

Les ingénieurs au service de la santé

La science a toujours été au service de la santé, les scientifiques et les ingénieurs – en collaboration avec le monde médical – ont de tout temps appliqué les résultats de leurs recherches au dépistage des maladies, à leur diagnostic et à leur traitement à travers des applications liées en particulier à la physique (comme le développement de la radiographie, des scanners, etc.) et à la chimie (comme l'essor de l'industrie pharmaceutique). Aujourd'hui une nouvelle évolution apparaît : aucun secteur ne reste à l'écart de la transformation numérique. Celui de la santé est en train d'évoluer avec l'utilisation de l'intelligence artificielle qui va révolutionner le diagnostic et les traitements. L'innovation est mise au service du patient qui profitera d'une part des avancées liées aux objets connectés couplés à un service médical, d'autre part des résultats de travaux collaboratifs, transdisciplinaires et décloisonnés.

Les différents articles de ce dossier vous donnent quelques exemples de réalisations que l'on n'aurait même pas imaginées il y a seulement quelques années. Et nos écoles d'ingénieurs ne sont pas en reste puisqu'elles ont maintenant toutes une filière liée à la santé. La diffusion de l'intelligence artificielle impose d'intégrer de nouvelles technologies et d'apprendre à travailler avec d'autres métiers. Et, bien sûr, il ne faudra pas oublier les relations humaines, la déontologie et l'éthique ! ■



Roland Marcoin (ECLi 72), directeur des publications de Centrale Lille Alumni et coordinateur de ce dossier

Sommaire

- p 28 L'IA prédictive, aux côtés des médecins**
Fabrice Croiseaux et Éric Laurent
- p 30 L'IA appliquée à la radiothérapie contre le cancer**
Nikos Paragios
- p 32 La réalité virtuelle au service de l'ophtalmologie**
Pierre-Julien Barraud (ECLy 02)
- p 34 L'IA au service de la découverte de nouveaux médicaments**
Valentin Fleury (ECLy 13) et Maxime Huerre (ECLy 13)
- p 38 Le boom des start-up de la santé**
Nicolas Rousseau (17), Lucien Blondel (01), Jean-Marc Peyrat (MS 04) et Maxime Sermesant (99)
- p 40 CentraleSupélec : un écosystème exceptionnel au service de la santé**
Alexandrine Urbain
- p 42 Formation et santé à Centrale Lille**
Mathias Brieu
- p 44 La bio-ingénierie à Centrale Marseille**
Marc Jaeger
- p 46 Conception d'une maison connectée pour la santé**
Les étudiants du projet SmartHealth

L'IA prédictive, aux côtés des

Depuis plusieurs années, les nouvelles technologies et notamment l'intelligence artificielle permettent une avancée dans différents milieux du domaine médical et de la santé en général. Fabrice Croiseaux (ECLy 92), directeur général d'InTech, société IT située au Luxembourg, et Éric Laurent, chargé du développement du pôle santé, nous présentent deux projets fondés sur l'intelligence artificielle prédictive.

Chez InTech SA, le domaine de la santé est un nouveau terrain d'activités liant les compétences techniques de ses collaborateurs et la motivation pour contribuer à des projets d'amélioration du bien-être de la personne. C'est ainsi qu'en 2018, deux projets novateurs ont vu le jour autour de l'intelligence artificielle prédictive.

Algorithme de *deep learning* pour analyser un grain de beauté

Le premier projet vise à développer un algorithme de *deep learning* capable d'analyser un grain de beauté à partir d'une simple photo et d'en détecter ses caractéristiques. L'algorithme doit ainsi être capable de prédire s'il y a risque de cancer de la peau ou non, c'est-à-dire de discerner le caractère malin ou non du mélanome. Pourquoi s'intéresser au mélanome de la peau ? Simplement parce qu'il peut apparaître chez chacun, à n'importe quel âge, et est trop souvent détecté trop tard (sur sept mille cas diagnostiqués par an en France, mille d'entre eux aboutissent à un décès). Pour cela, plusieurs procédés de détection existent, dont la méthode « ABCDE » consistant à analyser l'asymétrie, les bords, la couleur, le diamètre et l'évolution du grain de beauté. InTech cherche à adapter cette méthode afin de la transformer en algorithme de *deep learning*, dans l'optique d'accompagner les professionnels de la santé dans leur prise de décision.

La complexité de ce type de projet de *machine learning* (famille d'IA dont le *deep learning* fait partie) est toujours de trouver une base de données suffisante pour créer un modèle. En effet, la conception d'un modèle prédictif de *deep learning* nécessite un jeu de données important (images ou

photos) en entrée afin que le modèle puisse apprendre à partir d'informations diverses. Dans le cas d'une détection de mélanomes malins, une base de données d'images de grains de beauté, aussi bien bénins que malins, doit être suffisamment fournie afin que le modèle soit capable de déterminer les critères de sélection suivant la méthode appliquée. Généralement, cette recherche de données permet de faire le lien entre l'ingénierie et la santé.

Dans le cas d'InTech, une base de données appelée *dataset* a été peuplée à partir d'images *open source* classifiées par des professionnels de santé. Ce *dataset* possède 13 680 images réparties en deux catégories (« bénin » ou « malin ») et a servi à entraîner le modèle et à le valider. À partir de ces données et après plusieurs itérations, un algorithme de *deep learning* peut atteindre des performances élevées avec des taux de précision proches de 99 %. L'algorithme qu'InTech a développé pour la détection de grains de beauté atteint lui-même un taux de 99 % sur le jeu de données d'entraînement et de 97 % sur le jeu de données de validation (voir la *matrice de confusion de l'algorithme en p. 29*). Le monde de l'*open source* permet également de bénéficier d'outils performants dans le domaine de l'intelligence artificielle. Par exemple, la bibliothèque Keras, développée en Python, permet de développer des algorithmes de *machine learning* reposant sur des réseaux de neurones. C'est ainsi que ces outils, mis à disposition de tous, permettent la réalisation de projets innovants qui doivent être, dans notre contexte, validés par des professionnels de santé. C'est donc dans ce cadre que des sociétés comme InTech ont besoin de partenariats avec des organismes de santé pour apporter une réelle expertise médicale à leurs travaux.

Algorithme de mesure de paramètres de santé par flux vidéo

InTech travaille en parallèle sur un second projet, inscrit dans une problématique du même type, permettant la mesure de paramètres de santé par flux vidéo. Aujourd'hui, la majorité des appareils connectés, comme les smartphones ou les ordinateurs portables, sont équipés de matériel vidéo (webcam ou appareil photo), ce qui permet d'imaginer et de concevoir des solutions fondées sur des flux vidéo. Dans notre cas, l'idée de pouvoir détecter des paramètres de santé à partir de ce type d'éléments a été une source d'inspiration.



Fabrice Croiseaux

Diplômé de Centrale Lyon 92 et de

HEC, Fabrice est directeur général d'InTech, une société luxembourgeoise de 130 personnes spécialisée dans le conseil en systèmes d'information et en développement de logiciels spécifiques.

Éric Laurent

Diplômé du Cnam de Lorraine, Éric a intégré InTech en avril 2016 en tant que chargé de développement du pôle santé.



médecins



En effet, après plusieurs travaux de recherche et d'analyse sur les flux vidéo, il s'est avéré que de nombreux paramètres de santé peuvent être mesurés grâce à la décomposition de signaux comme le rythme cardiaque – ce vers quoi InTech a orienté ses travaux – ou encore la fréquence de respiration.

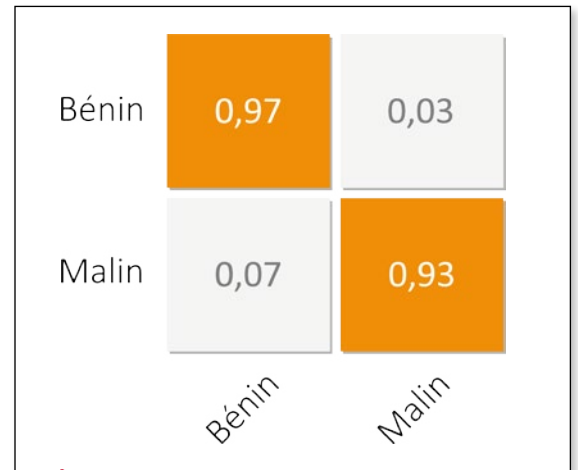
L'algorithme qu'InTech a développé repose sur des formules et des méthodes mathématiques de traitement de signal (voir le graphique ci-contre), telles que les décompositions de Fourier, les filtres et les études de convergences. Lors des premières recherches sur la manière dont il est possible d'évaluer le rythme cardiaque, InTech s'est penchée sur deux principales méthodes permettant l'obtention de ce type de données *via* un flux vidéo.

La première consiste à détecter un mouvement très faible de la tête lorsque le sang est envoyé dans le haut du corps lors d'un battement de cœur. La seconde vise à déterminer les variations de couleur lors d'une pulsation cardiaque, et c'est sur cette méthode qu'InTech a choisi d'approfondir ses études. Ainsi, en isolant les couleurs primaires (rouge, vert et bleu), il est possible de détecter des variations de couleur lors du passage du sang dans les veines au niveau

du front. Cela est dû au fait que la région du front possède une couche très fine de peau avec un réseau sanguin extrêmement chargé. Nous avons donc défini une zone d'intérêt où les analyses et méthodes mathématiques sont appliquées.

Après un temps d'acquisition de vidéo d'environ une dizaine de secondes et un temps de traitement inférieur à 5 secondes, l'algorithme développé est capable de définir le rythme cardiaque de la personne filmée. Cet algorithme représente une réelle avancée dans le monde de la santé puisqu'il permet de supprimer les capteurs corporels et laisserait envisager de nouveaux cas d'utilisations tels qu'un monitoring de personne à distance sans capteur intrusif, ou encore des applications mobiles de santé sans contact.

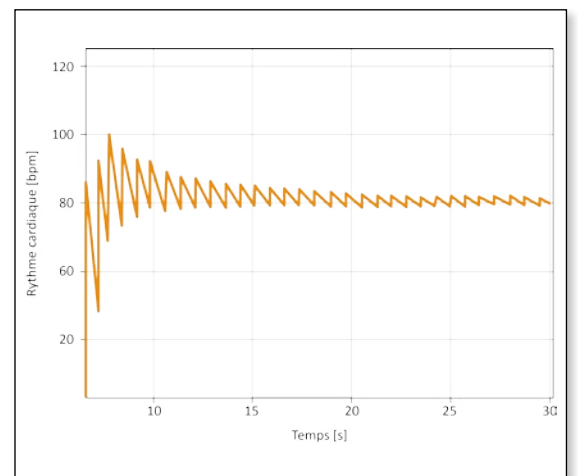
Pour conclure, nous avons su, à travers ces deux projets, mettre en avant l'intérêt d'un lien fort entre l'ingénierie et la santé, et avons surtout démontré comment l'ingénierie peut apporter des nouveautés essentielles dans le domaine médical. C'est ainsi que les progrès et les innovations apportés aussi bien par les ingénieurs que par les professionnels de santé laissent entrevoir de nouvelles perspectives pour un futur prometteur. ■



Une matrice de confusion permet de mesurer la qualité d'un système de classification. Dans notre cas, la matrice permet de montrer la précision de l'algorithme (97 %) dans la détection de grains de beauté.

Ainsi,

- sur 100 grains de beauté bénins, 97 ont bien été identifiés comme bénins et 3 comme malins ;
- sur 100 grains de beauté malins, 93 ont bien été identifiés comme malins et 7 comme bénins ;
- sur les 104 grains de beauté estimés par l'algorithme comme bénins, 7 sont en réalité de type malin ;
- sur les 96 grains de beauté estimés par l'algorithme comme malins, 3 sont en réalité de type bénin.



Convergence du signal traité pour une détection du rythme cardiaque par flux vidéo.

La dernière étape de l'analyse du signal dans la détection du rythme cardiaque par flux vidéo consiste à réaliser une convergence du signal traité. Cette convergence permet d'obtenir une valeur précise et régulière du rythme cardiaque, comme le montre la courbe.

L'IA appliquée à la radiothérapie

TheraPanacea développe et commercialise une nouvelle génération de logiciels intelligents pour l'oncologie. Les briques technologiques de la société sont issues des travaux de recherche menés depuis plus de dix ans au sein de CentraleSupélec/Inria et en collaboration avec des établissements académiques et hospitaliers français et internationaux. Le point avec Nikos Paragios, professeur de mathématiques appliquées et fondateur de cette start-up.



Un accélérateur linéaire

Vous avez créé la start-up TheraPanacea en 2017. Pouvez-vous revenir sur la genèse de ce projet ?

Lancé en 2012, ce projet est né d'un constat alarmant. Aujourd'hui, on compte plus de 14 millions (20 millions en 2020) de nouveaux cas de cancer dans le monde et 8 millions de décès chaque année. La radiothérapie est un des trois piliers thérapeutiques contre le cancer et est utilisée dans plus de 60 % des cas traités. C'est un traitement efficace (40 % des patients guéris ont reçu une radiothérapie seule ou associée à d'autres traitements) avec un rapport coût/efficacité très favorable. Elle constitue un marché mondial (machines et outils logiciels) de près de 6 milliards de dollars en 2016 (8 milliards en 2020) avec environ

15 % pour les outils logiciels (1 milliard en 2020). L'enjeu clé de la radiothérapie est d'éliminer les cellules cancéreuses avec la dose d'irradiation prescrite en épargnant au maximum les tissus sains alentour. Malgré les progrès techniques récents, la chaîne de traitement actuelle des patients souffre encore de la disponibilité restreinte des machines de traitement (accélérateurs linéaires) et de personnel qualifié, de l'imprécision des étapes manuelles du traitement, des limites dans la précision mathématique des calculs de la dosimétrie et de l'impossibilité technologique et pratique d'ajuster le traitement aux changements anatomiques ou aux mouvements des organes pendant les séances d'irradiation. L'effet cumulé de ces limitations réduit significativement l'efficacité et la qualité du traitement des patients et augmente les



Nikos Paragios

Professeur de mathématiques appliquées,

fondateur et directeur pendant dix ans du laboratoire Center of Visual Computing de CentraleSupélec, Nikos Paragios a créé en 2017 TheraPanacea, une société de technologies médicales. Lauréate des Grands Prix d'innovation de la ville de Paris en Santé en 2017, TheraPanacea a également remporté le Concours d'innovation numérique en 2017 ainsi que l'AI Challenge Paris Region 2018.

contre le cancer



Comment avez-vous financé votre projet ?

En 2012, après acceptation de mon dossier, la Fondation Paris-Saclay m'a accordé un financement de deux ans pour soutenir la maturation du projet. L'étude a permis de mettre en évidence que nos travaux étaient valorisables dans trois domaines : la radiothérapie, la chirurgie robotique et la radiologie conventionnelle.

Quels types de produits et services proposez-vous au monde médical ?

Nous proposons aux oncologues une suite logicielle innovante, intelligente et adaptative capable de gérer l'ensemble de la chaîne du traitement : planification, dosimétrie, optimisation inverse, positionnement et replanification. Cette solution intègre l'état de l'art de la recherche en mathématiques appliquées et en intelligence artificielle. Elle a vocation d'une part à augmenter la survie et la sécurité des patients avec des plans de traitement plus précis et tenant compte des changements anatomiques au cours des séances et, d'autre part, à détecter automatiquement, grâce à des techniques avancées d'imagerie et de dosimétrie, la nécessité d'un réajustement du traitement devenu obsolète car inadapté à l'anatomie actuelle du patient.

Elle permet également d'optimiser la chaîne de traitement, grâce à l'automatisation des tâches fastidieuses et gourmandes en temps d'experts cliniciens. Le parcours du patient est optimisé, le résultat est plus fiable, et cela avec les mêmes moyens matériels.

En quoi est-ce une innovation de rupture ?

Notre solution propose une rupture à la fois clinique, économique et commerciale. Elle permet d'augmenter l'efficacité clinique des traitements des patients et d'optimiser les ressources en centre de traitement. Sa flexibilité et sa facilité d'utilisation en font également une solution facile à adopter par les équipes médicales. Adossée à un nouveau modèle économique (paiement par acte), elle permet de gérer plusieurs

sites et des tarifications en fonction du bénéfice clinique.

Vous avez mis en place un partenariat avec Gustave Roussy. Quelle est l'ambition de cette collaboration ?

Gustave Roussy est le premier centre de lutte contre le cancer en Europe. Il a l'ambition de développer de nouvelles méthodes de prise en charge intégrant les technologies de big data et de l'intelligence artificielle en cancérologie. Avec les équipes de recherche de CentraleSupélec et de TheraPanacea, il partage une vision commune promotrice de l'interdisciplinarité de la recherche médicale, plus particulièrement en cancérologie. Notre objectif est de développer la médecine de précision pour proposer à chaque patient le meilleur traitement possible.

Vous avez également un projet commun de création d'un laboratoire de recherche. Où en est-il ?

Pour consolider encore nos liens et continuer à développer des projets communs dédiés à la santé *via* la data et l'IA, CentraleSupélec, TheraPanacea et Gustave Roussy ont décidé de créer un centre de recherche commun. Cette structure, qui vient de voir le jour, allie expertises en oncologie, radiothérapie et intelligence artificielle pour développer des outils de nouvelle génération afin de lutter plus efficacement contre le cancer. Elle est répartie sur trois sites : Gustave Roussy, CentraleSupélec et notre siège à Paris. Aujourd'hui, nous travaillons avec une équipe de vingt personnes, des professeurs chercheurs en statistiques médicales et en intelligence artificielle, mais également, à Gustave Roussy, avec des médecins oncologues.

L'objectif de ce centre est de devenir le leader mondial de la recherche en IA pour l'oncologie. Pour développer la portée internationale de nos recherches, nous sommes en discussion avec des centres cliniques en Asie et en Amérique du Nord. ■

Propos recueillis par Céline Jacquot

effets secondaires subis à long terme. Cette situation s'accroîtra avec l'explosion des nouveaux cas de cancer en France et partout dans le monde si des solutions disruptives n'apparaissent pas.

Comme la data science...

Oui, et dans ce domaine, les laboratoires de recherche de CentraleSupélec ont développé une solide expertise, notamment en matière d'imagerie médicale. Mon idée était donc d'y associer mes compétences en mathématiques appliquées pour développer une nouvelle génération de logiciels de radiothérapie qui intègrent des briques d'intelligence artificielle et exploitent les nouvelles possibilités d'imagerie embarquée pour proposer un traitement adaptatif personnalisé.

La réalité virtuelle au service

La réalité virtuelle révolutionne l'apprentissage en ophtalmologie. Elle permet de dépasser les limites des outils pédagogiques et des méthodes d'enseignement traditionnelles, de maîtriser les concepts complexes de l'ophtalmologie et de garantir l'acquisition des savoirs et des savoir-faire.

Le point avec Pierre-Julien Barraud (ECLy 02), directeur commercial EMEA d'Eon Reality, société américaine spécialisée notamment dans les logiciels de réalité virtuelle et réalité augmentée.

Dans le contexte médical, certains organes, tissus et systèmes complexes comme les voies visuelles sont assez mal représentés dans les matériels pédagogiques traditionnels, avec notamment une représentation à plat (2D) de concepts tridimensionnels.

Actuellement, les étudiants pratiquent sur de (vrais) patients, ou dissèquent de (vrais) cadavres. Nous avons remarqué que ces deux pratiques étaient sous-optimales, car un cadavre ne fonctionne pas comme un sujet vivant, et la pratique sur des patients réels peut compromettre la sécurité de ces derniers. Ainsi, cela limite l'exposition pratique que les étudiants reçoivent pendant leur cursus. Les formateurs sont également limités dans la façon dont les dysfonctionnements et les maladies peuvent être présentés dans les salles de classe : les outils de formation traditionnels peuvent être inefficaces et inadaptés à la formation

Pierre-Julien Barraud (ECLy 02)

Diplômé de Centrale Lyon et titulaire du MBA de l'Insead (08), Pierre-Julien Barraud a été ingénieur développement et chef de projet chez SKF avant de rejoindre Eon Reality comme responsable commercial France puis directeur commercial EMEA.

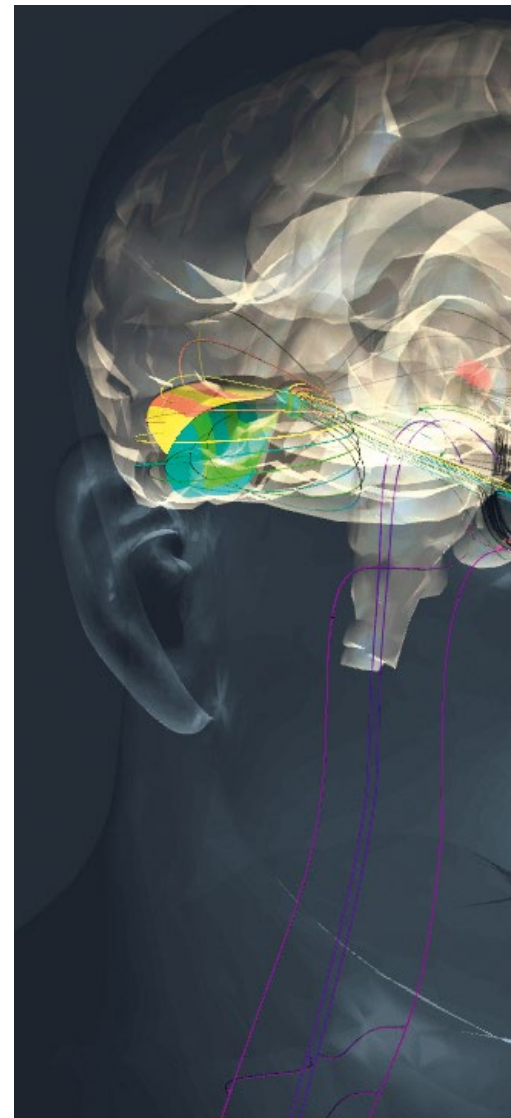
aux maladies rares, ou aux cas de combinaison de pathologies (maladie de la pupille combinée avec une maladie du nerf crânien et une maladie d'un muscle de l'œil, par exemple).

Les multiples avantages de la réalité virtuelle

La réalité virtuelle (RV) apporte une réponse efficace et pertinente aux problématiques de formation et d'enseignement actuelles. Des simulateurs de formation en RV ont été développés pour être utilisés par les formateurs et les étudiants dans le cadre de l'ophtalmologie, notamment sur les thèmes suivants : l'anatomie oculaire, la pupille, la mobilité oculaire ou encore les voies visuelles.

Les systèmes et concepts complexes peuvent être modélisés avec précision pour faciliter l'apprentissage et amener une meilleure compréhension des sujets étudiés. Les thématiques complexes, comme les voies visuelles, peuvent être représentées de façon beaucoup plus réaliste et précise grâce à la réalité virtuelle (et la réalité augmentée). La compréhension est facilitée, les élèves n'ayant plus à reconstruire mentalement un modèle comparable à partir de représentations 2D.

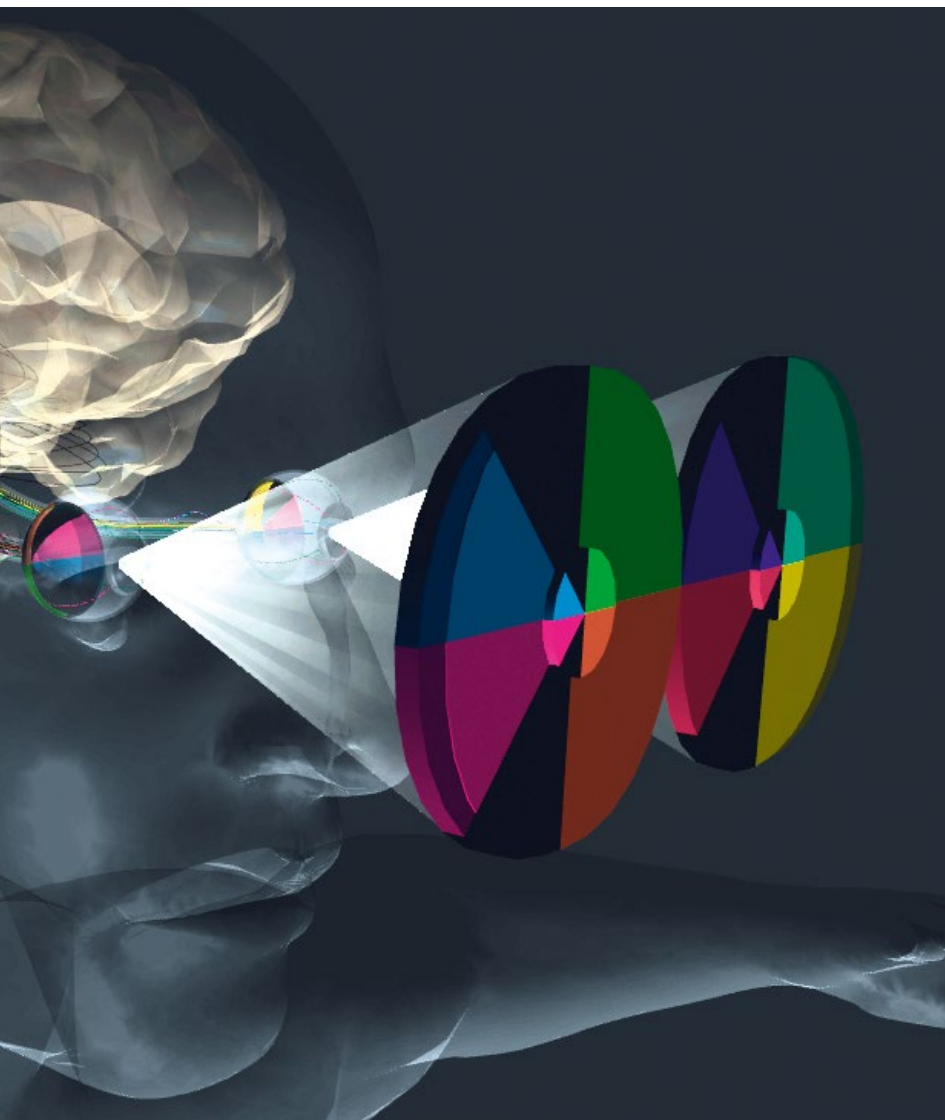
La réalité virtuelle permet aux étudiants d'acquérir de l'expérience et une pratique précieuse, sans forcément toucher un patient ou un cadavre. Les structures et les fonctions sont reproduites de



façon réaliste, dans un environnement virtuel, ce qui permet de reproduire, de pratiquer et de comprendre les fonctions anatomiques à l'infini.

Grâce à la réalité virtuelle, les formateurs peuvent choisir parmi un nombre illimité de dysfonctionnements et de pathologies, et demander à leurs étudiants d'établir un diagnostic sur un patient virtuel. Un instructeur peut également combiner plusieurs maladies pour créer des cas rares sur lesquels les étudiants peuvent s'exercer et ainsi se sensibiliser à des diagnostics particulièrement difficiles. Un autre avantage de la RV pour la formation est la possibilité d'utiliser les

de l'ophtalmologie

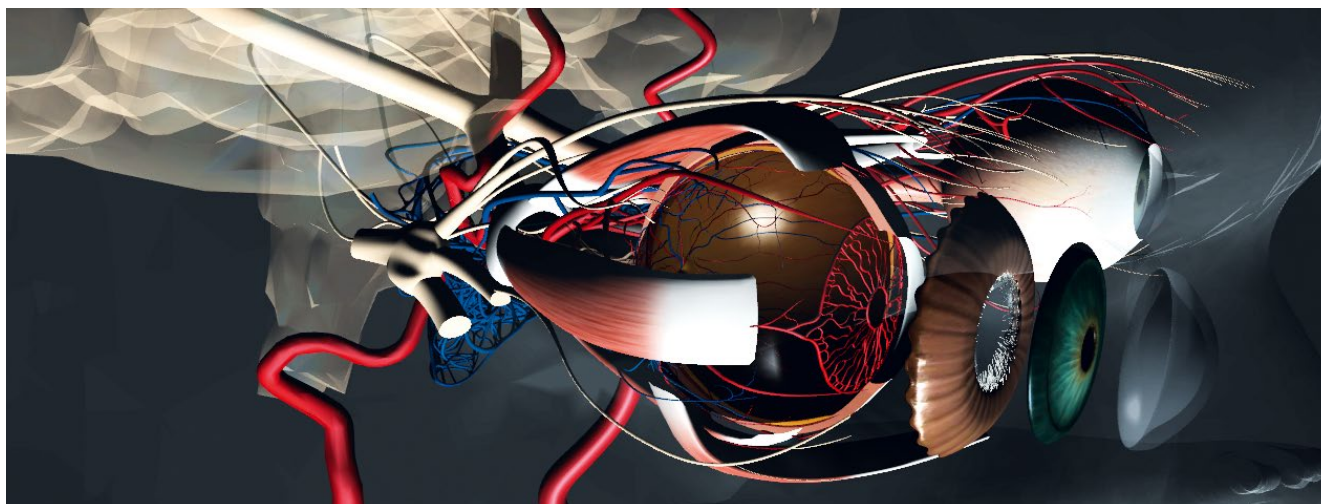


simulateurs aussi bien sur des plateformes mobiles (tablettes) qu'avec des casques de réalité virtuelle (type HTC Vive ou Oculus Rift), ou encore des systèmes plus avancés (projection 3D, salles immersives...). Des applications plus avancées permettent de simuler la manière dont les médicaments et l'éclairage peuvent affecter les dysfonctionnements de la pupille. Certaines applications sont pilotées par l'étudiant avec un « instrument interactif » (une réplique de la lampe ophtalmologique utilisée pendant les examens), donnant ainsi un sentiment de réalisme très poussé. Le développement et la démocratisation de la réalité virtuelle (et de la réalité augmentée) dans le milieu médical est un atout qui permet d'améliorer qualitativement et quantitativement la formation et la pratique. Pouvoir répéter à l'infini une manipulation, sans limite et dans un environnement semblable à la réalité, est un avantage décisif pour l'apprentissage. ■



Module du système visuel, l'ensemble des organes participant à la perception visuelle.

Module de l'anatomie de l'œil.



L'IA au service de la découverte de nouveaux médicaments

Tirant profit de l'effet de mode autour de l'intelligence artificielle, de nombreuses start-up de l'industrie pharmaceutique prétendent en exploiter les bénéfices. Mais quels gains réels peuvent être attendus de l'application de l'IA et quelles applications pourraient faciliter la recherche de nouveaux médicaments ? Le point avec Valentin Fleury (ECLy 13) et Maxime Huerre (ECLy 13) consultants chez Cepton Strategies, société de conseil en stratégie spécialisée dans le domaine de la santé.

Les coûts associés à la recherche et au développement dans l'industrie pharmaceutique ne cessent d'augmenter. Les travaux menés sur le long terme par l'économiste Joseph DiMasi (directeur du Tufts Center for the Study of Drug Development) mettent en évidence la multiplication par six, entre 1991 et 2013, du coût moyen nécessaire pour amener une nouvelle molécule sur le marché (environ 450 millions d'euros en 1991 contre environ 2 560 millions en 2013). Autrement dit, il faut toujours plus d'argent pour financer la recherche d'un seul candidat médicament et les essais cliniques qui permettront de valider son efficacité et sa sûreté avant d'être commercialisé sur un marché. Ou, pour le formuler encore différemment, la R&D de l'industrie pharmaceutique connaît une longue et continue perte d'efficacité, une observation qualifiée de « loi d'Eroom » par les anglo-saxons.

D'après le rapport annuel de Deloitte «*Measuring the return from pharmaceutical innovation*», le retour sur investissement des grandes entreprises pharmaceutiques est en décroissance rapide (3,2 % en 2017 contre 10 % en 2010), tant et si bien qu'il pourrait devenir négatif au début de la décennie 2020. Le modèle de la R&D pharmaceutique est donc en crise et il devient urgent de l'adapter.

Un processus long et coûteux

La recherche de nouveaux médicaments, en particulier de petites molécules (par opposition aux biologiques, molécules plus grosses, plus complexes et moins stables), peut être vue comme une succession d'étapes d'identification et de filtration de molécules. On la segmente habituellement en quatre étapes. D'abord, l'étude physiopathologique de la maladie

permet d'identifier une cible thérapeutique (un virus, une enzyme, une hormone, etc.). Ensuite, la *hit generation* dresse une première liste de molécules sélectionnées pour leur activité sur la cible. La *lead identification* permet d'isoler les *hits* qui répondent le mieux à un ensemble encore restreint de critères biophysiques, chimiques et industriels : spécificité à la cible, efficacité lors de tests cellulaires, reproductibilité et synthétisabilité, brevetabilité, etc. Puis vient la *lead optimization*. À cette étape, beaucoup de molécules sous-optimales sont encore considérées. Le chimiste médicinal aborde un problème d'optimisation multiparamétrique : les structures chimiques des meilleures *leads* sont modélisées afin de concevoir des potentiels dérivés ou isomères qui maximisent un grand nombre de critères. La *lead optimization* est souvent un casse-tête pour les chimistes, rappelant celui du Rubik's Cube : maximisez un paramètre, vous en dégradez un autre. Cette étape concentre à elle seule environ 50 % des coûts de la recherche, qui elle-même représente généralement 40 % des dépenses de R&D.

La suite est généralement plus connue du grand public : en phase de recherche préclinique les meilleures molécules sont testées *in vivo* dans des systèmes non humains afin de les qualifier sur le plan de la toxicité, de la pharmacologie et de la pharmacocinétique. Enfin, le (ou les) candidat médicament entre en phase d'essais cliniques chez l'homme. C'est la partie développement du médicament, elle représente généralement 60 % des dépenses totales de R&D.

Les causes du déclin

Les raisons du déclin de l'efficacité de la R&D pharmaceutique sont nombreuses



Valentin Fleury (ECLy 13)

Diplômé de Centrale Lyon et de l'EM Business School 17 (master en management, finance et stratégie), Valentin a été auditeur finance et IT chez PwC et est consultant chez Cepton Strategies depuis 2018.



Maxime Huerre (ECLy 13)

Diplômé de Centrale Lyon et de la Cambridge Judge Business School 17 (master en Technology Policy), Maxime est consultant chez Cepton Strategies depuis 2017.





et abondamment discutées (cf. l'article de J. W. Scannell *et al.* paru dans *Nature* en mars 2012 « *Diagnosing the Decline in Pharmaceutical R&D Efficiency* »). Deux d'entre elles, peut-être les plus importantes, retiennent notre attention. Premièrement, la recherche pharmaceutique s'intéresse à des pathologies aux physiologies toujours plus complexes, qui nécessitent des thérapies toujours plus ingénieuses. Autrement dit, les maladies faciles à guérir ont déjà leurs traitements, et ont laissé la place aux cancers, maladies génétiques et autres pathologies complexes dont l'étude et la recherche de traitement requièrent des connaissances très poussées et mobilisent des ressources colossales. Une autre raison repose sur un biais technologique : les progrès scientifiques et techniques des années 1980 et 1990 ont permis l'industrialisation de certaines étapes de recherche, par exemple le criblage à haut débit (*High Throughput Screening*), gonflant artificiellement le nombre de *leads* générées en augmentant la capacité des étapes de filtration sans pourtant en augmenter la qualité. Ainsi davantage de molécules se sont retrouvées plus avancées dans la chaîne de valeur –

en ayant consommé des ressources pour y arriver – sans pour autant être de meilleures *leads*. En somme, beaucoup d'argent est dépensé dans de mauvaises molécules du fait d'une industrialisation hétérogène des processus de la chaîne de valeur.

Prédire, représenter, explorer, générer

La clé de l'efficacité de la R&D pharmaceutique tient en partie à ce défi : trouver une molécule (*i.e.* mieux identifier) qui maximise un grand nombre de critères, de natures très diverses et qui seront testés de façon échelonnée dans le temps (*i.e.* mieux filtrer). L'intelligence artificielle permet justement de bâtir des modèles holistiques de conception de nouveaux médicaments où ces problématiques sont abordées simultanément et d'emblée dans toute leur complexité.

L'utilisation d'algorithmes de *deep learning* pour la recherche de nouveaux médicaments se généralise en 2012, après que Georges Dahl a remporté le *Merck Molecular Activity Challenge* en démontrant l'efficacité de réseaux de

neurones profonds – peu entraînés – pour prédire l'activité d'une molécule à partir de sa structure, automatisant ainsi à l'extrême une discipline bien connue des chimistes : le QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*).

En 2016, dans un article intitulé « *Automatic Chemical Design Using a Data-Driven Continuous Representation of Molecules* », R. Gómez-Bombarelli *et al.* décrivent une méthode de représentation continue et multidimensionnelle de l'espace chimique mettant en œuvre des réseaux de neurones profonds. L'application de ce principe permet une exploration plus simple, plus rapide et plus exhaustive de l'espace chimique (estimé à 10^{60} molécules potentiellement utilisables comme médicaments) et, *in fine*, la génération de molécules virtuelles jusqu'alors inaccessibles même *via* les plus grandes bases de données (contenant de l'ordre de 10^6 molécules).

Un cas pratique

Nous vous proposons d'illustrer avec un cas réel, rencontré chez l'un de nos clients, l'application de ces technologies.



Iktos, start-up française fondée en 2016, a développé une technologie d'IA capable de générer des molécules sous la contrainte de prédicteurs physico-chimiques. Dit plus simplement, à partir du cahier des charges d'une molécule imaginaire idéale, la start-up identifie les molécules synthétisables qui s'en approchent le plus.

Grossièrement, la technologie d'Iktos repose sur l'imbrication de deux algorithmes. Le premier est un modèle génératif : entraîné sur des bases de données contenant plusieurs millions de composés chimiques, il est capable de « construire » des molécules virtuelles situées n'importe où dans l'espace chimique (mettant en œuvre un principe proche de celui proposé par Gómez-Bombarelli *et al.*). Le second est un algorithme prédictif ; entraîné sur une base de données du client qui contient des molécules (déjà synthétisées et testées) et les critères du cahier des charges, il est capable de prédire les propriétés physico-chimiques d'une molécule seulement à partir de sa structure chimique.

Cette technologie a fait la démonstration de son efficacité à travers une collabora-

tion avec le laboratoire Servier. Depuis dix ans, trois équipes de chimistes se sont succédées sur la recherche d'un composé chimique devant maximiser une série de onze critères. Parmi les 880 *leads* identifiés, atteignant en moyenne 6,4/11 objectifs, seulement six molécules atteignaient des seuils acceptables pour un total de 9/11 critères. En quelques jours, la technologie d'IKTOS a permis de générer virtuellement 150 molécules dont les probabilités de maximiser les onze critères étaient très hautes. Pour des contraintes de temps, onze molécules, sélectionnées sur des critères de synthétisabilité,

ont été retenues puis testées. Résultat : elles atteignaient en moyenne 9,5/11 objectifs et une molécule maximisait les onze critères. Il aura suffi de quelques jours à l'IA pour valoriser vingt années de recherche jusqu'alors infructueuses.

Un intérêt grandissant

L'intelligence artificielle se vend bien et s'appréhende assez mal, et les entrepreneurs l'ont bien compris. Nous avons identifié plus d'une centaine d'entreprises (principalement des start-up) gravitant sur l'orbite conjointe de la R&D pharmaceutique et de l'IA. Les jeunes pousses se réclamant d'une proposition de valeur similaire ou comparable à celle d'Iktos sont nombreuses. Celles qui sont effectivement capables de l'offrir le sont déjà moins. En outre, le nombre encore restreint de *success stories* ainsi que la confidentialité qui les enveloppe participent aussi à entretenir un flou parmi les chimistes médicaux autour des applications de l'IA dans leur métier. Si bien que beaucoup de laboratoires tâtonnent : les partenariats de recherche se multiplient, chacun cherchant à comprendre les applications possibles de l'IA, évaluer

les technologies existantes et les acteurs en présence. À l'image de GSK qui réalise actuellement des PoC (*proofs of concept*) avec Cloud Pharmaceuticals et In Silico Medicine, et qui a confié en juillet 2017 un projet de recherche entier à Exscientia.

Ces nombreux partenariats (Sanofi avec Exscientia et Recursion, Merck avec Atomwise, pour en citer d'autres) ne sont pas les seuls à manifester l'intérêt grandissant pour le sujet. L'intensification des publications scientifiques au cours des dernières années reflète l'engouement de la communauté scientifique. En outre, les investissements privés s'accroissent (environ 30 millions de dollars investis en 2012 contre environ 500 millions et 800 millions en 2014 et 2016 respectivement). L'enthousiasme des investisseurs se fait d'autant plus grand lorsque certaines start-up, initialement prestataires de service de R&D pour l'industrie pharmaceutique, développent leur propre pipeline de molécules et concurrencent ainsi frontalement les laboratoires pharmaceutiques traditionnels. À titre d'illustration, la start-up BenevolentAI, dont les premiers essais cliniques sur la maladie de Parkinson ont commencé en 2018 et détenant vingt molécules en phase préclinique, a récemment levé 115 millions de dollars pour poursuivre le développement de ses activités ; elle est aujourd'hui évaluée à 2 milliards de dollars.

Vers un changement des méthodes

Nous ne faisons pas partie des rares utopistes qui croient à l'automatisation totale de la R&D pharmaceutique. Néanmoins l'IA participera certainement à la création d'une nouvelle identité de la recherche dans ce domaine. Grignotant progressivement les budgets de la recherche sur pailleasse et de la chimie computationnelle, les investissements des laboratoires dans l'IA prennent une part de plus en plus importante, que ce soit pour développer les connaissances en interne ou pour faire appel en externe à un savoir-faire encore aujourd'hui faiblement maîtrisé par les grands noms de l'industrie. ■

FRANCHISSEZ LA PORTE DE L'INNOVATION

MARECHAL Electric

Depuis sa création en 1952, MARECHAL Electric n'a cessé d'avoir un regard tourné vers l'avenir. Inventeur de la prise avec interrupteur intégré, l'entreprise s'est imposée comme un pionnier dans la connexion électrique industrielle : sécurité, durabilité et innovation sont au cœur de notre identité.

Présent aujourd'hui dans le monde entier, le groupe MARECHAL Electric réunit plus de 500 collaborateurs spécialisés en R&D, production et développement commercial, à la recherche de solutions toujours plus exigeantes et adaptées à tous.

 **MARECHAL
ELECTRIC**

Le boom des start-up de la santé

Medtech, biotech, e-santé... La santé occupe une place de plus en plus importante dans l'innovation technologique française. Selon une étude de France Biotech¹, le secteur de la health tech pourrait générer 130 000 emplois en France d'ici 2030 et un chiffre d'affaires annuel de 40 milliards d'euros.

Au cœur de cette dynamique, des start-up innovantes, agiles et hautement qualifiées, à l'image de ces trois jeunes pousses centraliennes.

1. « La French Health Tech – Faire de la France un leader mondial de la santé », publiée le 14 novembre 2017.



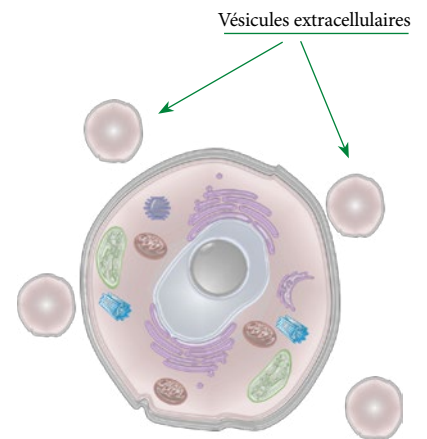
Au service de la médecine régénérative

EVerZom a développé et breveté un procédé innovant permettant la production à haut rendement de vésicules extracellulaires.

Les vésicules extracellulaires (VE), véritables médiatrices de la communication intercellulaire, sont des entités subcellulaires libérées par les cellules dans le milieu. Elles transportent des protéines, des lipides ou des ARNm issus de la cellule sécrétrice. Elles présentent un effet régénératif, prolifératif et pro-angiogénique. Offrant moins de risques que la thérapie cellulaire classique (occlusion vasculaire, tumeurs), elles possèdent de nombreux avantages logistiques pour l'application industrielle : elles se conservent plus facilement et peuvent être allogéniques.

Le frein principal de la translation des VE vers l'application clinique demeure les méthodes de production (stress chimique ou stress biologique) : elles nécessitent de très importantes quantités de cellules et ont un rendement bien trop faible. « *La solution que nous avons développée est d'appliquer un stress mécanique sur les cellules pour induire une production de vésicules extracellulaires* », explique Nicolas Rousseau (17), cofondateur et futur COO. Grâce à ce procédé, EVerZom est en mesure de produire dix fois plus de vésicules en dix fois moins de temps que les méthodes de production classiques.

Cette invention issue d'un laboratoire CNRS va permettre à EVerZom de produire et de commercialiser des VE pour des chercheurs pharmaceutiques développant des biothérapies dans trois domaines principaux : le thérapeutique humain (arthrose, AVC, infarctus, reconstruction de la peau ou du foie), le thérapeutique vétérinaire (arthrose canine et équine ou maladie de Crohn pour les animaux) et la délivrance de médicaments. « *Les VE peuvent en effet servir de biovecteurs permettant d'améliorer la délivrance de certaines molécules, par exemple celles servant pour des chimiothérapies.* »



Nicolas Rousseau (17)

Actuellement stagiaire au laboratoire MSC de l'université Paris

Diderot, Nicolas lancera son projet de création de start-up en biotechnologies pour des applications santé EVerZom en janvier 2019. Deux opérationnels et quatre chercheurs travaillent sur cette spin-off.

Un cœur en 3D

Spin-off de l'IHU Liryc (Bordeaux) et de l'Inria (Sophia Antipolis), inHEART propose le Google Maps des interventions sur les désordres électriques dans le cœur.

Lancée en juillet 2017, inHEART propose une solution logicielle sur le cloud qui permet de transformer des images médicales du cœur en un modèle numérique 3D personnalisé pour mieux planifier et guider les interventions cardiaques d'ablation par cathéter, particulièrement sur les tachycardies ventriculaires à l'origine de nombreuses morts subites. Une intervention classique dure en moyenne 5 heures avec un taux d'échec de 40 %.

« Lors d'interventions d'ablation par cathéter, les cardiologues opèrent de la même façon que si vous deviez utiliser Google Maps sans carte, juste avec vos coordonnées GPS. Vous seriez obligé de reconstruire la carte d'une ville que vous découvrez au fur et à mesure de vos balades, et ce sans savoir à l'avance où sont les meilleurs magasins, restaurants ou sites touristiques », détaille Jean-Marc Peyrat (MS 04), cofondateur de cette start-up avec Maxime Sermesant (99). La technologie d'inHEART fournit cette carte manquant à partir d'images médicales acquises avant l'intervention. Ce cœur virtuel permet au chirurgien de mieux préparer l'intervention et de gagner en confort dans son travail.

« Les premières études utilisant notre technologie ont montré une réduction de 50 % des cas de récurrence », souligne Maxime Sermesant.

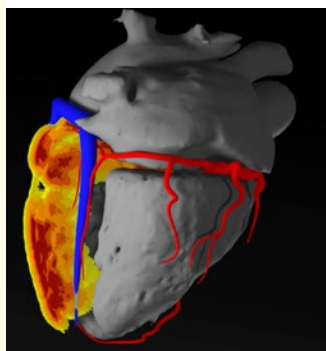
inHEART est lauréate du concours Bpifrance i-Lab 2017 pour la création d'entreprise de technologie innovante et de l'EIT Health Headstart/Proof of Concept Grant Competition. Elle a aussi reçu le 1^{er} prix de la compétition de pitch au Seed Entrepreneurship Summit 2017.

La start-up, créée avec deux médecins, a déjà testé sa technologie sur plus de mille patients (États-Unis, Europe, Australie). Son autorisation de mise sur le marché pour la rendre disponible dans la routine clinique est attendue en Europe dans les mois qui viennent, et aux États-Unis dans le courant de l'année 2019.

Lucien Blondel (01)



Lucien a démarré son activité professionnelle en 2003 comme ingénieur logiciel et robotique de Medtech SA. Il a une expérience de quinze ans dans la conception de robots innovants pour assister le chirurgien dans la réalisation d'actes complexes et risqués.



Jean-Marc Peyrat (MS 04)

CEO et cofondateur d'inHEART,

Jean-Marc a plus de dix ans d'expérience internationale en R&D dans l'imagerie médicale et la chirurgie robotique, récemment complétée par un MBA à HEC Paris.



Maxime Sermesant (99)

Conseiller scientifique et cofondateur d'inHEART, Maxime est chercheur Inria avec une expertise en modélisation cardiaque, traitement d'images médicales et apprentissage automatique.

Un robot médical pour le cancer du foie

Quantum Surgical a pour mission de démocratiser les traitements mini-invasifs du cancer en proposant une solution robotisée d'assistance à la planification, au guidage et à la vérification de procédures percutanées.

Les traitements mini-invasifs du cancer, notamment dans le foie, gagnent en importance avec les progrès de l'imagerie, la détection précoce du cancer et l'augmentation du nombre de cas. Ils seront une option thérapeutique de premier choix pour les patients non éligibles à la chirurgie. Cependant la difficulté des gestes, la complexité de la formation et une courbe d'apprentissage très longue induisent un manque de praticiens aguerris qui rend ces techniques insuffisamment développées. Le besoin en outil de guidage pour atteindre précisément une cible dans le corps du patient et la traiter localement est très significatif, particulièrement en Asie.

Lancée en 2017, Quantum Surgical vise à proposer une solution unique intégrant la robotique, l'intelligence artificielle et l'analyse de données pour permettre à un plus grand nombre de praticiens dans le monde de réaliser ces techniques percutanées.

« Notre objectif est de démocratiser des traitements moins invasifs, efficaces et sûrs pour le bénéfice des patients », souligne Lucien Blondel (01), cofondateur avec Bertin Nahum de cette start-up. La plateforme robotique, en cours de développement, sera connectée, intelligente et collaborative. Intégrée au SI de l'hôpital, dématérialisée, cette solution sera conçue pour offrir une aide à la décision tout au long du parcours de soin du patient.

« L'année 2019 sera consacrée à l'accélération de notre croissance : doubler nos effectifs pour passer de 40 à 80 salariés et démarrer la phase de tests précliniques/cliniques du robot en vue d'une commercialisation future en Europe, États-Unis et Chine. »

Le marché mondial est énorme puisque chaque année plus d'un million de patients souffrant d'un cancer primaire ou secondaire du foie seraient éligibles à ce type de traitements percutanés.

CentraleSupélec : un écosystème



Culture cellulaire

Secteur en pleine mutation, la santé et plus généralement le vivant doivent relever de multiples défis, tels que des diagnostics de plus en plus précis, la mise au point de nouveaux traitements, la prise en charge toujours plus personnalisée et connectée du patient ou encore l'organisation des systèmes de soin. Dans ce contexte, la coopération entre l'univers médical et le monde de l'ingénierie est indispensable à la réalisation de progrès significatifs. C'est pourquoi CentraleSupélec s'est très fortement positionnée sur ce secteur.

Le monde de la santé doit relever de nombreux challenges, qui impliquent une coopération toujours plus poussée entre les acteurs du médical et les ingénieurs. Les progrès réalisés s'appuient sur des ruptures scientifiques et technologiques diverses, qui font de plus en plus appel à une multitude de compétences.

Or, ces progrès ne pourront être réalisés que par une démarche associant trois grandes composantes :

- le monde traditionnel de la santé (médecine, pharmacie et biologie) ;
- le monde de l'ingénieur et ses disciplines historiques (mathématiques appliquées, physique, science des nano-objets, mécanique, génie électrique et électronique...);
- une approche scientifique fondée sur le triptyque « modélisation – simulation – caractérisation expérimentale », véritable marque de fabrique de notre école.

Nous touchons donc là non seulement au cœur des compétences historiques de CentraleSupélec et à son positionnement de spécialiste des systèmes complexes, mais également au cœur de ses missions : la formation, la recherche, l'innovation et la valorisation au plus haut niveau scientifique, au bénéfice de la société et des entreprises.

Une thématique très développée à l'École

En matière de formation tout d'abord, le

domaine de la santé, déjà pleinement intégré aux enseignements de la 1^{re} à la 3^e année des cursus Ingénieur Centralien et Supélec, est l'un des huit secteurs de formation du nouveau cursus Ingénieur CentraleSupélec, mis en œuvre depuis la rentrée 2018.

L'École propose également des formations dans le domaine de la santé et/ou du vivant dans six masters et un *executive certificate* en e-santé et télémédecine.

L'implication de notre centre de recherche est également remarquable, la quasi-totalité des laboratoires sont investis de manière pérenne dans le domaine de la santé et plus généralement des sciences du vivant.

En enseignement comme en recherche, CentraleSupélec a développé des compétences dans les quatre secteurs de l'ingénierie pour la santé : la modélisation pour la santé (thérapies), l'instrumentation de pointe (med tech), l'ingénierie tissulaire et les services pour la santé.

S'y ajoutent les liens privilégiés tissés par l'École d'une part avec le monde des entreprises (Sanofi, Servier, Pierre Fabre, LFB, Novartis, Suez...) et d'autre part avec de grands organismes de recherche français et internationaux. À ce titre, les accords-cadres signés avec l'Inserm, l'Irstea, l'AP-HP et plus récemment l'Institut Gustave Roussy constituent de véritables marques de reconnaissance de nos compétences.

Enfin, plusieurs start-up, dont de très prometteuses, sont issues de nos diplômés ou de nos enseignants-chercheurs :

exceptionnel au service de la santé

TheraPanacea (voir l'article en page 30), Biomodex (voir notre article dans le n° 649 de Centraliens), Immersive Therapy (voir encadré ci-contre).

Nos trois domaines d'excellence

La diversité des activités de recherche, d'enseignement ou d'innovation dans le domaine de la santé est très importante, comme l'illustrent les exemples ci-dessous.

Mieux soigner la maladie de Parkinson avec la Brain Stimulation (DBS)

La DBS, stimulation électrique de certaines zones cérébrales, est aujourd'hui l'une des thérapies privilégiées dans le traitement des symptômes moteurs parkinsoniens. Mais elle souffre encore d'importantes limitations auxquelles Antoine Chaillet (Laboratoire des systèmes et des signaux) souhaite remédier grâce aux principes de l'automatique. Certains symptômes étant liés à des oscillations cérébrales intempestives dans des zones profondes du cerveau, l'enseignant-chercheur propose ainsi d'atténuer ces oscillations et d'affiner la DBS pour que le signal de stimulation s'adapte en temps réel à l'état du patient, à partir de mesures provenant d'électrodes implantées. Son objectif est d'adapter l'intensité et la force du signal de stimulation pour rendre le traitement plus efficace... et énergétiquement plus économique.

Mieux traiter le cancer du sein grâce aux mathématiques

L'impact du traitement reçu par une femme atteinte d'un cancer du sein sur la durée de survie sans rechute, la prédiction de la survie sans rechute en fonction des caractéristiques génétiques... telles sont les questions auxquelles Sarah Lemler (laboratoire MICS) souhaite apporter des réponses par une analyse statistique adaptée à la grande dimension reliant la durée de survie sans rechute à des variables génétiques et cliniques (âge, taille de la tumeur, stade de la maladie...). Sarah travaille ainsi sur une cohorte d'environ 250 patientes, disposant pour chacune d'entre elles de six variables cliniques et de près de 45 000 niveaux d'expression de gènes. Son objectif est d'améliorer les traitements en agissant plus spécifiquement sur les gènes qui influencent la durée de survie des patientes. Un enjeu au cœur de l'essor de la médecine personnalisée.

Prédire la réponse à l'immunothérapie grâce à l'IA

Très récemment, une étude publiée dans *The Lancet Oncology* a établi pour la première fois qu'une intelligence artificielle peut exploiter des images médicales pour en extraire des informations biologiques et cliniques. En concevant et en entraînant un algorithme à analyser une image de scanner, des médecins-chercheurs de Gustave Roussy, CentraleSupélec, l'Inserm, l'université Paris-Sud et TheraPanacea (spin-off de CentraleSupélec) ont créé une signature dite radiomique, qui détermine un score prédictif de l'efficacité de l'immunothérapie chez un patient. À terme, le médecin pourrait donc utiliser l'imagerie pour identifier des phénomènes biologiques d'une tumeur située dans n'importe quelle partie du corps sans avoir à réaliser de biopsie.

La santé au cœur du nouveau cursus

La santé est présente dans de nombreuses séquences thématiques du nouveau cursus de CentraleSupélec.

L'une des nouveautés de ce cursus réside dans la maîtrise des systèmes complexes à travers des domaines applicatifs. À titre d'exemple, au cours de la première de ces séquences, lancée depuis novembre et plus spécifiquement consacrée à la modélisation, la santé fut abordée dans trois des huit sujets proposés aux élèves :

- bioingénierie : produire, protéger, réparer ;
- robotique médicale ;
- propagation virale (épidémiologie et marketing). ■

Alexandrine Urbain

Les chiffres clés de l'école dans le secteur santé/sciences du vivant

- 25 % des enseignants-chercheurs impliqués de façon pérenne
- 87 permanents dans 13 laboratoires de recherche, une chaire « Centre d'excellence en biotechnologies blanches » et une participation dans 4 Lixidex de l'université Paris-Saclay
- 12 hôpitaux et organismes de recherche partenaires
- 13 entreprises partenaires (enseignement)
- 4 accords-cadres signés
- Membre des pôles de compétitivité Medicen et Systematic
- Des coopérations développées avec de nombreuses institutions au niveau mondial

Immersive Therapy : la start-up qui révolutionne le traitement des acouphènes

Alors que les millions de personnes souffrant d'acouphènes n'ont souvent d'autres choix que de « faire avec », la start-up Immersive Therapy pourrait bien changer la donne.

Créée à Rennes par un étudiant, Lilian Delaveau, et les enseignants-chercheurs de l'équipe FAST (Facial Analysis, Synthesis and Tracking) Catherine Soladié et Renaud Séguier, cette entreprise médicale souhaite faire disparaître les acouphènes par une thérapie innovante s'appuyant sur les technologies de réalité virtuelle et augmentée.



TP option de 3^e année.

Formation et santé à Centrale Lille

L'évolution du marché des dispositifs médicaux de haute technologie donne lieu à des actions transdisciplinaires en ingénierie pour la santé et à l'implication d'ingénieurs dotés d'une connaissance de l'environnement de la santé. C'est dans ce contexte que les activités de Centrale Lille sont menées et se développent. Explications avec Mathias Brieu, professeur des universités à Centrale Lille.

Soutenues depuis plusieurs années, notamment grâce à l'émergence d'une plateforme technologique de recherche et d'enseignement de plus de 200 m², les actions en ingénierie pour la santé sont importantes. Depuis 2010, des enseignements transdisciplinaires sont dispensés par des médecins, des radiophysiciens du CHR de Lille et des enseignants-chercheurs de Centrale Lille au sein du cycle Ingénieur de l'École, avec des modules d'enseignement dès la 1^{re} année du cycle. Depuis 2016, Centrale Lille a aussi ouvert un master en ingénierie biomédicale, avec des enseignements en ingénierie mais également en anatomie, biologie, réglementation ou physiopathologie, dispensé en anglais et accessible aux étudiants étrangers (dix nationalités représentées).

Développer la médecine de précision

L'enjeu recherche majeur des cinquante prochaines années en ingénierie pour la santé est le développement de la médecine de précision (outils de diagnostic, de soin et de simulation spécifique au

patient) pour une nouvelle génération de traitements et soins. Le développement de ces outils spécifiques nécessite de disposer de techniques d'imageries médicales fines (en particulier quantitatives), de dispositifs médicaux et d'outils de simulation, adaptés à chaque patient. Deux laboratoires au sein de Centrale mènent des activités dans ces domaines. BioTiM, au sein du LaMcube (Laboratoire de mécanique, multiphysique, multiéchelle), a des compétences internationalement reconnues en biomécanique des tissus mous. Cette équipe a développé une expertise en caractérisation et modélisation du comportement mécanique des tissus

conjonctifs mous. Elle développe des outils de simulation numérique pour une meilleure compréhension des physiologies et physiopathologies, l'évaluation des techniques chirurgicales ou le développement de prothèses. Les actions de cette équipe sont soutenues par des industries pharmaceutiques (Medtronic, Johnson & Johnson), des agences de recherche françaises et européennes, des organismes de maturation et de transfert de technologies, que ce soit pour des projets liés à la conception de dispositifs médicaux ou encore de simulateurs numériques du soin personnalisé en gynécologie et obstétrique (voir photos).

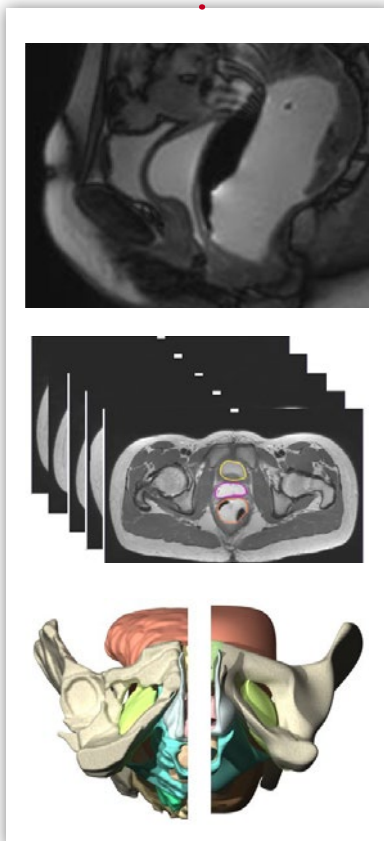
Les activités du LIA LICS de l'IEMN (Institut d'électronique, microélectronique et nanotechnologie) en ingénierie biomédicale se développent suivant trois axes. En premier lieu, l'imagerie médicale en élastographie ultrasonore afin d'évaluer le comportement élastique des tissus biologiques, non accessibles par des méthodes conventionnelles, qui constitue des données d'entrée pour les modèles numériques de simulation du soin développés par BioTiM. Le LIA LICS est également l'inventeur d'une méthode de quantification des vitesses d'écoulement multiphasique, appliquée à la caractérisation des écoulements biologiques, en l'absence de particules diffusantes et pour des géométries complexes. Enfin, le groupe travaille sur la fabrication et la caractérisation de microbulles magnétiques (MBM) injectables pour un traitement plus efficace des tumeurs cancéreuses avec suivi en temps réel. ■



Mathias Brieu

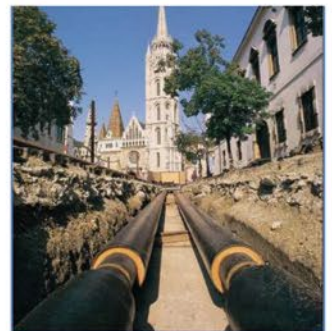
Ancien élève de l'ENS de Paris-Saclay, Mathias Brieu est profes-

seur des universités à Centrale Lille depuis 2005. Son thème de recherche est la mécanique des matériaux polymères, synthétiques ou biologiques. Depuis quinze ans il développe des activités, en enseignement et recherche, sur la modélisation du soin chirurgical des tissus mous.



Processus et chaîne numérique de reconstruction et simulation du soin pour une planification adaptée à une patiente en chirurgie gynécologique (anatomie pelvienne de la femme).

isoplus[®]



DISTRIBUTION D'ENERGIE **pour chauffage et froid urbain**

19 avenue de Chantelot 69520 GRIGNY Tél : 04 37 60 09 90 Fax : 04 72 89 51 85
contact@isoplus-france.com www.isoplus-france.com

La bio-ingénierie à Centrale Marseille

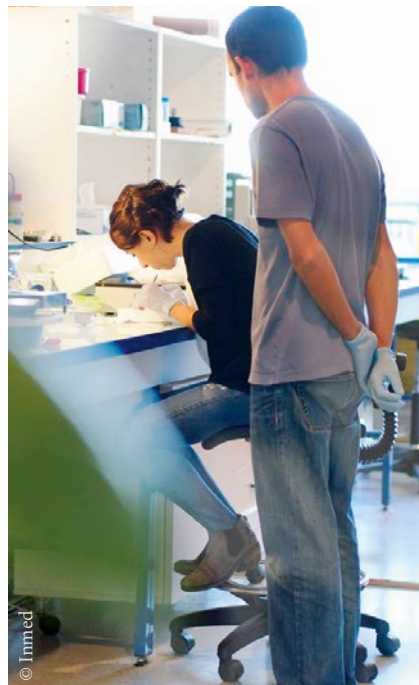
L'offre d'une formation en bioingénierie est née à Centrale Marseille en 2011 dans le cadre de la création des parcours à thème de S8¹. L'équipe pédagogique est constituée d'enseignants-chercheurs de Centrale Marseille, d'Aix-Marseille Université et de chercheurs des laboratoires CNRS et Inserm d'Aix-Marseille. Le point sur cette formation avec son responsable, Marc Jaeger.

Persuadé que l'émergence d'une recherche en rapport avec les sciences du vivant dans les laboratoires de l'Insis² du CNRS est le signe d'une ouverture majeure des sciences de l'ingénieur vers ce secteur, j'ai proposé en 2011 un parcours de S8 sur cette thématique. Avec les collègues chercheurs déjà dans cette mouvance, nous avons construit une offre largement transdisciplinaire³. Pour les enseignements de biologie et santé, nous avons misé sur l'exceptionnel potentiel du site d'Aix-Marseille dans ce domaine. Le volume horaire conséquent consacré aux visites des organismes de biologie et santé et, surtout, l'appréciation très favorable du travail de nos élèves durant leurs périodes de stage nous ont permis d'établir de très bonnes relations avec le secteur.

Multiplication des collaborations

Ainsi, depuis deux ans l'Inserm recrute chaque année un de nos élèves en alternance. Nous avons été sollicités par ailleurs pour être membre fondateur de l'institut de convergence Centuri⁴. Ce grand projet interdisciplinaire a pour vocation de fédérer sur Aix-Marseille une communauté intégrée de biologistes, de physiciens, de mathématiciens, de bioinformaticiens et d'ingénieurs pour mieux comprendre les dynamiques et la complexité des systèmes vivants. Avec Centuri, les ingénieurs ont accès à une importante offre de formation (école d'été en 2019), mais aussi à des stages de recherche, des séjours et des contrats doctoraux dans des laboratoires de haut niveau dans plus de quinze établissements et instituts d'enseignement supérieur et de recherche.

Nos ingénieurs ont également la possibilité de se former en bioingénierie, soit *via* la mobilité internationale et nationale au sein du GEC, soit *via* des masters proposés à Aix-Marseille,



L'institut de convergence CenTuri

comme le master Bioingénierie des tissus et des implants. Aujourd'hui, nous pouvons dire que la mayonnaise a pris et attire environ 10 % de nos élèves, chiffre qui ne doit pas être très éloigné de la part du secteur dans les statistiques d'emploi des anciens.

Nos efforts ne doivent pas s'arrêter là. Je suis persuadé que le potentiel de croissance est important et beaucoup d'autres collègues dans les autres Écoles Centrales en ont également pris conscience. Mon plus vif souhait est que nous arrivions à nous mobiliser pour exploiter notre appartenance à ce magnifique réseau, tout en jouant pleinement notre politique de site respectif (Aix-Marseille dans notre cas). Combinant les deux, nous pouvons afficher une force de frappe considérable. La première étape serait sans doute de dresser

l'inventaire de l'existant, en rassemblant toutes ces informations dans une base de données centralisée, pour informer les élèves mais aussi pour nous permettre d'interagir. Une communication efficace pourrait être construite sur cette base. Une autre action à entreprendre, au moins aussi importante pour nos élèves, porte sur l'accès à une base de recherche de stages et d'emplois. Par la richesse de notre réseau international, des collaborations établies dans le cadre de nos politiques de site et surtout du réseau des alumni, nous avons de quoi offrir un outil très précieux et largement souhaité par nos élèves. ■

1. 2^e semestre de la 2^e année du cursus d'ingénieur.
2. Institut national des sciences de l'ingénierie et des systèmes (voir www.cnrs.fr/fr/la-recherche).
3. Description du parcours sur le site <https://formation.centrale-marseille.fr>.
4. Turing Centre for Living Systems (<http://centuri-livingsystems.org>).



Marc Jaeger

Diplômé de l'université de technologie de Compiègne (promo 83) et docteur en modélisation numérique en mécanique, Marc Jaeger est professeur des universités à Centrale Marseille et chercheur au laboratoire de Mécanique, modélisation et procédés propres (M2P2).

Fumisterie industrielle

GLESER

SIEGE : 57971 YUTZ CEDEX

8, Parc d'Activités du Beau Vallon

ILLANGE - B.P. 30028

Tél. : 03 82 56 43 55 - Fax : 03 82 51 93 48

Site Web: www.gleser.fr - e-mail: info@gleser.fr

1305, rue Achille PERES

59640 PETITE-SYNTHE

Tél. : 03 28 64 50 60 - Fax : 03 28 61 66 21

E-mail : gleserdunkerque@wanadoo.fr

Village d'Entreprises ARCELORMITTAL

13270 FOS / MER

Tél. : 04 42 05 10 97 - Fax : 04 42 05 19 97

E-mail : ste.gleser.fos@wanadoo.fr



AGOTRA

Conseil Opérationnel · Transformation d'Entreprise à l'International



Mener vos programmes et projets

- Intégration/Fusion après acquisition
- Centres de Services Partagés

Pérenniser les bénéfices de la transformation

- Aligner Transformation et Stratégie
- Définir, établir, mesurer les bénéfices

Conduire le changement

- Impliquer, écouter, dynamiser, accompagner
- Faciliter des ateliers d'intelligence collective

Chantal Vivier (81) - Certifiée PgMP® du PMI - Coach professionnel
Tel : 06 31 86 08 26 chantal.vivier@agotra.com

www.agotra.com

Conception d'une maison connectée

Comment améliorer le soin et le suivi des patients à leur domicile ? C'est à ce projet d'études que se sont attelés des étudiants de Centrale Nantes avec la collaboration du centre hospitalier universitaire de Nantes. De leurs réflexions est né un projet, SmartHealth, un démonstrateur de maison connectée pour la santé devant assurer une surveillance préventive continue de ses habitants. Explications.

SmartHealth résulte d'une collaboration entre l'ECN et le CHU de Nantes qui regroupe neuf hôpitaux et emploie environ 12 000 personnes. Thomas Lechevallier, directeur du département « Dossier patient territorial » et responsable du projet SmartHealth pour le CHU, résume la vision de son établissement du service à proposer aux citoyens : « *C'est la prise en charge de la santé d'une personne par les meilleurs professionnels disponibles, disposant des meilleurs outils quel que soit l'endroit où le patient se trouve – à l'hôpital, en ville ou à la campagne – de façon continue et sécurisée, avec le minimum de risques, contrôlés et tracés.* »

SmartHealth s'inscrit dans la révolution numérique de notre système de santé impliquant, à tous les niveaux du territoire, des acteurs venant d'organisations diverses : ministère de la Santé, assurance maladie, régions, groupements hospitaliers de territoire, CHU, personnel médical, patients, etc. C'est ce qui rend le projet extrêmement transverse. Les aspects institutionnels, opérationnels, techniques et éthiques sont fondamentaux et nécessitent la mobilisation de compétences très diverses : un très beau challenge !

Les étudiants travaillent à plein temps sur ce projet initié sur l'année scolaire 2017-2018 et prolongé en 2018-2019. Ils sont encadrés par deux enseignants-chercheurs : Émilie Poirson et Morgan Magnin. Les étudiants dont l'autonomie a été encouragée ont proposé une gouvernance, un périmètre et un calendrier au CHU, client du projet. Les livrables changent chaque année, avec quatre grands axes de développement identiques : une réflexion éthique autour de la maison connectée pour la santé, la réalisation physique de celle-ci, le choix et la conception des objets connectés pour réaliser des mesures et la réalisation d'un simulateur numérique pour se projeter dans une maison connectée.



Maquette numérique d'une maison connectée adaptée aux personnes âgées.

Première année : du projet théorique à la preuve de concept

La première promotion a réuni 14 étudiants. Encadrés par une équipe composée d'enseignants-chercheurs, de membres du CHU et d'un ancien Centralien (Pierre Aumont, promo 77), ils ont défini les grandes lignes du projet SmartHealth : périmètre de la maison connectée, pathologies prises en charge, vecteurs de communication utilisés, choix des capteurs, etc.

Le choix des pathologies a été guidé par les connaissances actuelles du corps médical, le pourcentage de la population touchée ainsi que la complexité de chacune des pathologies et de leur suivi. Il s'est porté sur les personnes diabétiques, âgées, ayant une insuffisance cardiaque ou ayant subi une greffe pulmonaire. Les considérations éthiques ont été abordées avant même d'envisager les procédés techniques permettant la mesure des constantes vitales propres à chaque pathologie (pression artérielle, rythme cardiaque,

glycémie...). Il est en effet primordial de comprendre toutes les conséquences du développement et de la démocratisation des habitats connectés pour la santé ainsi que de cerner le ressenti du patient pour pouvoir, s'il le souhaite, intégrer au mieux des objets connectés dans son habitat. L'équipe a ainsi rencontré de nombreux professionnels : philosophes, élus, sociologues, juristes, etc. et rédigé un livre blanc, *Réflexion éthique autour de la maison connectée pour la santé*.

Elle a d'abord établi un état de l'art des objets connectés existants pour la santé. Après un arbitrage avec le CHU et sur recommandation de l'équipe, le projet de maison connectée aurait dû intégrer des objets connectés produits par différentes sociétés et prêtés pour le projet. Fin 2017, aucun objet connecté n'avait encore été fourni par ces sociétés et l'équipe a donc fait le choix de réaliser ses propres dispositifs, équipés de capteurs conçus par leurs soins. Ceux-ci permettent l'acquisition de grandeurs physiques, sont ergonomiques et transmettent les données

pour la santé

à un ordinateur. Le travail approfondi de l'équipe a permis de présenter, lors de deux événements fin mars, un démonstrateur intégrant cinq objets connectés : un miroir pour la prise de la température, un tapis pour la détection de chute, un paillason pour mesurer la masse corporelle, un coussin pour mesurer le rythme cardiaque et un fauteuil pour allumer la lumière.

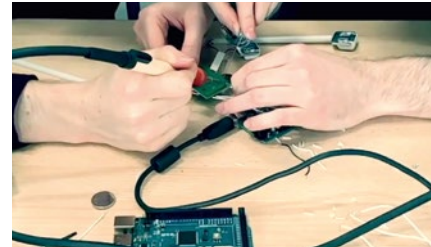
Aujourd'hui, une maquette numérique est quasiment systématiquement réalisée en parallèle de la conception d'un projet physique car elle permet d'envisager différents scénarios et d'effectuer de nombreux tests. C'est ainsi que l'équipe a procédé en concevant un simulateur numérique avec deux buts principaux : accompagner le patient pour l'équipement de son habitat (en lui présentant une maison connectée type pour sa pathologie avec les capteurs nécessaires à son suivi et leur rôle) et simuler un patient à l'intérieur de l'habitat (pour définir la disposition des objets connectés ou comment traiter les informations collectées pour aider à la prise de décisions). À la fin de la première année, l'équipe disposait d'une maquette numérique permettant la visite d'une maison connectée en 3D depuis un ordinateur et d'un travail préliminaire sur le traitement des données récoltées.

Deuxième année : de la preuve de concept à la viabilisation du projet

Pour 2018-2019, neuf étudiants travaillent sur le projet et ont défini de nouveaux objectifs. Ce sont eux qui ont rédigé le présent article.

Ils ont prolongé la réflexion éthique en y ajoutant une dimension expérimentale. Sont également prévues des rencontres avec des personnes en lien avec le projet (patient, médecin, proche de patient, citoyen lambda, élu, etc.). « *Nous souhaitons équiper un habitat avec des objets connectés. Pour des raisons pratiques et légales évidentes, nous choisirons celui de l'un des étudiants du projet. Cela permettra d'alimenter la réflexion éthique puisque l'un d'entre nous expérimentera réellement le fait de vivre dans un habitat connecté* », explique l'un des membres de l'équipe. Cette réflexion, restituée sous la forme d'un livre blanc, fera l'objet d'une publication de recherche. « *Nous souhaitons développer des supports pour vulgariser le sujet. Il est pour nous capital de pouvoir communiquer à un large public les principaux éléments de notre étude.* »

Cette année, le développement des objets connectés – en intégrant les coûts – est un axe important. L'équipement d'un habitat réel permettra d'évaluer la robustesse des objets connectés choisis ainsi que de les confronter à de nombreux cas d'utilisation. De l'installation à l'exploitation et à la gestion d'objets connectés pour la santé, SmartHealth fonctionne comme une start-up. « *C'est à nous de définir un business model pertinent et de définir les capteurs nécessaires à la viabilité économique et opérationnelle du projet. Si nous souhaitons par exemple réunir différents capteurs existants et les intégrer à un objet connecté, nous devons étudier le processus d'industrialisation ainsi que les coûts et mettre en place des partenariats avec les entreprises.* » Le travail sur l'immersion 3D pour la découverte de la maison connectée à l'aide d'un casque VR va se prolonger. L'équipe souhaite également passer au mode coopératif. Un membre du corps médical pourra par exemple présenter au patient son habitat et le connecter avec lui, pas à pas, en fonction de ses pratiques et de ses



Réalisation d'un capteur par les étudiants de l'option.

souhaits. « *Nous travaillerons également sur un modèle permettant de générer des données de patients in silico, c'est-à-dire grâce à des calculs complexes et informatisés.* » Il est nécessaire de disposer de jeux de données pour concevoir les algorithmes d'aide à la décision. Toutefois la sensibilité des données des patients en rend l'accès complexe, très encadré et réglementé.

La communication autour du projet va être renforcée. « *Nous allons maintenir la tenue de deux événements de clôture permettant de présenter nos travaux au CHU et à l'ECN et souhaitons augmenter la notoriété du projet en utilisant principalement les réseaux sociaux. Notre ambition est de créer un compte Twitter¹ qui publiera et relatera régulièrement des informations en lien avec notre projet, et d'en faire un média incontournable dans le secteur des maisons connectées.* » ■

1. @SmartHealthCN. Pour apporter une expertise, des connaissances, un réseau, etc. ou simplement en savoir plus sur ce projet et ses ambitions, contacter l'équipe *via* ce compte Twitter ou par e-mail : smarthealth@ec-nantes.fr

→ Autres liens utiles :

Site et chaîne YouTube :
<https://smarthealth.ec-nantes.fr/> ;
<https://smarthealth.ec-nantes.fr/youtube/> ;

Articles de presse et reportages :
http://bit.ly/smarthealth_ouest_france,
http://bit.ly/smarthealth_presse_ocean,
http://bit.ly/smarthealth_telenantes



Promotion 1 et 2 du projet SmartHealth.

