

DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE



#67
DÉCEMBRE 2018

clefs

LES VOIX
DE LA RECHERCHE

LA MÉDECINE

DU FUTUR

CONTEXTE – TECHNOLOGIES – DOMAINES D'APPLICATION – PERSPECTIVES

L'innovation au service de notre système de santé

Par Mme Agnès Buzyn,
Ministre des Solidarités et de la Santé



© Ministères sociaux / Dicom / Jacky d. Freney

« En mettant l'innovation au service des patients, la médecine du futur porte en elle une ambition de progrès : celle de créer un système de santé plus juste et plus efficace. »

Les technologies numériques, qui ont déjà profondément transformé notre vie quotidienne, ouvrent aujourd'hui la voie à une nouvelle médecine. Demain, la médecine ne ressemblera plus à celle que nous avons connue : elle sera plus préventive, plus personnalisée, portée par des innovations dans des domaines aussi divers que le traitement, l'analyse et le stockage des données de santé, l'intelligence artificielle et le machine learning, les objets connectés, la robotique, la réalité virtuelle...

Cette transformation représente une formidable opportunité pour notre système de santé. En favorisant l'émergence d'une médecine de précision, elle permettra d'améliorer le service rendu aux patients. L'usage de ces outils exceptionnels, potentialisés par les avancées en matière de médecine génomique, constitue autant d'espoirs de guérison, de préservation et d'amélioration de notre santé et de notre qualité de vie. Ainsi, à terme, notre système de santé sera davantage tourné vers la prévention, le parcours de santé - du médical au médico-social - ainsi que la qualité des soins en optant pour une approche globale de la santé. L'hôpital sera recentré sur des activités à forte valeur ajoutée, avec des plateaux techniques performants et les soins de ville mieux coordonnés pour tenir compte de la spécificité de chaque individu.

Pour que cette transformation profite à toutes et tous sur l'ensemble du territoire, il faut rendre ces outils accessibles et définir un cadre éthique adapté pour leurs applications. C'est également un véritable défi économique, compte

tenu du coût élevé de l'individualisation des diagnostics et des soins, dans un contexte marqué par l'augmentation de la prévalence des maladies chroniques et le vieillissement de la population et où est questionnée de manière régulière la soutenabilité de notre modèle français de prise en charge solidaire.

C'est enfin un défi organisationnel : l'évolution des pratiques (accélération de l'ambulatoire, exercice coordonné des soins de premiers recours, partage des informations entre l'ensemble des acteurs de la santé et du médico-social...) nécessitera de repenser en profondeur tant l'organisation de notre système de soins, son financement que la formation des professionnels de santé.

Pour relever ces défis, et face à des acteurs américains et chinois déjà très actifs en matière de numérique et d'intelligence artificielle, la France dispose d'atouts solides, non seulement grâce à sa tradition d'excellence en matière de recherche - fondamentale comme appliquée - et de médecine mais également grâce à des industriels de premier rang dans le domaine de la santé et, au-delà, dans celui des matériaux, de l'informatique ou encore du traitement des données. Le rayonnement des start-up numériques françaises dans ce domaine constitue un avantage compétitif pour notre pays.

En mettant l'innovation au service des patients, la médecine du futur porte en elle une ambition de progrès : celle de créer un système de santé plus juste et plus efficace. ■

DANS CE NUMÉRO

LA MÉDECINE DU FUTUR

AVANT-PROPOS	2
SOMMAIRE	3
LE POINT DE VUE DU PR. JEAN-FRANÇOIS DELFRAISSY	4
CONTEXTE	7

11

LES ENJEUX DE SANTÉ

L'IMAGERIE BIOMÉDICALE	12
LES NEUROSCIENCES	15
LA GÉNÉTIQUE MÉDICALE	16
L'INFECTIOLOGIE	19
LA THÉRAPIE GÉNIQUE	22
LA CANCÉROLOGIE	23
LES MALADIES DE LA VISION	25
LES MALADIES MÉTABOLIQUES	27

LES TECHNOLOGIES POUR LA MÉDECINE

INTRODUCTION	29
La médecine numérique comme intégrateur	29
LES COMPAGNONS BIOLOGIQUES	32
Un enjeu pour la médecine du futur	32
LES OUTILS TECHNOLOGIQUES MULTIDISCIPLINAIRES	35
L'interface vivant / électronique	35
Les outils connectés au service du patient	37
LA PROTECTION DES DONNÉES DE SANTÉ	41

28



44

PERSPECTIVES & POSTFACE

Les avancées biotechnologiques conduisent-elles toujours à un progrès pour les patients ?

Un regard éthique



© GARD / PHANIE / AFP

PAR LE PR. JEAN-FRANÇOIS DELFRAISSY,
président du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE).

La question peut légitimement surprendre quand on voit les immenses progrès de la médecine au cours des 20 dernières années et ce que nous promet également la médecine du futur avec en particulier la place du numérique & santé. Néanmoins, c'est une des questions qui est sortie des États généraux de la bioéthique menés par le Comité consultatif national d'éthique.

Les États généraux de la bioéthique

Ces États généraux ont eu lieu au premier semestre 2018 et l'ensemble des travaux, arguments, opinions ont été restitués dans un rapport de synthèse [1] publié en juin 2018.

Puis, le CCNE s'est proposé de construire un avis sur tous les thèmes qui ont été débattus.

L'avis 129 [2] et la réflexion qu'il contient est, avant tout, une table d'orientation sur le contexte, les repères, les principaux sujets, les perspectives d'avenir. Il est conçu à la fois pour la société civile qui s'est fortement mobilisée dans le débat public mais aussi pour les acteurs publics qui s'apprentent à construire, à proposer puis voter la nouvelle loi de bioéthique 2018-2019.

De tout ce qui a été entendu lors de ces États généraux, il ressort une question essentielle : celle de la place du citoyen dans le système de soin et de l'accompagnement médical dont il bénéficiera. Comment gérer l'incertitude et le risque en médecine ?

Quelles conséquences de la défiance grandissante des patients vis-à-vis des soignants ? Quelles formations et informations en bioéthique délivrer aux citoyens, aux personnels de santé et de quelle manière les délivrer ? Comment penser et permettre l'accès aux soins pour tous dans un contexte d'augmentation du coût du système de santé ?

Si les États généraux ont mis en évidence un socle commun de grandes valeurs partagées par les participants, des principes parfois antinomiques se sont également fait jour, confrontant deux ordres distincts : l'individuel et le collectif. Cette dualité entre ce qui relève du personnel / de l'intime et ce qui relève du public / du politique constitue un des axes majeurs de la réflexion bioéthique. Le CCNE a conscience que l'incontestable réalité de cette tension implique de poursuivre le débat public et de mettre en place une politique d'information et d'éducation à tous les enjeux soulevés par les évolutions de la science, de la technique et de la façon dont l'humain perçoit l'identité singulière de son espèce.

Les changements depuis la loi de 2011

Les innovations scientifiques et technologiques dans le domaine du vivant

Sans être exhaustif, on peut citer quelques domaines et orientations dans lesquels des faits scientifiques majeurs sont intervenus :

- l'innovation a franchi des seuils importants ces dernières années, s'agissant par exemple des techniques d'analyse et de modification ciblée du génome mais aussi de l'épigénome, de l'imagerie médicale, du développement du numérique dont la diffusion s'accélère dans tous les secteurs de la santé ;
- notre compréhension de la complexité du vivant ne cesse de s'approfondir grâce à l'accroissement considérable des capacités d'analyse et au changement de la démarche expérimentale (interdisciplinarité, biologie des systèmes) ;
- il existe de nouvelles possibilités thérapeutiques pour certaines maladies (comme en oncologie, avec des thérapeutiques personnalisées, médecine réparatrice, dispositifs artificiels) tandis que d'autres restent toujours sans solution (maladies neurodégénératives et chroniques) ;
- ces avancées surviennent dans un contexte mondialisé et bouleversé par les enjeux environnementaux (concept de la « santé globale ») ;
- on note un défaut d'information et une méfiance de la société envers la science et la médecine.

Les évolutions du système de santé

Si les mutations du système de santé représentent un progrès, elles créent parallèlement de nouvelles fragilités : une mutation plus accentuée vers une démarche de prévention ; l'égal accès pour tous aux outils de diagnostic ainsi qu'aux molécules et traitements innovants qui représente un enjeu éthique majeur.

Les maladies chroniques sont fréquentes (20 % de la population française) et constituent un nouveau paradigme pour notre système de santé. L'avènement, aux côtés de la médecine « curative » d'une médecine de prévention dont on ne connaît pas encore le réel impact, fait évoluer la médecine vers une démarche d'anticipation. Par ailleurs, le domaine médical (organisation des soins, médicaments, dispositifs médicaux...) devient de plus en plus un enjeu majeur au plan économique. Ces évolutions déstabilisent le système de soins et aggravent les inégalités.

L'émergence de nouvelles vulnérabilités soulève des questionnements éthiques

Si, collectivement, les avancées des connaissances et leur application dans le soin représentent un progrès vers une santé meilleure, elles engendrent aussi de nouveaux risques et des situations individuelles de grande vulnérabilité. Une de leurs caractéristiques est la situation de tension qu'elles engendrent entre l'intérêt collectif (santé publique, économie) et celui de l'individu (autonomie et bien-être individuel).

Compte tenu de toutes ces transformations, il n'est pas étonnant qu'une des nouveautés apparues depuis 2011 soit l'intensification du débat sociétal, précisément autour des enjeux de bioéthique. Il s'agit, en effet, de changement dans les représentations de l'humain, qui donnent aussitôt lieu à un vif débat, de sorte que l'organisation d'États généraux pour en débattre, et l'évolution maîtrisée de la loi pour y répondre, sur la base de principes bioéthiques clairs et réaffirmés, semblent utiles, voire nécessaires.

La réflexion éthique : repères, équilibres, applications

Les avancées scientifiques sont sources de progrès majeurs dans le domaine de la santé mais, en même temps, il existe un écart entre ce qui est techniquement possible et ce qui est éthiquement souhaitable - écart qui légitime la réflexion éthique, en prenant notamment en compte ce qu'on peut anticiper de l'impact des applications scientifiques et technologiques d'aujourd'hui sur le futur de l'humanité. Toute avancée technique ne peut pas être considérée comme un progrès : certaines avancées techniques peuvent, en effet, contribuer à dégrader la qualité de la vie et de la santé d'une partie de l'humanité, parfois avec des conséquences dramatiques. Le possible n'est, ainsi, pas toujours souhaitable.

Pour éclairer le sens des questions de recherche et des innovations biomédicales, nous disposons de repères qui doivent nous servir de principes invariants. Ils peuvent être en tension entre eux et exigent que soient trouvés des équilibres : alors pourront-ils nous aider pour les différents sujets où il convient de les appliquer. Par exemple, le principe du respect de la dignité de la personne humaine, qui peut donner lieu à des définitions générales différenciées, n'en constitue pas moins une exigence éthique et juridique se mesurant à la manière concrète dont la vie matérielle de chacun est conforme à sa qualité d'être humain. Il impose que la personne ne soit jamais considérée

« L'avènement, aux côtés de la médecine "curative" d'une médecine de prévention dont on ne connaît pas encore le réel impact, fait évoluer la médecine vers une démarche d'anticipation. »

seulement comme un moyen mais toujours comme une fin, qu'elle ne soit pas instrumentalisée.

La démarche éthique ne conduit-elle pas, par ailleurs, à consolider la notion de choix et de consentement libre et éclairé et à faire en sorte que la personne soit en capacité d'élaborer elle-même les décisions qui concernent sa santé, avec l'appui du médecin, renforçant ainsi son autonomie ? Qu'advient-il, en outre, de l'affirmation des droits de la personne et de ses proches, de son autonomie, de sa liberté, du droit de savoir ou de ne pas savoir, de l'acceptation et du respect de la différence ou encore de l'affirmation de son identité quand la notion même de « personne » ne se limite plus à son corps, mais se démultiplie dans les données numériques de santé la concernant, qui sont échangées, stockées, marchandisées et échappent largement à son contrôle ?

Remarquons aussi qu'un des repères éthiques, celui de la liberté individuelle, est souvent positionné dans une tension permanente exercée par le prisme collectif. La tension entre l'intime et le collectif, entre le plus subjectif et le plus général, est centrale et rend complexe le fait de passer à l'échelle des principes.

Ainsi, l'enjeu de l'autonomie de la personne ne constitue-t-il pas une fin en soi. Il nécessite d'être complété par les principes de solidarité et de responsabilité, au risque de faire émerger des besoins d'autonomie contradictoires voire une conception dévoyée de l'autonomie, en conflit avec le respect de l'intérêt général.

Les avancées scientifiques et techniques conduisent, enfin, à réinterroger la définition et la finalité de la médecine, introduisant notamment les notions de médecine prédictive et de médecine personnalisée. Dans le même temps, la médecine française et le système de santé sont confrontés à des défis qu'il s'agit de relever : améliorer la prévention, préserver le financement de la santé par la sécurité sociale, réduire les inégalités territoriales. Par ailleurs, le risque d'une perte d'expertise du médecin, l'évolution d'une médecine centrée sur la technique et occultant parfois l'aspect relationnel, la définition même du soin bousculent les pratiques et les

missions traditionnelles de la médecine, également sollicitée pour répondre à toute forme de souffrance.

De nombreuses questions restent, ainsi, en suspens : peut-on affirmer que les découvertes scientifiques et techniques se traduisent toujours par un progrès médical ? Comment définir aujourd'hui la notion même de progrès, de bénéfice pour le patient ? Comment le patient lui-même peut-il participer et être réellement acteur de cette réflexion au regard des enjeux majeurs de la démocratie en santé ? Jusqu'où la médecine doit-elle aller pour un individu particulier et pour la collectivité ? Le bénéfice individuel pour le patient est-il toujours compatible avec l'intérêt collectif, c'est-à-dire du plus grand nombre ? Comment penser l'accès à des soins et techniques coûteux dans un contexte de contrainte économique croissante ? Quels critères pour guider l'allocation de ressources rares ?

Toutes ces questions interrogent au-delà de la notion même de finalité médicale, celle de la définition du « bien ». Or, définir ce que pourrait être le « bien » du patient peut s'avérer particulièrement complexe dans la mesure où il faut prendre en compte différents points de vue : celui du patient lui-même sur ce qu'il considère comme son « bien-être » mais aussi celui de la conception médicale de la bienfaisance ou encore d'une idée plus collective de ce que pourrait être le bénéfice d'un acte médical et qui peut être très variable (guérison de la maladie, soulagement d'un symptôme, efficacité de la technique médicale par exemple).

Les États généraux de la bioéthique ont été un moment extrêmement privilégié d'une délibération collective, c'est-à-dire le temps d'un questionnement large et ouvert, d'une réflexion et d'échanges apaisés sur les finalités de la recherche et les conséquences humaines des pratiques biomédicales. N'est-ce pas cette délibération collective la plus ouverte possible qui témoignera de notre responsabilité et de notre capacité à faire vivre la démocratie ?

La loi de bioéthique 2018-2019 doit prendre en compte ces réflexions pour être une loi d'ouverture et de confiance. ■



« La tension entre l'intime et le collectif, entre le plus subjectif et le plus général, est centrale et rend complexe le fait de passer à l'échelle des principes. »



[1] <https://etatsgenerauxdelabioethique.fr/blog/le-rapport-des-etats-generaux-de-la-bioethique-2018-est-en-ligne>

[2] L'avis 129 est disponible sur le site internet du CCNE : www.ccne-ethique.fr



Et demain, la médecine...

La médecine du futur c'est apporter des technologies de rupture pour une pratique de précision, préventive, prédictive, participative et réactive, garante du respect de la personne et source de développement économique.

La médecine occidentale, basée sur l'évidence, est un art rationnel découlant de la connaissance des causes et des mécanismes des maladies. La France se distingue par son système de santé de haut niveau technologique et son accessibilité à tous dans un principe de solidarité et d'équité. Elle se heurte toutefois à un modèle économique contraint et à des difficultés dues au cloisonnement des spécialités médicales et aux liens insuffisants entre l'hôpital, la médecine de ville et les acteurs sociaux. Ce n'est en outre que récemment que la prise en charge des patients tente de sortir de référentiels établis sur des données moyennes, gommant les spécificités de chacun, pour aller vers la médecine de précision qui constitue le nouveau paradigme des soins. Notre médecine actuelle fait probablement aussi une place insuffisante à la prévention, non par volonté politique, mais par difficulté à convaincre les citoyens. On peut espérer que la médecine du futur, en France et ailleurs, puisse devenir plus prédictive, préventive, participative et de précision. La refonte de l'organisation du système de soins aidera à le décloisonner et à mieux préciser la place des acteurs réels et virtuels autour du patient dans une vision de démocratie sanitaire et de questionnement éthique (voir p. 4).

Explorer le génome, les métagénomes et l'exposome pour une médecine de précision, prédictive et préventive

Génome, **métagénomes** et **exposome** façonnent ce que nous sommes et conditionnent largement la prévalence et les particularités des maladies de chacun.

La place cruciale du génome et de ses **épigénomes** dans le développement de l'individu et la définition du soi est validée expérimentalement depuis longtemps. Toutefois, ce n'est que depuis quelques décades que ces données ont envahi la recherche sur la santé et la pratique de la médecine. Des domaines clés que constituent la transplantation de moelle osseuse et d'organe, les maladies rares à transmission génétique mono-factorielle et les cancers, l'intérêt des chercheurs s'est tourné vers d'autres maladies fréquentes multifactorielles. Le poids des gènes dans la prévalence et les formes cliniques des maladies commence à être établi avec, en toile de fond, la complexité apportée par les variations génétiques des populations entre elles. Ce champ de recherche a été

PAR LE PR. FRANÇOIS SIGAUX

(Université Paris Diderot, AP-HP)



François Sigaux est Directeur scientifique exécutif de la Recherche Fondamentale (DRF) du CEA.

Métagénome

Ensemble des génomes des populations bactériennes d'un milieu donné. La méthode utilisée pour l'analyser - la métagénomique - consiste à étudier collectivement les gènes, sans les détailler individu par individu.

Exposome

Concept correspondant à la totalité des expositions à des facteurs environnementaux (c'est-à-dire non génétiques) que subit un organisme humain de sa conception à sa fin de vie, complétant l'effet du génome.

Épigénome

« Couche » d'informations complémentaires qui définit comment les gènes contenus dans une cellule vont être utilisés ou non par elle, en fonction des informations qu'elle reçoit de son environnement au sens large.

bouleversé par les évolutions technologiques et la diminution du coût du séquençage qui mettent à portée du médecin l'utilisation clinique des approches génomiques et facilite l'interprétation de celles qui en sont proches - transcriptomique, protéomique, métabolomique (voir p. 12). Éviter l'errance diagnostique qui frappe les familles atteintes de maladies génétiques, adapter le traitement des cancers sur la base du génome de l'individu et de la tumeur, mieux comprendre et peut-être prédire et prévenir les maladies courantes multifactorielles, c'est la feuille de route que s'est donnée la France dans le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG) [1].

Transcriptomique

Étude de l'ensemble des ARN messagers produits lors du processus de transcription d'un génome en vue de la production de protéines. Par la quantification systématique de ces ARNm, on obtient une indication relative du taux de transcription de différents gènes dans des conditions données.

Protéomique

Étude de l'ensemble des protéines (protéome) d'une cellule, d'un organe, d'un tissu, d'un organe ou d'un organisme, à un moment et sous des conditions données.

Métabolomique

Étude de l'ensemble des métabolites primaires (sucres, acides aminés, acides gras etc.) présents dans une cellule, un organe ou un organisme. C'est l'équivalent de la génomique pour l'ADN.

Microbiote

Ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, parasites, champignons non pathogènes) qui vivent dans un environnement spécifique (appelé microbiome). Dans l'organisme humain, il existe différents microbiotes, par exemple au niveau de la peau, de la bouche ou encore de l'intestin.

« omiques » pourrait utilement compléter les outils du PFMG dans le futur.

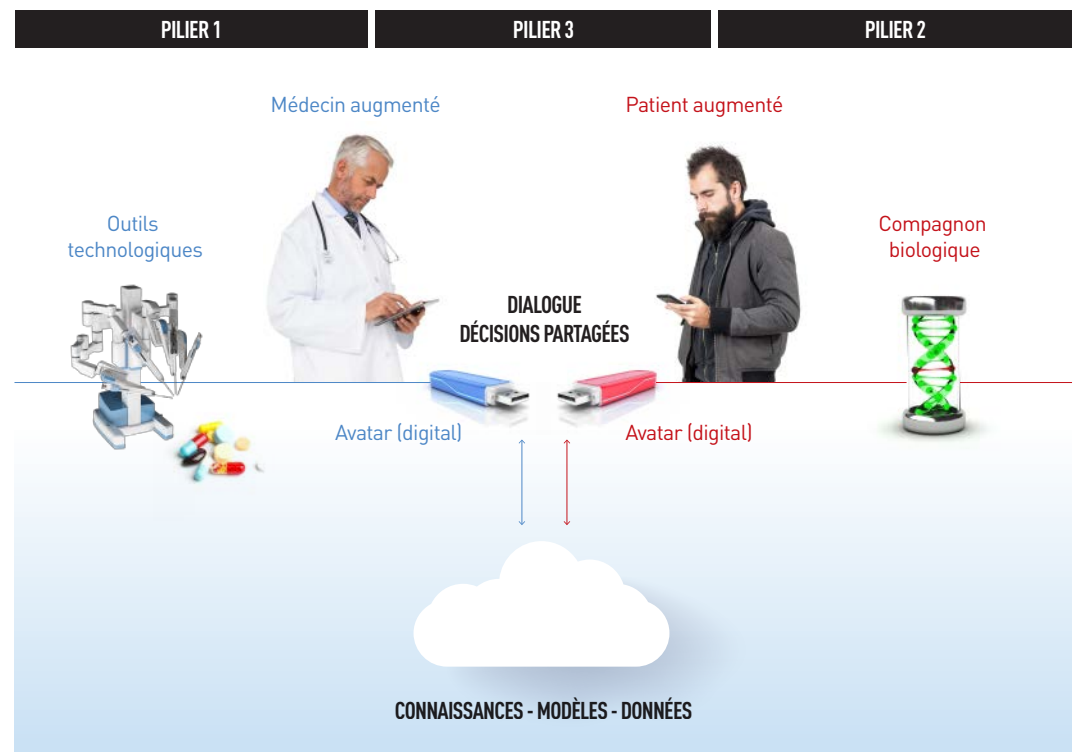
Si la génomique définit le champ des possibles pour chaque individu depuis la conception, ce que nous sommes à tous les âges de la vie est largement déterminé par notre exposition au monde extérieur, par notre mode de vie et ses déterminants sociaux, notre environnement au travail et plus généralement par l'environnement tout court, largement marqué par l'homme depuis la période industrielle. Le corps est façonné par l'alimentation (qu'on peut par extension considérer comme une exposition). Il est altéré par l'exposition à des toxiques ou par la rencontre avec des agents infectieux ou leurs vecteurs. Dans ce contexte, il est clair que la santé humaine ne peut être isolée d'une santé plus globale qui inclut l'ensemble du vivant (« One Health »).

Recueillir et intégrer ces données aux éléments cliniques et aux données quantitatives issues notamment de l'imagerie, est un enjeu majeur de la médecine du futur de précision. Ceci ne peut se faire que par le développement d'une filière industrielle spécialisée de dispositifs médicaux pour interroger le génome, l'épigénome et l'exposome, filière pour laquelle le Centre de référence, d'innovation, d'expertise et de transfert (CREFIX) du PFMG devrait être une première brique et un orchestrateur majeur (voir p. 12).

Récemment encore, chercheurs et médecins se sont réapproprié la notion que l'homme ou les autres éléments du vivant sont des êtres symbiotiques. Il serait artificiel de considérer l'homme indépendamment des micro-organismes qui peuplent l'intestin, la peau et les muqueuses. Ces micro-organismes échangent des signaux avec notre organisme et jouent des rôles déterminants dans nombre de maladies comme l'obésité ou certaines maladies neurologiques ou psychiatriques. Ces germes peuvent être aussi critiques pour l'efficacité des thérapeutiques, telle l'immunothérapie des cancers. Évaluer la diversité de nos microbiotes par les approches

Fig. 1

La médecine du futur





Placer le malade, le médecin et leurs avatars en situation clinique pour une médecine numérique participative respectant les principes de transparence et d'équité

De nombreux schémas organisationnels de médecine individuelle sont possibles, allant jusqu'à la disparition des professionnels de santé remplacés par des algorithmes et des dispositifs de diagnostic et de soins fournis par des sociétés industrielles à partir d'un catalogue mondial. Moins ambitieux mais garant de l'équité, le scénario que je suggère conserve une relation entre malade et médecin, êtres sensibles, tout en incorporant des compagnons technologiques qui optimisent la démarche commune (Fig. 1).

Dans ce modèle, sont associés au malade une représentation digitale ou jumeau numérique et un compagnon biologique qui regroupe l'ensemble des ressources personnalisées extraites ou construites à partir de son corps. Le médecin, pour sa part, est épaulé par la représentation digitale de ses connaissances et de ses règles de décision (médecin digital). Lui sont également associés des capteurs et outils diagnostiques qui construisent le patient digital en convertissant les données biologiques, d'imagerie ou cliniques en fichiers numériques. Pour intervenir sur le patient, le médecin dispose d'approches classiques (médicaments, actes chirurgicaux, agents physiques, rééducation, psychothérapie), enrichis de technologies émergentes, comme celles issues des biotechnologies (thérapies géniques et cellulaires). Médecin digital et patient digital en interaction avec l'espace des connaissances, optimisent l'aide à la décision partagée par le malade et le médecin qui, débarrassés des détails techniques, devraient disposer du temps nécessaire pour trouver un langage

commun dans un principe de médiation, de transparence et d'équité.

Construire, avec le tissu industriel, les trois piliers technologiques de la médecine du futur pour une médecine intégrée et génératrice de développement économique

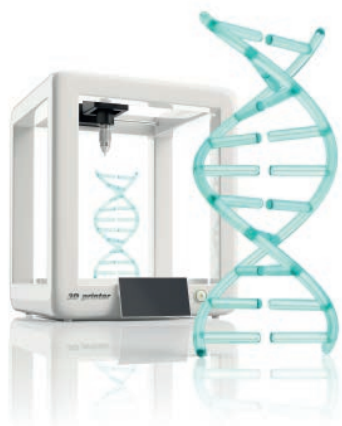
La médecine du futur sera très fortement impactée par trois piliers technologiques, sources majeures de recherches et de développement économique (voir p. 29). Le premier pilier est celui des approches multidisciplinaires de développement des dispositifs médicaux à usage diagnostique, thérapeutique ou mixte. Ils bénéficieront de la chimie, de la biologie de synthèse, de différentes physiques dont l'électronique et la science des matériaux, de la robotique, des nanotechnologies et des sciences de l'information. Le deuxième pilier est celui du compagnon biologique regroupant tous les développements biotechnologiques personnalisés construits à partir d'éléments du corps du malade tels que le développement d'organes sur puces ou encore la modification génétique de cellules à des fins de médecine de précision. Le dernier pilier, enfin, est numérique, intégrateur de la médecine du futur et bâtisseur d'un système de santé doté d'auto-apprentissage.

Nano-objets hybrides, interfaces « vivant-électronique » et robotique

Les nanotechnologies tiennent déjà une place importante en médecine. Dans le domaine du diagnostic, elles sont cruciales pour augmenter la sensibilité de l'imagerie in-vivo dont l'objectif ultime (notamment pour l'imagerie par résonance magnétique) est la visualisation à l'échelle de la cellule.



« Récemment encore, chercheurs et médecins se sont réapproprié la notion que l'homme ou les autres éléments du vivant sont des êtres symbiotiques. »



« Les progrès en biotechnologie et notamment dans la bio-impression 3D ouvrent la voie vers la reconstruction de tissus et d'organes dont les fonctions biologiques sont conservées. »

En thérapeutique, les nano-objets sont utilisés pour la délivrance de principes actifs ou pour augmenter l'efficacité de la radiothérapie dont les modalités évoluent avec les avancées technologiques et celles de la radiobiologie. La possibilité de coupler au sein d'un même objet des dispositifs issus de la biologie synthétique et de l'électronique pourrait ouvrir la voie à des objets communicants multifonctionnels à la fois capteurs de données biologiques et physiques et outils thérapeutiques délivrant de façon raisonnée des principes actifs (voir p. 35). Dans ce contexte, le développement d'une électronique biocompatible et, le cas échéant, biodégradable, sera une étape clé. Le vieillissement de la population augmente le nombre de patients atteints de maladies dégénératives pour lesquelles les thérapeutiques restent peu efficaces. Ces maladies entraînent des handicaps majeurs. Au-delà de fournir des organes de substitution, comme la rétine artificielle (voir p. 25), ou des exosquelettes (voir p. 15), la médecine devra accompagner les personnes handicapées pour améliorer leur bien-être dans leur environnement habituel. La conception de robots les aidant dans leur vie quotidienne sera cruciale dans ce cadre. Outre des développements technologiques, l'élaboration de ces robots demandera d'importants développements d'algorithmes d'intelligence artificielle participant à la création d'un lieu de vie personnalisé, intelligent et connecté. De plus en plus, les robots pilotables à distance accompagneront les chirurgiens dans une pratique de moins en moins invasive, bénéficiant d'une vision augmentée du champ opératoire et d'une simulation préopératoire personnalisée basée sur les données d'imagerie du patient.

Compagnon biologique du patient et reconstruction des tissus et organes

Les avancées considérables de la recherche sur les cellules souches permettent d'obtenir ex ou in vitro pratiquement tous les types de cellules qui constituent l'organisme et de les modifier si besoin en éditant leur génome. Les progrès en biotechnologie et notamment dans la bio-impression 3D ouvrent la voie vers la reconstruction de tissus et d'organes dont les fonctions biologiques sont conservées. Elles permettent également de reconstruire des tumeurs malignes à l'image de celle du patient. À l'échelon individuel ces compagnons biologiques peuvent être utilisés pour l'optimisation des traitements personnalisés en étudiant ex-vivo l'effet des thérapeutiques, les données obtenues enrichissant l'avatar du patient (voir p. 32). Les organes reconstitués pourront également être réimplantés chez le patient donneur sans rejet immunitaire, diminuant le recours aux organes prélevés sur cadavres. La constitution de collections d'un grand nombre de compagnons biologiques annotés par la séquence du génome de l'individu, permettra de simuler des essais thérapeu-

tiques ex-vivo et diminueront les risques de toxicité et d'inefficacité.

Médecine numérique, intégrateur de la médecine du futur

La possibilité de convertir pratiquement toutes les données médicales (clinique, génomique, imagerie, explorations fonctionnelles par exemple) en données digitales compréhensibles par un ordinateur (le patient digital) ouvre la voie à une nouvelle médecine basée sur ces données (voir p. 29). Dans ce contexte, la relation médecin-malade est une confrontation du monde réel et d'un monde virtuel où interagissent trois partenaires : la connaissance scientifique et les données, la représentation numérique du malade (patient digital ou jumeau numérique) et les algorithmes d'intelligence artificielle (ou médecin digital). Ces derniers interprètent le patient digital et fournissent une aide à la décision médicale en proposant des recommandations diagnostiques et thérapeutiques de précision. Le médecin devient un médiateur critique de l'information et reste le garant du caractère humain de cette nouvelle médecine.

L'inclusion des cohortes de patients numériques dans un collecteur et analyseur de données (comme le CAD du PFMG) permettra d'appliquer des algorithmes basés sur l'intelligence artificielle, la science des données et la simulation des processus biologiques qui guideront le médecin et le patient dans la définition d'une prise en charge optimale. Les données de tous seront au service de chacun contribuant, par l'expertise collective, à une médecine personnalisée et moins dépendante de l'expérience d'un seul médecin ou d'une seule équipe médicale. Au-delà de la prise en charge des maladies, cette médecine numérique s'appliquera aussi à la prédiction et à la prévention notamment via les objets connectés réalisant un Internet de santé (voir p. 38). Il est probable que la question du séquençage du génome de tous les individus se posera un jour faisant l'objet de débats éthiques et poussant à l'évolution des lois et règlements (voir p. 4). La variabilité des génomes définit les populations et constitue une ressource patrimoniale. Son analyse peut permettre d'anticiper à l'échelon individuel et collectif la capacité de réagir au milieu ambiant. Il s'agit donc de données qui doivent être conservées dans un lieu hautement sécurisé offrant toutes les garanties contre une utilisation frauduleuse ou malveillante (voir p. 41).

Imaginer les innovations des trois piliers de la médecine du futur et les conduire jusqu'au patient demande une interaction efficace entre professionnels de santé, chercheurs académiques et industriels et entreprises qui puissent les mettre sur le marché. Des innovations organisationnelles sont nécessaires. Des propositions en ce sens ont été faites dans le rapport « Médecine du futur » [2]. ■

[1] www.aviesan.fr/fr/aviesan/accueil/toute-l-actualite/plan-france-medicine-genomique-2025

[2] <https://dg.dk/wp-content/uploads/2017/04/M%C3%A9decine-du-Futur.pdf>

LES ENJEUX DE SANTÉ

Fort de ses compétences en électronique et dans le numérique ainsi que dans le domaine des sciences du vivant, le CEA s'investit fortement pour répondre aux grands enjeux de santé.

L'imagerie biomédicale

12

Les neurosciences

15

La génétique médicale

16

L'infectiologie

19

La thérapie génique

22

La cancérologie

23

Les maladies de la vision

25

Les maladies métaboliques

27

Fig. 1 : installation d'Iseult, aimant de 11,7 Teslas à NeuroSpin à Saclay, pour une imagerie de nouvelle génération



PAR
JEAN-FRANÇOIS MANGIN
(Direction de la recherche fondamentale)



Jean-François Mangin est directeur du Centre d'acquisition et de traitement d'images (CATI) au sein de NeuroSpin (Institut Joliot du CEA).

Redessiner le paysage des pathologies cérébrales à l'aide de l'imagerie ?

Les progrès de l'imagerie cérébrale révèlent de plus en plus d'information sur la physiopathologie. Cette nouvelle imagerie appliquée à de grandes populations pourrait conduire à une classification plus fine des pathologies cérébrales, fondant une médecine personnalisée conçue à l'échelle de groupes de patients homogènes.

« Le champ de recherche le plus disruptif de l'imagerie des populations consiste à tenter de redessiner le paysage des pathologies cérébrales en combinant les signes cliniques, l'imagerie et la génétique, de manière à faire émerger une classification plus fine des maladies. »

On considère qu'un tiers de la population sera concerné un jour ou l'autre par une pathologie associée au cerveau. Seule une infime partie de ces pathologies donne lieu à une prise en charge satisfaisante. Trop souvent, nous ne savons pas les guérir et nous en ignorons l'origine. Pour couronner le tout, deux tableaux cliniques similaires peuvent avoir des causes complètement différentes : une grande partie de ces pathologies sont des syndromes hétérogènes qui agrègent plusieurs maladies, ce qui entraîne une grande confusion dans les essais thérapeutiques. Dans ce contexte, l'imagerie cérébrale est perçue comme un des espoirs majeurs d'améliorer notre compréhension de ces pathologies, d'où les investissements massifs du CEA dans ce domaine. L'imagerie est souvent associée à la génétique, mais elle pourrait s'avérer plus facile à exploiter dans la mesure où elle révèle l'état du cerveau après l'action

des mécanismes complexes régissant l'expression des gènes (Fig. 2).

Les avancées en cours découlent d'une part de l'évolution des technologies d'imagerie, d'autre part de l'étude de très grandes populations. Le CEA est particulièrement présent sur le plan des capteurs innovants puisqu'il a décidé de s'appuyer sur le savoir-faire de ses physiciens pour concevoir une nouvelle génération d'IRM (Fig. 1). Iseult, aimant de 11,7 Teslas en cours d'installation à NeuroSpin à Saclay, devrait, par exemple, permettre d'accéder à de petites structures cérébrales hors d'atteinte des imageurs conventionnels : un gain en résolution peut révéler des lésions des subdivisions de l'hippocampe, spécifiques de la maladie d'Alzheimer ; le riche contenu en fer de petits noyaux de neurones impliqués dans la maladie de Parkinson leur permet d'émerger des images à haut champs magnétique. Cet imageur hors



Pour aller plus loin

La plateforme CATI
<http://cati-neuroimaging.com>

norme servira également à faire « résonner » d'autres espèces chimiques que les protons de l'eau avec suffisamment de signal pour générer des images bien résolues. Un projet en cours vise ainsi à cartographier le lithium, un des plus anciens neuroleptiques, efficace dans le traitement du trouble bipolaire, mais dont on ignore l'action biologique.

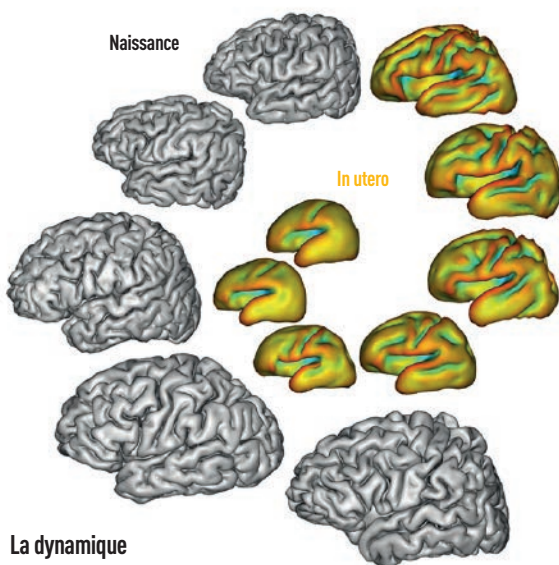
Les technologies d'imagerie propres à la médecine nucléaire sont également un fer de lance de la recherche du CEA (voir p. 15). De nouvelles molécules marquées voient régulièrement le jour et permettent d'accéder in vivo à des processus biologiques essentiels comme le dépôt de plaques amyloïdes spécifiques de la maladie d'Alzheimer. Les nouveaux « ligands » TEP visant les différentes configurations de la protéine Tau sont, quant à eux, en passe de révolutionner le diagnostic différentiel de plusieurs formes de démences, qui conduisent à des fixations très distinctes dans le cerveau. Le nouvel imageur TEP-IRM installé au Service hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ) à Orsay, lui aussi plein de promesses, permet de bénéficier de manière simultanée des deux technologies. Une cartographie concomitante des réseaux fonctionnels et d'un type de récepteur synaptique offre, par exemple, un nouveau champ d'investigation pour l'étude des neuroleptiques. Enfin, le dispositif de recherche en imagerie du CEA inclut un fort volet translationnel fondé sur des modèles animaux, avec le Molecular Imaging Research Center (MIRcen) de Fontenay-aux-Roses en figure de proue mais également l'IRM de 17 Teslas de NeuroSpin.

Le CEA est également très impliqué dans « l'imagerie des populations », passage obligé aujourd'hui pour convertir les technologies IA en « biomarqueurs » dédiés, par exemple, au diagnostic mais aussi au pronostic de l'évolution d'une maladie ou du succès

d'une thérapie. Le CEA copilote avec l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière une plateforme nationale, le CATI, qui coordonne un réseau d'une centaine d'imageurs IRM et TEP répartis sur le territoire (Voir ci-contre). Une trentaine d'études cliniques en cours ont permis de collecter des images standardisées sur plus de 10 000 patients. Cette base de données nationale va permettre la découverte de signatures spécifiques à des sous-groupes de patients (Fig. 2). Ces signatures sont souvent hors de portée de l'œil du radiologue car elles correspondent, par exemple, à un motif d'atrophies ténues distribuées à travers tout le cerveau. Il est d'ailleurs probable que de telles signatures soient susceptibles de détecter les signes avant-coureurs de certaines pathologies avant même les premiers symptômes, permettant un dépistage au sein des populations à risque et ouvrant la voie vers des thérapies précoces.

En raison des besoins exceptionnels en ressources de stockage et de calcul, l'imagerie cérébrale est devenue un nouveau cas d'utilisation pour les centres de calcul haute performance (HPC). Il figure sur la feuille de route du Human Brain Project (HBP), un des projets « phares » de la recherche européenne. Le HBP ambitionne ainsi de créer une infrastructure pérenne dédiée incluant le Très Grand Centre de Calcul du CEA (TGCC).

Le champ de recherche le plus disruptif de l'imagerie des populations consiste à tenter de redessiner le paysage des pathologies cérébrales en combinant les signes cliniques, l'imagerie et la génétique, de manière à faire émerger une classification plus fine des maladies. Il s'agit à la fois de subdiviser les syndromes et de reconsidérer les frontières artificielles qui les séparent pour créer une médecine personnalisée non pas au niveau de chaque individu, mais de groupes de patients homogènes. ■



La dynamique du plissement cortical

Anomalie du cortex moteur associée à une épilepsie

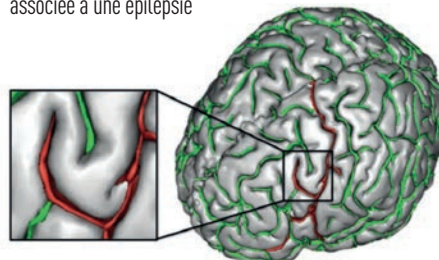
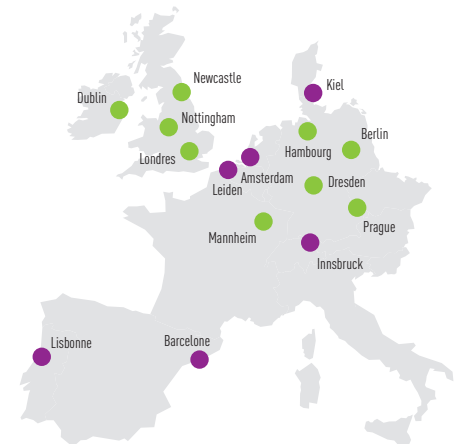
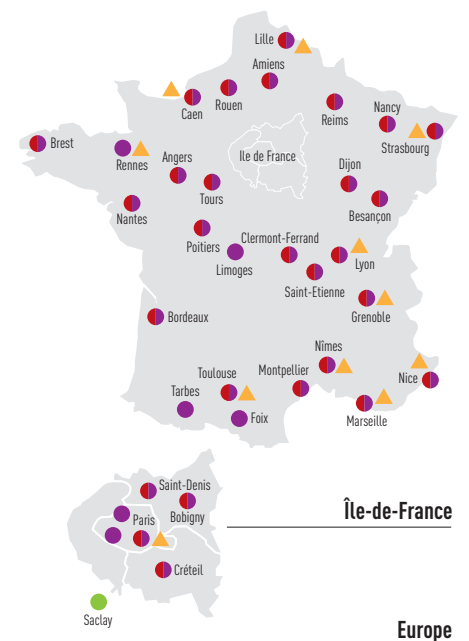


Fig. 2 : les plissements du cortex cérébral, comme les empreintes digitales, sont propres à chaque individu. L'intelligence artificielle est en passe de les décrypter à partir des millions d'images digitales produites par l'IRM. Ce plissement qui survient pendant la deuxième moitié de la grossesse recèle la signature d'événements délétères à l'origine de pathologies développementales.

CATI

RÉSEAU D'ACQUISITION

- IRM harmonisée
- ▲ Labo associé
- TEP harmonisée
- IRM utilisée



•
**PAR LE
 PR. VINCENT LEBON ET
 LE DR FRÉDÉRIC TARAN**

(Direction de la recherche fondamentale)



Vincent Lebon (UFR Médecine Kremlin-Bicêtre - Université Paris Sud) est chef du Service hospitalier Frédéric Joliot (Institut Joliot) du CEA.



Frédéric Taran est chef du Service de Chimie Bioorganique et de Marquage (Institut Joliot / Département médicaments et technologies pour la santé) du CEA.

Radio-pharmaceutique

Molécule contenant un isotope radioactif qui peut être utilisée à visée diagnostique, notamment pour la TEP.

Chimie bioorthogonale

Ensemble des réactions chimiques se déroulant à l'intérieur d'un organisme sans interférer avec l'environnement biochimique de cet organisme.

Immunohistochimie

Méthode de localisation des protéines situées dans les cellules d'un tissu, généralement employée pour détecter et assurer le suivi des cancers grâce à la détection de tumeurs cancéreuses.

L'imagerie radio-isotopique au service de la médecine personnalisée

Les besoins en biomarqueurs sont considérables : l'avenir des innovations thérapeutiques - notamment des thérapies ciblées et de l'immunothérapie - est conditionné par la capacité d'identifier les patients répondeurs, d'évaluer la réponse précoce et de détecter l'apparition des résistances au traitement.

L'imagerie médicale est entrée dans l'ère moléculaire grâce à la tomographie par émission de positons (TEP) au fluorodésoxyglucose (^{18}F -FDG), analogue radioactif du glucose, disponible à l'hôpital depuis une dizaine d'années. Si cette technique joue un rôle majeur dans le diagnostic de nombreuses maladies, elle manque de spécificité car l'hyper-métabolisme du glucose est commun à de multiples processus pathologiques.

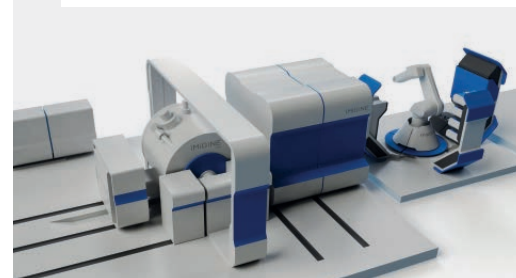
Or la TEP possède un potentiel bien plus large que l'imagerie du ^{18}F -FDG : toute molécule marquée au ^{18}F (ou au ^{11}C) peut être un biomarqueur d'imagerie. Les besoins en biomarqueurs sont considérables : l'avenir des innovations thérapeutiques - notamment des thérapies ciblées et de l'immunothérapie - est conditionné par la capacité d'identifier les patients répondeurs, d'évaluer la réponse précoce et de détecter l'apparition des résistances au traitement. Le développement de radio-pharmaceutiques spécifiques d'une pathologie ou d'une thérapie permettra de relever ces défis.

Ils reposent sur une recherche innovante en chimie orientée vers le transfert clinique. Cette synergie « fondamental/clinique » est incarnée par deux services du CEA. Le Service de chimie bioorganique et de marquage (SCBM) est un acteur reconnu dans le domaine du marquage isotopique appliqué au domaine de la santé et pionnier dans la conception de nouveaux outils de chimie bioorthogonale. Il développe des réactions ultrarapides permettant l'accrochage et la libération (« click and release ») d'entités chimiques de manière spécifique. Le Service hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ) possède l'expertise pour le développement, l'évaluation préclinique et le transfert clinique de radio-pharmaceutiques originaux pour l'imagerie TEP. Les radiochimistes du SHFJ élaborent des radio-traceurs compatibles avec l'approche « click and release » pour une application en chimie moléculaire in vivo.

Dans le domaine de la cancérologie par exemple, la TEP utilisant des anticorps monoclonaux fournira une « immunohistochimie tumorale in vivo », à l'instar de l'immunohistochimie standard sur biopsies. L'avantage de la TEP réside dans la cartographie corps entier des populations tumorales, contrairement aux biopsies qui ne représentent qu'une fraction de la réalité tumorale. L'immunoscore obtenu en TEP sera ainsi représentatif

du volume tumoral global et acquis de manière non invasive grâce à l'imagerie moléculaire. Le SCBM et le SHFJ élaborent ensemble des stratégies de rupture pour développer des radio-pharmaceutiques spécifiques de l'environnement tumoral et de son système immunitaire. Cette association de savoir-faire permettra, en collaboration avec les cliniciens de Gustave Roussy, premier centre de lutte contre le cancer en Europe, de transférer ces nouveaux outils de radiochimie bioorthogonale vers une utilisation clinique. Ainsi la cartographie des récepteurs anti-tumoraux chez le patient par imagerie moléculaire libérera le potentiel clinique de l'immunothérapie anticancéreuse personnalisée.

Système LOTUS de production de radio-pharmaceutique « à la demande » en cours d'installation au SHFJ à Orsay.



© PMB

En neurologie, des approches similaires sont en cours de développement pour le diagnostic précoce et l'évaluation thérapeutique des maladies neurodégénératives. Des radio-pharmaceutiques ciblés permettront de quantifier les agrégats protéiques cérébraux caractéristiques de ces maladies, comme les dégénérescences neurofibrillaires de la maladie d'Alzheimer ou les corps de Lewy de la maladie de Parkinson.

Le CEA travaille également sur une approche technologique disruptive de production automatisée de radio-pharmaceutiques : le projet LOTUS. Ce partenariat industriel avec la société PMB, soutenu par Bpifrance, vise à développer un dispositif intégré et automatisé de radio-synthèse « à la demande » allant de la production du radio-isotope à la mise en seringue pour l'injection au patient. À terme, il permettra d'obtenir un radio-pharmaceutique personnalisé en quelques minutes à l'hôpital. ■



Vue de l'exosquelette en essai clinique à Grenoble

© Pierre Jayet/Clinattec

La technologie au service des handicapés moteurs

L'idée de prendre des informations à la source, au niveau du cortex cérébral, pour activer des effecteurs, en particulier des muscles, n'est pas nouvelle. En 1985, la preuve de la faisabilité, réalisée sur un malade doté d'un «implant» au niveau du cerveau, a fourni un signal permettant de déplacer la souris d'un ordinateur.

La preuve du concept étant faite, restait le problème des développements technologiques qui permettraient de traduire cette réalité en une procédure utilisable sur des malades. Au cours des dix dernières années, les avancées ont été fulgurantes et, très récemment, des publications ont fait état de réalisations pratiques appliquées chez des malades handicapés moteurs.

Ces derniers mois, plusieurs publications, dont deux venant de Lausanne, ont enthousiasmé le monde médical mais surtout les malades, bénéficiaires directs de ces développements. Ces résultats spectaculaires ont montré qu'on pouvait accélérer très significativement la vitesse et l'intensité de la récupération motrice chez des malades paraplégiques ayant des séquelles importantes au niveau des membres inférieurs, secondaires à des lésions de la moelle épinière au niveau dorsal.

La démarche entreprise à Clinattec, par le CEA/Leti et le CHUGA, a été de viser, dès le départ, le problème plus dramatique de la tétraplégie complète (c'est-à-dire l'absence de mouvement au niveau des membres inférieurs et d'une partie des membres supérieurs, ainsi que la perte de la sensibilité dans

ces mêmes territoires). Il n'est plus question, ici, d'accélérer une récupération qui ne peut pas exister, mais d'apporter une part de mobilité retrouvée en prenant l'information directement au niveau du cerveau et, après décodage, de l'utiliser pour piloter les moteurs assurant la mobilisation des quatre membres d'un exosquelette enrobant le malade.

Depuis 17 mois, un malade, tétraplégique à la suite d'un traumatisme, a été équipé de deux enregistreurs implantables, chroniques et sans fil, émettant l'activité électrique du cortex moteur des deux hémisphères. Ces données sont émises et décodées en ligne pour traduire les intentions de mouvement du sujet en ordre moteur exécuté par les membres. Ce malade contrôle actuellement huit degrés de liberté des membres supérieurs, ainsi que l'initiation et l'arrêt de la marche, toujours soutenue.

Les résultats obtenus à ce niveau de l'expérimentation se situent en pole position dans la compétition internationale actuellement en cours. Ce programme fait l'objet d'un projet de recherche clinique dans lequel trois autres malades doivent être inclus dans les prochains mois. ■

•
**PAR LE
PR. ALIM-LOUIS BENABID**



Alim-Louis Benabid est Membre de l'Académie des Sciences, Professeur émérite de Biophysique, Ex-Chef de Service de Neurochirurgie, Ex-Directeur de l'Unité Inserm 318. Il dirige le Centre de Recherche Biomédicale Edmond J. Safra, Clinattec, à Grenoble.



« Les résultats obtenus à ce niveau de l'expérimentation se situent en pole position dans la compétition internationale en cours. »

CHUGA

Centre hospitalier universitaire de Grenoble Alpes

Le CEA, un acteur majeur de la médecine génomique en France

•
PAR
JEAN-FRANÇOIS DELEUZE

(Direction de la recherche fondamentale)



Jean-François Deleuze est directeur du Centre national de recherche en génomique humaine (Institut Jacob du CEA) et directeur scientifique de la Fondation Jean Dausset-CEPH.

Le séquenceur NovaSeq6000, dernière acquisition du CNRGH.



© S. Pavlek

PCR

Réaction en chaîne par polymérase (de l'anglais Polymerase Chain Reaction), méthode de biologie moléculaire d'amplification d'ADN in vitro (concentration et amplification génique par réaction de polymérisation en chaîne).

Phénotype

Ensemble des caractères observables d'un organisme (anatomique, physiologique, moléculaire ou comportemental).

Historique

Au 20^e siècle, pas moins de quatre prix Nobel (James Watson, Francis Crick et Maurice Wilkins en 1962, Frederick Sanger en 1976, Jean Dausset en 1980 et Kary Mullis en 1993) ont salué des découvertes qui font partie des actes de naissance scientifiques et technologiques de la médecine génomique personnalisée. Les années 60 découvrent l'ADN, les années 70 le séquentent, les années 80 révèlent qu'il faut faire correspondre les profils ADN du donneur et du receveur pour éviter le rejet de greffes, enfin les années 90 automatisent et démocratisent la lecture de l'ADN grâce à la PCR. En utilisant massivement ces technologies, les années 2000 voient le décryptage complet du génome humain et la caractérisation de sa variabilité à l'échelle des populations humaines, ce qui déclenche une avalanche de découvertes d'associations entre variations génétiques et caractéristiques phénotypiques neutres ou

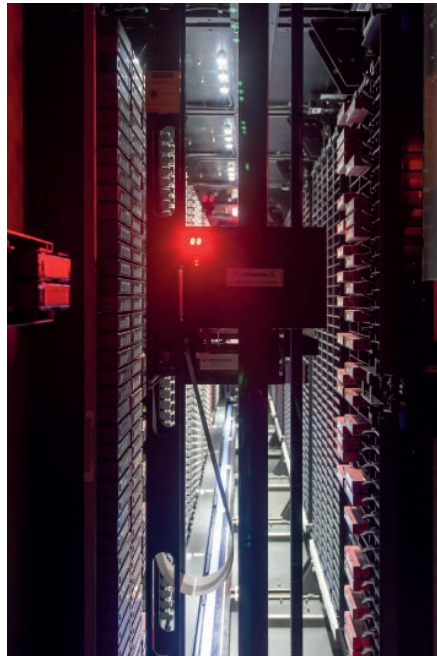
pathologiques. Parmi les innovations les plus emblématiques, la découverte que l'amplification du gène Her2 était un marqueur prédictif de la réponse à l'Herceptin (médicament anti-cancéreux) chez les femmes atteintes de cancer du sein, pose les bases des thérapies ciblées en oncologie : aujourd'hui plus d'une quinzaine de thérapies sont prescrites suite à l'identification d'une variation génomique. Les maladies rares ont aussi bénéficié de ces innovations, grâce auxquelles des centaines de gènes ont été identifiés permettant l'établissement de diagnostics moléculaires, signant pour certains patients la fin d'une « errance » de plusieurs années. Le monde des maladies communes commence également à être impacté, en premier lieu grâce à l'identification de variations génétiques impliquées dans le métabolisme des médicaments. Devant le potentiel économique que représente l'analyse du génome humain, une filière industrielle internationale s'est organisée (dont la France est encore trop absente aujourd'hui...)

© P. Stroppa / CEA



À gauche, Le supercalculateur Cobalt, du CCRT (Centre de calcul recherche et technologie), utilisé par le CNRGH pour réaliser des analyses génomiques.

À droite, vue de l'infrastructure de stockage et de traitement des données du projet France Génomique.



© P. Stroppa / CEA

et quelques acteurs se sont engagés dans une course, ayant bien compris qu'au-delà de sa « simple » analyse, ce sont les données qu'il renferme qui représentent la plus grande valeur ajoutée. D'où le déplacement de la filière de la technologie de séquençage vers l'industrie du numérique et du big data. Autant d'éléments qui ont motivé le CEA à entrer dans le jeu il y a dix ans : il opère aujourd'hui le Centre national de recherche en génomique humaine (CNRGH), un des plus grands centres européens du domaine et un acteur clé de la médecine génomique en France.

Les atouts du CEA en médecine génomique

La mission du CNRGH est de répondre aux questions scientifiques nécessitant des besoins de séquençage et de génotypage à haut débit grâce au développement et à la mise en œuvre de technologies innovantes et intégrées au travers de projets propres et collaboratifs. Le CNRGH possède et contrôle l'ensemble des technologies génomiques de dernière génération lui permettant d'être compétitif et s'appuie sur une équipe de bioinformatique qui utilise les capacités du Très Grand Centre de Calcul du CEA (TGCC) qui héberge, sur le site de la Direction des applications militaires (DAM) du CEA à Bruyères-le-Châtel, des supercalculateurs d'échelle pétaflopique. Cette collaboration avec les experts de la DAM permet au CNRGH de réaliser simultanément des centaines d'analyses génomiques par jour.

Un programme transversal et multidisciplinaire

regroupant des équipes de la Direction de la recherche fondamentale (DRF) et de la Direction de la recherche technologique (DRT) du CEA est actuellement mené pour évaluer le développement de nouveaux processeurs embarquant rapidité d'analyse et intégration de données. Cette combinaison d'expertises, unique en France, place le CNRGH dans le top 3 européen et lui a déjà permis d'être le partenaire d'importantes découvertes scientifiques parmi lesquelles la caractérisation de nouveaux gènes de maladies rares [1] et l'identification d'un biomarqueur qui explique la survenue d'un effet secondaire grave lors de la prise d'un médicament de type statine [2]. Ces deux exemples emblématiques illustrent bien la capacité de la génomique à impacter diagnostique et traitement. Grâce à l'ensemble de ses compétences et de ses outils, le CNRGH est très régulièrement associé à de grands projets nationaux et européens. Ainsi co-pilote-t-il, avec le Centre d'étude du polymorphisme humain (CEPH), le laboratoire d'excellence GenMed (pour Génomique Médicale) dont l'ambition est de contribuer à faire passer la génomique de la recherche vers la clinique en s'appuyant en particulier sur les initiatives et plans nationaux. Il y a initié des projets pionniers et fondateurs, en particulier le premier projet de séquençage des génomes complets d'individus représentatifs de la France afin d'établir une cartographie des variations génétiques neutres qui existent dans la population. Ces séquences de références produites et analysées au CNRGH constituent une base de données patrimoniale et collaborative qui a déjà permis d'identifier des gènes de maladies en filtrant les variations pathogènes des variations neutres et donc d'identifier les gènes responsables.

Pr. Stanislas Lyonnet,
(Université Paris Descartes, AP-HP)
directeur de l'Institut des maladies
génétiques (Imagine,
InsERM / Université Paris Descartes)



« La conjonction de la troisième version du plan maladies rares, dont la France vient de se doter, du PFMG 2025 et d'une stratégie proactive et ouverte du Centre national de génomique (CNRGH et CEA) laisse enfin espérer l'irruption d'une médecine génomique moderne dans les soins et les recherches consacrés aux maladies génétiques rares. Son succès ne se mesurera pas (uniquement) à la production à très haut niveau de séquence d'ADN mais aussi et surtout à l'impact qu'elle aura sur la réduction de l'errance diagnostique, sur les économies d'échelle budgétaire auxquelles elle conduira, sur notre santé publique et, enfin, sur son lien avec la recherche académique, telle qu'elle est conduite dans un institut hospitalo-universitaire comme Imagine, ainsi que sur la recherche clinique et les partenariats industriels. C'est à tous ces titres que la médecine génomique des maladies rares doit s'imposer un modèle français de médecine génétique : qualité et maîtrise pluridisciplinaire de la prescription des tests, condition sine qua non de la qualité des résultats et de leur interprétation. »

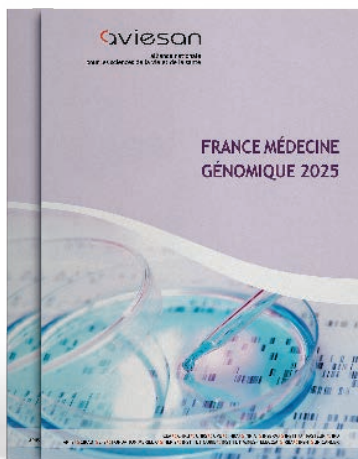
Échelle pétaflopique

Capacité pour un supercalculateur de réaliser plusieurs millions de milliards d'opérations de calcul « simple » en une seconde.

En collaboration avec le CEA/List, une approche pilote de sécurisation des données a été effectuée. Après cryptographie homomorphe, il a été possible d'effectuer des analyses diagnostiques de base comme la détermination du groupe sanguin, montrant la voie pour des stratégies futures de protection des données génomiques. Cette première base de données s'impose aujourd'hui comme un des socles du diagnostic génétique en France et a été à l'origine d'un projet plus vaste, qui complètera la cartographie pour couvrir l'ensemble du territoire, dans le cadre du plan de médecine génomique français.

Aviesan

Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé, regroupant les grands acteurs français du domaine.



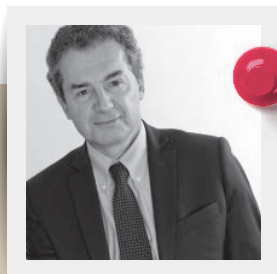
Le plan France Médecine Génomique 2025

Besoins médicaux insatisfaits, explosion des dépenses de santé, diminution du coût du séquençage et évidences scientifiques convergent aujourd'hui pour que la génomique fasse son entrée dans le monde médical. Sous l'impulsion du gouvernement et à l'instar du Royaume-Uni, des États-Unis et de la Chine, la France s'est récemment dotée d'un plan national transformant et structurant pour intégrer le séquençage dans le parcours de soins et faire de la France un leader du domaine. Piloté par le Pr Yves Lévy, avec notamment le concours stratégique du CEA, ce plan prévoit le déploiement de 12 plateformes de séquençage diagnostique - les deux premières sont en cours d'installation à Paris (SEQOIA) et à Lyon (Auragen), adossées à un centre de référence, d'innovation, d'expertise et de transfert (CREFIX). Ce centre, co-piloté par le CEA et Inria,

en partenariat avec l'Inserm, est co-localisé avec le CNRGH, au sein de la génopôle d'Evry. Le CREFIX travaille sur les référentiels et les procédures, assure une veille technologique et scientifique et pilote l'innovation en collaboration avec les industriels ou en favorisant l'émergence d'un tissu industriel français, comme le récent essaimage depuis le CNRGH de la start-up TRAASER, dans le champ de la bioinformatique appliquée au diagnostic. Le CREFIX a un rôle majeur à jouer pour le maintien de la compétitivité du plan en favorisant le déploiement opportun des innovations au niveau des plateformes diagnostiques. Les données génomiques générées et les données cliniques afférentes seront centralisées au niveau d'un collecteur et analyseur de données national (le CAD) accessible aux experts qui pourront finaliser l'interprétation et organiser le retour vers le patient. Enfin, pour identifier et éliminer tous les obstacles à la mise en œuvre de la génomique médicale, de la première consultation jusqu'au remboursement, trois études pilotes de recherche clinique, pilotées par l'Inserm, sont en cours qui récapituleront toutes les étapes du parcours génomique. Plusieurs milliers de patients atteints d'une maladie rare (retard mental), d'un cancer (colon ou sarcome) ou d'une maladie métabolique (diabète) seront séquencés au CNRGH, leurs données pré-analysées au TGCC puis transférées aux groupes en charge de l'interprétation finale. Dans le même temps les plateformes et le CAD monteront en puissance et deviendront opérationnels pour démarrer le séquençage diagnostique sur des indications sélectionnées en collaboration avec la Haute Autorité de santé. ■

[1] Further delineation of the clinical spectrum of de novo TRIM8 truncating mutations. M. Assoum, MA. Lines, O. Elpeleg, V. Darmency, S. Whiting, S. Edvardson, O. Devinsky, E. Heinzen, RR. Hernan, C. Antignac, JF. Deleuze, V. Des Portes, A. Bertholet-Thomas, A. Belot, E. Geller, M. Lemesle, Y. Duffourd, C. Thauvin-Robinet, J. Thevenon, W. Chung, DH. Lowenstein, Faivre L. Am J Med Genet A. 2018 Sep 23.

[2] SLC01B1 variants and statin-induced myopathy - a genomewide study. SEARCH Collaborative Group, E.Link, S. Parish, J. Armitage, L. Bowman, S. Heath, F. Matsuda, I. Gut, M. Lathrop, R. Collins - N Engl J Med. 2008 Aug 21; 359(8):789-99



Pr. Yves Lévy,
Conseiller d'État, ancien PDG de l'Inserm

« Au-delà des avancées technologiques qui permettent ou permettront la réalisation du diagnostic génétique à large échelle et à moindre coût, le défi majeur est de savoir comment garantir l'accès à cette médecine génomique, dans des conditions éthiques, sécurisées, d'accompagnement médical, et dans un système de soins garantissant l'équité. L'autre enjeu est également d'être en mesure d'assurer l'intégration des avancées scientifiques issues de la recherche au suivi médical, afin d'accélérer l'accès à l'innovation. Au-delà des maladies génétiques caractérisées par des mutations et/ou anomalies, notre capacité à relever le défi de l'interprétation des variants « en vie réelle » afin de revenir au plus vite vers le malade, sa famille et le médecin, reste encore à démontrer. Répondre à ces questions, c'est l'enjeu du PFMG 2025. »



© L. Godart/CEA

IDMIT est équipé d'un microscope bi-photonique de pointe pour réaliser de l'imagerie ex et in vivo à l'échelle cellulaire et suivre notamment les interactions entre hôte et agent pathogène.

Des pistes très prometteuses

Le CEA est pleinement investi dans la recherche et le développement d'approches thérapeutiques et préventives des maladies infectieuses qui représentent la deuxième cause de mortalité dans le monde.

Les principaux enjeux en infectiologie seront demain d'identifier de nouveaux mécanismes de défense de l'hôte et de nouvelles cibles contre les bactéries, les virus et les parasites et de mettre au point de nouveaux traitements ou vaccins, de développer des tests de diagnostic pour cibler rapidement les patients « résistants » afin de limiter la propagation et faciliter le traitement et la prise en charge. Enfin, d'anticiper les crises sanitaires liées à des maladies infectieuses émergentes. Plusieurs équipes de la Direction de la recherche fondamentale (DRF) du CEA s'y investissent pleinement à Grenoble, Fontenay-aux-Roses, Marcoule et Saclay (voir p.21).

Identifier de nouveaux anti-infectieux

Depuis presque un siècle, des antibiotiques tels que la pénicilline et la vancomycine sont utilisés comme traitement anti-infectieux dans le monde entier.

Cependant, les phénomènes de résistance développés par plusieurs pathogènes sont maintenant très répandus et constituent un problème majeur et mondial de santé publique : il est donc crucial d'identifier de nouveaux agents anti-infectieux à travers la caractérisation de nouvelles cibles potentielles. L'Institut de biologie structurale (IBS) travaille à déchiffrer les composants principaux de la paroi bactérienne, le « peptidoglycane », un « filet » qui entoure les bactéries et qui est essentiel pour leur stabilité. La biosynthèse du peptidoglycane requiert des étapes complexes régulées par des protéines et des enzymes. Comprendre les interactions entre ces protéines et avec d'autres éléments de la paroi bactérienne ainsi que leurs processus d'activation reste un défi scientifique et une condition sine qua non pour développer de nouveaux agents antibactériens. La caractérisation récente des structures des complexes PBP2-MreC (Fig.1) et MurT-GatD ainsi que du facteur de division bactérienne MapZ a permis, pour la première fois, de mettre en lumière les surfaces exploitées par ces protéines

CONTRIBUTEURS

(Direction de la recherche fondamentale)



Stéphanie Simon est chef du Laboratoire d'études et de recherches en immunoanalyse (Institut Joliot/Service de pharmacologie et immunoanalyse) du CEA.



Christophe Junot est chef du Département médicaments et technologies pour la santé (Institut Joliot du CEA).



Roger Le Grand est directeur d'IDMIT (Institut Jacob du CEA).



Winfried Weissenhorn est directeur de l'Institut de biologie structurale (DRF) du CEA.

Nucléocapside

Ensemble formé de la capsid du virus (structure entourant son génome, ADN ou ARN) et du génome viral.

Glycoprotéine

Groupe constitué de protéines et de glucides.

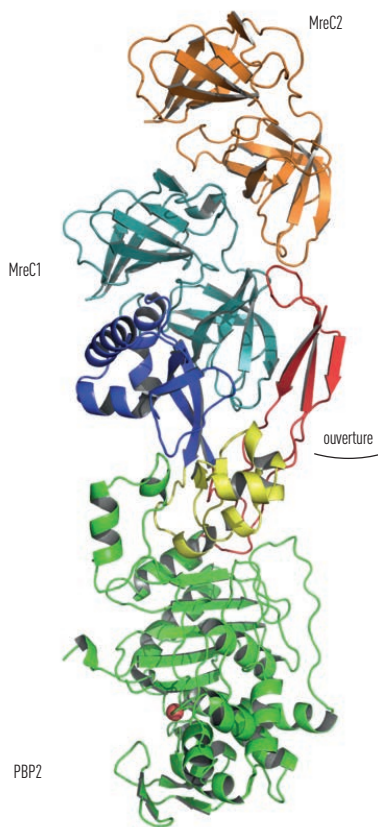


Fig. 1 : la structure cristalline du complexe de PBP2 et MreC révèle des changements conformationnels de PBP2. Ceci fournit la base structurale pour le développement de nouvelles petites molécules qui empêchent l'interaction avec MreC, essentielle à la survie bactérienne (Contreras-Martel et al., Nature Comm 2017).

pour assurer des interactions essentielles à la survie cellulaire. Ces résultats ouvrent la voie à la conception d'agents antibactériens totalement originaux.

Dans le domaine de la virologie, l'IBS s'intéresse à la structure et au fonctionnement des mécanismes de réplication des virus pathogènes à ARN négatif tels que ceux de la rougeole et de la grippe. Parmi les travaux les plus récents, on peut citer la résolution atomique de la structure et de la cinétique du processus d'assemblage de la **nucléocapside** du virus de la rougeole. Ces résultats sont utilisés pour mettre au point des inhibiteurs de la rougeole et des autres virus à ARN.

D'autres travaux concernent l'inhibition du VIH-1. En collaboration avec IDMIT dans le cadre de programmes européens, des approches de biologie structurale sont utilisées pour développer de nouveaux vaccins utilisant des **glycoprotéines** d'enveloppe du VIH-1 afin d'induire des anticorps largement neutralisants (bnAbs) par vaccination. Cette approche se base sur le fait que certains malades développent spontanément des bnAbs. Ces bnAbs sont également isolés et caractérisés pour mieux comprendre l'évolution de la réponse immunitaire à l'infection. À ces travaux sont associées des approches chimiques novatrices pour mettre au point des mimétiques à base de sucres qui interfèrent avec la fonction de la glycoprotéine au niveau d'entrée du virus.

Mieux prévenir la transmission des infections

Les recherches menées au sein d'IDMIT portent sur les interactions des pathogènes avec l'organisme hôte et les mécanismes de défense à exploiter pour développer de nouveaux traitements ou de nouvelles stratégies de vaccination.

Mieux prévenir la transmission des maladies infectieuses, par la vaccination ou les prophylaxies médicales, implique une connaissance fine des mécanismes de pénétration et de dissémination des pathogènes dans l'organisme hôte. Les équipes d'IDMIT sont, notamment, reconnues pour leur étude des mécanismes de la transmission sexuelle du VIH. Elles ont mis en évidence le rôle du sperme, en particulier des cellules infectées qu'il contient, dans la pénétration du virus par les muqueuses du vagin et du col de l'utérus. En collaboration avec les chercheurs du SPI et de l'IBS, ils ont testé l'efficacité de nouvelles molécules (petits peptides mimant la structure du récepteur cellulaire pour le virus), dans les modèles d'infection expérimentale chez l'animal.

La vaccination représente l'une des stratégies les plus efficaces pour lutter contre la dissémination des maladies infectieuses, par exemple le tétanos, la

poliomyélite ou la diphtérie, dont le nombre de cas a très fortement diminué. Cependant, il n'existe toujours pas de vaccin contre des pathologies majeures comme le sida, la tuberculose ou le paludisme. Pour y parvenir, il est nécessaire de mieux connaître les mécanismes fondamentaux qui peuvent, par la vaccination, induire une « mémoire immunologique » à long terme. IDMIT s'intéresse à la mise en place de cette mémoire, depuis les toutes premières étapes de l'injection du vaccin jusqu'à la caractérisation des événements cellulaires et moléculaires mis en jeu lors de l'exposition ultérieure à l'agent infectieux responsable de la maladie. Les nouvelles technologies dont bénéficient ces recherches, notamment pour l'étude de l'expression des gènes ou des cellules infectées, offrent aujourd'hui une vision fine d'ensemble de ces phénomènes. Objectif à terme : utiliser ces données pour modéliser in vitro et in silico la réponse aux vaccins et ainsi accélérer l'exploration de nouvelles hypothèses, avant de réaliser des tests précliniques et cliniques.

IDMIT dispose ainsi de moyens uniques d'imagerie in vivo pour visualiser, dans le temps et dans l'espace, à l'échelle moléculaire, microscopique ou de l'organisme entier, les interactions entre un agent pathogène et l'organisme hôte. Lors d'une infection, ces interactions sont, en effet, très dynamiques, se situent souvent dans des environnements divers et complexes (tissus, organes) et peuvent évoluer rapidement.

De nouvelles technologies de microscopie ouvrent la voie à l'étude approfondie des micro-organismes dans des tissus vivants jusqu'à visualiser la complexité des phénomènes dans un organisme entier et vivant. En augmentant la précision des observations et la caractérisation des éléments visualisés, il est désormais envisageable, par exemple, d'identifier un virus, une bactérie, un champignon ou un parasite, dans les tissus profonds d'un patient. IDMIT dispose ainsi du premier système de microscopie bi-photon adapté à l'exploration chez un animal de grande taille, en milieu biologiquement confiné.

Sur cette même thématique, IDMIT développe d'autres approches, basées sur la tomographie par émission de positrons (TEP) et la tomographie par densitométrie (TDM). L'ambition : cartographier, à l'échelle du corps entier, la réplication d'un virus, comme le VIH, ou d'une bactérie, par exemple celle responsable de la coqueluche, et, parallèlement, visualiser la réponse de l'hôte ou la distribution des médicaments. Ces approches permettraient, demain, de mieux adapter le traitement des patients et comprendre la persistance des pathogènes qui échappent aux médicaments ou à l'action des vaccins.

Détecter les agents infectieux

La prise en charge thérapeutique d'une maladie infectieuse nécessite d'associer étroitement diagnostic (détection de l'agent infectieux ou de biomarqueurs associés) et traitement. Pour une prise en charge la plus précoce possible, le diagnostic doit être rapide, précis, personnalisé et connecté. En outre, la lutte contre les maladies infectieuses émergentes doit être appréhendée de manière globale, c'est-à-dire non seulement au niveau de la santé publique, mais également sur le plan vétérinaire et environnemental. Aussi est-il nécessaire de concevoir des tests utilisables en clinique humaine et vétérinaire, dans le domaine environnemental ou alimentaire, aussi bien dans les pays à faibles revenus et disposant d'infrastructures limitées que dans les pays à revenus élevés.

En complément de ces approches de terrain (dites « Point of Care » ou au pied du malade), il faut disposer de technologies sophistiquées et performantes. Certaines, telles que les techniques de séquençage à haut débit des génomes, ont été pensées pour être déployées sur le terrain (séquenceur MinION) mais nécessitent encore des efforts de R&D. D'autres, comme les analyses « omiques » par spectrométrie de masse, servent à caractériser finement les agents infectieux et leurs interactions avec leurs hôtes et environnements et à identifier des biomarqueurs pour améliorer le diagnostic et fournir de nouvelles cibles thérapeutiques.

Dans ce contexte, le SPI réalise, depuis plusieurs années, à la fois des tests Point of Care (POCT) et des analyses « omiques ». Les POCT développés au Laboratoire d'innovations pour la détection et le diagnostic (Li2D) et au Laboratoire d'études et de recherches en Immunoanalyse (LERI) sont des tests immunologiques (Fig. 2). Trois défis sont à relever :

- raccourcir les temps de mise au point pour répondre rapidement à des crises sanitaires impliquant de nouveaux agents qui, évoluant très vite, rendent

obsolètes les tests existants ;

- améliorer leurs performances par des approches innovantes miniaturisées (microfluidiques), à la fois robustes et adaptées à des conditions extrêmes ;

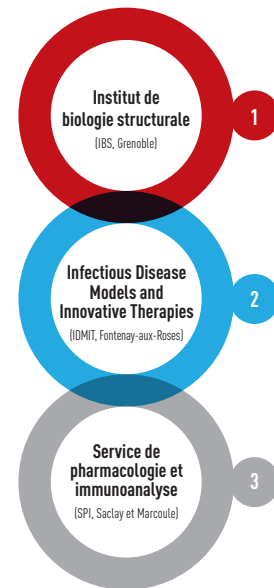
- augmenter leur capacité de multiplexage, pour détecter simultanément différents biomarqueurs, renforçant ainsi le niveau de certitude du test, à un coût le plus bas possible.

Ces tests devront également être connectés pour identifier rapidement l'émergence d'un pathogène n'importe où dans le monde, cartographier et modéliser sa propagation ou encore lutter contre la désertification médicale.

Illustration de la capacité de mobilisation rapide du Li2D et du LERI face à des crises sanitaires majeures, le développement et la commercialisation d'un POCT du virus Ebola lors de la crise de 2014 ou plus récemment d'un POCT de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

Le Laboratoire d'étude du métabolisme des médicaments (LEMM) et le Li2D développent des approches globales de type métabolomique, métabotéomique et protéogénomique. Combinant spectrométrie de masse à haute résolution, analyses statistiques et bio-informatique, elles permettent, avec un excellent niveau de précision, de caractériser au niveau moléculaire les agents pathogènes et d'identifier de nouveaux variants/mutants protéiques ou encore des métabolites et des produits de réaction spécifiques de phénomènes de résistance. Bien que longues, coûteuses et encore réservées aux experts, ces techniques sont complémentaires des tests de terrain. Elles pourraient contribuer à lever les incertitudes de diagnostic, réaliser des études épidémiologiques (identification et suivi de variants, mutations...), identifier de nouveaux biomarqueurs utiles au développement de nouveaux POCT ou de mesure d'efficacité ou de résistance aux traitements ainsi que de nouvelles cibles thérapeutiques. ■

L'infectiologie au CEA Des approches complémentaires

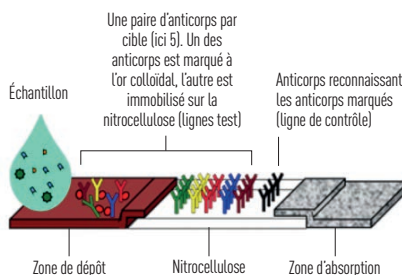


1. IBS : recherche en microbiologie moléculaire et structurale. Elle bénéficie de plateformes de pointe qui font partie de l'infrastructure nationale FRISBI et de l'infrastructure européenne Instruct-Eric ainsi que de l'accès aux plates-formes de ses partenaires européens ESRF, ILL et EMBL via le «Partnership for Structural Biology» (PSB).

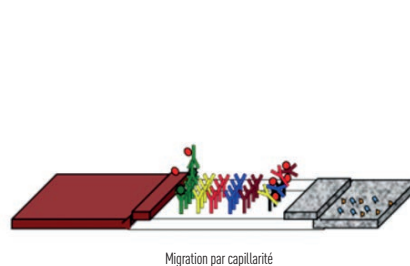
2. IDMIT : étude des mécanismes de transmission et dissémination des pathogènes et du développement des maladies chez l'homme.

3. SPI : développement d'outils de diagnostic.

Structure du test bandelette



Détection immunologique



Résultat

- La ligne contrôle apparaît : le test a fonctionné
- Une ou plusieurs lignes test apparaissent : le test est positif pour la ligne correspondante
- Pas de ligne test : test négatif pour les 5 cibles

Fig. 2 : principe du test Point of Care « bandelette » multiparamétrique. Le test se base sur la reconnaissance de la cible par une paire d'anticorps : un anticorps immobilisé sur la phase solide (nitrocellulose) et un anticorps marqué à l'or colloïdal, permettant de visualiser la réaction. Dans ce cas précis, le test est conçu pour reconnaître 5 cibles différentes.

•
PAR
LE PR. PHILIPPE LEBOULCH
 (Direction de la recherche fondamentale)



Philippe Le Boulch est Haut Conseiller à l'innovation médicale du CEA. Il est également Directeur Scientifique Honoraire de la DRF et Président du Directoire de l'Institut François Jacob du CEA.

La thérapie génique en plein essor

La thérapie génique a fait une entrée en force dans la pratique médicale de ce début du 21^e siècle et tout indique qu'elle aura une place importante dans l'arsenal thérapeutique de la médecine du futur.

La thérapie génique peut se définir comme une modification spécifique du génome à des fins thérapeutiques, pour des maladies innées et le plus souvent héréditaires comme pour des maladies génétiques acquises, comme le cancer. Elle marie une approche spécifique de modification du génome avec un choix adapté de la population cellulaire cible, soit pour obtenir la permanence de l'effet (cas des cellules souches hématopoïétiques), soit de manière intentionnellement temporaire - comme dans l'immunothérapie des cancers à l'aide de lymphocytes T modifiés (« CAR T Cells »). Thérapie génique et cellulaire marchent donc main dans la main.

Après les développements précliniques chez l'animal et dans des systèmes cellulaires humains, un grand nombre d'essais cliniques de phases I/II puis III conduits au cours des années récentes supporte l'efficacité à long terme et la sécurité de plusieurs approches, même si les tous premiers essais ont été entachés d'effets secondaires sérieux chez quelques patients. Plusieurs produits de thérapie génique ont déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché aux États-Unis et/ou en Europe : Glybera® et Strimvelis® respectivement pour les déficits en lipoprotéine lipase et adénosine déaminase, Kymriah® et Yescarta® pour l'immunothérapie de certaines leucémies et lymphomes et Luxturna® pour la rétinopathie de Leber.

La modification du génome s'effectue à l'aide de vecteurs - dont les chefs de file sont les vecteurs lentiviraux et ceux dérivant du virus associé à l'adénovirus - qui permettent l'apport d'un gène thérapeutique entouré de ses éléments régulateurs. Il s'agit soit de suppléer à l'absence ou à la déficience fonctionnelle d'un gène donné (cas le plus fréquent, tels la **bêta-thalassémie** ou l'**adrénoleucodystrophie**), soit d'obtenir un produit qui interférera positivement avec un processus pathologique (cas de la **drépanocytose**), ou encore d'exprimer un produit aux fonctions artificielles (récepteur T chimérique). Avec les vecteurs récents, la génotoxicité théorique liée à l'insertion

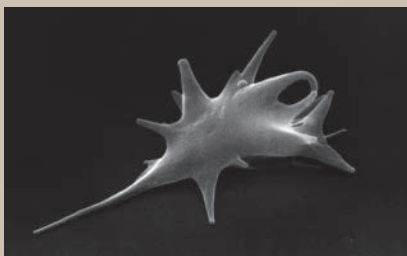
chromosomique non dirigée apparaît faible et bénéficie d'un ratio «bénéfice/risque» favorable, qui nécessite toutefois d'être réévalué pour chaque projet.

Une autre approche à un stade précoce de développement est « l'édition génique » in situ à l'aide d'enzymes particuliers comme CRISPR/CAS9. Elle est en attente d'une preuve de principe d'efficacité clinique suffisante chez l'homme sans génotoxicité majeure.

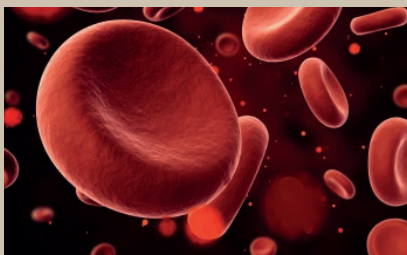
La France a joué un rôle de premier plan dans l'éclosion et l'essor actuel de la thérapie génique. Au CEA, des chercheurs ont formé les bases scientifiques des deux premiers essais cliniques au monde utilisant des vecteurs lentiviraux pour la thérapie génique des maladies héréditaires. Ils ont ensuite participé au développement jusqu'au stade de demande auprès de l'EMA en octobre 2018 de la mise sur le marché en Europe d'un produit de thérapie génique pour les bêta-thalassémies non-bêta0.

Notre pays est en position de force, dans le monde, pour accompagner le développement de la thérapie génique, tant sur le plan scientifique qu'industriel. Le CEA dispose d'experts dans chacun des domaines scientifiques essentiels à l'innovation dans ce domaine, tels l'optimisation vectorielle (intégration ciblée des vecteurs lentiviraux, sélection des cellules transduites...) et le développement enzymatique de CRISPR/CAS9 pour une plus grande efficacité et fidélité. Ses scientifiques et infrastructures dédiées lui confèrent un avantage certain pour la production à grande échelle de grade clinique (cGMP) ainsi que pour des études précliniques sophistiquées chez l'animal. Autre atout : son expérience dans les relations avec l'industrie, la valorisation, les études économiques pour l'établissement juste mais compétitif des prix des thérapies biologiques et de leurs remboursement, ainsi que dans les relations internationales avec des pays de niveaux socio-économiques disparates. Enfin, avec son Institut de génomique, le CEA est à même de fournir de nouvelles cibles pour la thérapie génique et de nouveaux gènes thérapeutiques. ■

© Inserm



Globules rouges déformés chez des patients atteints de drépanocytose.



Globules rouges sains.

Bêta-thalassémie

Maladie génétique du sang due à une production insuffisante de l'hémoglobine.

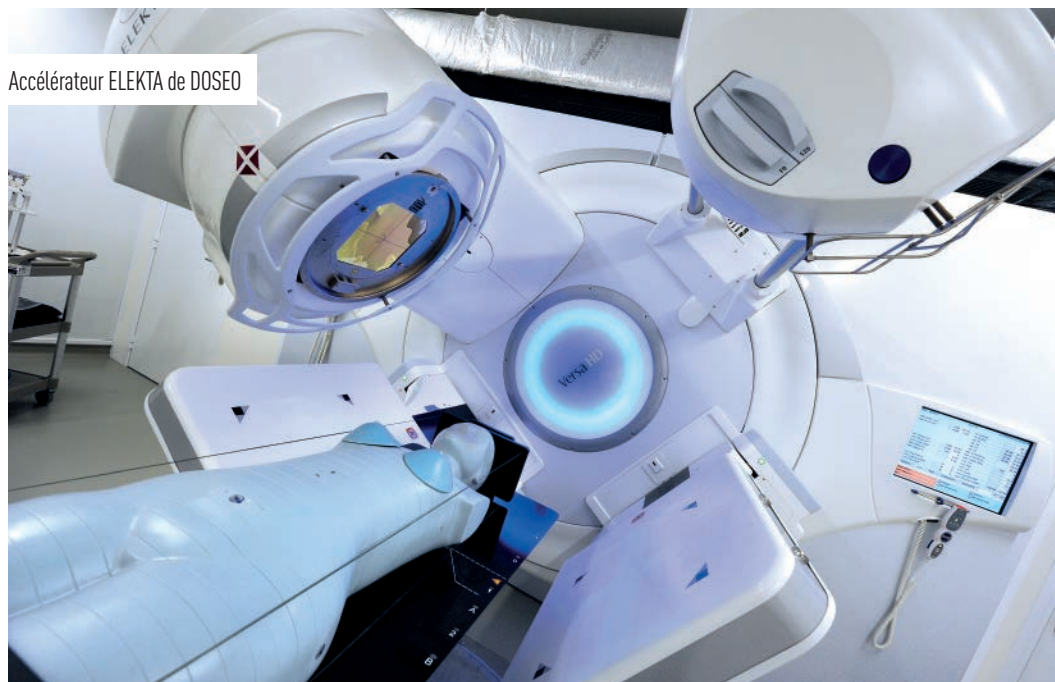
Adrénoleucodystrophie

Maladie génétique liée au chromosome X, qui touche la myéline du cerveau

Drépanocytose

Maladie génétique du sang due à une production d'hémoglobine anormale.

Accélérateur ELEKTA de DOSEO



© CEA/Godart

Vers la radiothérapie personnalisée

Optimiser et personnaliser les traitements de radiothérapie pour préserver tissus et organes sains, tel est l'objectif du CEA qui développe une double approche, physique et biologique.

Plus de la moitié des patients atteints d'un cancer sont traités, chaque année, par radiothérapie. Avec l'avènement de la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité puis de l'arcthérapie volumique modulée, le radiothérapeute parvient à conformer de mieux en mieux la dose délivrée au volume cible. Cela permet d'augmenter l'efficacité thérapeutique de la radiothérapie tout en diminuant les effets secondaires indésirables.

Malgré ces progrès, il reste des voies de développement pour optimiser et personnaliser davantage les traitements de radiothérapie. Parmi celles-ci, on retrouve la prédiction de la toxicité de ce traitement et sa réduction. Afin de répondre à ces deux enjeux majeurs, le CEA est engagé dans des recherches visant d'une part à déterminer d'une manière précise et personnalisée la dose de rayonnement absorbée par les tissus sains, d'autre part à caractériser la sensibilité et la susceptibilité individuelles aux radiations afin d'éviter les toxicités secondaires à une radiothérapie.

Vers une dosimétrie complète, précise et personnalisée

Lors des traitements de **radiothérapie**, des rayonnements peuvent atteindre des régions périphériques et éloignées de la zone tumorale et des doses additionnelles faibles sont donc délivrées aux tissus sains. Or, de nombreuses études épidémiologiques montrent des **effets iatrogènes** et l'existence de la relation entre faibles doses et risques tardifs de cancer ou de troubles cardiaques. L'adaptation de la technique « la moins irradiante raisonnablement possible » s'avère alors être d'un intérêt majeur mais suppose que ces doses additionnelles soient connues de façon précise et prédictive, ce qui n'est pas le cas actuellement.

Les équipes de la plateforme DOSEO, portée par le CEA/List, tentent de répondre à cette problématique en développant des logiciels basés sur les codes de simulation Monte Carlo, qui permettent un calcul très précis de la dose physique.

•
PAR
BÉNÉDICTE POUMARÈDE
(Direction de la recherche technologique)
ET PAUL-HENRI ROMÉO
(Direction de la recherche fondamentale)

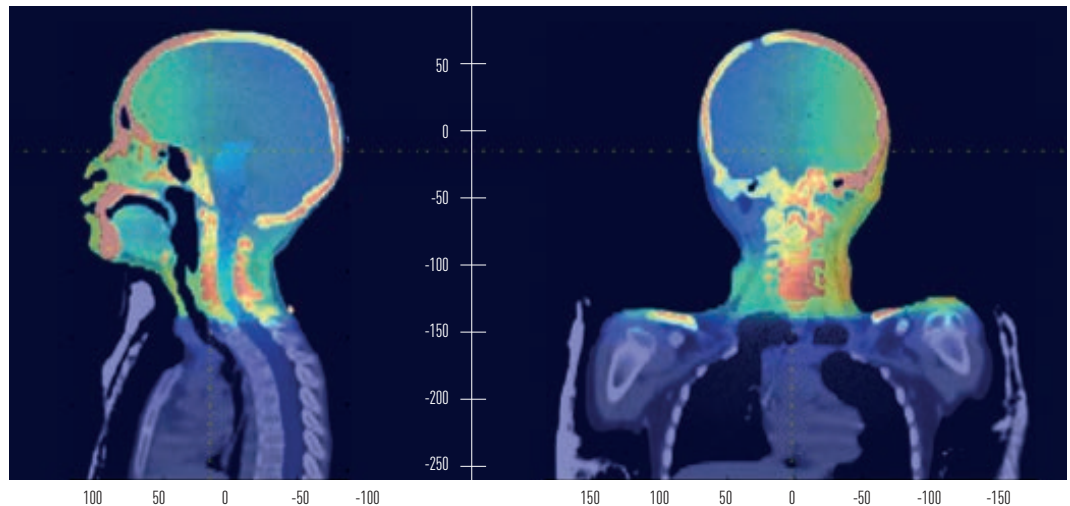


Bénédicte Poumarède
est responsable de la plateforme
DOSEO portée par le CEA/List.



Paul-Henri Roméo est chef
de l'Institut de radiobiologie cellulaire et
moléculaire (Institut Jacob) du CEA.

Exemple de dosimétrie pour une imagerie de positionnement pour un enfant de 7 ans.



La radiothérapie

Traitement locorégional des cancers, elle utilise des radiations (faisceaux de rayons X de haute intensité ou d'électrons produits par un accélérateur) pour détruire les cellules cancéreuses tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants. Il existe différentes techniques dont la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) qui permet au faisceau de rayonnement de s'adapter en permanence et l'arthérapie volumique modulée (VMAT ou Volumetric Modulated Arc Therapy) pour réaliser des irradiations circulaires et adaptées en continu en fonction de l'angle de l'incidence du faisceau par rapport à la cible et aux organes à risque.

Effets iatrogènes

Se dit d'effets néfastes provoqués par un acte médical ou par des médicaments, même en l'absence d'erreur du médecin.

Un premier travail a conduit à développer un logiciel qui calcule, de façon personnalisée et précise, les doses délivrées au patient lors de l'imagerie de positionnement. Cet outil permet ainsi d'optimiser les protocoles utilisés pour cette phase de traitement afin que les tissus sains soient le moins irradiés. À ces doses liées à l'imagerie de positionnement s'ajoutent celles délivrées aux tissus sains lors du traitement par radiothérapie. Ces doses ont pour origine les rayonnements de fuite de la tête de l'accélérateur et les rayonnements diffusés par les accessoires et le patient. Les particules doivent alors être transportées dans toute la géométrie de l'accélérateur ainsi que dans le patient, et ceci pour des régions en dehors du champ de traitement, par nature beaucoup moins échantillonnées. Les chercheurs de DOSEO développent un code spécifique mettant en œuvre une méthode adaptée de réduction de variance, basée sur la technique du transport pseudo-déterministe, afin d'obtenir la convergence des calculs.

Les logiciels développés sont ensuite tous validés grâce aux moyens expérimentaux d'irradiation et de détection de la plateforme DOSEO.

Sensibilité et susceptibilité individuelle

Parmi les patients traités par radiothérapie, 5 à 15 % d'entre eux sont susceptibles de présenter des phénomènes de toxicité secondaire (dermite, rectite, fibrose etc.), en raison d'une hyper-radiosensibilité. L'absence de test de radiosensibilité prédictif de ces effets secondaires tardifs délétères observés chez ce petit nombre de patients traités par radiothérapie entraîne une limitation de la dose délivrée, donc une probable diminution de l'efficacité de la radiothérapie chez la plupart des patients traités. Ainsi, au-delà des évolutions techniques permettant une irradiation de plus en plus ciblée de la tumeur, l'optimisation de la radiothérapie nécessite une caractérisation des mécanismes, des cellules et de la génétique gouvernant

la radiosensibilité individuelle, dans le but de mettre au point des tests prédictifs de radiosensibilité individuelle robustes, rapides et validés. L'Institut de radiobiologie cellulaire et moléculaire (iRCM) effectue des recherches directement liées à cette problématique.

Les chercheurs de l'iRCM ont mis au point un test simple qui permet de déterminer la radiosensibilité des lymphocytes humains et l'ont utilisé pour déterminer la génétique de cette radiosensibilité. Ils ont identifié un gène, appelé TRAIL, dont l'expression est directement liée à cette radiosensibilité. L'étude du lien génétique entre TRAIL et la radiosensibilité des lymphocytes a permis d'identifier trois polymorphismes nucléotidiques de ce gène liés à cette radiosensibilité. Ces travaux montrent que la radiosensibilité est génétiquement déterminée, ce qui ouvre un champ de recherche sur la personnalisation de la radiothérapie. En outre, l'étude d'une cohorte de 113 patientes atteintes d'un cancer du sein et présentant des complications après un traitement par radiothérapie, a mis en évidence un lien entre deux des polymorphismes du gène TRAIL et la survenue d'une complication de la radiothérapie, la radiodermite aiguë ou subaiguë.

Cette étude pionnière illustre comment la génétique, associée à des tests fonctionnels de radiosensibilité cellulaire, peut ouvrir une voie à la personnalisation de la dose délivrée lors du traitement d'un cancer par radiothérapie.

Conclusion

L'objectif final des recherches menées au CEA en radiothérapie est de personnaliser ce traitement. Les deux approches utilisées, physique et biologique, ainsi que les applications industrielles et médicales de ces recherches montrent la place importante que le CEA occupe et doit accroître dans la personnalisation de la radiothérapie. ■



Pour aller plus loin

La plateforme DOSEO :
<http://www.platformedoseo.com>

Combattre les handicaps visuels

La perte de la vision figure au premier rang des craintes de nos concitoyens. Partielle ou totale, elle survient au cours de l'évolution d'affections chroniques, d'origine génétique ou liées à l'âge (DMLA, glaucome...), de pathologies vasculaires ou métaboliques. Les problèmes d'accès aux soins sont encore présents dans notre pays (chirurgie de la cataracte pour les personnes âgées institutionnalisées, corrections optiques mal remboursées, dépistage et suivi des complications du diabète, dépistage et compliance dans le glaucome).

Un des paradoxes de l'ophtalmologie moderne est la persistance d'un nombre important de personnes affectées d'un handicap visuel, en dépit de progrès massifs des thérapies et des outils diagnostiques. L'explication réside principalement dans l'accroissement des pathologies liées au vieillissement, phénomène global, expliquant que la **DMLA** soit devenue la première cause de malvoyance.

Un autre paradoxe est la prise en charge tardive et insuffisante de nombreuses pathologies (diabète, glaucome) alors que les outils de dépistage existent. Enfin, la réhabilitation visuelle n'est accessible qu'à une très faible proportion des personnes affectées de handicap visuel.

Pourtant les progrès technologiques et la perspective d'une médecine connectée, personnalisée, bénéficiant

•
**PAR LE PR.
JOSÉ-ALAIN SAHEL**

(Université Pierre et Marie Curie, AP-HP)



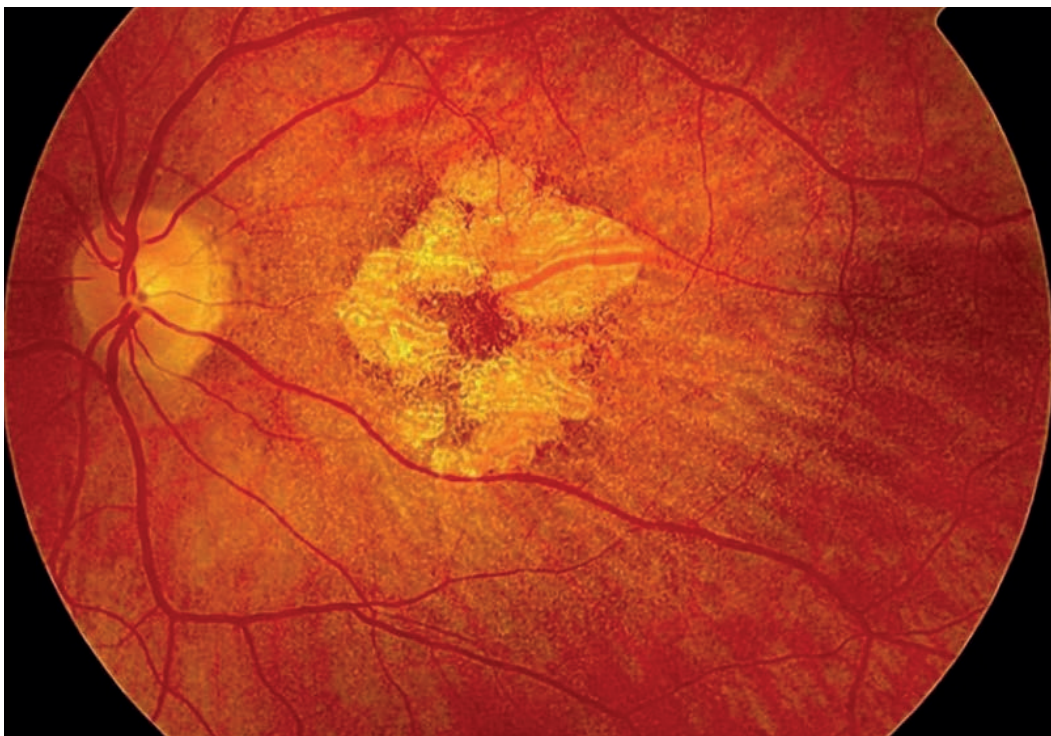
José-Alain Sahel est médecin ophtalmologiste et directeur de l'Institut de la Vision (Sorbonne Université / Inserm / CNRS).

DMLA

Dégénérescence maculaire liée à l'âge



« L'explication réside principalement dans l'accroissement des pathologies liées au vieillissement, phénomène global, expliquant que la DMLA soit devenue la première cause de malvoyance. »



© Inserm / Jean-François Korobelnik

← Fond d'œil montrant une DMLA atrophique

Anti-angiogéniques

Ou Anti-Vascular Endothelial Growth Factor : traitements destinés à combattre la croissance de tumeurs malignes en empêchant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins.



Dans un laboratoire de l'Institut de la Vision

de la puissance des méthodes d'intelligence artificielle laissent espérer une solution partielle de ces problèmes.

L'imagerie à très haute résolution des tissus oculaires exploite des technologies comme la tomographie par cohérence optique, l'optique adaptative (issue de l'astronomie), l'holographie et des méthodes de traitement du signal comme la transformée de Fourier, les convolutions - des outils de calcul puissants pour observer au niveau cellulaire la cornée, la rétine ou le nerf optique permettant une détection précise des lésions et un suivi de l'évolution spontanée ou au cours d'interventions thérapeutiques dont l'efficacité est mieux évaluée. L'application du Deep Learning à des images de référence et à des cohortes indépendantes a une valeur prédictive et une précision impressionnantes. L'intelligence artificielle, exploitant les données d'imagerie et les applications d'auto-suivi des patients sur smartphones ou tablettes devraient contribuer à réduire les difficultés actuelles de dépistage et de suivi de nombreuses pathologies et pallier en partie le déficit de l'offre de soins.

Les progrès thérapeutiques récents ont porté sur l'amélioration de la chirurgie de la cataracte (ultrasons, laser, petite incision) - aujourd'hui très rapide, fiable et réalisée en ambulatoire, le traitement de complications néo-vasculaires et/ou œdémateuses de la DMLA et du diabète grâce aux **anti-angiogéniques** avec comme limites, le caractère palliatif et tardif de ces interventions réservées à certaines formes cliniques, le recours à des injections intraoculaires pluriannuelles et un coût élevé. L'amélioration du

mode de délivrance et le développement d'approches plus précoces sont attendus.

Dans le domaine des maladies génétiques, les progrès de la thérapie génique et de la thérapie cellulaire sont très prometteurs, avec l'approbation de la première thérapie génique aux États-Unis et en Europe, à un coût très élevé qui conduira à concevoir des modèles viables de financement de ces thérapeutiques innovantes. Les prothèses rétinienne ont, elles aussi, obtenu un remboursement conditionnel et continuent à évoluer, s'appliquant aussi à la DMLA.

D'autres approches sont en développement, ciblant directement les neurones corticaux.

L'ensemble doit s'accompagner d'une prise en charge du handicap visuel résiduel, encore majeur, soulignant l'importance de développer une offre large et innovante en réhabilitation visuelle. Les progrès des technologies de réalité virtuelle les rendent accessibles et très utiles pour ces patients.

Si ces progrès sont proposés par des centres de référence intégrés, une offre associant l'ensemble des professionnels de santé devra être structurée pour assurer une prise en charge adaptée et de proximité autant que possible et limiter le recours aux soins complexes au strict nécessaire.

En parallèle, l'impact de l'innovation ne sera mesurable qu'en évaluant précisément le poids de la maladie, du handicap, le fardeau des traitements et le bénéfice rendu dans la vie quotidienne des patients. ■



© Brunet Saunier Architecture

**Pour aller plus loin**

L'Institut de la Vision :

www.institut-vision.org/fr

De l'intelligence artificielle pour traiter le diabète

Maladie auto-immune qui se déclenche dans la grande majorité des cas avant 30 ans, le diabète de type 1 touche 200 000 personnes en France et 2 millions en Europe. Diabeloop, créée à Grenoble en 2015, développe de l'intelligence artificielle pour un traitement autonome de cette pathologie.

Dans le cas du diabète de type 1, le pancréas est incapable de produire l'insuline nécessaire à la régulation de la glycémie sanguine. La personne diabétique doit donc s'injecter au quotidien l'insuline dont elle a besoin. Cela nécessite des calculs complexes - tenant compte des valeurs de glycémie, des glucides, des repas et de l'activité physique - 4 à 6 fois par jour. Trop d'insuline provoque une hypoglycémie à court terme, traduite par des tremblements, conscience et vision altérées, qui peut mener au coma. Beaucoup de patients sont donc prudents sur la quantité d'insuline injectée et présentent une moyenne glycémique élevée. Ce qui peut conduire à long terme à des complications graves : cécité, dialyse, amputations ou problèmes cardiovasculaires.

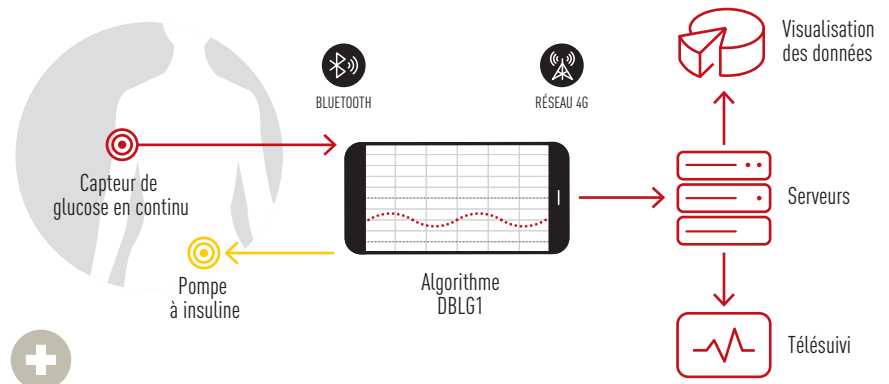
Le calcul de la dose exacte d'insuline est particulièrement complexe car la glycémie évolue rapidement avec des variations fortes possibles en une heure. Le ratio insuline-glycémie est, en outre, variable selon les patients et, pour un patient donné, s'établit en fonction de nombreux autres paramètres : sport, stress, consommation de café, prise de repas gras, site d'infusion de l'insuline, infections même mineures, cycle hormonal... L'insuline a également une forte inertie, avec un pic d'activité entre 1 et 2 heures après l'injection et une action prolongée jusqu'à 4 à 6 heures ensuite. Cette inertie, enfin, est variable inter- et intra-patients avec un facteur 3, ajoutant encore de la complexité.

Diabeloop a développé une boucle fermée qui automatise la délivrance d'insuline : le système calcule toutes les 5 minutes la dose optimale à injecter et commande directement une pompe à insuline miniaturisée, collée sur la peau du patient. L'extrême complexité du problème et la très forte variabilité, même pour une personne donnée, due à des facteurs impossibles à mesurer et parfois mal compris, ont nécessité le développement de plusieurs algorithmes. Une intelligence artificielle (IA) auto-adaptative est ainsi couplée à un système expert qui reproduit la logique du diabétologue ou du patient expert et prend le relais lorsque la fiabilité de l'IA est jugée insuffi-

sante. Ceci a été rendu possible par la collaboration forte et continue entre des spécialistes de l'algorithmie et des data science, des développeurs, des diabétologues et surtout des patients. La partie qualité et réglementaire est également clé : le système doit à la fois être parfaitement sûr et se conformer à des normes qui n'ont pas toujours suivi les évolutions technologiques.

Après 4 séries d'essais cliniques de son DBLG1 System, la dernière sur 70 personnes pendant 3 mois, en situation de vie réelle, Diabeloop a récemment obtenu le marquage CE et va mettre en place son déploiement commercial en France et en Europe.

Mais d'autres évolutions sont nécessaires pour améliorer davantage le système : une personnalisation encore plus forte pour intégrer les rythmes de vie de chacun, incorporer d'autres capteurs pour mieux comprendre la physiologie et ainsi améliorer les résultats cliniques et diminuer l'inconfort de vivre avec un diabète de type 1. Ceci va nécessiter l'intégration de nouvelles technologies d'IA comme les réseaux neuronaux récurrents (mécanisme d'attention ou LSTM) en plus de l'amélioration continue de celles actuellement utilisées. ■



Pour aller plus loin

Le site de Diabeloop : www.diabeloop.fr

•
PAR ERIK HUNEKER



Erik Huneker est Directeur Général de Diabeloop.



Diabeloop est issue d'un projet initié par un diabétologue, Guillaume Charpentier, en coopération avec le CEA/Leti. L'entreprise, qui compte aujourd'hui 50 personnes, a mené une première levée de fonds de 13,5 M€ en 2017, à laquelle a participé, entre autres, la filiale venture capital de Air Liquide.

LES TECHNOLOGIES POUR LA MÉDECINE

En collaboration avec les autres acteurs du domaine, le CEA travaille à proposer aux professionnels de santé des outils de diagnostic rapide, des thérapies innovantes mais également une aide à la décision performante.

Introduction

29

Les compagnons biologiques

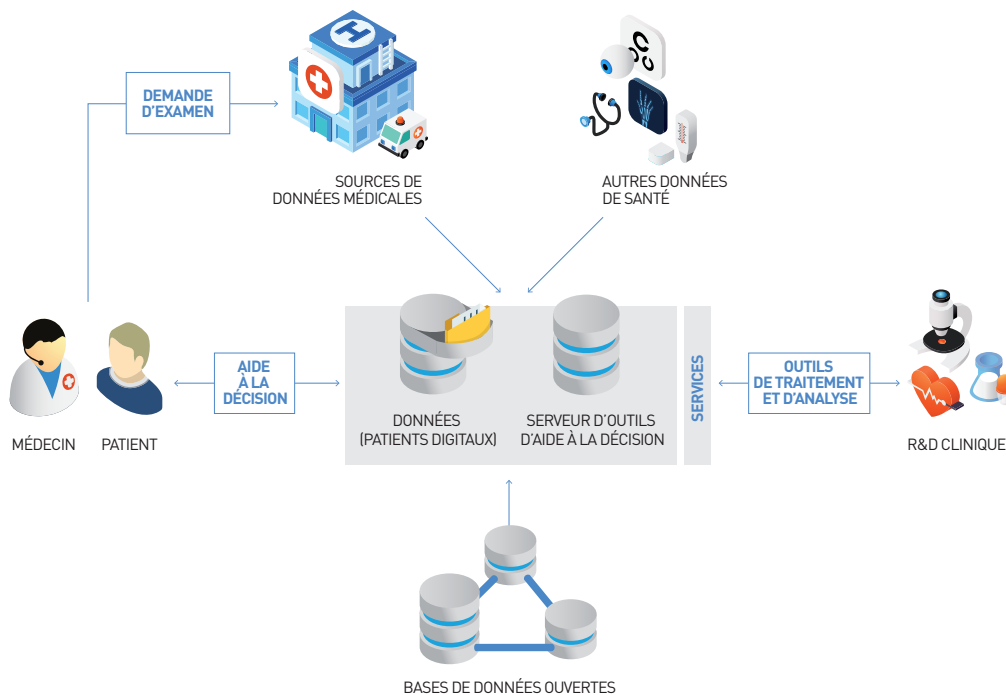
32

Les outils technologiques multidisciplinaires

35

La protection des données de santé

41



← Fig. 1: La chaîne de valeur de la médecine numérique

• PAR LE PR.

FRANÇOIS SIGAUX

(Université Paris Diderot, AP-HP)

CHRISTOPHE CALVIN

(Direction de la recherche fondamentale)

ET JEAN-NOËL PATILLON

(Direction de la recherche technologique)



François Sigaux est Directeur scientifique exécutif de la Recherche Fondamentale du CEA (CEA/DRF).



Christophe Calvin est responsable du Secteur informatique, simulation numérique et calcul intensif (Direction des partenariats et des programmes) au CEA/DRF.



Jean-Noël Patillon est le Directeur scientifique du CEA/List.

La médecine numérique, orchestrateur des pratiques médicales du futur

La confrontation de la médecine avec l'internet sous toutes ses facettes, la modélisation numérique personnalisée des fonctions biologiques, cellules et organes et les sciences des données incluant l'intelligence artificielle va créer une médecine de précision et décloisonner le système de santé. Cette médecine numérique instaurera un nouveau mode de relation entre le patient et le soignant et déplacera le centre de gravité de la santé de l'hôpital, utile pour la R&D médicale en collaboration avec les filières industrielles vers le cabinet de ville. Via les capteurs de données de santé, elle étendra l'espace de la santé aux lieux d'habitation et de travail.

Le périmètre de la médecine numérique reste à construire, principalement dans deux domaines. Le premier est celui de la télémédecine (e@medecine) dont l'objectif est de délocaliser la confrontation entre le patient et le soignant. Le second est celui de la pratique médicale fondée sur l'analyse de la représentation numérique des patients et leur inclusion dans l'internet des malades en faisant appel aux sciences des données et à la modélisation. C'est ce dernier qui sera évoqué principalement ici.

Les briques de base : patient digital et médecin digital

Le patient digital (avatar ou jumeau numérique) est un ensemble de données constitué de toutes les informations cliniques, biologiques, anatomopathologiques et d'imagerie qui peuvent être transformées en données numériques. Ces données proviennent de capteurs connectés, de la transformation numériques de données cliniques recueillies chez

le médecin traitant, et d'informations issues d'instruments spécialisés de radiologie, de biochimie ou de génomique obtenues en clinique ou à l'hôpital, qu'on peut considérer comme des « convertisseurs vivant-digital ». Au-delà des données issues de la transformation numérique, la représentation digitale contient des annotations qui peuvent évoluer au cours du temps et qui replacent les données dans le contexte de la connaissance du moment. Ces annotations peuvent être issues de la collecte d'articles scientifiques, de bases de données spécialisées ou encore de programmes informatiques qui intègrent les données du patient dans un modèle numérique. Appartient aussi à la représentation numérique, un schéma d'intégration qu'on peut se représenter comme des graphes connectés de données, d'annotations et de concepts.

L'utilisation de cette représentation numérique pour la prise en charge du patient dépasse les possibilités du médecin qui doit se faire aider par des algorithmes (médecin digital). Ces algorithmes vont tenter d'inférer un diagnostic à partir des données du patient dans le contexte d'une liste de maladies ou nosographie. Pour certaines maladies, cette nosographie peut être issue de l'analyse statistique des données de grandes cohortes de patients (Voir le témoignage du Pr. Marion Leboyer). En général, le résultat des algorithmes sera une liste de maladies classées par vraisemblance. Ils seront également utiles pour proposer des thérapeutiques. Ils se baseront sur les résultats

d'essais cliniques publiés qui sont robustes mais manquent de personnalisation et, si possible, de collections de patients digitaux (Collecteurs et Analyseurs de Données, CAD). Dans ce contexte, ils projettent la représentation digitale dans l'espace des autres patients afin de déterminer des familles numériques de cas similaires. À partir de l'évolution clinique de ces patients sous différents traitements, ils proposeront des scénarios documentés. En outre, le minage des CAD facilitera le choix des médicaments si les données de pharmacovigilance et pharmaco-génomiques y sont intégrées. Ces objectifs cruciaux pour la médecine du futur font l'objet d'initiatives internationales en Europe et ailleurs (voir encadré).

Le CEA, un acteur clé

L'analyse de la chaîne de valeur de la médecine numérique permet d'identifier les segments clés qui la composent (Fig. 1). Ces segments ont des niveaux de maturité très différents : depuis celui à créer ex nihilo (comme des infrastructures numériques de stockage des données de santé) à celui opérationnel à l'état de recherche (par exemple, les séquenceurs à haut débit ou les IRM) nécessitant toutefois une certification ou accréditation réglementaire. L'analyse fine de ces segments permet d'identifier des secteurs d'activités dans lesquels l'expertise unique et les technologies du CEA pourraient jouer un rôle clé en ligne avec son modèle de valorisation, le positionnant

comme un acteur incontournable dans les technologies pour la médecine du futur. Cela concerne la capture des données, leur gestion et leur analyse. Ces domaines concernent : le développement de technologies innovantes ainsi que la gestion et l'analyse de données massives. Dans tous ces secteurs, le CEA possède des atouts compétitifs portés par une ou plusieurs de ses directions : Direction de la recherche fondamentale, Direction de la recherche technologique, Direction des applications militaires (voir encadré).

Développement de technologies innovantes pour l'e-médecine et l'intégration des dispositifs médicaux dans la transition numérique.

Le CEA, notamment le Leti et le List, possèdent un savoir-faire incontesté dans le développement et l'intégration des outils numériques dans les capteurs et la création de systèmes cyber-physiques appliqués à la médecine. Ils ont été notamment développés pour le contrôle de constantes physiologiques (comme la glycémie, voir p. 27) ou encore dans la maîtrise de l'interface cerveau-machine à Clinatoc pour proposer des solutions aux patients à mobilité réduite (voir p. 15). Le développement de robots intelligents d'aide au handicap ou à la dépendance est aussi un objectif important. Trois enjeux font l'objet d'études intensives dans ces instituts. Le premier vise à sécuriser ces systèmes afin de mettre le patient à l'abri d'une capture des données, ou pire encore, d'une prise de contrôle des dispositifs (voir p. 41). Le deuxième enjeu est celui de l'optimisation globale et contextuelle des traitements numériques qui peut faire appel à l'intelligence artificielle. Le troisième est celui de l'intégration des technologies (nanotechnologies, biotechnologies, technologies des données) au sein de dispositifs et de l'intégration globale de ces dispositifs dans l'Internet des Objets et des données qu'ils génèrent dans l'Internet des patients.

Gestion et analyse de données massives

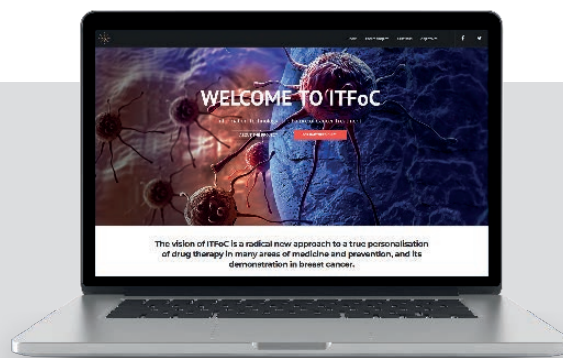
Dans le domaine de la génération de données de qualité jusqu'à son analyse, le CEA possède des savoir-faire, expertises et connaissances qui le positionnent comme un acteur reconnu.

Tout d'abord sur la génération de données de qualité, le CEA est un opérateur de plateformes technologiques d'analyse permettant d'envisager la caractérisation « omique » et phénotypique multimodale des patients. Citons à titre d'exemples le Centre National de Recherche en Génomique Humaine pour la génomique, le nœud de l'infrastructure nationale ProFI (DRF/BIG) pour la protéomique, celui de l'infrastructure nationale Metabohub et la neuroimagerie avec le CATI à NeuroSpin (DRF/Institut Joliot).

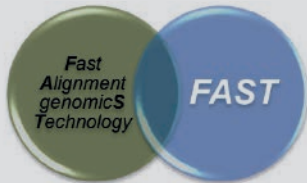
<https://itfoc.eu/> →

Le projet IT Future of Cancer (ITFoC)

Durant les dernières décennies, des progrès considérables ont été réalisés pour diagnostiquer et soigner les différentes formes de cancer mais ces pathologies demeurent l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. Regroupant 17 partenaires académiques et industriels issus de six pays, coordonné par le CEA, le projet européen ITFoC ambitionne de proposer « la bonne thérapeutique à chaque patient ». Il met en œuvre une approche basée sur la caractérisation moléculaire exhaustive des tumeurs et des patients comme donnée d'entrée de modèles numériques individualisés permettant d'explorer les effets de toutes les options thérapeutiques. ■



Le programme exploratoire Top Down FAST



Lancé en 2018 dans le contexte du Plan France Médecine Génomique 2025, le programme FAST (Fast Alignment genomicS Technology) regroupe des compétences de la DRT et de la DRF pour étudier différentes modalités d'amélioration du traitement et de l'exploitation des données (alignement performant, annotation automatique) d'une part, l'intégration et la prise en compte de différentes données (génomiques structurales et fonctionnelles, cliniques, imageries), d'autre part. ■

Les modalités de production, d'archivage et d'analyse des différentes données générées sont spécifiques à chaque approche technologique mais elles partagent certaines caractéristiques qui les positionnent désormais dans le champ du Big Data : leur Volume qui nécessite des infrastructures adaptées pour l'archivage et l'analyse, la Vélocité des acquisitions, leur Variété (large spectre d'investigations phénotypiques) et leur Véracité assurée par la standardisation de procédures opérationnelles et le dépôt des données dans des bases de données publiques.

Le CEA, notamment la DAM, a développé des compétences reconnues internationalement dans la gestion, l'archivage de données massives et le calcul haute performance. Les infrastructures exploitées au TGCC par la DAM offrent d'ores et déjà des services pour la gestion et l'archivage de données à différentes communautés académiques à l'échelle nationale et européenne, dans le domaine du climat (l'Institut Pierre Simon Laplace avec les exercices internationaux du GIEC), des sciences du vivant (plateforme de stockage et de traitement des données de France Génomique), infrastructures également ouvertes au monde industriel (CCRT).

Enjeu pluridisciplinaire, l'intégration de données hétérogènes nécessite de prendre en compte leurs spécificités pour faire lien entre elles. Le défi consiste à intégrer des données expérimentales en utilisant des connaissances biologiques avec des outils informatiques (bases de données, réseaux, standards, chemin de production et d'analyse des données) et des méthodes mathématiques (data mining, apprentissage, graphes, visualisation). La DRF (Équipe Pariétal à Neurospin, le CNRGH) et la DRT avec le List ont développé ces compétences spécifiques depuis de nombreuses années.

Une fois ces données stockées et intégrées, il est alors possible de les analyser de manière croisée, pour arriver in fine à des outils d'aide à la décision (diagnostic et thérapie personnalisée). Ces analyses sont basées sur des méthodes statistiques et d'intelligence artificielle et sur la modélisation mul-

ti-échelles. Les collaborations entre la DRT et la DRF ou encore avec Inria ont permis d'acquérir un savoir-faire spécifique en bio-informatique et en intelligence artificielle, mettant en œuvre des méthodes originales d'analyse de données, basées sur des méthodes statistiques multivariées, d'apprentissage (Machine et Deep Learning) et de fouilles de données (Text et Data Mining).

Que faire pour augmenter les chances de succès de la médecine numérique ?

Comme toute transition majeure, l'introduction de la médecine numérique dans le système de soins sera exposée aux aléas du changement dans l'écosystème qui réunit les patients, les professionnels du système de soins, les acteurs académiques et industriels de la recherche et du développement et la puissance publique. On sait que dans de telles circonstances l'analyse en profondeur des impacts culturels et économiques est critique. Cette analyse n'a pas encore été faite mais, parmi les actions à prévoir, la formation des professionnels et l'information de la population tiennent une place essentielle.

Le développement de la médecine numérique va transformer l'art médical. Même si une compréhension approfondie et technique des algorithmes n'est pas nécessaire, les praticiens devront s'approprier les principes de l'analyse des données, de la modélisation des systèmes et des processus de décision, à un niveau de confiance qui soit celui qu'ils accordent aujourd'hui à leur propre expérience. La communication au patient de la signification de la démarche numérique demande à trouver un discours personnalisé pour chaque patient. La pratique de la médecine numérique étant par essence multi- et interdisciplinaire, de nouveaux acteurs tels des ingénieurs titulaires de multi-formations pourraient trouver leur place dans le système de soins. Le questionnement éthique, enfin, est indispensable et devra durer dans le temps. De sa qualité dépend ce que le futur retiendra de la médecine numérique (voir p. 4). ■

© Fondation FondaMental



Pr. Marion Leboyer

(Université Paris-Est Créteil, AP-HP)

« Pour projeter la psychiatrie dans l'élan vers la médecine de précision, nous devons compléter les catégories subjectives de diagnostic basées sur des symptômes subjectifs par une nosographie objective, précise et basée sur une analyse globale des particularités des patients.

Nous devons suivre la voie ouverte par la recherche sur le cancer et les maladies cardio-vasculaires où la mortalité a été réduite grâce aux thérapies ciblées prescrites à des sous-groupes homogènes de patients identifiés par des biomarqueurs spécifiques.

Aujourd'hui, les classifications des affections en psychiatrie sont basées sur la collection descriptive de comportements sans validation ni marqueurs objectifs pour stratifier les patients, conduisant à prendre en compte des groupes hétérogènes de patients touchés par des affections psychiatriques chevauchantes et des comorbidités à des stades divers de progression.

Il est toutefois improbable que des marqueurs isolés puissent être des prédicteurs valides de sous-groupes diagnostiques ou de la réponse aux thérapies.

Nous devons combiner des biomarqueurs multimodaux pour une psychiatrie de précision avec l'objectif final d'améliorer le pronostic des patients ne répondant que partiellement aux thérapies ».

•
PAR JÉRÔME GARIN

(Direction de la recherche fondamentale)

ET PATRICE CAILLAT

(Direction de la recherche technologique)



Jérôme Garin est chef de l'Institut des biosciences et biotechnologies de Grenoble (DRF / BIG) du CEA.



Patrice Caillat est responsable marketing stratégique dans le domaine des dispositifs médicaux (Département des technologies pour la biologie et la santé) au CEA/Leti.

Mimer le vivant

La fabrication de « compagnons biologiques » va à la fois impacter notre compréhension du vivant, permettre de réaliser des essais pharmacologiques personnalisés et nous mettre sur le chemin de la médecine régénérative.

La mise au point de substituts d'organes qui pourraient jouer le rôle de « compagnons biologiques » suscite actuellement un intérêt grandissant. Lancés il y a une dizaine d'années, les premiers développements dans ce domaine ont porté sur la mise au point de puces microfluidiques visant à mimer une fonction biologique particulière d'un tissu, comme la fonction de barrière entre les alvéoles pulmonaires et les capillaires sanguins [1]. Depuis, le nombre de publications scientifiques sur cette thématique s'est considérablement accru, conduisant à la description de deux grands types de familles de compagnons biologiques : les organes sur puce et les organoïdes.

Un organe sur puce est un système miniaturisé qui est conçu en s'inspirant de l'architecture d'un organe

humain pour mimer ses fonctions physiologiques [2]. Le recours aux microtechnologies permet de perfuser les structures cellulaires (microfluidique) et de contrôler l'environnement physique et biochimique des cellules afin d'obtenir l'architecture multicellulaire souhaitée (voir encadré ci-dessous).

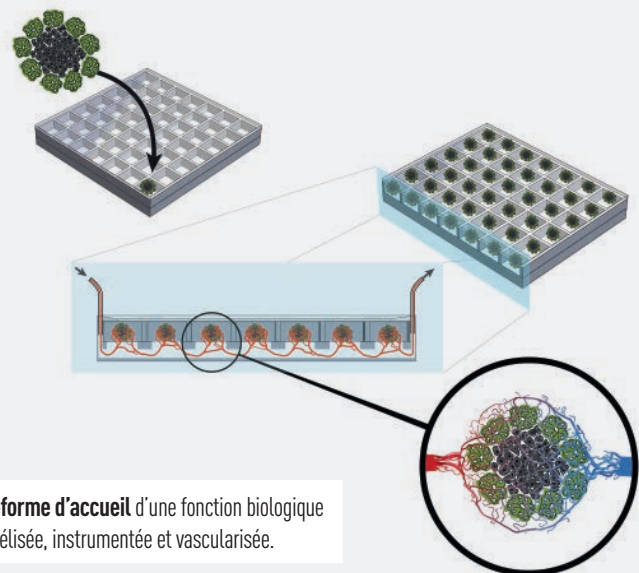
Les organoïdes correspondent, eux, à des « mini organes » ou des « mini tumeurs », obtenus à partir de cellules souches ou progénitrices, mises en culture 3D dans un hydrogel qui mime la matrice extracellulaire [3]. Des co-cultures de différents types cellulaires sont généralement utilisées. Le concept est de laisser les cellules s'auto-organiser en tissu fonctionnel, en jouant principalement sur les suppléments apportés au milieu de culture (voir encadré page suivante).

Microfluidique nouvelle génération

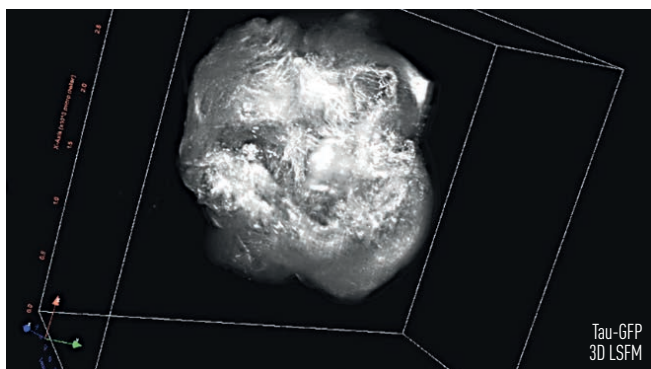
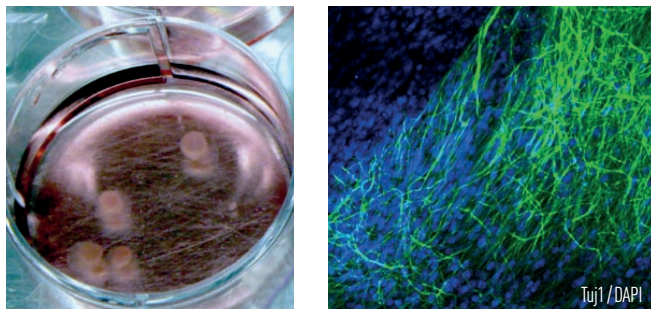
PAR FABRICE NAVARRO,

chef du Laboratoire des systèmes microfluidiques et bio-ingénierie (Département des technologies pour la biologie et la santé) au CEA/Leti.

La microfluidique regroupe un ensemble de disciplines qui visent à étudier et manipuler les fluides dans des supports comprenant des canaux micrométriques issus des techniques de microfabrication. La microfluidique a pris son essor au cours des vingt dernières années, portée notamment par le développement des puces à ADN et des « laboratoires sur puces ». De nouveaux dispositifs sont aujourd'hui accessibles. Capables d'offrir aux cellules un environnement à la fois adapté à leur croissance et de guider celle-ci, ils permettent de mettre au point des « organes sur puces ». Équipés de micro-capteurs pour un suivi multiparamétrique et hautement parallélisé, les organes sur puces sont amenés à ressembler de plus en plus à des mini-organes humains. ■



Plateforme d'accueil d'une fonction biologique parallélisée, instrumentée et vascularisée.



Chercher des preuves de concept

PAR JEAN-PHILIPPE DESLYS,

chef du Service d'étude des prions et des infections atypiques (DRF/Institut Jacob) au CEA.

Des organoïdes cérébraux, ou « mini-cerveaux », peuvent être créés à partir de cellules de patients reprogrammées (iPS - Induced pluripotent stem cells), ouvrant ainsi la perspective de modéliser et d'étudier la pathologie d'un individu en particulier. Un projet d'ingénierie cellulaire a ainsi été développé au Service d'étude des prions et des infections atypiques du CEA (DRF/Institut Jacob) en partenariat avec Sup'Biotech. Avec ces organoïdes, des preuves de concept sont recherchées dans différentes pathologies comme les maladies de Creutzfeldt-Jakob, d'Alzheimer et de Parkinson, la démence fronto-temporale ou encore la déficience en créatine. ■

En haut à gauche : organoïdes cérébraux en culture dans une boîte de Petri.

En haut à droite : marquage fluorescent vert de cellules neuronales à l'intérieur d'un organoïde avec l'anticorps anti-Tuj1 et marquage bleu des noyaux (DAPI).

En bas : reconstitution en trois dimensions d'un organoïde cérébral exprimant le transgène de la protéine Tau humaine fusionnée avec la protéine GFP (microscopie à feuillet de lumière).

Les compagnons biologiques seront d'autant plus pertinents si nous sommes capables de les vasculariser de manière à être le plus proche possible de la situation qu'on trouve chez l'homme. Cette vascularisation sera apportée ou guidée par la technologie dans le cas des organes sur puce alors qu'elle se fera de manière spontanée pour les organoïdes. Relever ce défi nous rapprochera de la réponse physiologique de l'organe, ce qui légitimera l'utilisation de ces dispositifs pour la mise au point de médicaments, pour l'aide au choix thérapeutique ou pour envisager la médecine régénérative de demain.

En termes d'applications, au moins quatre domaines majeurs peuvent être identifiés :

■ **l'étude de mécanismes fondamentaux et de processus physiopathologiques.** La caractérisation multiparamétrique d'un compagnon biologique permettra de découvrir les molécules et paramètres essentiels à maîtriser afin de se rapprocher des fonctions physiologiques normales de l'organe mimé. L'étude de l'altération de ces fonctions, quelle qu'en soit l'origine (cellules mutées, infection, molécule médicamenteuse), complétera nos connaissances sur les processus physiopathologiques qui peuvent toucher l'organe [4] ;

■ **le support de cribles pharmacologiques.** Les compagnons biologiques permettront de rechercher des candidats médicaments capables de corriger un dysfonctionnement. Ils pourront également aider à mieux comprendre le mécanisme d'action d'une molécule pharmacologique, ce qui est nécessaire à la mise sur le marché de tout nouveau médicament ;

■ **l'aide aux choix thérapeutiques personnalisés.** En oncologie, les cellules issues de la biopsie de la tumeur d'un patient seront utilisées pour fabriquer un compagnon biologique. Celui-ci permettra alors de tester les molécules les plus efficaces pour traiter la tumeur. On entrera ici dans le domaine de la médecine personnalisée ;

■ **la médecine régénérative.** Bien qu'il s'agisse de perspectives plus lointaines, la fabrication maîtrisée et reproductible d'unités fonctionnelles de substituts d'organes constituera une avancée significative pour la médecine régénérative dont la finalité est de remplacer ou réparer un organe défaillant (voir encadrés page suivante).

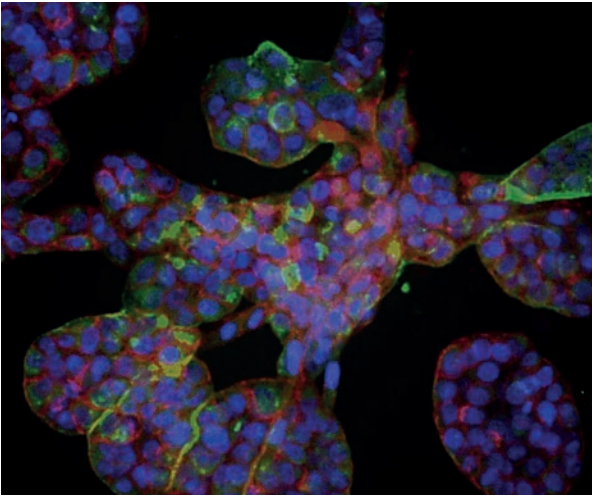
Par ailleurs, les compagnons biologiques contribueront à la révolution numérique à l'œuvre dans le domaine de la santé. Le traitement des données massives issues des approches « omiques » et d'un monitoring quasi continu de constantes physiologiques ou de

[1] D. Huh, et al. Reconstituting organ-level lung functions on a chip. *Science*. 2010; 328:1662-1668

[2] SN. Bhatia and DE. Ingber. Microfluidic organs-on-chips. *Nature Biotechnology*. 2014; 32:760-772

[3] G. Rossi, et al. Progress and potential in organoid research. *Nature Reviews Genetics*. 2018; sous presse.

[4] S. Bian, et al. Genetically engineered cerebral organoids model brain tumor formation. *Nature Methods*. 2018; 631-639.



Organoïde de glande exocrine observé par microscopie confocale. Les noyaux apparaissent colorés en bleu, l'actine (cytosquelette) en rouge, la laminine V (matrice extra cellulaire) en vert.

Vers la greffe d'organoïdes

PAR XAVIER GIDROL,

chef du Service de biologie à grande échelle (DRF / BIG) au CEA.

En réalisant des co-cultures de cellules souches mésenchymateuses, de cellules endothéliales et de cellules progénitrices de l'organe adulte (peau et pancréas, par exemple), l'équipe du Service de biologie grande échelle (BGE) s'appuie sur les capacités d'auto-organisation en trois dimensions de ces cellules pour générer des organoïdes vascularisés. A terme, ces substituts d'organes, éventuellement obtenus avec les cellules du patient « réparées » par génie génétique, pourraient lui être greffés afin de restaurer partiellement et temporairement une fonction physiologique déficiente dans l'attente d'une transplantation d'organe. ■

paramètres biochimiques mesurés sur le patient permettra, en effet, de mettre au point des modèles numériques généraux des pathologies humaines. En parallèle, le vieillissement de la population et la multiplicité des pathologies qui lui sont associée rendront ces modèles toujours plus complexes à créer et à qualifier. Cette évolution va de pair avec le besoin crucial d'adaptation aux cas individuels. À titre d'illustration, c'est la capacité d'adapter en temps réel un modèle numérique général à un patient donné qui fait le succès du dispositif « Diabeloop » pour le traitement des patients diabétiques (voir p. 27).

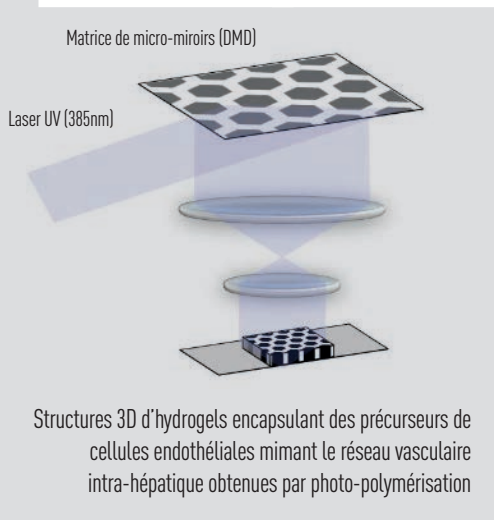
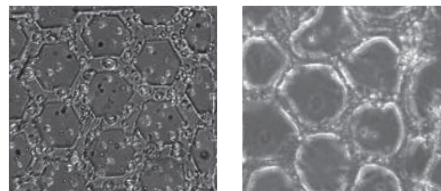
Toutefois, l'impact de l'approche numérique de la santé sera limité si les modèles générés ne peuvent pas être testés. Nul doute que, dans les années à venir, les progrès en ingénierie cellulaire et micro-technologies permettront de produire des compagnons biologiques de plus en plus « fidèles » aux organes mimés [5]. Les analyses réalisées sur ces compagnons biologiques génèreront ainsi des données dont la pertinence s'améliorera sans cesse, permettant d'optimiser les modèles numériques qui guideront les soins prodigués aux patients. ■

Mimer les structures du foie

PAR ALEXANDRA FUCHS, ET FRANÇOIS CHÂTELAIN,

ingénieurs / chercheurs au CEA.

Au sein de l'unité de thérapie cellulaire à l'hôpital Saint Louis, des techniques de bio-impression 3D de cellules primaires et d'hydrogels sont explorées, notamment par stéréolithographie, afin de reconstituer des structures tissulaires mimétiques du foie (hépatiques, vasculaires et biliaires) pour des applications cliniques de médecine régénérative. L'enjeu est de créer un microenvironnement 3D contrôlé propice à l'auto-organisation de cellules précurseurs et leur maturation en tissus fonctionnels. ■



© Elsa Mazari-Arighi - projet iLITE - PIA-RHU

[5] N. Piccollet-D'hahan, et al. A 3D toolbox to enhance the physiological relevance of human tissue models. Trends in Biotech. 2016; 34:757-769.

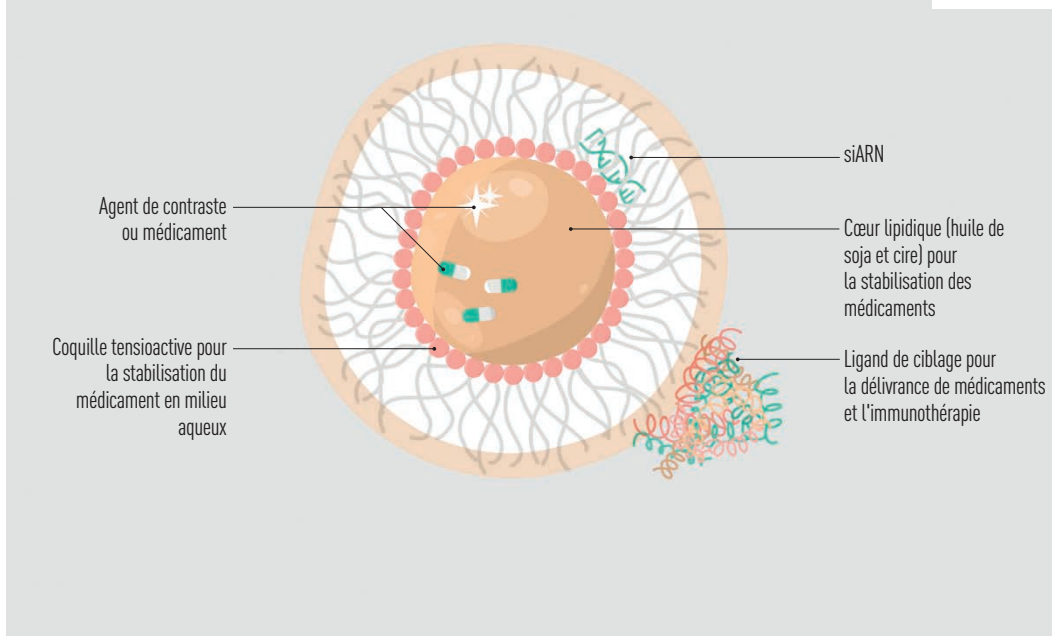
Cellules souches mésenchymateuses

Présentes dans le mésenchyme (tissu de soutien) de l'embryon, elles sont capables de se différencier en de nombreux types cellulaires : cellules osseuses, musculaires, adipeuses ou encore du cartilage. Elles sont en très faible quantité chez l'adulte.

Cellules endothéliales

Elles tapissent la face interne des vaisseaux et en assurent l'intégrité.

Fig.1 : schéma illustrant la technologie Lipidot® et ses applications



L'électronique au service du vivant

Depuis plusieurs années, le CEA travaille sur l'interfaçage du vivant avec les technologies de l'électronique et/ou les micro-nanotechnologies. Ses recherches vont du monitoring des fonctions vitales ou du métabolisme jusqu'à la délivrance de substances actives. Ce positionnement scientifique permet d'interfacer différents compartiments du corps : la peau avec les capteurs portés sur la personne ou les pansements intelligents, le compartiment sous cutané avec le développement de microaiguilles ou encore le corps de façon systémique via des cargots lipidiques, les lipidots®.

Les Lipidots® nanoparticules lipidiques

Les nanoparticules lipidiques Lipidots® sont des systèmes colloïdaux, présentant un diamètre contrôlé de 50 à 120 nm, fabriqués à partir d'un cœur huileux (mélange de triglycérides saturés et insaturés) encapsulé dans une coquille moléculaire (Fig. 1). Cette formulation, qui leur confère des capacités de stockage de molécules actives hydrophobes en milieu aqueux avec une biodisponibilité accrue, leur permet d'être utilisées comme cargos moléculaires pour la délivrance de médicaments par exemple.

Le CEA développe depuis une dizaine d'années la technologie des Lipidots®, initialement conçue pour des applications d'imagerie in vivo par fluorescence. Dans ce contexte, il était nécessaire de développer des traceurs présentant des facteurs de brillance de haute qualité tout en présentant des profils de biocompatibilité adéquats pour une future application clinique [1-3].

Depuis lors, ces particules lipidiques ont été extensivement caractérisées d'un point de vue physico-chimique [4, 5] et ont fait l'objet de plusieurs démonstrations précliniques pour des applications en oncologie allant de l'imagerie de tumeurs solides [2, 6-11] à la délivrance de molécules thérapeutiques, comme des photosensibilisateurs [12, 13]. Des études de bio-distribution

•
PAR
PASCAL MAILLEY
(Direction de la recherche technologique)



Pascal Mailley est directeur de recherche et directeur scientifique du Département des technologies pour la biologie et la santé au CEA/Leti.

- [1] Navarro FP, Mittler F, Berger M, Josserand V, Gravier J, Vinet F, et al. Cell Tolerability and Biodistribution in Mice of Indocyanine Green-Loaded Lipid Nanoparticles. *Journal of biomedical nanotechnology*. 2012;8:594-604.
- [2] Navarro FP, Berger M, Guillermet S, Josserand V, Guyon L, Neumann E, et al. Lipid nanoparticle vectorization of indocyanine green improves fluorescence imaging for tumor diagnosis and lymph node resection. *Journal of biomedical nanotechnology*. 2012;8:730-41.
- [3] Gravier J, Delmas T, Couffin AC, Navarro F, Heinrich E, Vinet F, et al. Lipid nanoparticles (LNP): a new technology for fluorescence contrast agents with improved properties. *Reporters, Markers, Dyes, Nanoparticles, and Molecular Probes for Biomedical Applications li*. 2010;7:576.
- [4] Delmas T, Couffin AC, Bayle PA, de Crecy F, Neumann E, Vinet F, et al. Preparation and characterization of highly stable lipid nanoparticles with amorphous core of tuneable viscosity. *J Colloid Interf Sci*. 2011;360:471-81.

- [5] Guillot A, Couffin AC, Sejean X, Navarro F, Limberger M, Lehr CM. Solid Phase Extraction as an Innovative Separation Method for Measuring Free and Entrapped Drug in Lipid Nanoparticles. *Pharmaceutical research*. 2015;32:3999-4009.
- [6] Sayag D, Cabon Q, Texier I, Navarro FP, Boisgard R, Virieux-Watrelot D, et al. Phase-0/phase-I study of dye-loaded lipid nanoparticles for near-infrared fluorescence imaging in healthy dogs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2016;100:85-93.
- [7] Gabon Q, Sayag D, Texier I, Navarro F, Boisgard R, Virieux-Watrelot D, et al. Evaluation of intraoperative fluorescence imaging-guided surgery in cancer-bearing dogs: a prospective proof-of-concept phase II study in 9 cases. *Translational Research*. 2016;170:73-88.
- [8] Merian J, Boisgard R, Declèves X, Theze B, Texier I, Tavitian B. Synthetic Lipid Nanoparticles Targeting Steroid Organs. *J Nucl Med*. 2013;54:1996-2003.
- [9] Jacquart A, Keramidis M, Vollaire J, R, Pottier G, Rustique E, et al. Liplmage (TM) 815: novel dye-loaded lipid nanoparticles for long-term and sensitive in vivo near-infrared fluorescence imaging. *Journal of biomedical optics*. 2013;18.
- [10] Hirsjarvi S, Dufort S, Gravier J, Texier I, Yan Q, Bibette J, et al. Influence of size, surface coating and fine chemical composition on the in vitro reactivity and in vivo biodistribution of lipid nanocapsules versus lipid nanoemulsions in cancer models. *Nanomed-Nanotechnol*. 2013;9:375-87.
- [11] Goutayer M, Dufort S, Josserand V, Royere A, Heinrich E, Vinet F, et al. Tumor targeting of functionalized lipid nanoparticles: Assessment by in vivo fluorescence imaging. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2010;75:137-47.
- [12] Navarro FP, Creusat G, Frochot C, Moussaron A, Verhille M, Vanderesse R, et al. Preparation and characterization of mTHPC-loaded solid lipid nanoparticles for photodynamic therapy. *Journal of photochemistry and photobiology B, Biology*. 2014;130:161-9.

ont montré qu'elles s'accumulaient dans le foie au travers des sinusoides hépatiques, dans les tumeurs solides au travers de l'endothélium perméabilisé de l'environnement tumoral (effet EPR) et également dans les ganglions lymphatiques et les aires de biosynthèse d'hormones stéroïdes [1, 2, 8, 14]. Depuis 2012, des bio-thérapeutiques comme des siARN ou des peptides/protéines antigéniques ont été vectorisés pour des applications principalement dans le domaine des troubles inflammatoires ou en infectiologie (projets européens NAREB et NEW DEAL). Cette approche a notamment permis de mettre au point une nouvelle méthodologie vaccinale basée sur l'administration de la protéine p24, utilisée comme antigène modèle du virus du SIDA, validée par un essai préclinique de 7 mois [15].

Par ailleurs, les procédés de fabrication des Lipidots® ont été mis à l'échelle dans une unité pilote permettant de préparer des larges volumes (> 500 ml) de nanoparticules concentrées et toute la chaîne de caractérisation physico-chimique nécessaire à leur contrôle a été développée. Nous sommes près d'une transposition au niveau industriel avec un panel applicatif élargi allant de l'imagerie de contraste à la thérapie en passant par la vaccination.

Les biomatériaux biosourcés

Les biomatériaux, synthétiques ou biosourcés, sont mis en œuvre, sous forme implantable ou injectable, à des fins médicales pour remplacer ou restaurer une partie ou la fonction d'un organe ou d'un tissu. Ils doivent, par essence, être biocompatibles et ne pas contenir de substances toxiques. La majorité des biomatériaux disponibles ont été élaborés pour répondre à des sollicitations mécaniques marquées et régulières (prothèses). Au CEA, compte tenu de notre implication dans le domaine de la délivrance de drogue, notre activité s'est concentrée autour de la formulation et de la mise en œuvre de biomatériaux biosourcés (issus de la biomasse végétale ou animale) actifs. Différents matériaux sont étudiés dont des polysaccharides, le collagène ou encore la nanocellulose. Cette activité s'accompagne de partenariats stratégiques forts avec des instituts de recherche de premier plan, experts dans la synthèse fonctionnelle des biomatériaux.

Si les nanoparticules lipidiques élaborées au CEA améliorent la délivrance de molécules actives grâce à l'augmentation de leur stabilité et de leur solubilité des molécules actives, elles rencontrent des limitations, comme des cinétiques lentes et contrôlées de relargage des drogues. L'encapsulation des nanoparticules dans une matrice appropriée - des hydrogels ou des réseaux de biopolymères biorésorbables - apparaît comme une bonne solution pour mieux contrôler la cinétique de libération de la molécule active. Différents biomatériaux composites intégrant biopolymères et lipidots® ont été élaborés et l'incorporation de nanoparticules

contenant des fluorophores organiques (utilisés comme modèle de drogue) dans des hydrogels élaborés à partir de carboxyméthyl cellulose réticulée par du polyéthylène glycol a pu être démontrée [16]. La cinétique de libération des nanoparticules peut alors être contrôlée en jouant sur leur diamètre et/ou le taux de réticulation de l'hydrogel. Dans une autre réalisation, la CMC réticulée a été remplacée par un réseau de polymères interpénétrés, permettant de mieux maîtriser porosité et propriétés mécaniques des aérogels formés [17]. Ces différents biomatériaux pourraient être utilisés comme patchs cutanés ou implants post-chirurgicaux afin de favoriser une implantation ou le recouvrement de tissus lésés.

Enfin, nous travaillons à élaborer des matériaux capables de délivrer des principes actifs de manière minimale-invasive ou implantée. Des microaiguilles solubles ont ainsi été réalisées par moulage de polymères biorésorbables tout comme des gels de comblement biorésorbables (destinés à des chirurgies d'exégèse cérébrale suite à des cancers).

Lipidots, nanoparticules lipidiques pour la délivrance de médicaments ou l'imagerie de fluorescence



© Godard / CEA

Un 3^e axe de recherche autour des biomatériaux concerne l'encapsulation de cellules fonctionnelles. Le CEA développe depuis plusieurs années une méthodologie d'encapsulation d'îlots de Langerhans dans des gels d'alginate, qui pourrait permettre une réimplantation d'îlots sains de façon furtive chez des patients atteints de diabète. Ces recherches sont menées dans le cadre du projet européen BioCapan en collaboration notamment avec le CHU de Grenoble et vise la production en routine de ces îlots pour restaurer les fonctions pancréatiques de patients diabétiques [19]. Par ailleurs, ces travaux ont servi de base à la mise au point d'un organe sur puce pour l'étude du secrétome issu d'une prostate artificielle cultivée dans un système microfluidique [20]. Ce travail ouvre des opportunités pour l'étude et le diagnostic précoce de cancers de la prostate.



Traceurs fluorescents pour l'imagerie

© Cottet/CEA

Capteurs et effecteurs (bio)électrochimiques

La bioélectrochimie est une méthode de transduction essentielle pour caractériser la majeure partie des échanges qui se produisent dans le corps humain, aux niveaux métabolique, bioélectrique comme énergétique. Deux approches principales sont utilisées pour sonder le corps : l'électroanalyse et la neuroprothétique (monitoring des signaux bioélectriques ou électrostimulation).

Avec l'électroanalyse, les cibles biologiques sont nombreuses et diverses recherches ont été menées soit dans le cadre de dispositifs de diagnostic in vitro soit pour des mesures portées sur la personne. Dans tous les cas, elles nécessitent des plateformes de mesure multiparamétriques pour dresser un profil physiologique et/ou métabolique précis lié à une pathologie déterminée. Ainsi nos premiers travaux concernaient l'évolution des concentrations de sodium et le pH de la sueur, qui pouvaient être envisagées comme biomarqueurs de l'état de pompiers au feu. Plus récemment, des biocapteurs ampérométriques ont été développés pour la détection de l'acide lactique ou du glucose [18], et nous nous sommes aussi intéressés à une nouvelle classe de détecteurs électrochimiques, les transistors organiques électrochimiques dont la configuration permet de coupler plusieurs capteurs au sein d'une même structure bioélectronique et ainsi de disposer de dispositifs multiparamétriques intelligents ne nécessitant aucune centralisation des mesures pour leur traitement.

Les applications en neuroprothétique (monitoring, électrostimulation et mesures d'impédance) sont basées sur des mesures électrophysiques plutôt qu'électrochimiques qui mesurent ou stimulent une grandeur physique locale. Historiquement, les électrodes de monitoring ont été développées pour des mesures transcutanées (électrocardiogrammes, électroencéphalogrammes...). Très polarisables (métaux nobles, carbone), elles présentaient une forte impédance de mesure (et donc un faible rapport signal sur bruit) les

rendant peu sensibles à des signaux bioélectriques de faible amplitude et de forte fréquence comme ceux émis par le cerveau. Puis, les électrodes dites impolarisables ont remplacé cette première génération. Toutefois, pour fonctionner correctement, l'interface électrode/peau doit être parfaitement hydratée, d'où le recours à des gels contenant des concentrations physiologiques d'ions conducteurs. Si ce prérequis est relativement bien adapté à une utilisation médicale occasionnelle, il n'en va pas de même pour des applications régulières grand public (neuro-feedback, relaxation) qui requièrent des électrodes sèches et faciles à poser sur la tête sans besoin de raser les cheveux ou de les enduire de gel et c'est le cas du casque EEG développé par le CEA. Plus récemment encore, nous avons montré l'intérêt de travailler sur de nouveaux matériaux d'électrode encore moins impédants pour des mesures de monitoring intracérébral ou de neurostimulation. Le CEA est actif depuis de nombreuses années sur le design de matériaux d'électrode innovants présentant une capacité interfaciale importante et/ou une réactivité intrinsèque tel que des électrodes nano texturées par du noir de platine ou des nanotubes de carbone [21], de l'oxyde d'iridium (projet INTENSE) ou encore du PEDOT (projet européen INFORMED). Du fait de sa grande résistance à la corrosion et de sa très grande biocompatibilité, le diamant nanocristallin dopé au bore a lui aussi été largement étudié au CEA pour la fabrication de neuroprothèses notamment pour l'application à la rétine artificielle (projets européens DREAM et NeuroCare [22]).

Et demain...

Les développements futurs se situent à la croisée de ces différentes recherches avec des systèmes de délivrance hybrides combinant la technologie des Lipidots® et les biomatériaux biosourcés et biorésorbables ou encore la mise au point de biocapteurs transitoires biorésorbables pour le suivi post-chirurgical. Ces objectifs sont ambitieux, mais le CEA possède des atouts indéniables pour relever ces défis autour de l'interface entre micro-nanotechnologies et le vivant. ■

[13] Navarro FP, Bechet D, Delmas T, Couleaud P, Frochot C, Verhille M, et al. Preparation, characterization and cellular studies of photosensitizer-loaded lipid nanoparticles for photodynamic therapy. *Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy Xx*. 2011;7886.

[14] Gravier J, Navarro FP, Delmas T, Mittler F, Couffin AC, Vinet F, et al. Lipidots: competitive organic alternative to quantum dots for in vivo fluorescence imaging. *Journal of biomedical optics*. 2011;16.

[15] Bayon E., Mortieras J., Dereuddre-Bosquet N., Gonon A., Gosse L., Courant T., Le Grand R., Marche P. N. and Navarro F. P. Overcoming immunogenicity issues of HIV p24 antigen by the use of innovative nanostructured lipid carriers as delivery systems: evidences in mice and non-human primates, *npj Vaccines* (2018) 46

[16] L. Racine, A. Guliyeva, I. Wang, V. Larreta-Garde, I. Texier, R. Auzély-Velty, "Time-controllable lipophilic-drug release system designed by loading lipid nanoparticles into polysaccharide hydrogels", *Macromol. Biosci.* vol. 17, no. 9, 1700045, 2017.

[17] L. Racine, G. Costa, E. Bayma-Pecit, I. Texier, R. Auzély-Velty, "Design of interpenetrating chitosan and poly(ethylene glycol) sponges for potential drug delivery applications", *Carbohydrate Polym.* vol. 170, pp. 166-175, 2017

[18] Screen-printed organic electrochemical transistors for metabolite sensing, G. Scheiblin et al, *MRS Commun.* 5 (2015) 507

[19] New Automatized Method of 3D Multiculture Viability Analysis Based on Confocal Imagery: Application to Islets and Mesenchymal stem Cells Co-encapsulation, C. Chabert et al, *Font. In Endocrin.*, 9 (2018) 272

[20] 3D polyelectrolyte scaffolds to mimic exocrine glands: a step towards a prostate-on-chip platform N. Piccollet-D'hahan et al, *Eurobiotech J.* 2 (2018) 180

[21] Stable Non Covalent Functionalisation of Multi-walled Carbon Nanotubes by Pyrene-Polyethylene Glycol through image003.png-Stacking, J. Liu et al, *New J. Chem.* 5 (2009) 1017-1024

[22] Boron doped diamond biotechnology: from sensors to neurointerfaces, C. Hebert et al, *Faraday Discussions* 172 (2014) 47-59

•
**PAR OLIVIER PEYRET
 ET RÉGIS GUILLEMAUD**

(Direction de la recherche technologique)



Olivier Peyret est adjoint au directeur du CEA/Leti, en charge des activités santé.



Régis Guillemaud est adjoint au chef du Département des technologies pour la biologie et la santé au CEA/Leti.

ECG

Electrocardiogramme.

SpO2

Saturation pulsée en oxygène.

Sa mesure permet d'estimer la quantité d'oxygène dans le sang.



Pour aller plus loin

Le LabPad® :

www.mylabpad.com

Avalun :

www.avalun.com

Présentation d'APNEAband au CES 2018 à Las Vegas :

www.cea.fr/english/Pages/resources/videos/startup-apnea-band.aspx

Diabeloop :

www.diabeloop.fr

Les dispositifs connectés au service du patient

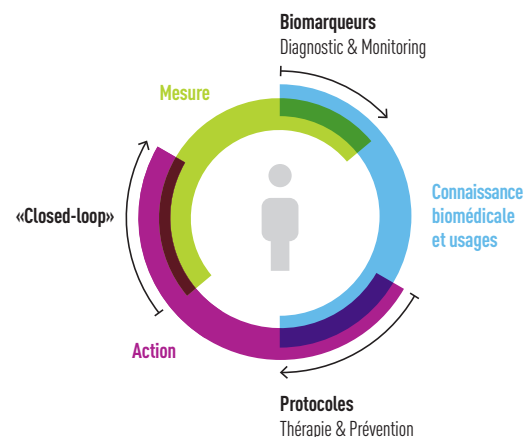
L'explosion des objets connectés marque notre quotidien, beaucoup d'objets de notre environnement devenant connectés (marché en croissance de +35% par an pour les bracelets). Cette évolution accompagne également la transformation des approches de santé, avec le développement de la médecine 4P (Préventive, Prédicative, Personnalisée, Participative) et la recherche de solutions centrées sur un patient de plus en plus impliqué.

Nous assistons à une double évolution. D'une part, des objets connectés, matériels et logiciels, développés au départ pour le sport et le bien-être, obtiennent le classement Dispositif Médical (DM), tel que tout récemment l'Apple Watch 4, qui mesure l'ECG et propose une fonction d'alerte cardiaque. D'autre part, les DM, autrefois analogiques, sont aujourd'hui numériques et deviennent communicants. Ces DM, connectés au départ à un réseau propriétaire et à une plateforme dédiée, le sont maintenant via une liaison internet qui permet à l'utilisateur d'accéder directement aux applications et services qu'ils proposent.

Marqueurs numériques et boucle de régulation

Les DM connectés sont impliqués sur l'ensemble de la chaîne d'une solution de santé visant à prendre en charge un patient (prévention, diagnostic, thérapie, suivi thérapeutique). La première étape est la saisie d'informations par le patient et/ou l'équipe médicale, les smartphones et tablettes constituant un premier niveau de plateforme de recueil de données. À ces informations s'ajoutent désormais des données issues de biocapteurs connectés, portés par la personne ou placés dans son environnement. Ces dispositifs fournissent, soit une mesure de paramètres physiologiques (poids, activité physique, rythme cardiaque, tension artérielle, mesure de SpO2, etc.), soit une mesure de paramètres biologiques, issue d'un prélèvement (sang, urine, haleine, etc.). Le traitement de ces informations (associées aux connaissances biomédicales et des usages, traitées localement ou non) permet d'obtenir automatiquement (via des algorithmes d'intelligence artificielle) des marqueurs « numériques » utiles à la prise de décision et/ou à l'action thérapeutique. Une information (alertes, conseils, consignes, prescriptions, etc.) pourra être

renvoyée au patient, avec ou sans l'intervention de l'équipe médicale. Ainsi un système « boucle fermée » (ou closed-loop) est constitué, potentiellement une boucle de régulation, pour une optimisation des soins. Dans cette boucle de retour, les informations traitées peuvent être utilisées pour commander des effecteurs connectés, portés par le patient, voire implantés, tels qu'une pompe de délivrance d'un principe actif ou un stimulateur [1].



Bénéfices attendus

Les progrès technologiques (miniaturisation, automatisation, connectivité, capacités de calcul, etc.) sont constants, conduisant à la mise sur le marché de DM connectés, moins invasifs, plus sécurisés, plus intelligents et plus faciles d'usage. Quels sont les bénéfices réels pour le patient et pour les soignants ? Comment ces nouveaux outils accompagnent la transformation de la médecine ? Nous retiendrons trois bénéfices principaux.

© Avalun



Le laboratoire de poche LabPad® d'Avalun

← LABPAD®

Le LabPad® d'Avalun est un laboratoire de poche, qui permet de réaliser à domicile, en centre de soins ou chez un professionnel de santé différentes mesures biologiques. Une mesure de temps de coagulation sanguine pour le suivi des patients chroniques sous anticoagulants est marquée CE et commercialisée. Une goutte de sang au doigt du patient suffit pour obtenir le résultat en quelques instants. En lien avec les laboratoires d'analyses biologiques et les professionnels de santé, le traitement du patient est ainsi adapté au plus juste et sans délai, diminuant ainsi le risque d'hémorragie. Le principe du LabPad® repose sur une technologie avancée de microscopie optique utilisant un capteur CMOS, qui capte des motifs de diffraction de la lumière. Le CEA/Leti a développé un premier démonstrateur afin de suivre la dynamique cellulaire, et ainsi de mesurer le temps de coagulation. L'échantillon de sang est recueilli dans un dispositif plastique consommable de faible volume (moins de cinq microlitres) par des canaux microfluidiques, et contenant un réactif adapté. Le dispositif consommable est ensuite placé devant le capteur optique pour faire la mesure. La validation clinique a été réalisée avec le CHU Grenoble Alpes.



← CHILDSPLAY

La bactériémie est la principale cause de mortalité infantile en Afrique Sub-Saharienne. Le CEA/Leti a développé un laboratoire portable automatisé, capable d'identifier rapidement (<2 heures) une infection bactérienne, permettant un diagnostic dans des zones éloignées de centres d'analyses médicales. Ce dispositif comprend une cartouche microfluidique intégrant le protocole biologique et un lecteur. Le développement du protocole biologique a été porté par l'Institut Pasteur et la collecte d'échantillons par Médecins Sans Frontières (MSF). Des analyses automatisées à partir d'échantillons de sang récoltés dans des centres hospitaliers en Afrique ont été réalisées pour quelques bactéries d'intérêt. En effectuant une extraction d'ADN à partir de 1 ml de sang et une amplification isotherme de type LAMP, la campagne de validation réalisée à l'Institut Pasteur a démontré le bon fonctionnement du système. La prochaine étape est l'optimisation du protocole biologique pour la détection sur échantillons réels.

Une accessibilité plus grande à l'information, un diagnostic plus rapide

La capacité à réaliser des mesures physiologiques sur la personne dans la vie quotidienne et des analyses biologiques déportées (au lit du patient, à domicile, sur le terrain), grâce à des DM portés ou portables, et connectés, améliore l'accès à des informations de mesures médicales pertinentes et ainsi, la qualité de la réponse médicale. Les DM connectés accompagnent le développement de la médecine ambulatoire, de l'hôpital au domicile. Ils participent à la réponse de santé pour les déserts médicaux et dans les pays émergents, sous-équipés en infrastructures de santé. Grâce à un diagnostic rapide, rendu possible sur le terrain d'intervention, ils sécurisent la médecine d'urgence.

Une meilleure acceptabilité, une meilleure observance

Le manque d'observance (adéquation entre le comportement du patient et le traitement proposé) est la cause principale d'échec thérapeutique (30 à 50% des patients ne suivent pas leur traitement). La disponibilité de DM connectés, plus faciles d'usage grâce à une ergonomie optimisée, facilite l'observance. La miniaturisation des DM, portés et implantables, permise par l'évolution des micro-technologies et de la microélectronique, améliore l'acceptabilité par le patient et son confort. De nombreux exemples marquent cette évolution, tels que les pacemakers, le passage du **holter** au patch cardiaque, la mesure de tension artérielle automatisée au poignet etc.

Bactériémie

Présence de bactéries dans le sang circulant.

LAMP

Loop-mediated isothermal AMPlification. Technique d'amplification de l'ADN.

Holter

Dispositif portable permettant l'enregistrement en continu de l'électrocardiogramme pendant au moins 24 heures.

[1] "Utilisation des objets connectés en recherche clinique", *Thérapie* (2018) 73, 41-51

APNEABAND



Le démonstrateur ApneaBand



© Fotolia

APNEAband est un dispositif à porter au poignet qui détecte les apnées du sommeil. Plus besoin de passer la nuit avec plusieurs capteurs attachés au corps ! Des capteurs embarqués dans le bracelet suivent divers paramètres physiologiques comme la fréquence cardiaque ou la saturation en oxygène du sang. La combinaison de ces indicateurs par un traitement automatique permet au médecin d'établir son diagnostic. Le CEA/Leti, en collaboration avec le CHU Grenoble Alpes et l'Hospital Clínic de Barcelona, travaille à constituer une base de données, condition nécessaire pour mettre au point le logiciel de traitement. Ce dispositif portable, non invasif, associé à un algorithme automatique avancé de traitement du signal, facilitera l'accès au diagnostic de l'apnée du sommeil et le suivi de l'efficacité du traitement médical.

CERITD

Centre d'études et de recherches pour l'intensification du traitement du diabète.

REMERCIEMENTS

POUR LEUR CONTRIBUTION À CET ARTICLE

Pr. Stephan Chabardès (CHU de Grenoble Alpes, Clinatéc) ■ Vincent Poher (Avalun) ■ Erik Huneker (Diabeloop) ■ Sandra Barbier, Patrice Caillat, Pierre Jallon, Laurent Gerfaut, Fabrice Navarro, Remco Den Dulk et Elodie Lenuzza (CEA/Leti)

Une analyse en continu pour une meilleure efficacité thérapeutique

Pour certaines indications, la possibilité de suivre en continu un paramètre physiologique ou biologique ou, tout du moins, à une fréquence d'échantillonnage bien supérieure à celle permise par un suivi à l'hôpital ou chez le médecin traitant, est un réel changement pour la qualité du diagnostic, l'efficaci-

té du traitement et la fiabilité du suivi thérapeutique. Le « Graal » est de pouvoir assurer une régulation automatique du traitement, en continu, avec un dispositif de délivrance thérapeutique, asservie sur la mesure (embarquée et interprétée) d'un ou plusieurs paramètres. C'est notamment le cas de Diabeloop®, premier pancréas artificiel connecté et autonome qui régule en continu la glycémie des patients diabétiques de type 1 (voir page 27).

Condition pour le déploiement et tendances pour le futur

La réussite du déploiement de ces nouvelles solutions de santé passera par la mise en place d'une vraie infrastructure de partage et d'échange de données médicales sur lesquels les DM connectés numériques et les outils d'analyse de données pourront se connecter. Cette infrastructure sera aussi essentielle pour une nouvelle pratique de la médecine, en parcours de soins coordonnés, autour du patient.

Pour préparer le futur, la R&D dans le domaine des DM connectés se développe dans trois directions principales :

- les évolutions technologiques. De nouveaux biomatériaux permettent de réaliser des dispositifs souples, collés sur la peau (patches) ou déposés comme un tatouage, voire digérables ou encore intégrés

dans des textiles. Une attention particulière est également portée sur la question de l'énergie (dispositifs basse consommation, télé-alimentation, batteries biocompatibles...) et celle de la sécurité (matérielle et logicielle) des informations et de leurs échanges ;

- la modélisation du patient (avatar numérique). Intégrée au cœur du DM pour analyser les données, elle optimise la personnalisation du diagnostic et du traitement, et aide à l'éducation thérapeutique, pour une médecine de précision, plus efficace ;

- l'intégration de données multiples, issues de capteurs physiologiques et/ou biologiques, associées aux données « omiques » du patient voire à des données environnementales (qualité de l'air...) mesurant son exposome. ■

DIABELOOP®

Diabeloop est le premier pancréas artificiel connecté, autonome. Régulant en continu la glycémie, il améliore sensiblement la qualité de vie des patients diabétiques de type 1. Il est constitué d'un capteur de glycémie en continu et d'une pompe patch miniature. Tous deux sont reliés par Bluetooth à un smartphone dédié dont les algorithmes calculent la dose d'insuline à injecter et transmettent l'information à la pompe, sans intervention du patient. En parallèle, les données sont transmises à un service médical de suivi. La glycémie est beaucoup mieux régulée. Plusieurs études cliniques ont validé l'efficacité du pancréas artificiel. Le changement est majeur pour les patients, habitués à contrôler eux-mêmes leur glycémie et leur charge mentale considérablement allégée. Il leur faut simplement signaler au système leurs repas et leurs éventuelles activités sportives.

Développé par le CERITD, avec une douzaine de CHU, en collaboration avec le CEA/Leti, ce dispositif marqué CE va être commercialisé par Diabeloop SAS (voir p. 27).



Diabeloop, pancréas artificiel portable associant un capteur de glycémie en continu, une pompe à insuline et un smartphone doté d'un algorithme personnalisé.

© CEA/Leti



Préparer des systèmes à très haute confiance

La transformation numérique mondiale en cours ouvre des perspectives immenses de création de valeurs socio-économiques dans le domaine de la santé. Dans ce contexte, la confiance portée aux systèmes numériques, et leur rôle dans la protection des informations, des environnements et des personnes, sont devenus des enjeux centraux.

Les attaques sur les systèmes numériques de santé sont devenues de plus en plus fréquentes comme l'illustrent de nombreux exemples récents : l'infection des hôpitaux britanniques par le **rançongiciel** WannaCry, le vol de 160 000 dossiers médicaux à Singapour, les failles du robot de télé-opération Raven II ou, plus récemment, les vulnérabilités des stimulateurs cardiaques Medtronic. La menace s'est ainsi généralisée et perfectionnée, exploitant notamment des vulnérabilités logicielles et réseaux complexes. Les « attaquants » montrent une connaissance avancée des systèmes visés, y compris de leurs composants propriétaires, historiquement protégés par le secret industriel. Ces attaques peuvent avoir des motifs variés (voler des données, arrêter des installations ou encore prendre le contrôle de systèmes sensibles) mais toutes ont des conséquences très fortes pour les patients, les médecins, les hôpitaux, les fournisseurs d'équipements et les états.

En retour, les « défenseurs » doivent aujourd'hui reprendre l'initiative pour protéger en profondeur,

parer aux déplacements latéraux et maintenir la maîtrise de leurs périmètres informatiques, voire de leur souveraineté numérique.

Les équipes cybersécurité du CEA mènent des programmes d'innovation et de transfert technologique, sur l'ensemble du spectre des systèmes informatiques, avec pour objectif d'accompagner le développement de l'écosystème industriel dans le domaine de la cybersécurité et de donner les moyens techniques à l'industrie française d'assurer sa cyber-protection. Elles intègrent des avancées issues de la recherche académique avec pour objectif de créer des plateformes technologiques innovantes, fournissant des solutions concrètes et opérationnelles.

Une expertise reconnue internationalement

Nos équipes produisent des développements très innovants, portant sur les éléments clés de la chaîne de sécurité logicielle, depuis la protection des données jusqu'à celle des logiciels, des réseaux et de leurs opérateurs. En témoignent par exemple l'octroi du prix Européen ICT-2015 pour le démonstrateur

CONTRIBUTEURS

(Direction de la recherche technologique)



Florent Kirchner est chef du Laboratoire pour la sécurité et sûreté du logiciel (Département d'ingénierie logiciels et systèmes) au CEA/List.



Sara Tucci est responsable programme blockchain au Département d'ingénierie logiciels et systèmes du CEA/List.

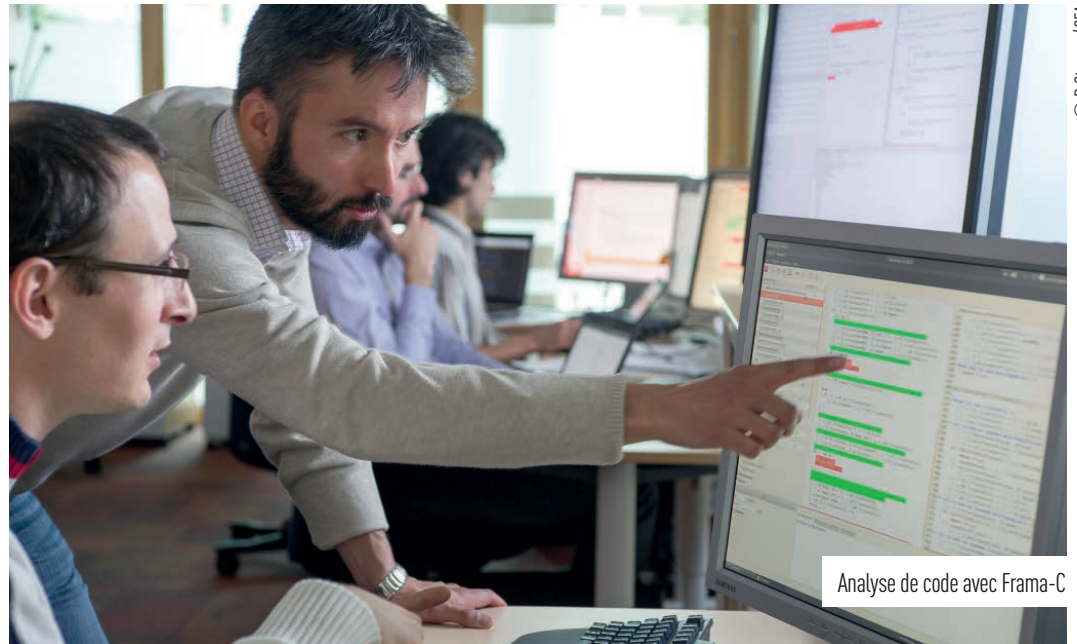


Renaud Sirdey est directeur de recherche au Département architecture conception et logiciels embarqués du CEA/List.

Rançongiciel

Ransomware en anglais. Logiciel malveillant qui prend en otage des données personnelles.

« Les équipes du CEA se coordonnent autour d'actions structurées, basées sur des investissements stratégiques, visant à produire des résultats concrets et décisifs. »



© P. Stroppa / CEA

USEMP d'analyse sémantique pour la protection de la vie privée [1], la victoire de la plateforme Frama-C d'analyse formelle de code au challenge SATE V organisé par le National Institute of Standards and Technology (NIST) en cybersécurité [2] ou l'excellente 2^e place des équipes de cryptographie homomorphe et de la chaîne de compilation Cingulata [3] au concours « Genomic Data Privacy and Security Protection Competition » iDASH-2017 (voir encadré) devant leurs compétiteurs de KU Leuven, de l'EPFL et de Microsoft Research [4].

L'identification, l'analyse et la poursuite d'opportunités de rupture, ainsi qu'une capitalisation autour de plateformes technologiques sont les points forts du CEA. Les équipes du CEA se coordonnent autour d'actions structurées, basées sur des investissements stratégiques, visant à produire des résultats

concrets et décisifs - comme l'utilisation de techniques avancées d'analyse pour automatiser l'évaluation sécuritaire de logiciels, la mise en œuvre d'intelligences artificielles pour augmenter les capacités de réponse des opérateurs de réseaux ou l'utilisation de registres distribués et de contrats intelligents pour garantir l'intégrité de données critiques. Le CEA capitalise ces actifs techniques sous la forme de plateformes d'intégration uniques en France, qui sont en particulier mises au service du programme transverse « Sécurité globale ».

Sur la base de ces résultats, les équipes du CEA préparent demain l'émergence de systèmes numériques médicaux à très haute confiance, depuis les instruments jusqu'aux systèmes, capables de garantir la sécurité des patients, des médecins, et des données de santé. ■

[1] www-list.cea.fr/en/media/news/2016/308-november-4-2016-social-media-savvy-users-are-safe-users

[2] www.nist.gov/publications/sate-v-report-ten-years-static-analysis-tool-expositions

[3] <https://github.com/CEA-LIST/Cingulata>

[4] www.humangenomeprivacy.org/2017/index.html

Sécuriser l'information génomique

Un nouvel enjeu pour la génomique est celui de l'exploitation automatique, robuste et sécurisée des technologies émergentes de séquençage massif pour la médecine personnalisée. Les applications prometteuses qui en découlent nécessitent le développement d'infrastructures de traitement de la donnée génomique qui soient ouvertes - en raison du besoin d'intégrer diverses sources d'information médicales pour justement valoriser l'information génomique, fiables - le contexte médical l'exige, et sécurisées - la donnée génomique étant par essence très sensible. Ainsi, le projet PPGEN, résultat d'une collaboration entre le List et le CNRGH à Evry, visait à démontrer une capacité de prédiction phénotypique qui soit automatique et sécurisée pour une première sélection de biomarqueurs d'intérêt clinique immédiat. Sur le plan de la cybersécurité, il s'agissait de démontrer que l'information génomique pouvait être traitée sous forme chiffrée, c'est-à-dire sans que la plateforme de traitement ne la déchiffre, en utilisant des techniques de cryptographie homomorphe développées au List [3]. Les premiers résultats sont concluants et ont été récompensés à iDASH-17 [4].



Garantir la meilleure protection

Les données relatives à la médecine personnalisée soulèvent certaines problématiques a priori spécifiques. Le fait qu'elles touchent à la santé des personnes, donc à ce qu'elles ont de plus intime, impose logiquement de fortes contraintes de confidentialité, mais perdre ces informations pourrait également conduire à un retard de diagnostic aux conséquences dramatiques pour le patient.

Si la médecine personnalisée est un sujet nouveau, les exigences de confidentialité de ses données recourent des problématiques déjà connues du calcul haute performance (ou HPC). Développées et éprouvées de longue date au sein du **complexe de calcul scientifique du CEA**, sur le site de Bruyères-le-Châtel, des solutions fiables existent.

D'un point de vue informatique, la confidentialité soulève la question de la sécurisation des données, qui engendre une série de situations déjà gérées dans d'autres cadres, telle que la protection des données de nature Secret Défense utilisées par le supercalculateur TERA. Se prémunir contre une perte et une corruption des données, donc assurer leur sûreté, est également une problématique classique qu'on retrouve, par exemple, au TGCC qui gère des données expérimentales impossibles à reproduire comme celles issues de la recherche génomique ou de la climatologie.

La sécurisation passe par des méthodes liées à la cryptographique et à la connaissance d'un secret qui permet l'accès à la donnée. Dans notre cas, le dossier du patient est totalement chiffré et seules les personnes habilitées (le patient, les soignants...) doivent pouvoir le lire et le modifier. Certifiés au niveau international pour les classifications « Top Secret », les algorithmes actuels offrent des garanties suffisantes pour mettre en place une confidentialité totale: les « casser » nécessiterait des années, sinon des décennies, sur les supercalculateurs les plus puissants au monde. Certes, la puissance des processeurs va grandissante, mais ces méthodes de chiffrement s'adaptent elles aussi, pour toujours garantir la meilleure protection. Le déchiffrement passe par un « secret » qui consistera, par exemple, en la possession physique d'un dispositif électronique et d'un mot de passe. Une « authentification forte » classique peut s'appuyer sur un mot de passe composé d'une partie fixe, connue de l'utilisateur, et d'une partie éphémère, à usage unique, engendrée par un petit équipement de la taille d'une clef USB ou d'une carte de crédit.

La sécurisation doit également intégrer les pannes physiques affectant les supports contenant les données sensibles. Un composant peut tomber en panne, une ou plusieurs machines peuvent être endommagées durant un incendie ou, plus simplement, un déménagement. Les media eux-mêmes (disques, clefs USB, bandes magnétiques) peuvent se corrompre de manière silencieuse et affecter la nature des fichiers qui y sont conservés. La multiplication des supports physiques (un centre de calcul contiendra plusieurs dizaines de milliers de disques et autant de bandes magnétiques), donc la probabilité accrue de pannes multiples et simultanées, a conduit à établir des stratégies pour en réduire l'impact. Ainsi les technologies RAID (Redondant Array of Independent Disks) associent plusieurs disques physiques pour constituer des disques virtuels utilisables par les applications. Les données sont répliquées, partiellement ou en totalité selon le degré de protection requis. Des calculs de convolution sont réalisés à chaque accès aux données et le résultat comparé à une valeur de référence, une divergence indiquant une corruption physique du support et déclenchant des mécanismes de récupération de la version intègre des fichiers. Ces mécanismes sont généralisés dans la totalité des grands centres de calcul et grosses installations bureautiques.

En conclusion, ces solutions ayant démontré leur efficacité, elles peuvent dès à présent être mises en œuvre à l'échelle de la médecine personnalisée. ■

HPC

High Performance Computing

LE COMPLEXE DE CALCUL SCIENTIFIQUE DU CEA

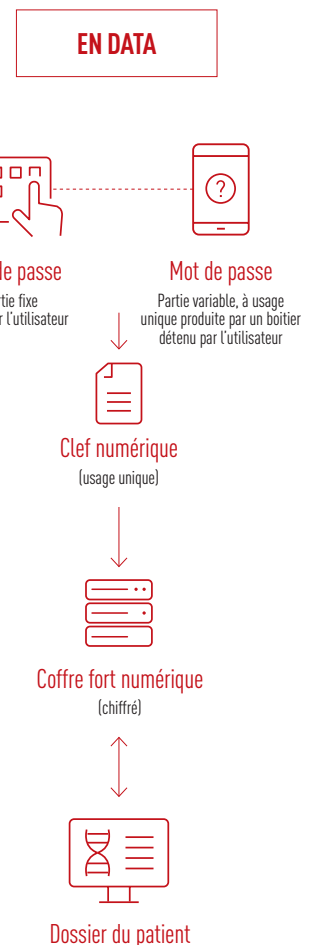
Situé à Bruyères-le-Châtel, il comprend TERA, infrastructure dédiée aux programmes de Défense, ainsi que le TGCC (Très Grand Centre de calcul du CEA) pour la recherche académique et l'industrie au sein duquel se trouve le CCRT (Centre de Calcul Recherche et Technologie)

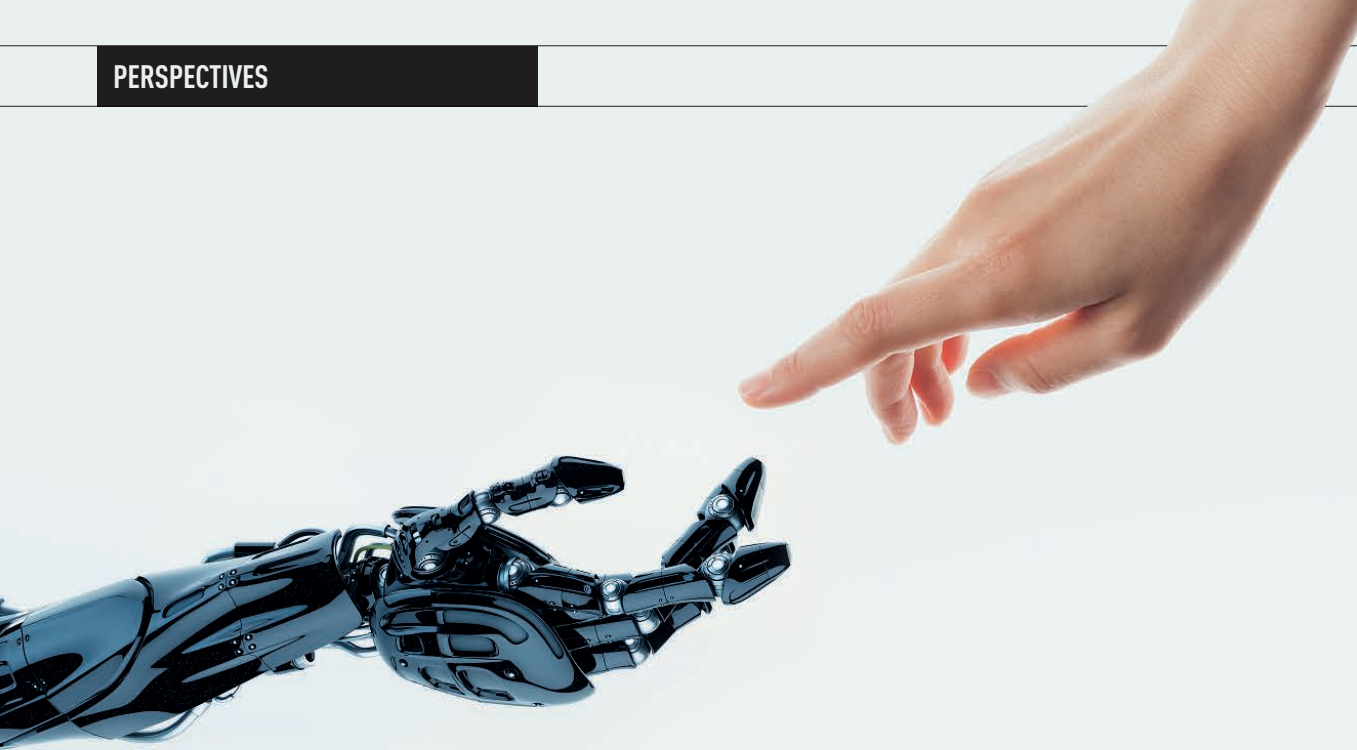
PAR PHILIPPE DENIEL

(Direction des applications militaires)



Philippe Deniel est chef du Laboratoire architecture du stockage et des systèmes (Département des sciences de la simulation et de l'information) à la DAM.





Pour une alliance sur la médecine du futur

La lecture de ce numéro offre un panorama très complet des activités du CEA et confirme qu'il est aujourd'hui un acteur technologique important, capable de répondre à certains des enjeux mondiaux de la médecine du futur.

•
**PAR LE PR.
ANDRÉ SYROTA**



André Syrota est conseiller de l'Administrateur Général du CEA, professeur émérite à l'université Paris Sud et Président de l'Institut universitaire du cancer de Toulouse ; ancien Président de l'Inserm et de l'Alliance Aviesan.

On assiste ces toutes dernières années à une véritable révolution dans le domaine médical, liée à l'accumulation massive des données, à la chirurgie ambulatoire, à la télémédecine etc. Ces développements nécessitent des technologies nouvelles (capteurs, objets connectés, intelligence artificielle, calculateurs haute performance...) qui favorisent l'émergence d'acteurs issus d'autres secteurs que celui de la santé avec l'ambition de supplanter les acteurs médicaux traditionnels, les industriels du médicament, du diagnostic ou de l'imagerie. Ces nouveaux entrants sont, par exemple, Google (qui veut être le leader de la santé de demain) ou des industriels comme Samsung qui met en œuvre des « hôpitaux du futur » en Corée et dans le monde.

Le CEA peut et doit jouer un rôle essentiel en lien avec ses partenaires de la recherche, avec les industriels et les pouvoirs publics pour que la France conserve une position déterminante et ne soit pas qu'un importateur d'offres de soins. Rappelons que l'industrie française du médicament est exportatrice et que la santé est considérée par les économistes comme un secteur de très forte croissance dans le futur. Notre pays dispose également d'acteurs industriels majeurs à la fois dans le médicament (Sanofi), le diagnostic (Biomérieux), l'aide médicale (Air Liquide) mais aussi dans le numérique et le logiciel (Atos, Dassault Systèmes, Orange Healthcare, Cap Gemini...) et il existe un tissu de PME dans et en dehors de la santé qui souhaitent participer à l'essor de cette industrie.

Le CEA possède des atouts considérables pour se positionner comme un acteur central en France dans le domaine de la médecine du futur. Impliqué depuis sa création dans la recherche en biologie et en santé, il est devenu un acteur reconnu d'innovations technologiques et de leur intégration. Le CEA a su développer des plateformes exceptionnelles tant pour l'acquisition de données que pour leur interprétation ; il est également présent dans le domaine de la culture cellulaire 3D et de l'ingénierie biologique comme dans le développement de technologies numériques de pointe : algorithmes de fouille de données, modélisation, sécurité et cryptage des données... Le CEA possède par ailleurs des moyens de stockage et de calcul très importants pour la simulation numérique, des compétences en développement d'architectures de logiciels spécifiques et de l'IA en santé.

Il est également positionné dans plusieurs grandes actions nationales et européennes comme le flagship européen Human Brain Project ; il est un acteur significatif du Plan France Médecine Génomique 2025 porté par Aviesan et candidate à plusieurs autres flagships européens dans le domaine de la santé.

Le CEA peut donc légitimement se positionner comme un acteur important du domaine mais il doit conforter et accroître ses partenariats académiques, hospitaliers et industriels pour faire valoir les complémentarités qui permettront à la France d'être un acteur clé de la santé de demain.

Une mutation profonde de l'écosystème de la santé

Toutes ces technologies nouvelles bouleversent la pratique médicale, le rôle des médecins et des acteurs de santé et la relation des citoyens à la santé, au traitement et à la prévention. Du fait notamment de l'explosion des données, non seulement strictement médicales mais aussi environnementales, et des informations disponibles à tout instant sur le web, la médecine évolue d'une médecine de la maladie à une médecine du patient et ceci à une vitesse vertigineuse. La médecine du futur résultera notamment de l'intégration massive de l'innovation technologique tout au long du parcours de soins. C'est un secteur industriel en pleine mutation, très concurrentiel et qui connaît une très forte croissance économique.

La transition vers la médecine du futur est en marche au niveau mondial. La recomposition du secteur de la santé est en cours avec l'arrivée d'acteurs nouveaux - notamment les majors des technologies de l'information et de la communication - qui, grâce à leur force de frappe et leurs outils, ne tarderont pas à imposer leurs standards et leurs produits. Et elle arrive avec des constantes de temps qui n'ont aucune commune mesure avec celles du secteur traditionnel de la santé, historiquement organisé autour du temps nécessaire au développement du médicament (15 ans en moyenne).

Il est essentiel de prendre toute la mesure de la mutation profonde de l'écosystème de la santé et d'intervenir avec force si la France veut continuer à jouer un rôle sur l'échiquier mondial des industries de santé et souhaite garder son autonomie sanitaire. Au niveau industriel, il s'agit de se mettre en capacité de prendre le virage de la transformation de son industrie de santé. A défaut, nous risquons de dépendre de solutions technologiques importées et établies avec des standards auxquels nous n'aurions pas contribué.

Comme le souligne Mme Agnès Buzyn, Ministre des Solidarités et de la Santé, dans son avant-propos, l'émergence de la médecine du futur passe également par une réorganisation de l'ensemble du parcours de soins.

Ce changement en profondeur de notre système national doit être assuré par une volonté politique et un pilotage forts et nécessite la mise en place d'une gouvernance dédiée.

A cet égard, une dynamique d'innovation intéressante dont il pourrait être utile de s'inspirer est le « Small Business Research Initiative - Healthcare » britannique. Ce programme, mené par l'Academic Health Science Network (AHSN) pour le compte du système de santé national (NHS England), établit l'agenda de l'innovation en santé et bien-être et lance des concours à l'intention des entreprises pour des idées et technologies correspondant à des défis du NHS.

Depuis deux ans, plusieurs initiatives importantes ont été lancées en France par les pouvoirs publics, dont le Plan France Médecine Génomique 2025 en 2016 [1] et le plan Intelligence Artificielle en mars 2018 [2]. Récemment, lors du 8^e Conseil stratégique des industries de santé [3], le Premier Ministre a annoncé différentes mesures visant à favoriser l'innovation (fonds InnoBio) et le développement de notre industrie de santé, avec la création du « Health Data Hub ». Lors de la mise en place le 18 juillet dernier du Conseil de l'innovation qui sélectionne des « Grands Défis » financés à hauteur de 150 millions par an par le Fond pour l'innovation et l'industrie, ont été annoncés les premiers projets retenus, dont un sur l'amélioration des diagnostics médicaux par l'IA.

Au-delà de toutes ces actions, dans un contexte de compétition mondiale, il est nécessaire de réunir tous les acteurs autour de la table pour partager une stratégie et une feuille de route communes, à la recherche, à la santé et à l'industrie. C'est une véritable alliance pour la médecine du futur regroupant les acteurs publics et privés, administrations et usagers, des domaines de la recherche, de la santé et de l'industrie pour une vision partagée du positionnement de la France qu'il faudrait créer au plus haut niveau de l'État [4]. Le CEA se situe clairement au centre de cette alliance. ■



« Il est essentiel de prendre toute la mesure de la mutation profonde de l'écosystème de la santé et d'intervenir avec force si la France veut continuer à jouer un rôle sur l'échiquier mondial des industries de santé et souhaite garder son autonomie sanitaire. »

[1] Plan France Médecine Génomique 2025 :

<http://m.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid132716/8eme-conseil-strategique-des-industries-de-sante-csis.html>

[2] Plan IA :

www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid128618/la-strategie-ia-pour-faire-de-la-france-un-acteur-majeur-de-l-intelligence-artificielle.html

[3] 8^e Conseil stratégique des industries de santé :

<http://m.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid132716/8eme-conseil-strategique-des-industries-de-sante-csis.html>

[4] « 5 propositions pour la médecine du futur - Un enjeu majeur pour la France », Rapport du Pr. André Syrota et d'Olivier Charmeil - 26 avril 2017 : <https://dg.dk/wp-content/uploads/2017/04/M%C3%A9decine-du-Futur.pdf>

•
PAR
FRANÇOIS JACQ



François Jacq est Administrateur général du CEA.

« Cette thématique s'intègre dans l'un des axes du projet de développement du CEA pour les années à venir : la transition numérique au service de l'industrie et de la médecine de demain, aux côtés de la transition énergétique et du soutien à la dissuasion. »



Au carrefour du numérique et de l'innovation

Comme l'illustre l'ensemble des articles publiés dans ce numéro, le CEA est pleinement investi dans le développement de technologies au service de la médecine du futur. Et, contrairement à ce qu'on pourrait penser, ce n'est pas fortuit.

Fort de ses recherches sur l'atome et, plus généralement, les énergies bas carbone, le CEA a acquis au fil du temps, des compétences de pointe en électronique et dans le numérique (par exemple pour la conception, le développement et la fabrication de capteurs, de systèmes de contrôles/commandes etc.) ainsi que dans le domaine des sciences du vivant pour le suivi de la santé des travailleurs et l'approfondissement des connaissances sur l'impact des rayonnements ionisants. Il a également développé une capacité unique à concevoir, construire et gérer des plates-formes technologiques innovantes, notamment en imagerie, génomique, bioénergétique et maladies émergentes, au bénéfice de la communauté scientifique et industrielle. L'ensemble de ces savoir-faire a, par ailleurs, permis la création d'une trentaine d'entreprises à partir de technologies développées dans le domaine de la santé au sens large, ce qui représente près de 10 % des quelque 6 000 familles actives de brevets dont le CEA dispose aujourd'hui.

Autant d'atouts dont disposent les équipes de la Direction de la recherche fondamentale, de la Direction de la recherche technologique et de la Direction des applications militaires du CEA pour travailler, en région parisienne comme à Grenoble et Marcoule, sur la convergence numérique dans le domaine de la santé.

Cette thématique s'intègre dans l'un des axes du projet de développement du CEA pour les années à venir : la transition numérique au service de l'industrie et de la

médecine de demain, aux côtés de la transition énergétique et du soutien à la dissuasion. Elle doit être davantage développée qu'elle ne l'est aujourd'hui et cela passe à la fois par une association plus étroite entre les équipes du CEA et une coopération renforcée avec nos partenaires industriels et de recherche comme l'Inserm, le CNRS, Inria et les universités.

Nous travaillons à ces rapprochements car il est évident que le développement de cette médecine du futur nécessite des recherches et des innovations fortement interactives : il s'agit d'assurer un continuum, depuis les technologies mises au point au CEA jusqu'aux pratiques médicales des acteurs de la santé. Avec les compétences du CEA en analyse génomique, protéomique, métabolomique, imagerie in vivo, mais également en matière de laboratoires sur puces, de numérique, d'architecture logicielle et de big data, et en collaboration avec les autres acteurs du domaine, l'analyse et le traitement des données générées en biologie et en médecine permettront d'affiner notre compréhension du vivant dans toute sa complexité et, à terme, de proposer aux professionnels de santé des outils de diagnostic rapide, des thérapies innovantes mais également une aide à la décision performante.

Qu'il s'agisse de technologie, de biologie, de médecine ou de numérique, l'ensemble de ces savoir-faire, académiques comme industriels, sont nécessaires à l'émergence d'un domaine d'excellence en France et en Europe, à l'heure où d'autres états dans le monde, comme la Chine et les États-Unis, investissent massivement. ■

#68

À DÉCOUVRIR EN MAI

DERNIÈRES NOUVELLES DU COSMOS



#67
DÉCEMBRE 2018
clefs

LES VOIX
DE LA RECHERCHE

Clefs CEA N° 67 - Décembre 2018

Revue éditée par le CEA

Direction de la communication

Bâtiment Siège

91191 Gif-sur-Yvette Cedex - FR

Tél. : (+33) 1 64 50 10 00

Directeur de la publication

Marie-Ange Folacci

Rédacteur en chef

Laetitia Baudin

laetitia.baudin@cea.fr

Comité éditorial

Cécile Castille, Etienne Klein,

Sophie Martin, Eric Proust, Gérard Sanchez,

Malgorzata Tkatchenko

Iconographie

Thinkstock, Wikipedia

Abonnement

L'abonnement à la revue Clefs CEA (version papier) est gratuit.

Les demandes d'abonnement

doivent être adressées, de préférence

par Internet, à l'aide du formulaire

disponible à l'adresse : www.cea.fr

ou en adressant un mail à clefs-cea@cea.fr

ISSN 0298-6248

Dépôt légal à parution

Réalisation

Agence Heidi

www.agence-heidi.fr

Impression

Imprimerie de la Centrale - Lens

Imprimé sur papier recyclé.

**Vous souhaitez approfondir vos connaissances
sur la médecine du futur ?
Suivez en ligne la masterclass de Jean-François Deleuze !**

Cette masterclass a été enregistrée au Centre national de recherche en génomique humaine, à Evry, le 29 novembre 2018

bit.ly/masterclass-medicine-futur

À l'exclusion des illustrations, la reproduction totale ou partielle des informations contenues dans ce numéro est libre de tous droits, sous réserve de l'accord de la rédaction et de la mention d'origine.

Abonnement gratuit ou commande au numéro : clefs-cea@cea.fr

Cet exemplaire ne peut être vendu.



© 2018 CEA

RCS Paris B 775 685 019

Siège social : Bâtiment Le Ponant D,

25 rue Leblanc, 75015 Paris

Pour en savoir plus ou
retrouver tous
les dossiers thématiques



www.cea.fr

DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE

cea

Abonnez-vous !
newsletters.cea.fr/contact