiques) provenant des dispositifs médicaux ou des capteurs externes est un autre versant de la structuration des dossiers. A cette fin, une vraie réflexion doit être menée pour lier les informations provenant des dispositifs médicaux, les résultats de biologie envoyés par les systèmes de gestion de laboratoire, les systèmes d'aide à la prescription utilisés par les médecins ou les pharmaciens, éventuellement les systèmes d'observance mis à disposition du patient.

2.2.2 Modélisation et Ingénierie des connaissances

La médecine a une active tradition de représentation des informations modélisées dans des terminologies. Ces terminologies sont utilisées pour indexer les documents médicaux (MeSH) ou coder les dossiers médicaux pour connaître l'activité des hôpitaux (CIM-10, CCAM) dans le cadre de la « tarification à l'activité » (T2A). Pour que le système soit complet, il faut que cette T2A soit enrichie par un dispositif d'indexation des contenus à des visées médicales spécifiques ou plus largement épidémiologiques. Les terminologies doivent alors être complétées par des ontologies qui sont des structures de modélisation des connaissances qui vont reprendre les thésaurus et leur faire respecter des contraintes formelles qui permettront qu'elles représentent correctement les concepts d'un domaine médical dans un système informatique. Ce domaine – l'Ingénierie des connaissances en santé (ICS) – nécessite encore de nombreuses recherches sur la construction des ontologies et sur leur alignement aux autres terminologies (ou pour les terminologies entre elles). En corollaire et puisqu'on s'occupe de sémantique, les recherches en traitement automatique de la langue médicale (TALM) sont le complément indispensable des

recherches ICS, que ce soit pour la construction d'ontologies ou pour les outils de codage. Ces pistes de recherche sont également applicables au domaine du handicap et de la compensation pour lequel les terminologies et classifications sont plus récentes et sans doute plus complexes, les modèles descriptifs étant hautement multidimensionnels..

L'aide à la décision est une thématique historique de l'Informatique médicale. Elle se renouvelle depuis quelques années avec la nécessité de colliger les données médicales (point précédent) en vue d'élaborer des guides de bonnes pratiques (GBP) fondés sur les meilleures pratiques médicales (*Evidence-Based Medicine* ou *médecine fondée sur les preuves - EBM*).

Dans cette perspective, les problématiques de la recherche que l'on peut citer autour de l'aide à la décision s'articulent autour de deux thèmes :

- L'impact des systèmes d'aide à la décision intégrés à la prescription informatisée et/ou au dossier informatisé du patient. La mise en place de ces systèmes doit faire l'objet d'évaluation d'impact.
- L'évaluation des outils et des processus visant à former les professionnels en ligne pour qu'ils mettent en œuvre les recommandations de bonnes pratiques issues des conférences de consensus. De plus en plus en effet ces recommandations sont diffusées sous la forme de guides informatisés de bonnes pratiques qui participent au développement de systèmes d'aide à la décision.

2.2.3 Entrepôts et fouille de données

La fouille de données médicales est une méthodologie qui associe sciences de l'information et statistiques multifactorielles. En médecine et 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 : ce ne sont pas les mêmes schémas de modélisation qui sont nécessaires au dossier médical en routine – orienté vers la saisie et les interfaces – et aux entrepôts qui vont permettre l'analyse de ces données ; ces derniers doivent être multidimensionnels ou sémantiques et des procédures d'alimentation spécifiques doivent être mises en place. La collaboration étroite entre statisticiens, biostatisticiens, et spécialistes de l'E-Santé (modélisation et représentation des connaissances) doit être encouragée pour maintenir le niveau d'équipes performantes.

2.2.4 Potentialités ouvertes par la connexion des bases de données nationales d'origine médico-administrative avec les bases de données issues de la recherche

Par rapport à d'autres pays développés, la France dispose de plusieurs atouts qui peuvent être décisifs pour la construction d'un système d'information performant en faveur du développement de la recherche en santé publique :

- L'existence de grandes bases de données nationales centralisées et gérées par des organismes publics telles le SNIIRAM (Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie) et sipaPH (Système d'Information Partagée pour l'Autonomie des Personnes Handicapées) en construction sous la responsabilité de la CNSA. Ces bases ont beaucoup gagné en qualité ces dix dernières années et elles ont vocation à couvrir la totalité de la population dans des champs d'information stratégiques : recours aux soins, hospitalisation, handicaps, prestations et positions sociales
- L'existence d'un identifiant individuel unique (le NIR) qui est utilisé (directement ou sous forme anonymisée et irréversible) par toutes les grands bases de données nationales
- Le développement en parallèle, depuis une vingtaine d'années, d'études de population générale et de cohortes de grande envergure et multithématiques dans le

champ de la santé (enquêtes handicap-santé et santé-recours aux soins, cohortes Gazel, E3N, Suvimax, Paquid...) à l'initiative des chercheurs.

La possibilité de procéder, grâce à l'utilisation du NIR, à des appariements individuels de données soit entre différentes bases nationales soit entre ces bases et les données collectées par les chercheurs dans le cadre de grandes études de cohorte (ou d'enquêtes transversales répétées) permettrait à la recherche en santé publique de réaliser un saut qualitatif majeur.

Au-delà des problèmes juridiques et éthiques qui sont significatifs, les problèmes méthodologiques et techniques liés à la complexité des données et à leurs limites de validité (variables d'une base à l'autre) ne sont pas à sous-estimer. Il y a là un enjeu majeur qui entre manifestement dans le champ de l'E-Santé. Il s'agit d'être en position de mieux décrire et analyser l'évolution des états de santé et d'autonomie et de l'ensemble des facteurs associés à ces états à l'échelle populationnelle.

2.3 Télésanté

Prenant de nouveau comme référence la segmentation proposée par la Commission Européenne, ce domaine correspond essentiellement au thème « Télémedecine et Homecare » ainsi qu'à la majeure partie du thème « Dispositifs non-cliniques ». Il concerne la mise au point d'instruments ou de dispositifs qui améliorent à distance la gestion et l'enregistrement des signaux physiologiques, l'acquisition, le traitement et l'interprétation des images médicales, le suivi de dispositifs médicaux implantables ou non (défibrillateurs, pacemakers, prothèses...) incluant l'acquisition et le stockage à distance des données qu'ils produisent. Il concerne également la mise en place de dispositifs de vigilance et de compensation « à distance » conçus pour préserver ou restaurer l'autonomie des personnes sur leurs lieux de vie. Ce thème inclut naturellement tous les aspects liés à la sécurité et à la confidentialité des données à toutes les étapes de leur acquisition et de leur exploitation.

Il s'adosse aux champs des biocapteurs, de l'analyse de signaux, de l'imagerie médicale et de la robotique. Les défis scientifiques peuvent être déclinés selon quatre volets :

- **Le développement de capteurs et de dispositifs spécifiques** est un domaine de recherche en lui-même afin de permettre ou de faciliter le diagnostic ou la surveillance des patients ou de leurs paramètres physiopathologiques. Les enjeux technologiques concernent la conception de nouveaux types de capteurs fantômes ou embarqués (niveau élevé d'intégration), la transmission sans fil sécurisée des données issues de ces capteurs pour en faciliter l'acquisition, la diffusion, l'interprétation à distance, ainsi que la reconception d'un certain nombre de dispositifs ou de systèmes afin de les adapter aux contraintes d'acquisition à distance (manipulation par un non professionnel, auto-évaluation de la qualité du signal ou de l'image, interaction distante avec le professionnel, ...). L'approche « capteurs intégrés » se conçoit d'ailleurs aussi bien dans un contexte domotique « design for all » que dans le cadre plus spécifique de l'habitat intelligent pour la santé (HIS). La recherche devra également s'intéresser à de nouvelles approches méthodologiques pour la capture des signaux physiologiques et biophysiques, mieux adaptées aux conditions d'acquisition imposées par le contexte de l'E-Santé. La robotique d'assistance, qui intégrera des capacités de télécommunication, devra s'adapter à un environnement non professionnel et à l'évolution de l'état de santé ou d'autonomie du patient. Enfin les systèmes interactifs de stimulation physique ou cognitive sont appelés à se développer de façon significative. Il en est de même pour les dispositifs assurant la sécurité des personnes et des aidants.
- o Quel que soit le dispositif, sa conception doit prendre en compte simultanément les dimensions technologiques, ergonomiques, sociales et éthiques. De plus, il s'agit de sortir les dispositifs de la sphère d'usage par les professionnels pour les confier à la personne elle-même ou à son entourage. Ces contraintes requièrent impérativement la

coopération des sciences de l'ingénieur et des sciences humaines et sociales. Enfin, les aspects d'interopérabilité et de standardisation deviennent majeurs, d'autant que l'ouverture au marché impose de plus en plus de prendre en considération les concepts de « Design for All » et « Design for More ».

- Enfin, le concept « Internet des objets » donne une nouvelle perspective aux capteurs intelligents en réseau. On est là dans le domaine des « systèmes de systèmes » dont les approches méthodologiques sont encore peu développées mais mobilisent de plus en plus le monde de la recherche dans le cadre d'applications en sécurité. L'E-Santé a, à l'évidence, des atouts à valoriser dans ce domaine.

- .

- Le deuxième volet concerne **le traitement réparti et l'interprétation distante** des données fournies par les 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 les plus pertinents pour une prise de décision. Cela suppose d'abord la présence d'un ou plusieurs professionnels de santé disposant du temps et des compétences nécessaires pour interpréter ces données dans le cadre d'une réorganisation importante des conditions d'exercice du travail médical. Ensuite, au plan technique, cela implique le développement de méthodes de fusion de données hétérogènes multi-sources évolutives (suivi sur le long terme). Des algorithmes sont disponibles pour analyser en continu l'activité d'un individu (d'un patient). Les liens entre une pathologie donnée et l'analyse de l'activité sont des perspectives de travail fondamentales et innovantes nécessitant là encore des compétences pluridisciplinaires : technologies de l'information, analyse des signaux, sciences cognitives, sociologie des professions médicales, anthropologie.

- **Le stockage des signaux** issus de ces capteurs correspond lui aussi à un domaine de recherche actif avec le développement de bases de données multimédia, associant les données médicales classiques (démographie, diagnostics, résultats biologiques) et les signaux (au sens large) issus des capteurs. Leur analyse pose de difficiles problèmes de mise en relation et de synchronisation entre les différents événements enregistrés.

- Enfin l'ensemble des volets précédents permet d'alimenter le cycle de la prise en compte d'une **santé personnalisée** par le recueil de volumes de données pertinents pour l'élaboration de modèles physiologiques et biologiques intégrés multi-échelles (voir par exemple l'initiative européenne VPH : Virtual Physiological Human), confrontés ensuite aux données individuelles et menant entre autres à une prise en charge personnalisée de la santé (p-santé). Cette approche est soutenue au niveau européen⁸. Elle implique la mise en œuvre de moyens de calcul puissants (grilles de calcul). Cette modélisation ne doit cependant pas être limitée à « l'homme biologique », mais concerner tout autant « l'homme outillé/ augmenté », c'est-à-dire équipé de dispositifs de suppléance et de palliation.

Outre l'interopérabilité des dispositifs (déjà cité), les défis de la recherche autour des biocapteurs adressent également quelques grandes questions comme l'intelligence distribuée, le coût, la fiabilité et la sécurité des dispositifs eux-mêmes, la qualité et la sécurité de transfert des données, la garantie d'accès aux données et la disponibilité des canaux de communication en conditions de mobilité, les méthodologies de prise de décision (distribuée), ainsi que la prise en compte de contraintes organisationnelles et réglementaires spécifiques.

⁸ ICT for Health & "Virtual Physiological Human" - Joël Bacquet - ICT for Health - DG Information Society & Media - European Commission

2.4 Enjeux de l'E-Santé pour les sciences humaines et sociales et dans le domaine de l'éthique

Ces enjeux sont ceux d'une compréhension approfondie des logiques d'actions de la personne malade, fragile, en situation de handicap, de la personne aidée et de ses aidants, mais aussi de la personne valide et bien portante qui se préoccupe de sa santé, voire même désireuse de gérer son « capital santé » ou son « capital autonomie ». Ces défis concernent également les logiques de travail et d'actions des différents professionnels de santé et de l'action sociale impliqués dans les dispositifs de l'E-Santé. Plus largement, en modifiant sensiblement les modes de travail et le partage des tâches entre les soignants, les aidants, les personnes et leur entourage, on peut penser que le développement de l'E-Santé va avoir un impact significatif sur la transformation des systèmes de référence et des identités professionnelles (ou profanes) de ces différents acteurs.

Logique des services à distance des personnes. A ce niveau, les questions d'appropriation par les professionnels et d'acceptation par les personnes et leur entourage des technologies et services sont centrales. Elles conduisent à une redéfinition des responsabilités, y compris celle de la personne-même. La valeur des solutions, les modèles économiques permettant leur diffusion sont aussi des questions qui restent aujourd'hui sans réponse satisfaisante. Des dispositifs de simulation et d'observation des personnes en interaction avec les dispositifs expérimentaux restent à concevoir. Ces dispositifs d'observation devront tenir compte des conditions de vie et de travail des destinataires des dispositifs d'assistance et plus largement, de celles des différents acteurs de l'E-Santé.

Logique de la personne et enjeux collectifs. Concernant les logiques personnelles, les questions de comportement, d'auto-prescription, les modalités et les motifs selon lesquels chacun de nos concitoyens s'informe et se prend en charge en matière de santé et d'autonomie sont encore largement méconnues. Dans ce cadre, il est important de saisir comment ces comportements individuels s'articulent avec des enjeux plus collectifs. De façon globale, l'impact économique de ces attitudes sur l'économie du système de santé et d'aide à l'autonomie, les questions juridiques associées à l'encadrement éventuel de ces comportements constituent des sujets de recherche prioritaires, conditionnant la valorisation des recherches technologiques au travers de nouveaux marchés potentiels.

Questions éthiques. L'encadrement des nouvelles pratiques dérivées de l'E-Santé et son intégration dans les systèmes de soins et d'accompagnement nécessitent un modèle de régulation qui intègre entre autres des enjeux éthico-légaux mal pris en compte par les systèmes de régulation actuels. Ils concernent en particulier la responsabilité (de la personne concernée et du professionnel qui l'accompagne), le consentement informé, le dossier individuel électronique, la protection de données personnelles et les interrelations entre les acteurs.

A propos de la responsabilité : qui sera tenu responsable lors d'une défaillance occasionnée lors d'une session de monitoring? Quant au consentement éclairé et informé, on doit s'interroger sur : quelles informations doivent être fournies à la personne pour avoir son consentement éclairé? Quel partage des données doit être envisagé? Quel est l'objectif du traitement médical ou des procédures? Comment seront utilisées les données recueillies (utilisation en épidémiologie par la Santé publique, par exemple)? Ainsi, le consentement, libre et en absence de toute contrainte, doit être écrit, oral et surtout associé à une formation ad hoc. En effet, la formation représente un enjeu majeur pour le développement de ces nouvelles pratiques en santé et en aide à l'autonomie. Elle concerne aussi bien la personne, son entourage ainsi que les professionnels. L'acceptation de ces pratiques dépendra grandement de l'information fournie et de la formation offerte.

Le dossier individuel électronique est au cœur de la protection des données. Cela concerne la sécurité et la confidentialité des données, le droit d'accès et le traitement automatisé des renseignements personnels (consentement spécifique ?).

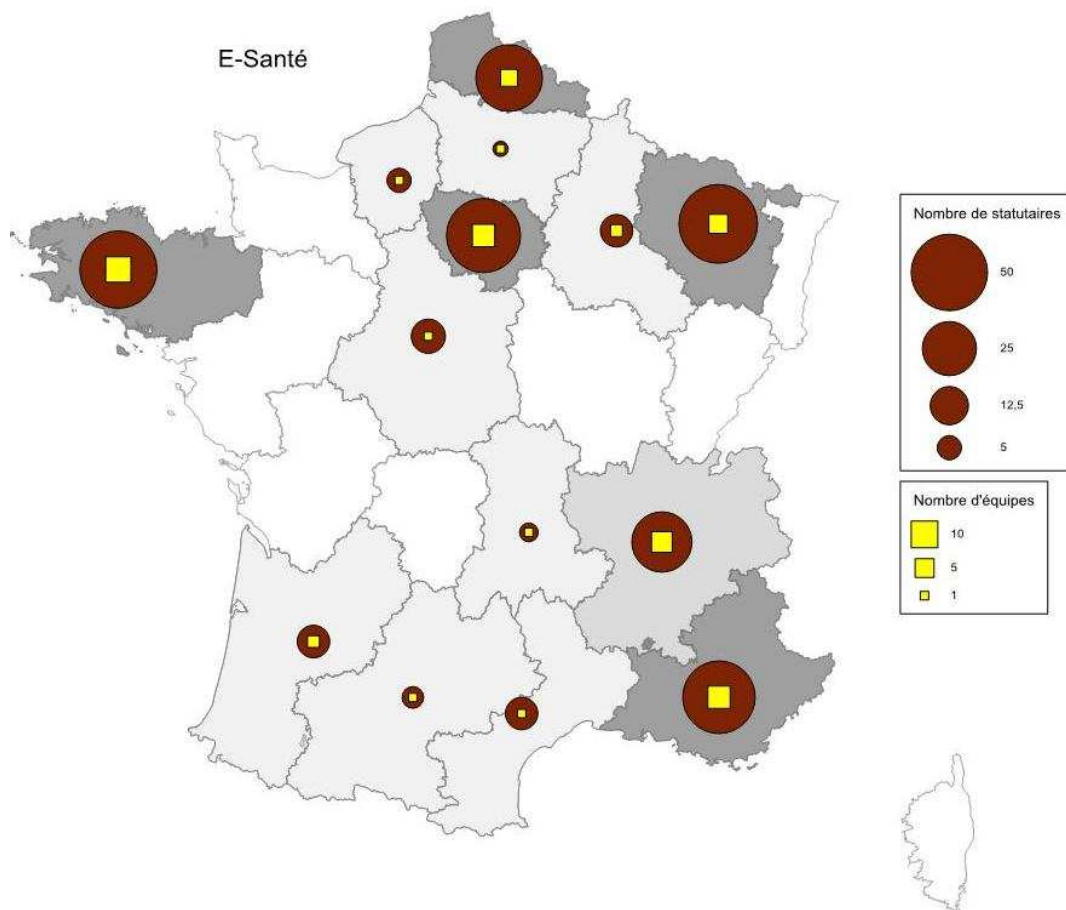
Doit-on envisager la révision de la Directive sur la protection de données ? Comment résoudre le problème de la prise de décision médicale ou médico-sociale exclusivement à partir de données automatisées ? Une disposition permettant le transfert des applications par le système automatisé vers un traitement manuel de révision serait souhaitable.

Un autre défi majeur est la modification radicale de la relation entre la personne et les professionnels : la consultation médicale « online » est un concept révolutionnaire de la relation patient/ médecin. La relation privilégiée de confidentialité entre patient et médecin, et plus globalement entre la personne et l'équipe médico-sociale qui l'accompagne, garant du concept selon lequel la pratique de la médecine et de l'accompagnement à l'autonomie établit un lien humain est ici mis en question.

Par ailleurs, un nouveau défi pour le législateur est celui de garantir un accès équitable pour tous les secteurs de la société, par exemple à l'enregistrement électronique de données de santé, afin d'éviter un risque de discrimination.

Enfin, le développement d'une pensée éthique doit pouvoir se renouveler au sein de la société dans son ensemble. C'est pourquoi un débat démocratique sur les problématiques éthiques soulevées sur ces nouvelles pratiques doit s'établir entre tous les acteurs.

3. Etat des lieux



4. Analyse stratégique (SWOT)

Les points forts.

- Les équipes françaises, même si elles sont peu nombreuses, sont bien placées internationalement pour la plupart, et très actives au niveau européen.

- Le tissu industriel français du domaine, essentiellement formé de petites, voire très petites entreprises, est capable de valoriser sur le territoire national les résultats de recherche.
- La capacité de développer des dispositifs en micro- nanotechnologies est également un point fort, en particulier pour l'intégration de capteurs et la réalisation de réseaux de capteurs (Wireless Body Area Networks).
- Il faut également souligner l'existence en France, ce qui est quasiment unique au monde, de très vastes bases de données de santé d'origine médico-administrative couvrant de façon exhaustive toute la population (point fort modulé cependant par la difficulté actuelle d'accès à ces bases).

Les points faibles.

- Le point faible majeur correspond au fait que les chercheurs ne sont pas assez nombreux dans ce domaine et qu'ils développent souvent leurs recherches du domaine de E-Santé dans le cadre d'équipes dont la visibilité n'est pas d'abord dans ce champ.
- Par ailleurs il n'existe pas aujourd'hui de véritables référentiels pour l'évaluation des solutions. La procédure actuelle d'évaluation des dispositifs médicaux est peu adaptée à ces nouvelles approches de la santé et de l'autonomie sur le lieu de vie.
- Enfin il y a un déficit sensible en matière de formation, que ce soit pour les professions de santé ou de l'aide à l'autonomie vis-à-vis des technologies, ou vers les professionnels de l'ingénierie et des STIC pour ce qui concerne les sciences de santé.

Les opportunités.

- Compte tenu des nouvelles organisations de soins et d'aide (dont certaines sont encore à inventer), incluant les lieux de vie et en particulier le domicile, compte-tenu également de l'évolution démographique donnant tout son sens à l'autonomie sur les lieux de vie, le domaine de l'E-Santé se développe actuellement de façon significative.
- Un des points d'évolution remarquables est un accès généralisé et organisé aux données issues des différents organismes en charge des données de santé (ASIP Santé, HAS, AFSSAPS, ...)
- Au plan européen, le thème "e-health" est présent depuis de nombreuses années dans plusieurs appels à projets (Advanced Informatics in Medicine, Health Telematics, Information Society Technologies, Information and Communication Technologies). Il est central dans ICT, mais également transverse (voir par exemple les appels à pilotes CIP). Il est aussi présent dans toutes ses dimensions dans le cadre du programme européen AAL (Ambient Assisted Living).
- Dans une publication récente⁹, l'Union Européenne estime que l'industrie de l'E-Santé occupera, avec une croissance à deux chiffres, le troisième rang des industries de santé à la fin de la décennie. Ce marché constitue d'ailleurs la première des six « Lead Market Initiative (LMI) » mises en place par la Commission Européenne pour maximiser le potentiel de ces marchés et réduire le coût d'arrivée au marché de nouveaux produits et services.
- En France, la première recommandation du rapport de l'Académie des technologies sur la médecine ambulatoire¹⁰ est de développer un effort important de recherche scientifique et technologique.
- Enfin le domaine se structure en aval de façon significative, à la fois par la création du Centre National de Référence Santé à Domicile et Autonomie et par le fait que les industriels s'organisent (création d'un nouvel axe au SNITEM, création du LESISS (Les Entreprises des Systèmes d'Information Sanitaires et Sociaux), participation

⁹

Accelerating the Development of the e-Health Market in Europe, eHealth Taskforce report 2007

¹⁰

Le patient, les technologies et la médecine ambulatoire – Rapport de l'Académie des Technologies – Avril 2008

active aux groupes de normalisation comme IHE (Integrating the Healthcare Enterprise) et Continua Health Alliance, etc.).

Les risques.

- Le déploiement de solutions d'E-Santé dépend essentiellement de la capacité de notre système de santé et de notre organisation médico-sociale actuelle à se réformer et à évoluer vers une prise en charge des questions de santé de façon décentralisée.
- Par ailleurs ces mêmes solutions ne pourront être déployées que si la réglementation évolue dans le sens d'une prise en charge de ce type de dépense.
- Du point de vue de l'informatique médicale, les solutions développées ont toujours rencontré des difficultés au moment du passage au déploiement. Il y a donc un risque que les innovations informatiques pour l'E-Santé se heurtent au même écueil.
- L'E-Santé reste un domaine et non une discipline scientifique. Il y a un risque que les chercheurs ne s'y investissent pas de façon significative de peur de ne pas y trouver la valorisation attendue en matière d'évolution de carrière.

5. Recommandations

Mettre ce domaine en visibilité dans la stratégie nationale de recherche et prendre en compte ses spécificités

- La recherche en E-Santé devrait avoir une meilleure reconnaissance institutionnelle et une meilleure visibilité
- Son interdisciplinarité et donc sa complexité devraient être reconnues et prises en compte, en particulier dans le cadre de l'évaluation des activités de recherche
- Elle devrait figurer explicitement comme un des axes de la stratégie nationale de recherche et d'innovation.

Aider à la structuration du domaine

- Soutenir et encourager la constitution de structures de recherche (équipes, laboratoires, fédérations) multidisciplinaires spécifiquement dédiées à ces thématiques.
- Proposer la mise en place, au niveau national et européen, de réseaux de coopération experte réunissant les laboratoires de recherche STIC en santé et en autonomie, mais aussi plus généralement travaillant sur l'intégration des personnes dans la conception des produits et services au travers de plateformes d'usage
- Favoriser les approches de type « Living Labs » en encourageant l'adhésion au réseau européen constitué pour partager les expériences dans ce domaine.

Encourager une approche projet rigoureuse inscrite sur le long terme prenant en compte la spécificité du domaine et le contexte international

- Envisager des projets E-Santé sur le long terme. La recherche en E-Santé s'inscrit nécessairement dans la durée, car elle nécessite la conjonction d'au moins trois facteurs : la gestion de la pluridisciplinarité, la dimension intégrative et une évaluation multiforme
- Promouvoir le « Design for all/ for more », consistant à viser d'emblée le marché le plus large pour les nouveaux produits ou services de santé et d'aide à l'autonomie
- Imposer aux projets de prendre en considération les aspects de standardisation et de norme.

Mobiliser des moyens

- Mettre en place des financements simples d'accès et rapidement mobilisables permettant l'émergence et la validation de nouveaux concepts

- Favoriser le fléchage d'allocations doctorales et de post-doctorat sur ce domaine

Accompagner la recherche par la formation

- Développer la formation de l'ensemble des professionnels concernés en formation initiale et en formation continue
- Favoriser la mise en place de Diplômes Inter-Universitaires (DIU) associant des étudiants de disciplines médicales et médico-sociales et des sciences et technologies de l'information (STIC)
- Promouvoir l'inclusion dans les cursus de médecine et autres professions médico-sociales et de STIC respectivement d'enseignements STIC et de sciences humaines et de la santé.

6. Propositions opérationnelles

- Promouvoir la création d'un programme spécifique E-Santé à l'ANR pour lequel la composition du comité d'évaluation inclue les compétences pluridisciplinaires nécessaires.
- Se doter de plates-formes permettant d'évaluer la pertinence des dispositifs techniques pour les utilisateurs dans leur milieu de vie (e.g. personnes âgées en site isolé), et d'identifier l'impact clinique et sociétal de ces dispositifs. Les laboratoires ou entreprises prenant en charge le développement des dispositifs ne sont pas en mesure de faire ce type d'évaluation transverse. Nous proposons la création d'un CIC-IT E-Santé en réseau pour répondre à ce besoin d'évaluation.
- Structurer et animer la réflexion scientifique entre chercheurs, en prenant en compte la dimension SHS du sujet, et en associant les industriels du domaine. La structure des GDR est très adaptée à cet objectif. Un tel lieu d'échange pourrait soit se faire dans le cadre du GDR STIC santé, soit faire l'objet de la création d'un GDR dédié.

ANNEXE 1 : COMPOSITION DU GROUPE D'EXPERTS

Ce travail a été réalisé grâce à la contribution du groupe d'experts qui s'est réuni bimensuellement depuis le mois de septembre 2008. Il est composé de:

- Patrick Cozzone (CNRS/ST2I), Luc Darrasse (CNRS/ST2I), Daniel Fagret (Inserm), Franck Lethimonier (CEA), Nicholas Ayache (Inria), Rachid Deriche (Inria), Isabelle Bloch (Institut Telecom), Gérard Montarou (CNRS/IN2P3) et Alex Mueller (CNRS/IN2P3) pour le domaine « Imagerie » ;
- Jean-Pierre Benoît (Université d'Angers, Inserm), Patrick Couvreur (CNRS, Université Paris Sud) et Jean-Michel Scherrmann (Inserm, Université Paris Descartes) pour les « Technologies pour l'aide au développement du médicament » ;
- François Berger (Université de Grenoble, Inserm), Florence Noble (CNRS/InSB), Philippe Bompard (CNRS/ST2I), Pascal Sommer (CNRS/ST2I) et Alain Pluquet (CEA) pour les « Biotechnologies et bio-ingénierie »
- Michel de Mathelin (CNRS/ST2I), David Guiraud (Inria) et Stéphane Palfi (CEA/APHP/Université Paris12) pour « La chirurgie, les techniques interventionnelles et l'assistance au patient ». Jacques Duchêne (UTT) , Régis Beuscar (Univ Lille 2) et Jean Charlet (AP-HP) pour la partie e-Santé
- Direction et coordination : Jacques Grassi (CEA), Philippe Bompard (CNRS/ST2I), Pierre Noël Lirsac (CEA), Nathalie Manaud (CEA) et Marie-Thérèse Ménager (CEA), ainsi que Marie-Josèphe Leroy-Zamia (Inserm) et Claude-Marie Bachelet (Membre du conseil scientifique de l'Inserm).

Compte tenu de l'extrême diversité des thématiques scientifiques et techniques impliquées dans les Technologies pour la Santé, nous avons eu aussi recours à des expertises plus ponctuelles auprès des personnes suivantes :

Joëlle Amédée, Christian Auclair, Philippe Beaune, Jean Claude Beloeil, Alain Berdeaux, Alain Bernheim, Régis Beuscart, Jean Marc Bordy, Bruno Chauvenet, Jacques Duchêne, Charles Duyckaerts, Laurent Heliot, Didier Letourneur, Annie Marc, Georges Massiot, Philippe Moullier, Fabienne Rolling, Bertrand Tavitian, Yves Usson, Pierre Weiss.

ANNEXE 2 : METHODOLOGIE SUIVIE POUR L'ETABLISSEMENT DE L'ETAT DES LIEUX

L'analyse stratégique réalisée par l'ITMO "Technologies pour la Santé" s'est d'abord appuyée sur l'établissement d'un état des lieux visant à recenser les équipes et unités travaillant dans les domaines thématiques couverts par l'institut et à évaluer la production scientifique de la recherche publique française dans ces mêmes domaines à l'aide d'une analyse bibliographique.

1. Méthodologie suivie pour le recensement des équipes et unités

- Les unités et équipes ayant une activité dans le domaine des technologies pour la santé ont été répertoriées par les conseillers scientifiques de l'institut, chaque conseiller faisant remonter les informations sur les équipes et unités de son organisme de rattachement. Etant donnée l'absence d'experts de la CPU, les données relatives aux universités ont été extraites de la base de donnée du Ministère en charge de la recherche.
- Chacune des équipes et unités ainsi répertoriée a été analysée quant au périmètre de leur activité dans le domaine des technologies pour la santé. Cette analyse s'est faite (i) sur la base de la connaissance fine des équipes, (ii) à partir d'une analyse des sites Internet des unités ou (iii) sur la base des rapports Aeres des unités quand ils existent.
- Cette délimitation du périmètre a permis d'évaluer le nombre de chercheurs, d'enseignants-chercheurs, de PU-PH, de doctorants et post-doctorants impliqués dans un des domaines thématiques couverts par l'ITMO ITS.
- En raison du caractère très multidisciplinaire des Technologies pour la Santé, ceci nous a amené à prendre en compte un grand nombre d'équipes et unités provenant de disciplines très diverses : biologie, chimie, physique, sciences de l'ingénieur.

Bien entendu, le recensement que nous avons réalisé ne peut pas prétendre à l'exhaustivité et est obligatoirement associé à une imprécision que nous ne sommes pas capables d'estimer. Les données quantitatives fournies ne doivent donc pas être interprétées à la lettre.

2. Méthodologie suivie pour l'évaluation de l'activité bibliographique dans les domaines couverts par l'ITMO ITS

- **Elaboration d'une série de requête**
 - o Des mots clés représentatifs de chacun des quatre domaines couverts par l'ITMO TS (imagerie, biotechnologies et bio-ingénierie, développement du médicament, chirurgie et techniques interventionnelles) ont été identifiés par le groupe des conseillers scientifiques. Ces mots clés ont été combinés de façon à extraire les données les plus pertinentes de la base Isi (Isi Web of Knowledge) au moyen d'une série de requêtes portant sur la période 2006-2007.
 - o Une première série d'analyses des données recueillies a permis d'enrichir les mots clés et requêtes au travers d'un processus itératif incluant aussi certaines exclusions.
 - o Une fois la série de requêtes stabilisée, la sensibilité et la spécificité des données ainsi recueillies pour chaque domaine, ont été évaluées.
- **La sensibilité** a été évaluée, pour une dizaine d'auteurs choisis parmi ceux comptant le plus grand nombre de publications dans la base extraite, comme le nombre de publications contenues dans l'extraction faite à partir de l'interrogation de la base Isi par rapport au nombre de publications pertinentes pour le domaine considéré et qui auraient du être recueillies (estimées par une interrogation de la même base ISI faite avec le nom de l'auteur en question).
 - o La bibliographie d'une dizaine d'auteurs a ainsi été analysée pour chaque domaine et la sensibilité individuelle (pour chaque auteur étudié) ainsi que la moyenne pour chaque domaine ont ainsi été déterminées.

- Le choix des auteurs s'est fait (i) pour environ 2/3 parmi les auteurs dont le nombre de publications était parmi les plus important du sous domaine considéré et pour environ 1/3 (ii) parmi les auteurs dont la production scientifique était bien connue du groupe d'experts (des fois celle des experts eux-mêmes).
- **La spécificité** se définit ici comme le pourcentage de publications en adéquation avec le domaine considéré par rapport aux publications extraites par interrogation de la base Isi. L'analyse a porté sur un échantillon de 150 à 200 publications choisies au hasard parmi les publications extraites de la base Isi pour chaque sous domaine.

Estimation de la sensibilité et de la spécificité du recensement bibliographique en fonction des domaines thématiques de l'ITMO ITS.

Estimation faite sur 10 à 12 auteurs

| Domaine thématique | Estimation de la sensibilité moyenne (%) | Estimation de la sensibilité (valeurs extrêmes, %) | Estimation de la spécificité (%) |
|--------------------|--|--|----------------------------------|
| Imagerie | 85 | 65-94 | 83 |
| Biotechnologies | 80 | 67-100 | 80 |
| Médicament | 80 | 63-96 | 71 |
| Chirurgie | 88 | 57-100 | 88 |

- **Limitations de l'étude.**

- Les technologies pour la santé sont par essence un domaine transversal et multidisciplinaire tantôt très lié à une pathologie donnée, tantôt très proche de recherches à caractère plus technologiques. Ainsi, il n'est pas simple de distinguer par interrogation globale des bases de données les publications qui utilisent ou évaluent une technologie en routine de celles qui contribuent à la développer. Il est donc évident que certaines des publications recensées relèvent aussi des thématiques d'autres instituts, en fonction de la pathologie ou du domaine considéré.
- Les auteurs du domaine des technologies pour la santé lorsqu'ils réalisent des développements à caractère plus technologique publient dans des revues qui n'ont pas les mêmes facteurs d'impacts que les revues d'autres domaines du secteur biologie santé.
- Notons aussi que les domaines qui constituent les technologies pour la santé se recouvrent largement. Ainsi, par exemple, certaines molécules développées permettent tout à la fois d'effectuer l'imagerie d'une pathologie et son traitement *in situ*, de même certaines prothèses peuvent délivrer des médicaments. De ce fait, la somme des publications de chaque domaine est supérieure au nombre de publications total dans le domaine des technologies pour la santé.
- Enfin, notre objectif a été d'évaluer la production scientifique de la France dans les domaines thématiques que nous avons définis, pas dévaluer la production scientifique des équipes recensée dans notre état des lieux. Ainsi, par exemple, nous n'avons pas pris en compte de nombreuses publications parce qu'elles correspondaient à des "applications en routine" d'une technologie déjà établie et ne correspondaient pas à une véritable recherche technologique ou méthodologique. L'analyse par auteur que nous avons réalisée sur une quarantaine de personnes a clairement montré que nous ne prenions en compte qu'une partie (parfois minoritaire) de leurs publication. En conséquence, il ne saurait être question de rapprocher les données bibliographiques que nous avons établies au nombre d'équipes que nous avons recensées par domaine. A l'évidence, la production scientifique des équipes que nous avons identifiées est supérieure à celle identifiée dans notre analyse bibliographique.