

SANTÉ 2030

Une analyse prospective
de l'innovation en santé



L'analyse prospective Santé 2030 a été réalisée par le Leem avec l'appui de Futuribles, think-tank dédié à la prospective.

Les travaux Santé 2030 ont été guidés par un comité scientifique composé de :

- Jean-Pierre Armand (*Gustave Roussy*)
 - Patricia Blanc (*Imagine for Margo*)
 - Hervé Chneiweiss (*Centre de recherche Neurosciences Paris Seine*)
 - Marc Peschanski (*I-Stem*)
-

Santé 2030 a bénéficié des contributions d'experts de renom :

- Geneviève Almouzni, *Institut Curie, Paris*
 - Christian Boitard, *Hôpital Cochin, Paris*
 - Marc Bonneville, *Institut Mérieux, Lyon*
 - David Brassat, *CHU Toulouse-Purpan, Toulouse*
 - Lucile Capuron, *Inra, Bordeaux*
 - Nadine Cerf-Bensussan, *Institut Imagine, Paris*
 - Jean-François Delfraissy, *Comité national d'éthique, Paris*
 - Marco Fiorini, *Ariis, Paris*
 - Nicolas Girard, *Institut Curie, Paris*
 - Carine Giovannangeli, *Museum d'histoire naturelle, Paris*
 - Nicholas Jackson, *Sanofi Pasteur, Lyon*
 - Jean Lang, *Sanofi Pasteur, Lyon*
 - Marion Leboyer, *Hôpital Henri Mondor, Créteil*
 - Alain Livartowski, *Institut Curie, Paris*
 - Chahra Louafi, *Bpifrance, Paris*
 - Nathalie Mignet, *Université Paris Descartes, Paris*
 - Stéphane Palfi, *Hôpital Henri Mondor, Créteil*
 - Gabriel Perlemuter, *Hôpital Antoine-Béclère, Clamart*
 - Serge Resnikoff, *Université de Sydney, Australie*
 - Patrick Tabeling, *Institut Pierre-Gilles de Gennes, Paris*
 - Emmanuel Teiger, *Hôpital Henri Mondor, Créteil*
 - Alain Toledano, *Institut Rafaël, Levallois-Perret*
 - Gilles Vassal, *Institut Gustave Roussy, Villejuif*
 - Jonathan Weitzman, *Université Paris Diderot, Paris*
-

Sous la direction de :

- François Bourse (*Futuribles*) • Isabelle Delattre (*Leem*)

ÉDITO



Philippe Tcheng,
président du Leem

Innover dans le champ de la santé, c'est repousser toujours plus loin les limites de la maladie en apportant des thérapies efficaces, bien tolérées et, dans la mesure du possible, adaptées à la singularité de chaque patient. En matière de progrès thérapeutique, cette deuxième décennie du XXI^e siècle tient des promesses inimaginables, il y a seulement dix ans : une forme de mucoviscidose peut être soignée, l'hépatite C est vaincue, et des cancers métastatiques (mélanome, certains cancers du poumon, certains lymphomes) peuvent être traités par les immunothérapies... Chaque jour ou presque apporte sa lueur d'espoir !

Un espoir porté par les formidables avancées des sciences du vivant et, plus encore, par l'alliance inédite de la génétique, des data, de l'imagerie, de la robotique, des nanotechnologies... qui permet une compréhension fine de la maladie et de ses mécanismes.

Le flux d'innovations ne semble pas près de se tarir dans un contexte exceptionnel d'échanges et de partages d'informations entre chercheurs, cliniciens, industriels, ingénieurs, patients, médecins, tous embarqués dans des écosystèmes d'innovation de plus en plus agiles, ayant pour vocation la mise à disposition rapide de nouveaux traitements aux malades en demande.

Un nouveau monde de la santé émerge : plus performant, certes, mais aussi plus complexe, plus connecté, dans lequel la France globalement et les industriels du médicament en particulier doivent se frayer un chemin pour donner à chaque patient la chance d'accéder aux meilleurs soins, mais aussi pour permettre à chacun de se prémunir contre la maladie.

Quel chemin emprunter ? Quels en sont les jalons, les bornes incontournables ? Les obstacles à éviter ou à franchir ? Comment sortir de l'urgence du quotidien, afin d'être en mesure de prendre des décisions qui intègrent le long terme ?

C'est tout l'objectif de la démarche prospective Santé 2030 : identifier les facteurs de changement (changements de la société, outils de l'innovation) et les blocages (scientifiques, culturels, administratifs, éthiques, économiques, organisationnels...) qui pourraient influencer l'avenir de la santé

à l'horizon 2030, en saisir les enjeux explicites et, face à ces derniers, définir une vision, c'est-à-dire des réponses possibles et souhaitables. Cette vision est cruciale pour les industriels en France au moment où des pays phares comme la Chine investissent le champ de la santé et des sciences du vivant.

Les décisions d'aujourd'hui impacteront la place de la France dans la compétition mondiale qui fait rage pour attirer la recherche académique, clinique et en conditions réelles d'utilisation, nerfs de la guerre de la santé de demain.

La démarche Santé 2030 n'est pas un exercice intellectuel pour un petit club d'initiés : elle a une visée à la fois pédagogique et stratégique, pour favoriser la prise de conscience et s'insérer dans le futur ou plutôt dans les futurs.

Car, face à l'incertitude, il n'y a pas un seul avenir à prédire mais plusieurs futurs à préparer.

SANTÉ 2030 MODE D'EMPLOI

- La première partie présente le panorama prospectif des transformations à l'œuvre
- La deuxième partie met en lumière les vecteurs d'innovation qui permettront les progrès thérapeutiques du futur
- La troisième partie présente, au regard des transformations en cours et à venir, les progrès thérapeutiques, de la connaissance à l'accompagnement, qui bouleverseront la prise en charge des patients dans 12 pathologies
- La quatrième partie définit les conditions nécessaires pour permettre la mise en place et l'accès au progrès thérapeutique

PARTIE 1

SANTÉ 2030 CONSTRUIRE L'AVENIR

Point sur les visions en présence et les dynamiques à l'œuvre dans le champ de la santé.

DANS LE CONTEXTE GLOBAL DE LA SOCIÉTÉ DE 2030 | 14

LES VISIONS EN PRÉSENCE

- La vision de la médecine 4P challengée | 33
- 3 visions plus disruptives | 36

LES DYNAMIQUES À L'ŒUVRE

- **Dynamique 1** L'innovation expérimentale | 46
- **Dynamique 2** La médecine à domicile | 54
- **Dynamique 3** La solution santé du "médicament service" | 58
- **Dynamique 4** de l'offre de soins au parcours de santé | 66
- **Dynamique 5** Une nouvelle articulation entre médecine de ville, secteur médico-social, hôpital et la transformation des métiers | 79
- **Dynamique 6** Le questionnement éthique, incontournable de l'évaluation et de la diffusion de l'innovation en santé | 87

PARTIE 2

SANTÉ 2030 LES VECTEURS D'INNOVATION

Repères sur 14 vecteurs d'innovation qui vont façonner les progrès de la recherche, du diagnostic, des thérapies et de l'accompagnement des patients.

-
- CRISPR-Cas9 | 100
 - L'ÉPIGÉNÉTIQUE | 104
 - LE MICROBIOTE | 108
 - LA MICROFLUIDIQUE | 114
 - LA NANOMÉDECINE | 118
 - LA MÉDECINE RÉGÉNÉRATIVE | 124
 - LA THÉRAPIE GÉNIQUE | 126
 - L'IMMUNOTHÉRAPIE | 130
 - LA VACCINATION | 134
 - LES DONNÉES DE SANTÉ | 140
 - L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE | 144
 - UNE APPROCHE INTÉGRATIVE
DE TECHNOLOGIES DE POINTE : LifeTime | 148
 - LA MÉDECINE INTÉGRATIVE | 150
 - LE PATIENT AUTONOME | 154

PARTIE 3

SANTÉ 2030

QUELS PROGRÈS THÉRAPEUTIQUES EN 2030 ?

Point sur les progrès du diagnostic, de la compréhension des maladies, des thérapies et de l'accompagnement des patients.

• CANCER	166
• MALADIES CARDIOVASCULAIRES	168
• AUTISME	170
• DÉPRESSION	172
• DIABÈTE	174
• MALADIE D'ALZHEIMER	174
• MALADIE DE PARKINSON	178
• MALADIES RARES	180
• MALADIES DU FOIE	182
• SIDA VIH-SIDA	184
• SCLÉROSE EN PLAQUES	186
• MALADIES DE LA VISION	188

PARTIE 4

SANTÉ 2030

10 CHANTIERS POUR CONSTRUIRE 2030

Quels sont les chantiers nécessaires pour permettre un accès durable et équitable aux traitements et aux solutions santé qui se dessinent aujourd'hui ?

DEVANT L'AMPLEUR DES RÉVOLUTIONS EN COURS ET DES DÉFIS À RELEVER	192
1. Permettre l'accès le plus précoce possible des patients à l'innovation, en adoptant une approche plus individualisée de la recherche clinique	200
2. Mieux anticiper l'arrivée des innovations pour permettre l'adaptation la plus efficace du système de soins	203
3. Transformer les mécanismes d'évaluation et gagner en efficacité administrative pour permettre aux patients d'accéder plus vite aux traitements innovants	204
4. Mener la bataille de l'efficacité, indispensable à la pérennité du système de santé	206
5. Mesurer la qualité et prendre en compte le retour des patients pour mieux les soigner	208
6. Diversifier les mécanismes de fixation des prix des médicaments innovants pour s'adapter aux profils des innovations et concilier accès et efficacité	210
7. Créer le modèle du "médicament service" pour placer le patient au cœur du système de santé	212
8. Réussir le mariage entre données de santé et intelligence artificielle pour améliorer la qualité du diagnostic et des soins	213
9. Mettre les technologies de rupture au service de la production de médicaments innovants issus du vivant	214
10. Placer les questionnements éthiques au cœur de l'innovation pour concilier enjeux de recherche et interrogations de la société	215

SYNTHÈSE | 216-217
SANTÉ 2030

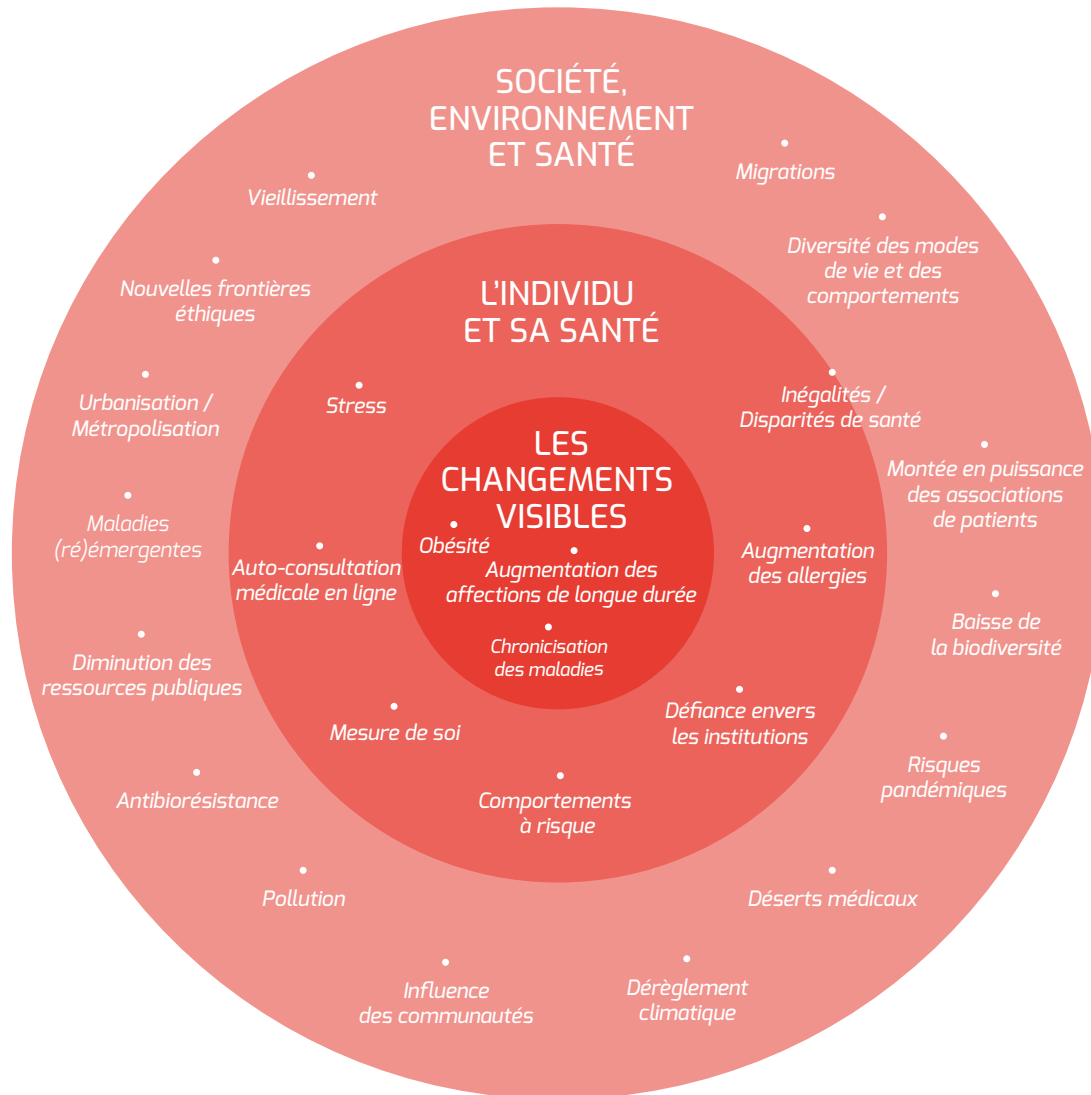
PARTIE 1

SANTÉ 2030

CONSTRUIRE L'AVENIR

- DANS LE CONTEXTE GLOBAL
DE LA SOCIÉTÉ DE 2030

LA RÉVOLUTION DES COMPORTEMENTS



Le bouleversement en profondeur de la société

Le monde change parce que nous changeons. L'avenir sera différent, car nous aurons non seulement inventé de nouvelles technologies, mais également choisi lesquelles utiliser. Certaines résoudront des problèmes existant depuis longtemps, d'autres en créeront de nouveaux ; d'autres encore effleureront à peine les grands défis qui se posent pour notre futur, à commencer par l'accélération de la croissance démographique, de l'urbanisation et du dérèglement climatique. Il existe déjà de nombreuses mégapoles de plus de 10 millions d'habitants. 2030 pourrait voir l'émergence d'hypervilles trois fois plus peuplées : Lagos, Jakarta, Karachi, Bombay, Shanghai...

Près de 60 % de la population de la planète sera urbaine dans un monde de plus en plus interdépendant et complexe, organisé selon des réseaux de télécommunication globaux, des systèmes de transport et d'approvisionnement en énergie, nourriture et eau. Or, ces derniers se révèlent particulièrement vulnérables face aux dérèglements climatiques, aux agents infectieux, aux crises écosystémiques. Ces évolutions géopolitiques s'accompagneront d'un bouleversement en profondeur des sociétés.

Le développement spectaculaire des réseaux sociaux aura pour principale conséquence de transformer les communautés de référence. Les années 2030 pourraient être marquées par l'influence de groupes, parfois microscopiques, à culture forte et quelquefois subversive. Outre le mouvement d'individualisation, qui se prolonge, et la résurgence de communautés établissant de nouveaux repères (croyances, activités et pratiques culturelles ou alimentaires, relation au corps...) pour les individus s'y référant, deux autres mouvements connexes émergent¹ :

- Celui d'une société de plus en plus "sous contrôle", avec des contraintes collectives majeures, notamment écologiques et de ressources. Celles-ci pourraient progressivement s'imposer à nos modes de vie en instaurant un certain rationnement des déplacements (taxes CO₂), de la consommation, un suivi plus exigeant de nos comportements en matière de santé ou face aux risques (contrepartie attendue d'une solidarité collective de plus en plus coûteuse), avec une évaluation poussée des conduites individuelles au regard de normes collectives plus contraignantes.

- Celui d'une société où les algorithmes (exploitation des données massives, intelligence artificielle, utilisation d'outils de diagnostic...) La troisième partie présente, au regard des transformations en cours et à venir, les progrès thérapeutiques, de la connaissance à l'accompagnement, qui bouleverseront la prise en charge des patients dans 12 pathologies dans les processus de décision individuels et collectifs.

Le suivi des comportements individuels grâce aux dispositifs numériques et aux algorithmes permettrait ainsi une personnalisation des parcours de santé et de vie, transformant la relation à la médecine et ouvrant des perspectives éthiques nouvelles. Cela engendrera des comportements divers, la relation au corps et à la santé n'échappant pas à cette logique.

Seront à la fois présentes des aspirations à participer à sa santé, des préoccupations éthiques, des peurs liées à l'épuisement des ressources, à la pollution, au vieillissement...

L'avenir offre une grande liberté créatrice pour explorer nos angoisses et nos désirs et surtout pour révéler nos rapports à la vie, à l'âge, à la mort, qui participeront sans conteste au changement social.

DANS LE CONTEXTE GLOBAL DE LA SOCIÉTÉ DE 2030.

1.

ESPÉRANCE DE VIE : VERS UNE STAGNATION ?

- L'espérance de vie à la naissance, en France métropolitaine, en 2017, atteint 79,5 ans pour les hommes (67 ans en 1960) et 85,4 ans pour les femmes (73,6 ans en 1960).¹

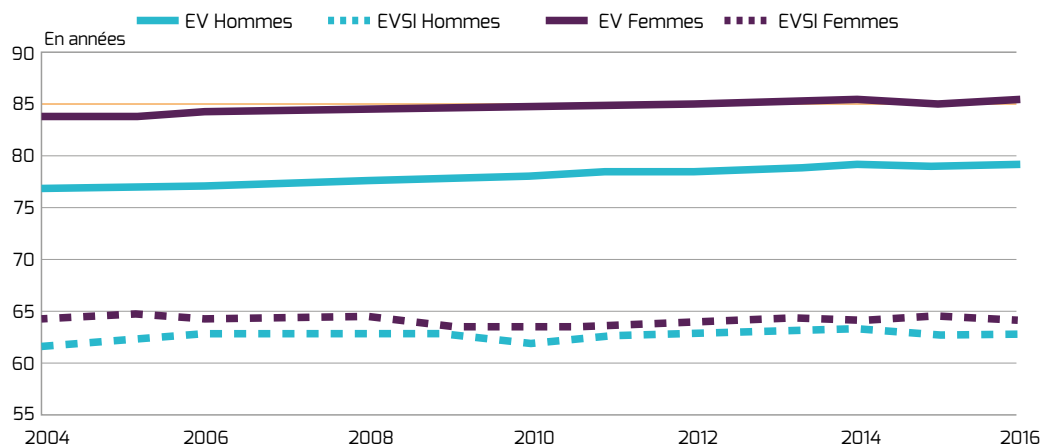
- Au milieu du XVIII^e siècle, l'espérance de vie des Européens était d'environ 25 ans. En 2014, au sein de l'Union européenne des 28 (UE-28), elle était de 80,9 ans (83,6 ans pour les femmes et 78,1 ans pour les hommes) : elle a donc été multipliée par trois en deux siècles.

Parallèlement, l'espérance de vie à 65 ans est passée d'environ 15 ans dans les années 1980, à 20 ans en 2014.² Les progrès enregistrés s'expliquent par différents facteurs : diffusion de la vaccination, amélioration de l'hygiène, des modes de vie et de l'alimentation, démocratisation de l'accès aux soins et aux médicaments, progrès de la médecine dans le traitement des maladies...

Néanmoins, on enregistre depuis quelques années une stagnation, voire une baisse de l'espérance de vie à la naissance et en bonne santé.

En 2015, pour la première fois en France depuis 1969, celle-ci a diminué pour les femmes et les hommes, mais elle a de nouveau augmenté en 2016.³ Aux Etats-Unis, même tendance : elle a diminué de 0,1 an entre 2014 et 2015, alors qu'elle augmentait de manière continue depuis vingt-deux ans.⁴

ÉVOLUTION DE L'ESPÉRANCE DE VIE ET DE L'ESPÉRANCE DE VIE SANS CAPACITÉ, PAR SEXE, DE 2004 À 2016



De plus, en 2018, l'espérance de vie des femmes est la même que quatre ans auparavant. Pour autant, l'inégalité femmes-hommes reste considérable. En 2019, l'espérance de vie des hommes est équivalente à celle que les femmes avaient au milieu des années 1980.

La France enregistre de plus un taux de mortalité prématurée et évitable parmi les plus élevés de l'Union européenne, bien qu'il baisse tendanciellement.

Le taux de mortalité précoce des hommes de moins de 65 ans, évitable par la prévention (selon les experts entre 30 et 40 % des décès

prématurés pourraient être ainsi évités), est même le plus élevé des principaux pays européens (92,2 décès pour 100 000 hommes en 2010), tandis que celui des femmes se situe au troisième rang (27,3 décès pour 100 000 femmes en 2010). Un écart de 26 % avec l'Espagne, 28 % avec le Royaume-Uni et 46 % avec l'Italie.

Ces décès précoces peuvent être évités par le dépistage et l'amélioration de la prise en charge médicale, mais également et surtout en amont, par des actions fortes sur les comportements et les situations à risque (conduite dangereuse, consommation excessive de tabac et d'alcool, surconsommation alimentaire, manque d'activité physique, métiers dangereux, état dépressif...).

¹Source : Centre d'observation de la société ; janvier 2018. / ²https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing / ³www.insee.fr/fr/statistiques/2554860#titre-bloc-14. / ⁴www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db267.htm

Source schéma : Espérance de vie à la naissance, série Insee, France entière, données de décembre 2016 ; espérance de vie sans incapacité, calculée avec la méthode de l'European Health expectancy Monitoring Unit (EHEMU) à partir des données de l'enquête SILC réalisée par l'Insee pour la mesure des incapacités

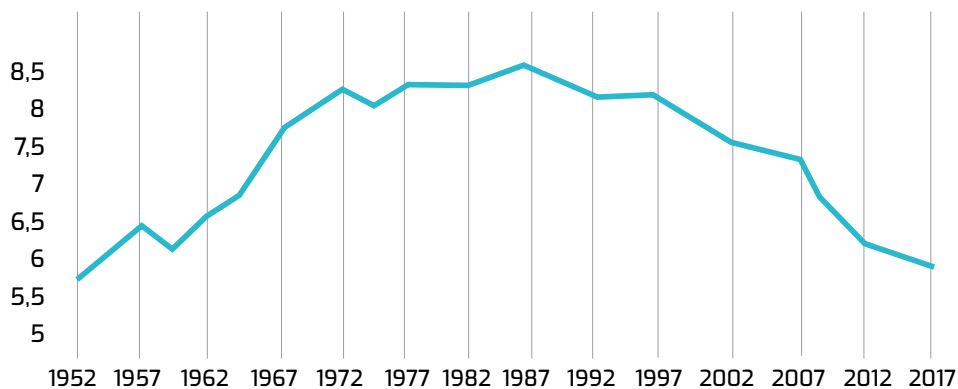
En 2030

Est-ce une tendance de fond ou un simple accident de parcours ?

La stagnation de l'espérance de vie s'affirme comme une tendance de fond "drivée" par la montée du diabète et la maladie d'Alzheimer. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), en 2030, le diabète sera la septième cause de mortalité dans le monde², tandis que la prévalence des maladies liées au grand âge pourrait s'accroître.

L'Imperial College de Londres se prononce pour l'accident de parcours. Des chercheurs ont mis au point un modèle basé sur les évolutions passées des taux de mortalité et des âges de décès dans 35 pays développés.³ Il en ressort que, d'ici 2030, dans ces pays, il existe une probabilité de 50 % pour que l'espérance de vie à la naissance des femmes dépasse 90 ans, et pour que leur espérance de vie à 65 ans excède 25 ans. Ils n'excluent cependant pas le fait que les décès liés aux modes de vie puissent augmenter.

ÉCART D'ESPÉRANCE DE VIE ENTRE LES FEMMES ET LES HOMMES (ANNÉES)



Source Insee 2018
© Centre d'observation de la société.

UN MARQUEUR SOCIAL QUI NE S'EFFACE PAS

Ces inégalités fortes semblent ne pas devoir se réduire et pourraient s'accroître d'ici 2030. Au-delà de la croissance globale de l'espérance de vie, les inégalités majeures d'espérance de vie devraient persister entre les hommes et les femmes, mais aussi entre les catégories sociales.

- A 35 ans, un homme cadre peut espérer vivre jusqu'à 84 ans, soit presque 7 ans de plus qu'un ouvrier, 4 ans de plus qu'un employé et 3 ans de plus qu'un agriculteur.
- Une femme cadre de 35 ans peut, quant à elle, espérer vivre jusqu'à 88 ans, contre 85 ans pour une ouvrière, 86 ans pour une employée et une agricultrice.



à 35 ans¹

Une femme cadre peut espérer vivre jusqu'à

88 ans

Une ouvrière jusqu'à

85 ans

Une employée et une agricultrice jusqu'à

86 ans



à 35 ans¹

Un homme cadre peut espérer vivre jusqu'à

84 ans

Un ouvrier jusqu'à

77 ans

Un employé jusqu'à

80 ans

Un agriculteur jusqu'à

81 ans

¹ Source chiffres : Centre d'observation de la société ; janvier 2018.

² www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/

³ [http://thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)32381-9/](http://thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32381-9/)

2. LES FRACTURES TERRITORIALES

À QUOI RESSEMBLERA LA FRANCE DE 2030 ?

- La France comptera 70 millions d'habitants, contre 67 millions en 2017.
- Près de 1 Français sur 4 aura 65 ans ou plus, contre 1 sur 5 aujourd'hui.¹
- 8 Français sur 10 vivront dans des zones d'influence urbaine, avec un mode de vie urbain.²

Le mouvement d'urbanisation qui s'observe depuis la Seconde Guerre mondiale se poursuit, notamment dans les métropoles, qui se développent et s'étendent.³

80 %

Part de la population qui résidera en zone urbaine en 2030³

Le milieu rural se renouvelle, avec l'émergence de "campagnes urbaines", intégrées dans l'écosystème des villes, et de nouvelles campagnes, attirant des populations, voire des entreprises, grâce à leur meilleur cadre de vie.³ Pour autant, ce retour à la campagne reste pour l'instant minoritaire et ne remet pas en cause le phénomène urbain.

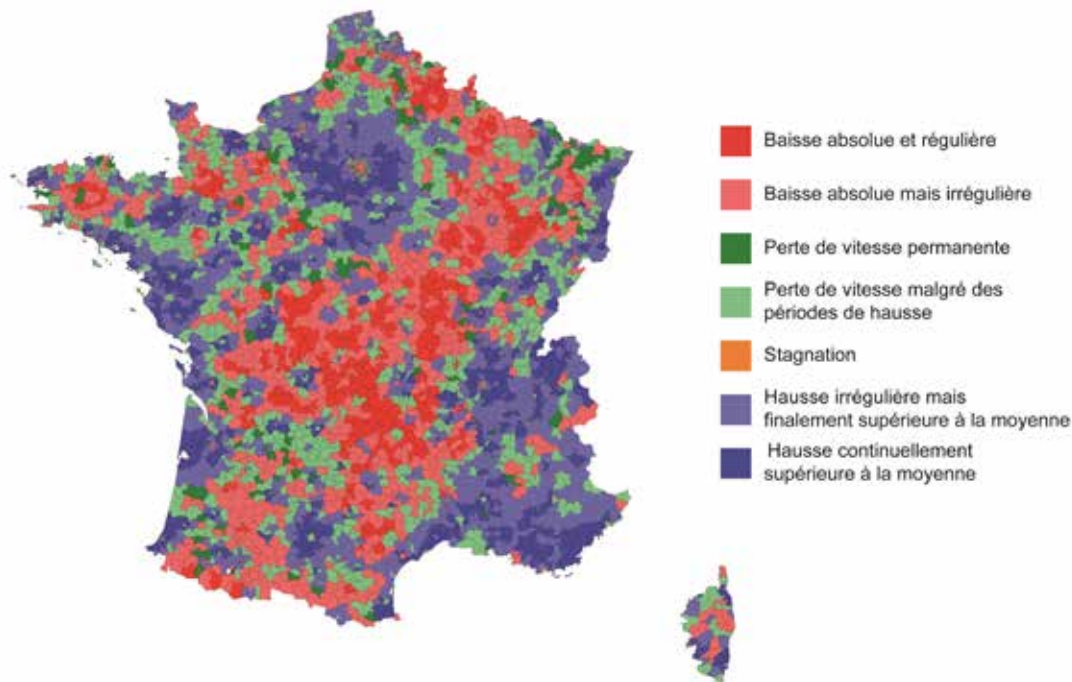
En contraste, de plus en plus de territoires et d'espaces sont délaissés par la population et les activités économiques et connaissent un vieillissement accentué.

La "diagonale du vide" s'élargit : 30 % des cantons français ont enregistré une baisse absolue de leur population depuis cinquante ans et les tendances se confirment .

Les "campagnes fragiles" sont donc de plus en plus nombreuses : espaces ruraux vieillissants et peu denses et espaces majoritairement ouvriers.

Il y a un enjeu majeur pour l'accès à la santé, ces populations présentant à la fois des situations de santé plus dégradées que la moyenne (personnes plus âgées notamment), sur des territoires moins attractifs et aux ressources plus limitées.

TYPOLOGIE DES TRAJECTOIRES DE CROISSANCE DÉMOGRAPHIQUE DES CANTONS FRANÇAIS ENTRE 1968 ET 2009⁴



¹www.insee.fr/fr/statistiques/2496228

² www.gouvernement.fr/action/les-metropoles

³ www.observationsociete.fr/population/donneesgeneralespopulation/la-part-de-la-population-vivant-en-ville-plafonne.html

⁴Source schéma : INSEE, RP1968, RP1975, RP1982, RP1990, RP1999, RP2009

3.

LE DÉFI DU GRAND ÂGE ET DE LA PERTE D'AUTONOMIE

Si les tendances se poursuivent (vieillesse, comportements et modes de vie à risque, polluants, disparités socio-économiques élevées), on assistera :

- à une augmentation continue des patients en situation de pathologies chroniques, y compris à des âges de plus en plus jeunes, à l'instar de la diffusion et de la banalisation des situations d'hypertension artérielle ;
- au développement des cas de multi-pathologies. Sans changement de politique, l'hypothèse est celle d'une augmentation de 50 % des patients en statut d'ALD (affection de longue durée), soit 15 millions en 2030, contre 10 millions en 2014 (ce qui pourrait absorber plus des deux tiers des ressources de l'Assurance maladie, selon les travaux de la Cour des comptes)² ;
- à des états de santé de plus en plus marqués par la situation sociale, l'éducation et les revenus ;
- à une probable diminution de l'espérance de vie en bonne santé (liée notamment au poids des populations de grand âge et au développement de populations en multi-pathologies).

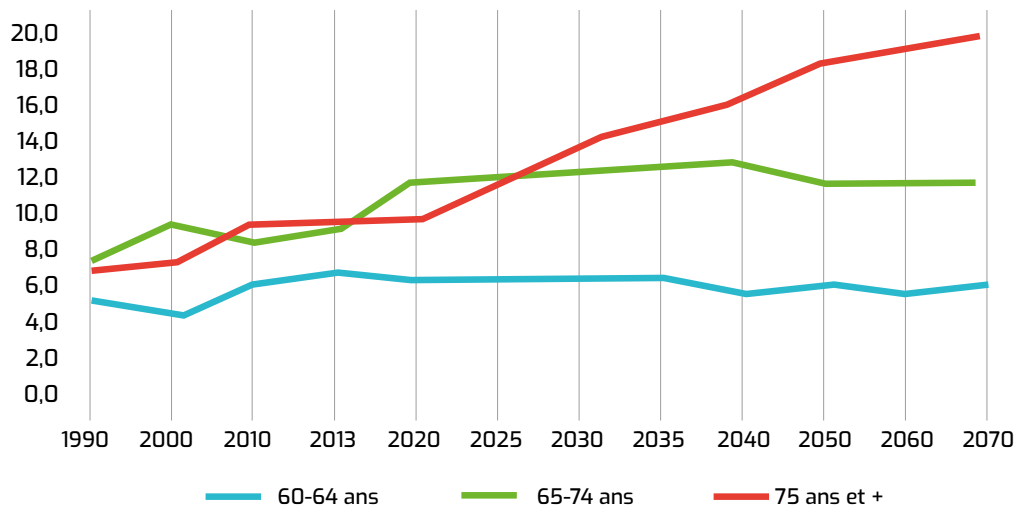
4 à 6 pathologies³

Nombre de pathologies dont souffriront les seniors en 2030.

De 1,4 à 1,7 million³

Nombre de personnes âgées dépendantes en 2030.

PART DES SENIORS DANS LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE¹



COMBIEN DE PATIENTS ATTEINTS DE PATHOLOGIES CHRONIQUES EN FRANCE ?

Plus de 10 millions de personnes sont atteintes par une affection de longue durée (ALD). 1 Français sur 6 souffre d'une maladie chronique et 17 % des assurés bénéficient d'une prise en charge à 100 %. Chaque année, le chiffre des ALD augmente : 1,3 million de nouveaux cas en 2014, 1,4 million en 2015 et 1,6 million en 2016.

Le diabète est la maladie qui touche le plus de personnes (2,6 millions), mais la plus forte progression revient aux maladies cardiaques (+18,6 %), suivies de près par les tumeurs malignes (+17,1 %). Les maladies psychiatriques concernent, quant à elles, 1,3 million de personnes.

Mais en tenant compte du nombre de personnes consommant des soins apparentés à une maladie chronique, avec ou sans reconnaissance d'affection de longue durée, l'Assurance maladie estime que 20 millions de personnes sont concernées par une pathologie chronique en 2015, soit 35 % de la population.

Si l'on ne dispose pas de projections à l'horizon 2030, on peut considérer que cette proportion continuera de croître fortement, en raison du poids des classes d'âges du baby-boom dans notre population, qui dépasseront les 70 ans puis les 80 ans, et de la chronicisation des pathologies.

Source : Chiffres 2016 de l'Assurance maladie,

¹Source schéma : Insee Projection de population à l'horizon 2070, octobre 2018.

²www.ccomptes.fr/fr/publications/securite-sociale-2016, septembre 2018.

³Think Tank Matières grises, septembre 2018.

La perte d'autonomie : une inquiétude majeure

60 % des Français sont préoccupés par une future perte d'autonomie.¹

En novembre 2018, le rapport sur "Le soutien à l'autonomie des personnes âgées à l'horizon 2030", a été adopté par le Conseil de l'âge du Haut Conseil de la famille, de l'enfance et de l'âge (HCFEA) dans le cadre d'une saisine de la ministre des Solidarités et de la Santé, Agnès Buzyn.

L'horizon choisi, 2030, se situe à une période charnière, où les premières générations du baby-boom arriveront à l'âge de 85 ans, âge moyen d'entrée en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD).

Les grandes tendances et les enjeux à l'horizon 2030 peuvent se résumer en six grands axes, notamment :

- une augmentation de la demande de soins et du nombre de personnes ayant un besoin d'aide à l'autonomie (+24 % de bénéficiaires de l'allocation personnalisée d'autonomie – APA), sous l'effet des évolutions démographiques (+19 % d'individus de plus de 85 ans) et épidémiologiques (avec une forte prévalence notamment des maladies neurodégénératives) ;
- la progression à cette date du nombre des proches aidants ;
- le souhait majoritaire des Français de rester à leur domicile ;

- la poursuite du développement à un rythme soutenu des formes alternatives d'habitat ;
- la poursuite de la spécialisation des EHPAD sur les personnes âgées les moins autonomes et atteintes de troubles cognitifs, avec en parallèle le développement de modèles innovants d'EHPAD ouverts sur l'extérieur et sur le domicile ;
- une prégnance accrue de la question de l'attractivité des métiers sociaux, médico-sociaux et du soin, et de l'amélioration des conditions de travail.

Santé perçue et causes de morbidité des personnes âgées

Avec l'âge, la santé perçue évolue négativement. Moins d'un tiers des 75-84 ans et environ un quart des personnes âgées de 85 ans ou plus se déclarent en bonne ou en très bonne santé.

Avec l'âge, les maladies chroniques augmentent : 70 % des 85 ans et plus déclarent souffrir d'une maladie ou d'un problème de santé chronique (contre un tiers de la population de 15 ans ou plus). Au-delà de 75 ans, la polyopathie est un phénomène fréquent.

Le vieillissement n'a pas le même impact si l'on vieillit en bonne santé ou avec des incapacités. Les incapacités sont souvent concentrées en fin de vie et concernent davantage les femmes du fait de leur longévité.

Le poids de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées

Selon les estimations issues des cohortes populationnelles, seules sources de suivi épidémiologique disponibles, il y aurait en France entre 900 000 et 1 million de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée.

550 000 personnes sont suivies médicalement, dont 350 000 bénéficient d'une prise en charge au titre d'une affection de longue durée. Seul un patient sur deux atteint de la maladie d'Alzheimer serait diagnostiqué, et un patient sur trois à des stades précoces.

Avec 900 000 personnes atteintes, il est estimé qu'au moins 2 à 3 millions de personnes sont directement touchées par la maladie si on prend en compte les proches aidants.

Source : extrait du rapport "Le soutien à l'autonomie des personnes âgées à l'horizon 2030".

4.

LES ENJEUX DE SANTÉ PUBLIQUE

Les maladies qui vont marquer le XXI^e siècle ne sont pas infectieuses au sens biologique mais elles le sont au sens social. Leurs canaux de transmission sont en effet environnementaux et sociologiques.

Elles ne sont pas nécessairement mortelles, et sont au contraire souvent chroniques, certaines pouvant même persister pendant des dizaines d'années (voire jusqu'au décès, sans en être forcément la cause).







Elles sont parfois dites "de civilisation", car leur prévalence s'accroît avec le développement des sociétés et le vieillissement. Nos modes de vie et de consommation modernes nous exposent à de nouveaux facteurs de risque, dont les principaux sont l'obésité, le tabagisme, l'alcoolisme, la toxicomanie, la sédentarité, la pollution, les accidents et le stress.

1. Les Français dans la tourmente des maladies de civilisation

Les comportements en matière de santé sont de plus en plus différenciés, oscillant entre un investissement personnel dans la gestion du "capital santé", pour une partie de la population, et des comportements à risque de plus en plus préoccupants pour les autres.

D'un côté, 40 % des Français (et la moitié des 25-34 ans) déclarent surveiller quotidiennement leur santé : (activité physique, alimentation, poids...) en conservent une trace¹ et se disent fortement investis dans la gestion de leur "capital santé"². Cela concerne déjà une majorité des patients dans le cadre de la gestion des pathologies chroniques en relation avec leur médecin. Un quart d'entre eux utilisent des objets connectés dans le domaine de la santé³ (aujourd'hui essentiellement des jeunes et des urbains éduqués).

D'un autre côté, les comportements ou contextes à risque progressent, en dépit des politiques publiques.

	Facteurs de risque	Maladies dont le risque est accru
	OBÉSITÉ	Maladies cardiovasculaires, diabète de type 2, troubles respiratoires, déficiences rhumatologiques, troubles du métabolisme, troubles veineux et de la peau, certains cancers...
	TABAC	Cancers, maladies cardiovasculaires, maladies respiratoires...
	ALCOOL	Cancers, hépatites, cirrhoses, pancréatites, neuropathies...
	POLLUTION	Maladies cardiorespiratoires (pollution de l'air).
	STRESS	Anxiété, obsession, dépression, burn-out, troubles digestifs, troubles cardiovasculaires, hyperthyroïdie, troubles cutanés, troubles gynécologiques...
	VIEILLISSEMENT	Cancers, Alzheimer, Parkinson, ostéoporose, déficiences auditives et visuelles...

Le poids du diabète

3,3 millions

Nombre de diabétiques en France en 2017⁴

406 millions

Nombre de diabétiques dans le monde en 2018⁵

511 millions

Nombre de diabétiques dans le monde en 2030⁵

^{1,2,3} Baromètre santé pour Deloitte par Ifop. 2017.

⁴ Eurostat. Novembre 2017.

⁵ Etude de l'Université de Stanford sur la base des données de la Fédération internationale du diabète publié dans le Lancet Diabetes & Endocrinology. Novembre 2018.

2. Obésité, sédentarité, la spirale infernale

La sédentarité devient un véritable phénomène de société : depuis 2006, le temps moyen passé par les adultes devant les écrans est passé de 3 h 10 par jour à 5 h 07 en moyenne. L'activité physique n'a pas progressé chez les enfants et s'est même dégradée chez les 6-10 ans¹. Si on note une progression de l'activité physique chez les hommes jeunes, celle-ci est très fortement liée au niveau de revenu et d'éducation.

La capacité cardiovasculaire des enfants de 9 à 17 ans a diminué en moyenne de 25 % en 40 ans.² Entre 30 et 60 % de cette baisse s'explique par l'augmentation de la masse grasseuse des enfants.

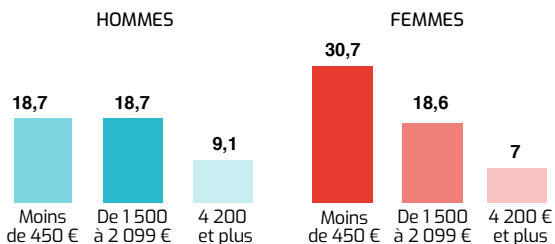
6 Français sur 10

C'est la part de Français³ qui pourraient être en surpoids en 2030, dont 20 à 25 % d'obèses.

5h07

Temps quotidien moyen passé par les adultes devant les écrans en 2018, contre 3h10 en 2006.⁴

PRÉVALENCE DE L'OBÉSITÉ EN FONCTION DU REVENU MENSUEL, EN %
Une forte corrélation avec le niveau de revenu⁵



3. La montée des addictions

Le tabagisme régulier (80 000 décès attribuables par an) se stabilise à un niveau très élevé en France. Il concerne 35 % de la population de plus de 15 ans (41 % des hommes de 25-34 ans). Si les moins de 25 ans fument moins (tendance lourde), la proportion de fumeurs chez les 55-64 ans est passée de 15,5 à 21,1 % entre 2010 et 2016 (+36 %).

En 2016, les personnes à bas revenus fument plus qu'en 2010 (37,5 % contre 35,2 %), tandis que les personnes aux revenus plus élevés ont diminué leur consommation (20,9 % contre 23,5 %).⁵

La consommation d'alcool, qui occasionne 50 000 décès par an, ne diminue pas : la baisse tendancielle de la consommation de vins ne compense pas la croissance de la consommation des spiritueux et de la bière, et l'explosion des alcoolisations ponctuelles importantes mensuelles chez les jeunes notamment (elles concernent 28 % des étudiants en 2014, contre 19 % en 2010 et 10 % en 2005).⁶ La consommation régulière d'alcool concerne aujourd'hui 1 lycéen sur 5 et 1 lycéenne sur 10.⁷

La consommation de stupéfiants s'est considérablement aggravée au cours de la dernière décennie et continue à progresser. Les Français âgés de 16 ans sont devenus les premiers consommateurs de cannabis en Europe : 30 % des jeunes adultes sont en effet des fumeurs réguliers et on compte 4 millions d'usagers (réguliers ou occasionnels) en France.⁸

4. Le suicide : un mal français

7,2 % des Français âgés de 18 à 75 ans ont déjà tenté de mettre fin à leurs jours.⁹

Les femmes sont particulièrement touchées. Selon Santé publique France, près d'une Française sur dix est passée à l'acte au cours de sa vie.

Si les hommes représentent les trois quarts des 8 948 décès par suicide officiellement recensés en 2015 par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc-Inserm), un chiffre stable par rapport à 2014 (8 885 décès) après plusieurs années de "lente décroissance", les pensées suicidaires et les tentatives de suicide sont davantage le fait des femmes. Un paradoxe apparent qui s'explique par le fait que les hommes utilisent des moyens plus létaux (armes à feu, pendaison).

Quelques données éclairent certains profils "à risque" : près d'un tiers des femmes (31 %) et un quart des hommes (25,7 %) ayant subi des attouchements ou des rapports sexuels forcés ont déjà fait une tentative de suicide au cours de leur vie. Et près d'un quart des personnes ayant connu un "épisode dépressif caractérisé au cours de l'année" (25,1 % des hommes, et 22,6 % des femmes) ont eu des pensées suicidaires au cours de cette période. Par ailleurs, les "graves problèmes d'argent", les "menaces verbales", les "humiliations ou intimidations" et le fait d'avoir "vécu une séparation ou un divorce" au cours des douze derniers mois "multiplient par deux environ le risque d'idéations suicidaires".

5. Microparticules, pesticides, perturbateurs endocriniens... la pollution invisible

Il est aujourd'hui de plus en plus souvent admis que les sociétés développées sont exposées à certains polluants susceptibles de favoriser l'apparition de pathologies et parmi eux, notamment, les microparticules et les perturbateurs endocriniens.

• Les microparticules présentes dans l'air des villes

Selon les estimations de l'Agence européenne pour l'environnement (AEE)¹, en 2013, au sein de l'Union européenne, plus de 430 000 décès prématurés ont été causés par l'exposition à des microparticules.² L'Organisation mondiale de la santé (OMS) considère que le dépassement des seuils de concentration en particules fines dans de nombreuses villes européennes entraîne une baisse de l'espérance de vie de 8,6 mois en moyenne.

• Les perturbateurs endocriniens présents dans l'alimentation, les cosmétiques, les textiles, l'air, l'eau...

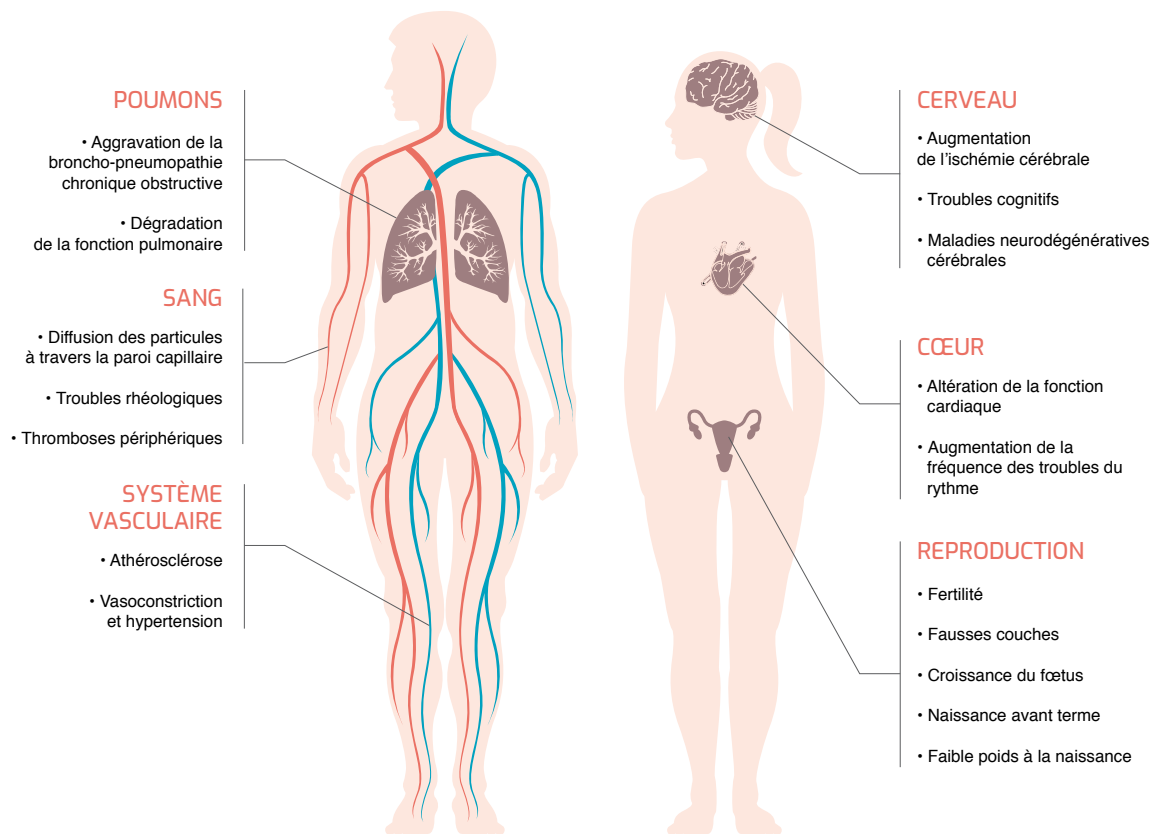
Un perturbateur endocrinien est défini par l'OMS comme "une substance exogène ou un mélange qui altère la/les fonction(s) du système endocrinien et, par voie de conséquence, cause un effet délétère sur la santé d'un individu, sa descendance ou des sous-populations". Cette catégorie regroupe par exemple les pesticides, les dioxines, le bisphénol A, les parabènes...

Selon l'AEE, en 2011, 60 % des rivières européennes analysées (122 stations dans 27 pays) et 25 % des eaux souterraines (164 sites dans 27 pays) contiennent un grand nombre de substances chimiques.³

Des études ont aussi montré que la quasi-totalité des femmes enceintes présentent dans leurs urines des quantités parfois élevées de perturbateurs endocriniens de différentes natures (bisphénol A, phtalates, dioxines...).⁴ L'impact de ces expositions sur l'état de santé est de mieux en mieux reconnu, mais reste difficile à estimer précisément.

Ils pourraient notamment favoriser l'apparition de cancers, de troubles de la reproduction, du système nerveux⁵. L'analyse de leur impact est compliquée par le fait que les sources d'exposition sont multiples (ingestion, inhalation, contact cutané...) et que la sensibilité des individus varie selon les périodes de la vie (elle est particulièrement élevée au début de la vie).⁶

LES EFFETS DE LA POLLUTION SUR LA SANTÉ



Source schéma : Futuribles 2018.

¹Agence européenne pour l'environnement, 2015.

²www.euro.who.int/en/media-centre/events/events/2015/04/ehp-mid-term-review/publications/economic-cost-of-the-health-impact-of-air-pollution-in-europe

³www.eea.europa.eu/publications/hazardous-substances-in-europes-fresh / ⁴http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Environnement-et-sante/2016/Impregnation-des-femmes-enceintes-par-les-polluants-de-l-environnement-en-France-en-2011

⁵www.inrs.fr/risques/perturbateurs-endocriniens/effets-sur-la-sante.html / ⁶www.anses.fr/fr/content/perturbateurs-endocriniens-1

6. Demain, tous allergiques ?

En France, entre 5 et 7 % de la population serait asthmatique, soit deux fois plus qu'il y a quinze ans¹. Le nombre de personnes déclarant des allergies alimentaires aurait doublé en Europe depuis le début des années 2000, et il serait aujourd'hui de 17 millions¹.

Plus de 3 % des Français, des Allemands et des Italiens présenteraient au moins une allergie alimentaire. Ce taux atteindrait même 6 % pour l'allergie aux produits laitiers.²

La forte composante génétique des allergies est connue de longue date. Mais l'augmentation de la fréquence de ces maladies est beaucoup trop rapide pour être expliquée par un changement de notre constitution génétique.

Il est désormais bien établi que l'expression de nos gènes peut être modifiée par l'environnement, via des mécanismes épigénétiques. Or, notre environnement subit actuellement des changements majeurs.

Le réchauffement climatique a pour conséquence un allongement de la période de pollinisation, une augmentation de la quantité de pollens dans l'air, la production de pollens dont le contenu allergénique est majoré.

Source : Inserm, 2017.

7. La résurgence des infections sexuellement transmissibles

Selon une enquête menée par Santé publique France³, on assiste à une recrudescence des infections sexuellement transmissibles (IST), qui se transmettent principalement lors de rapports sexuels non protégés.

Fréquentes et très contagieuses, les infections à chlamydia trachomatis et à gonocoque ont l'une et l'autre triplé en 2016 par rapport à 2012. Des chiffres élevés par rapport à ceux qu'enregistrent d'autres pays européens.

Ainsi, selon cette enquête menée auprès des laboratoires de biologie médicale publics et privés volontaires, une infection à chlamydia a été diagnostiquée en France chez 267 097 personnes en 2016, soit 491 cas pour 100 000 habitants, ainsi que 49 628 infections à gonocoque.

Pour mémoire, en 2012, le nombre de diagnostics de ces IST se chiffrait respectivement à 77 000 et à 15 000 cas.

8. La vaccination : l'ambivalence des Français

71 % des Français font confiance aux vaccins et 52 % d'entre eux considèrent qu'ils présentent plus de bénéfices que de risques.⁴

En France, les données épidémiologiques témoignent d'une bonne couverture vaccinale pour la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite,

en particulier chez les enfants (plus de 90 %), mais d'un retard important pour les vaccinations rendues obligatoires ou bien recommandées à l'adolescence (84 %) ou chez l'adulte (44 % après 65 ans).⁵

Pour certains vaccins, la situation est plus préoccupante :

- **Méningocoque C** : la couverture vaccinale⁵ est insuffisante pour les enfants de 2 ans (71 %), faible chez les 10-14 ans (36 %) et très faible chez les 20-24 ans (7 %).⁵
- **Grippe saisonnière** : on assiste à une baisse inquiétante de la couverture vaccinale⁵ en 2016-2017 (46 % vs 60 % en 2009-2010).⁵
- **Hépatite B et ROR** (rougeole, oreillons, rubéole) "2 doses" : la couverture vaccinale³ des enfants est insuffisante (respectivement 88 % et 79 %).⁵
- **Papillomavirus (HPV)** : on constate une baisse de la couverture vaccinale⁵ en 2016 pour les "3 doses" à 16 ans (20 % vs 28 % en 2010), alors qu'en moyenne les pays européens ont des couvertures vaccinales de l'ordre de 70 %.⁵

Ces taux de couverture insuffisants ont conduit à la résurgence épidémique de maladies infectieuses graves et très contagieuses, comme la rougeole.

¹<http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/afssset.pdf> / ² <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.12423/full>
³Enquête Santé publique France publiée le 18 juillet 2018. / ⁴Observatoire sociétal du médicament. Etude Ipsos pour le Leem réalisée entre le 28 août et le 5 septembre 2018. auprès d'un échantillon représentatif de la population française de 2000 personnes âgées de 18 ans et plus (méthode des quotas), interrogées par internet.
⁵Donnée de la couverture vaccinale - Santé publique France 2017.

LES ÉPIDÉMIES DE ROUGEOLE

Du 1^{er} janvier 2008 au 31 décembre 2017, plus de 24 500 cas de rougeole ont été déclarés en France (dont près de 15 000 pour la seule année 2011).

Après avoir fortement diminué en 2012, le nombre de cas déclarés est resté stable en 2013 et 2014 (respectivement 859, 259 et 267 cas). En 2015, on assistait à une nouvelle augmentation (364 cas), en lien avec un important foyer épidémique en Alsace (230 cas). En 2016, une circulation moindre du virus de la rougeole a été notée avec seulement 79 cas déclarés, mais elle s'est intensifiée en 2017 avec un total de 519 cas déclarés, en lien surtout avec des foyers épidémiques en Lorraine, Nouvelle Aquitaine et Occitanie.

Source : Santé publique France 2018.

TAUX DE COUVERTURE VACCINALE CONTRE LA ROUGEOLE EN EUROPE EN 2017



Source : OMS 2018.

Aujourd'hui, environ 41 % des Français¹ déclarent douter de la sécurité des vaccins et les professionnels de santé¹, pourtant largement convaincus de l'intérêt individuel et collectif de la vaccination, semblent fragilisés par le climat de défiance actuel.

44 %

Part des adultes ayant un retard important pour les vaccinations rendues obligatoires ou recommandées.²

58 %

Part des Français ayant peur des substances "nocives" pouvant entrer dans la composition des vaccins.²

9. L'antibiorésistance

La réduction de la mortalité de certaines maladies grâce aux antibiotiques est drastique. Les antibiotiques ont ainsi constitué une des révolutions médicales du XX^e siècle : avec l'action conjointe des vaccins, ils ont permis un gain d'espérance de vie d'environ 20 ans en moyenne.³

Mais très vite, leur utilisation a entraîné l'apparition de souches bactériennes résistantes. Sous l'action des antibiotiques, la majorité des bactéries sont éliminées. Cela laisse alors la possibilité aux bactéries ayant développé un système de résistance de se propager.

Si ce phénomène était ponctuel au début, il est devenu préoccupant depuis quelques années. Aux États-Unis, deux millions de personnes sont infectées chaque année par des bactéries résistantes aux antibiotiques et 23 000 décèdent des conséquences de ces infections. En Europe, on comptabilise chaque année en moyenne 400 000 infections causées par cinq bactéries résistantes majoritaires, auxquelles sont associés 25 000 décès⁴.

Une des raisons principales de cette généralisation de l'apparition de résistances est le mésusage et l'utilisation massive des antibiotiques. Les antibiotiques n'agissent que sur les bactéries et sont complètement inefficaces contre les virus (à l'origine par exemple des rhumes, gripes et angines saisonnières).

Pour éviter la crise à venir, une action coordonnée à l'international est nécessaire, qui s'articule autour de quatre points principaux :

- promouvoir une utilisation appropriée des antibiotiques ;
- améliorer le réseau de surveillance et l'acquisition de données ;
- prévenir les infections et la propagation des souches résistantes ;
- adopter de nouvelles stratégies pour développer de nouveaux antibiotiques.

5.

LES FRANÇAIS PARLENT

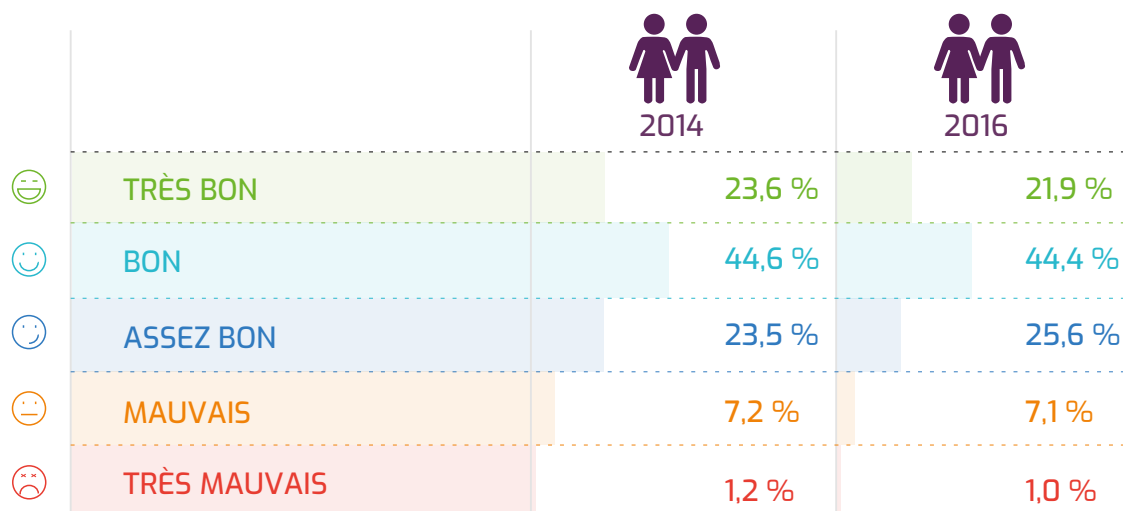
Selon le rapport de la Drees de 2017, près de 7 Français sur 10 âgés de 16 ans et plus se perçoivent en bonne ou en très bonne santé, une proportion stable depuis 2008. Les hommes ont une plus grande propension que les femmes à estimer que leur santé est très bonne. Toujours selon le rapport de la Drees moins de 15% des personnes âgées de 16 à 24 ans déclarent avoir une maladie ou un problème de santé chronique contre 75% des personnes âgées de 85 ans ou plus.

Ce constat intervient dans un contexte de révolution médicale des sciences et des technologies suscitant de nouveaux comportements et de nouvelles exigences.

La notion même de santé dépasse celle du soin et s'élargit au bien-être. Les besoins et les aspirations en santé augmentent. Le patient devient plus expert, plus exigeant et avide de toujours plus d'informations.

Les Français sont globalement en bonne santé par rapport aux pays de niveau de richesse similaire à plus forte raison en regard de la population mondiale¹

ÉTAT DE SANTÉ PERÇU EN 2014 ET 2016* (EN %)



Source tableau : Drees. Enquête statistique sur les ressources et les conditions de vies SRCV-SILC (Eurostat 2014 et 2016)*
 Libellé de la question : "Comment est votre état de santé en général ?"
 Champ : France métropolitaine, population vivant en ménage ordinaire, âgée de 16 ans ou plus.
 *Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees).
 "L'état de santé de la population en France", 2017.

Leurs nouveaux besoins : information, participation, bien-être

1. L'information : le besoin essentiel

Sept Français sur 10 attendent davantage d'informations concernant leur santé de la part de leur médecin, du ministère de la Santé, de

l'Assurance maladie, mais aussi des laboratoires pharmaceutiques et des mutuelles.¹

Plus de 60 %² des Français de tous les âges sont toujours plus nombreux à rechercher des informations sur internet³ concernant la santé en général, mais ils sont surtout intéressés par des symptômes et des maladies spécifiques⁴ et désireux d'échanger sur ces pathologies.

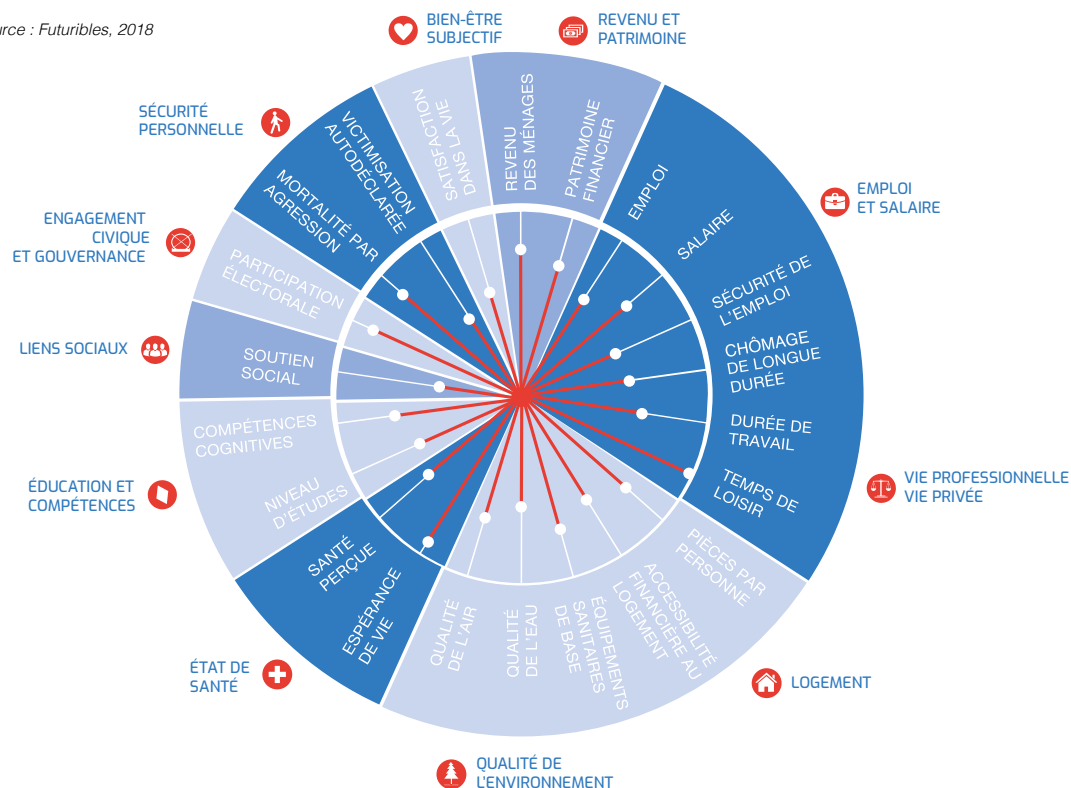
Sans surprise, la pratique est plus fréquente chez les jeunes et les populations les plus éduquées.

2. Le patient veut être un acteur à part entière

Les patients veulent être considérés comme des interlocuteurs à part entière par les professionnels de santé : près de 9 patients sur 10 veulent obtenir des informations sur les médicaments qui leur sont prescrits, et 8 sur 10 souhaitent avoir leur mot à dire sur le choix du traitement proposé.⁵

QUELS SONT LES ÉLÉMENTS ESSENTIELS AU BIEN-ÊTRE AUJOURD'HUI ?⁵

Source : Futuribles, 2018



3. La recherche du bien-être

Plus globalement, les Français sont insatisfaits des réponses apportées à leurs préoccupations en matière de bien-être par les acteurs classiques (médecine du travail, acteurs du système de soins...).

Ils s'intéressent de plus en plus aux médecines douces, qu'il s'agisse de phytothérapie, d'aromathérapie, de thérapies manuelles (ostéopathie, chiropraxie), d'approches corps-esprit (hypnose, méditation, sophrologie...). Les médecines alternatives ne sont pas utilisées uniquement par des personnes malades, mais ont pour objectif premier d'améliorer le bien-être. Pour les patients, cela traduit une recherche d'autres voies à la logique du "tout thérapeutique". C'est une vraie tendance, confirmée par le succès des ouvrages sur le bien-être (*La Cuisine anticancer, les clés de l'alimentation santé, Le Charme discret de l'intestin...*).

¹Les nouvelles attentes des patients en matière de santé. Sondage OpinionWay pour le FCS et la Frim, décembre 2015. / ² European Citizens' Digital Health Literacy, Eurobaromètre Flash, novembre 2014.

³www.theconnectedmag.fr/etude-benchmark-sante-connectee-les-attentes-des-francais

^{4,5} https://ec.europa.eu/digital-single-market/news/europeans-becoming-enthusiastic-users-online-health-information

La maladie et ses conséquences : leur première source d'inquiétude

La santé est en pole position des préoccupations des Français depuis 2016.¹

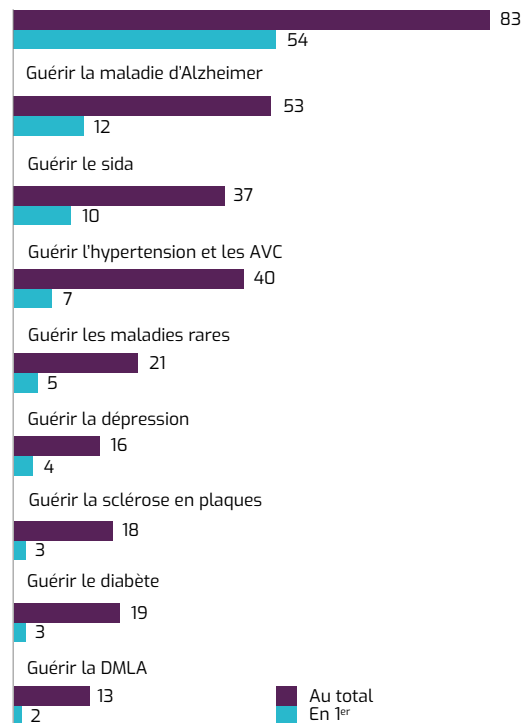
81 % des Français se disent préoccupés par leur santé ou celle de leurs proches.¹

La santé est leur première préoccupation quotidienne. Elle devance la question de leurs ressources (68 %), de leur emploi ou de celui de leurs proches (66 %), de leur logement (55 %) et de leur retraite (53 %). Les Français accordent une confiance exceptionnelle aux professionnels de santé et plébiscitent leur médecin interlocuteur. Les infirmiers, médecins, pharmaciens ont une cote de confiance de plus de 92 % ! Ce score important est lié aux relations de proximité entretenus par ces professionnels et leur disponibilité à l'égard des patients. Les Français ne tiennent pas le monde médical pour responsable des difficultés d'organisation et reconnaissent les contraintes et les difficultés des professions. Le médecin généraliste est leur interlocuteur privilégié lorsqu'ils sont malades : ils sont d'ailleurs 60 % à en consulter un au moins une fois par trimestre.

*Guérir du cancer
et de la maladie d'Alzheimer :
deux priorités pour les Français
d'ici 2030*

En 2018, quelles sont leurs attentes en matière de progrès thérapeutique à l'horizon 2030 ?

Parmi les réussites suivantes que la recherche sur le médicament permettra peut-être un jour, quelle est celle que vous souhaiteriez le plus voir arriver d'ici 2030 ?



Sondage Ipsos pour le Leem réalisé du 10 au 20 août 2018, à l'occasion de l'événement PharmaCité du 14 septembre 2018.

En 2030

Une perception mitigée de l'avenir des soins de santé en France.

75 % des Français pensent que les soins de santé vont se dégrader à l'avenir.²

Près de 9 Français sur 10 anticipent une hausse des dépenses de santé à leur charge au cours des prochaines années, et un tiers a déjà reporté un acte médical pour raisons financières.³

Plusieurs solutions sont évoquées : 92 %³ des Français pensent que la prévention en santé est efficace et qu'il est urgent d'adopter les bons comportements.

Et l'e-santé apparaît comme le meilleur vecteur d'amélioration : 69 % des Français considèrent en effet qu'elle est une chance et que ses outils permettront d'améliorer la prévention des maladies, la prise en charge et le suivi des patients.

Les médicaments : des alliés indispensables

Selon le dernier Observatoire sociétal du Leem¹,

77 % des Français font confiance aux médicaments, et 83 % d'entre eux font confiance aux médicaments qu'ils prennent. En effet, 44 % des Français prennent tous les jours au moins un médicament, un taux relativement stable dans le temps. 49 % des Français font confiance aux entreprises du médicament mais seulement 16 % d'entre eux les trouvent transparentes.

Pour près de 8 Français sur 10, les entreprises du médicament sont des acteurs essentiels du système de santé, en particulier dans la recherche contre la maladie et la découverte de nouveaux traitements. Elles sont perçues comme utiles.

(85 %), à la pointe du progrès (78 %) et à la pointe de la recherche de nouveaux traitements (77 %).



En 2030

Pour 63 % des Français, les progrès en santé en 2030 viendront d'abord des nouveaux médicaments

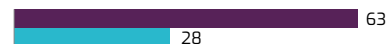
Les Français considèrent en effet, dans leur très large majorité, que les progrès en santé d'ici 2030 viendront des nouveaux médicaments comme l'immunothérapie et la thérapie génique (pour 63 % d'entre eux) et de la régénération des cellules (pour 59 %).

Si les progrès à venir reposent, selon les Français, sur les nouveaux médicaments, c'est qu'ils sont une réponse immédiate aux maladies qui les inquiètent le plus, au premier rang desquelles le cancer, la maladie d'Alzheimer et le sida.

Dans ce contexte, la personnalisation des traitements est également perçue comme une source potentielle de progrès pour une partie de la population (38 % des personnes interrogées).

Sondage Ipsos pour le Leem réalisé du 10 au 20 août 2018, à l'occasion de l'événement PharmaCité du 14 septembre 2018.

Des nouveaux médicaments (immunothérapie, thérapie génique...)



De la régénération des cellules



Des programmes de médecine préventive



Des organes artificiels (cœur, pancréas...)



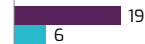
De la personnalisation des traitements



De la chirurgie assistée par des robots



De l'intelligence artificielle



Des applications de santé numérique



De l'impression des médicaments en 3D



Au total
En 1^{er}

Ce qu'ils pensent de la technologie et de la génétique

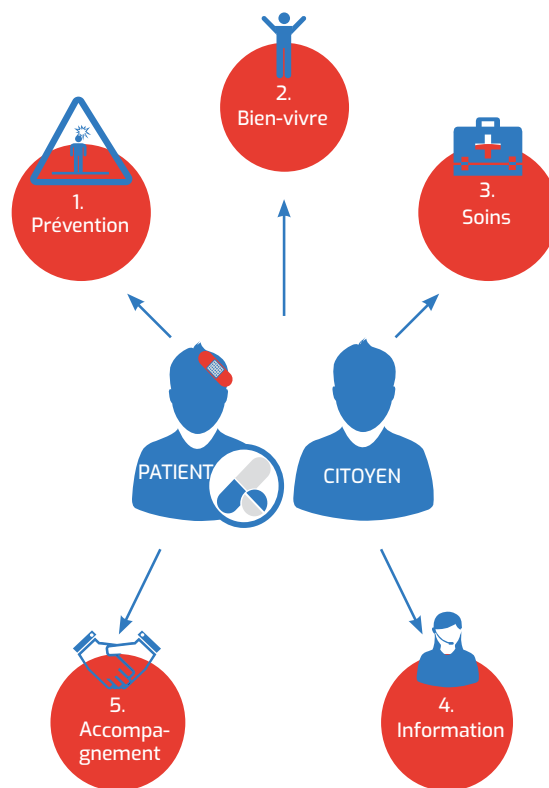
1. Oui à la technologie, mais....

Les résultats de l'étude menée par le groupe SCA¹ dans 12 pays dans le monde montrent que les Français ne croient pas ou peu au pouvoir de la technologie pour améliorer leur santé. Alors que 57 % des Chinois considèrent que la technologie est capable d'améliorer leur santé², les Occidentaux sont un peu moins optimistes. Seuls 48 % des Américains, 39 % des Espagnols et 35 % des Britanniques sont alignés sur la position chinoise.

Les Français, eux, se montrent plus méfiants : seulement 25 % des interrogés estiment que la technologie va leur permettre de vivre en meilleure santé à l'avenir.

Cependant, la moitié des Français sont prêts à partager des données sur leur hygiène de vie personnelle.

L'E-SANTÉ PEUT CONTRIBUER EFFICACEMENT AU "PARCOURS SANTÉ" SUR 5 ASPECTS



Source schéma : ministère de l'Economie et des Finances, « E-santé : faire émerger l'offre française », 2016, http://www.entreprises.gouv.fr/files/files/directions_services/etudes-et-statistiques/prospective/Numerique/2016-02-Pipame-e-sante.pdf

2. L'espoir lié à la génétique, mais...³

Les progrès de la génétique apparaissent comme un des principaux espoirs pour demain pour près des deux tiers du grand public (62 %) et des médecins (66 %).

Et l'idée d'une "médecine prédictive", qui permettrait grâce à la génétique de mieux prévoir l'apparition de certaines maladies, est une évolution qui fait espérer beaucoup plus qu'elle n'inquiète : 59 % du grand public et 53 % des médecins y voient une avancée positive, alors qu'ils ne sont que 19 % et 18 % à déclarer à l'inverse qu'ils n'ont "pas envie de savoir à l'avance les maladies qu'ils pourraient avoir dans les années à venir".

Les deux tiers des Français affirment qu'ils sont prêts à passer un test génétique pour identifier une prédisposition à une maladie, et 7 sur 10 amélioreraient leur hygiène de vie en cas de prédisposition avérée.

Les chiffres sont encore plus parlants pour ce qui concerne le cancer : en France, 8 personnes sur 10 n'ayant jamais passé de test génétique de prédisposition héréditaire aux cancers seraient prêtes à en faire un.³

Le principal frein potentiel à la réalisation d'un test génétique de prédisposition aux cancers est "le risque de voir les résultats utilisés à d'autres fins (assurance, vie professionnelle) pour 54 % des Français, devant l'angoisse liée à la connaissance d'un risque personnel (44 %) et la culpabilité liée à la possibilité de transmettre le risque (25 %)."³

En 2030

Face à ces attentes, 3 tendances majeures devront être intégrées dans la conception des politiques publiques, nationales et territoriales.

La stratification de la société dans son rapport à la santé

Depuis dix ans, les écarts sociaux en matière de santé ne se sont pas résorbés, les écarts d'espérance de vie augmentent, les comportements à risque se concentrent sur certaines populations.

Les personnes les plus éloignées de la prévention et en capacité réduite de devenir des "patients-acteurs" sont également les plus touchées par les pathologies liées aux modes de vie (tabac, sédentarité, conditions de travail, alimentation, alcool...).¹

La réduction de la fracture numérique est un préalable utile mais pas suffisant. Les écarts déjà présents de prise en charge des patients et des pratiques (inégalité majeure entre les "informés" et les "non informés") pourraient s'accroître avec la spécialisation des traitements et la difficulté d'une transparence "en continu". Les dynamiques socio-économiques et les divergences d'attractivité des territoires engendrent des

situations d'inégalités en santé. On l'a vu, les tendances pour 2030 laissent même augurer une stratification de la société française en matière de santé, avec :

- *des populations très investies dans la gestion de leur "capital santé"* et les outils associés, notamment numériques (les "patients-experts", instruits par internet et désireux d'être les premiers acteurs de leur propre santé), qui seront de plus en plus nombreux ;
- *des populations en difficulté face aux nouvelles approches*, recommandations et outils de santé qui se profilent, ce qui limite leur participation dans les parcours à domicile (personnes âgées, en difficulté face aux outils numériques, personnes souffrant de troubles psychologiques ou mentaux...) ;
- *des populations très contraintes économiquement* ou désengagées, qui retardent le recours au système de santé.

Les politiques de santé publique doivent prendre en compte les situations historiques, la variété des comportements et les besoins futurs

La réduction des écarts-types est un objectif premier en matière d'accès, d'espérance de vie en bonne santé... Garantir un accès aux soins "égal pour tous" nécessitera des solutions vraisemblablement plus différenciées par territoires et populations.

Santé humaine et santé environnementale vont de pair

Les maladies de civilisation sont largement liées à la dégradation du cadre de vie : environnement, transformations de nos modes de vie (sédentarité, stress y compris chez les plus jeunes...). Les variables environnementales, la qualité de l'alimentation, les conditions de vie et de travail, les aspects psychosociologiques devront être de plus en plus intégrés dans la conception et la mise en œuvre des parcours de santé ; l'épidémiologie et les politiques publiques mieux renseignées. Certains effets du progrès thérapeutique pourraient être réduits par une prise en compte insuffisante de ces questions environnementales au sens large.

L'ÉVENTAIL DES VISIONS EN PRÉSENCE



PARTIE 1

SANTÉ 2030

CONSTRUIRE L'AVENIR

- **LES VISIONS EN PRÉSENCE**

LA VISION DE LA MÉDECINE 4P CHALLENGÉE

3 VISIONS PLUS DISRUPTIVES

Florilège futuriste

Yann LeCun, directeur scientifique Intelligence artificielle, Facebook

"Dans les systèmes de diagnostic médical ou d'imagerie médicale, l'intelligence artificielle permettra d'accélérer les diagnostics et de les rendre plus fiables. Il sera par exemple possible de détecter les tumeurs de manière plus fiable que si l'homme le faisait. Cela permettra aux médecins de se concentrer sur les cas difficiles."

Mark Stevenson, auteur de An Optimist's Tour of the Future (2011)

"Même si elles sont vraiment géniales, les technologies ne sont pas l'élément le plus important. Ce qui compte, c'est ce que nous en faisons. Et ce qui pose problème actuellement, ce sont les changements institutionnels. (...) A mon sens, les nouvelles façons de s'organiser devraient retenir toute notre attention."

Dr Anne Lise Kjaer, fondatrice de l'agence de prévisions londonienne Kjaer Global

"L'Organisation mondiale de la santé prévoit que d'ici à 2020, les maladies chroniques seront à l'origine des trois quarts des décès dans le monde. L'évolution de la M-santé, ou santé mobile (diagnostics mobiles, rétroaction biologique et contrôle individuel) bouleversera le traitement de pathologies comme le diabète ou l'hypertension."

Les applis conçues par les professionnels de santé fourniront une surveillance efficace en temps réel, combattront les maladies chroniques à un stade d'évolution précoce, et amélioreront le quotidien et l'espérance de vie de chacun, dans les pays développés et en développement. Ces progrès sont fantastiques, mais ce que je trouve encore plus extraordinaire, c'est le développement parallèle des applis qui nous aideront à subvenir aux besoins tant négligés de la santé mentale."

James Canton, PDG de l'Institute for Global Futures (San Francisco), auteur de Future Smart: Managing the Game-Changing Trends That Will Transform Your World (2015)

"L'intelligence artificielle (IA) deviendra aussi intelligente puis plus intelligente que nous. Nous l'intégrerons aux voitures, aux robots, aux habitations et aux hôpitaux pour créer une économie de l'IA. Les humains fusionneront avec les robots, d'un point de vue numérique et physique, pour mieux traiter les patients dans le monde entier. Les robots chirurgiens opéreront à distance, les RoboDocs vous soigneront par téléphone. Le monde de la santé sera chamboulé par la médecine prédictive. Grâce aux appareils qui renifleront notre haleine et au séquençage gratuit de l'ADN, les diagnostics précoces seront monnaie courante."

LA VISION DE LA MÉDECINE 4P CHALLENGÉE

La vision des années 2010 : la médecine 4P, personnalisée, préventive, prédictive, participative

Un peu d'histoire

C'est en 2000 que l'expression médecine 4P est née aux Etats-Unis. Des chercheurs du laboratoire pharmaceutique AstraZeneca soulignent que "l'identification du profil génétique des patients mènera à une prescription de médicaments plus ciblée, sécuritaire et efficace".

En 2008, le President's Council of Advisors on Science and Technology (PCAST) définit la médecine personnalisée dans un rapport "Priorities for Personalized Medicine": "La médecine personnalisée consiste à adapter un traitement médical en fonction des caractéristiques individuelles de chaque patient. Cette personnalisation ne signifie pas que des médicaments sont créés pour un seul individu. Elle se traduit plutôt par la capacité de classer les individus en sous-populations caractérisées par la prédisposition à certaines maladies ou par la réponse à un traitement particulier. Les mesures préventives ou thérapeutiques sont donc

prescrites aux patients qui en bénéficieront, tout en évitant d'imposer des effets secondaires aux individus qui n'en tireront pas parti. Les coûts associés à ces effets secondaires sont également évités."

Enfin, en 2013, Leroy Hood, de l'Institute for Systems Biology (Seattle), définit la médecine personnalisée en tant que Médecine 4P, avec ses quatre principaux attributs : la médecine de demain sera **personnalisée**, car elle tiendra compte du profil génétique ou protéique d'un individu ; **préventive**, car elle prendra en considération les problèmes de santé en se concentrant sur le mieux-être et non la maladie ; **prédictive**, car elle indiquera les traitements les plus appropriés pour le patient, en tentant d'éviter les réactions aux médicaments ; **participative**, car elle amènera les patients à être plus responsables en ce qui concerne leur santé et leurs soins.

La santé devient de plus en plus prédictive et préventive, grâce notamment aux données, souvent générées par les patients eux-mêmes. La médecine de 2030 sera en mesure de prédire les risques de développer telle ou telle maladie. Et l'on pourra beaucoup mieux segmenter les populations, les traitements et les programmes de prévention.

Grâce aux données de santé, la médecine sera aussi capable de faire précéder la prévention de la prédiction, c'est-à-dire de cibler réellement les populations qui auront besoin de telle ou telle mesure de prévention.

La prévention populationnelle et générale se complètera rapidement par des préventions primaires plus ciblées. La prédictibilité éclairera d'un jour nouveau la question de la prévention et celle de la personnalisation. Le Big Data va également autoriser une médecine bien plus participative.

Cette médecine participative sera pertinente car, à partir des données de santé, pourront être développés des diagnostics bien plus précis qu'aujourd'hui. En effet, la mutualisation des données produites dans le monde entier autorisera des prises de décision plus appropriées et bien plus pertinentes.

En effet, le Big Data nourrit, pour les professionnels de santé, des algorithmes de décision clinique de plus en plus sophistiqués. Les praticiens pourront alors s'appuyer sur le référencement de l'ensemble de la littérature scientifique de la médecine fondée sur des preuves Evidence-Based Medicine. Les capacités sont immenses ; les perspectives considérables.

Ces changements vers la prévention et la personnalisation devraient continuer à s'accélérer au fur et à mesure de la croissance du volume et de la disponibilité accrue des données. Des systèmes d'information plus automatisés et plus individualisés assureront une offre de soins à

la fois globale (dans le temps) et individualisée (adaptée aux personnalités et à des pathologies singulières). Le deuxième sujet de la révolution numérique porte sur les outils digitaux, l'e-santé. Pour les professionnels de santé, la télémédecine, qui n'est pas une idée neuve, va massivement se développer par l'échange facilité des données et des dossiers.

> Vers la médecine de la preuve, la médecine 5P

A ces bouleversements, il faut ajouter un cinquième P, celui de la **pertinence ou de la preuve**.

Prédictibilité, jusqu'où ?

La prédictibilité pose un problème technique et un problème éthique.

Problème technique, déjà repéré depuis une vingtaine d'années, en ce que la médecine prédictive rend plus malaisée, voire impossible, l'assurance solidaire.

En effet, si l'on peut prédire les pathologies individuelles, il devient difficile de les assurer collectivement.

La plus grande disponibilité de l'information affecte la solidarité, c'est-à-dire le partage du risque. Demain, des individus que les tests génétiques auront diagnostiqués en bonne santé pour le restant

de leur vie pourraient, en l'absence de réglementation, chercher à se désaffilier de l'Assurance maladie obligatoire.

Le problème d'assurabilité se double d'un problème éthique. La médecine prédictive pose un problème moral et déontologique qui n'est pas résolu. Il est compliqué de savoir si l'on doit dire à des adultes plus ou moins bien portants, des adultes-parents ou des enfants, ce qui les attend à plus ou moins brève échéance. La question de la place de la médecine prédictive dépasse le cadre strictement scientifique et rentre dans le cadre moral. Une médecine partiellement prédictive a incontestablement de l'intérêt. Encore faut-il en définir les limites.

La médecine 4P doit être fondée sur les preuves d'un service médical rendu aux patients. Le service de santé est évalué selon de multiples critères mais principalement, au moins aux yeux du patient, au regard de la pertinence des traitements proposés et suivis.

Car, connaître quarante ans avant le déclenchement de la maladie une prédisposition génétique sans pouvoir y répondre est un facteur de perturbation majeure et non de bonne santé.

La médecine de la preuve reste donc le référent de la conduite médicale. La médecine prédictive porte de grands espoirs, mais les années de recherche seront encore longues avant que l'individu moyen, sans aucun risque génétique de maladies, puisse espérer vivre 120 ans...

> L'importance du couplage avec les parcours de soins, vers la médecine 6P, médecine des parcours et de la pluralité (ou des "parcours pluriels")

Seul un bon couplage avec des parcours de soins (puis de santé – cf. infra) permettra de tirer parti des progrès en cours, qui nécessitent une association entre acteurs médicaux de la recherche, de l'hôpital et de la médecine de ville, de favoriser le virage ambulatoire, de faciliter le maintien des personnes les plus âgées à domicile. Ces parcours de soins (construits par pathologie) s'articuleront progressivement vers des parcours de santé adaptés à chacun.



Médecine personnalisée ou médecine de précision ?

L'enjeu principal des années futures demeure la prise en compte de la singularité du patient. La médecine doit considérer chacun dans sa globalité et intégrer sa psychologie ou ses habitudes de prises de traitement. Cette personnalisation du traitement porte un nom : la médecine de précision.

Plusieurs initiatives vont déjà dans ce sens. En mars 2017, une étude menée par l'AP-HP, dont les résultats ont été publiés dans la revue scientifique *Annals of Oncology* précisait que l'analyse des bactéries de l'intestin permettrait de savoir à l'avance comment les patients réagiraient à certains traitements contre le cancer. Depuis quelques mois, l'équipe du professeur Jules Desmeules, chef du service de pharmacologie clinique des Hôpitaux universitaires de Genève, réfléchit, elle, à une dose de médicament adaptée à chaque patient atteint du VIH. Une recherche menée pour éviter des troubles cardiovasculaires aux patients atteints du VIH.

Les maladies cardiovasculaires sont en effet traitées avec des médicaments qui fluidifient le sang, mais qui sont inefficaces ou toxiques s'ils sont associés à un traitement VIH. A l'aide d'un programme informatique, les chercheurs ont calculé la dose idéale de médicament pour chacun

des patients. En collectant des informations (âge, taille, poids, paramètres génétiques, médicaments) auprès de 20 patients, l'équipe a constitué une base de données permettant de créer un "jumeau virtuel" à chacun des patients.

Le jumeau a permis aux chercheurs de calculer la dose idéale de médicament pour chacun des patients. Le médicament antiagrégant administré en association au traitement du VIH est alors devenu efficace sans être toxique.

Selon Gilles Vassal, directeur de la recherche clinique à l'Institut Gustave Roussy, *"la médecine de précision au quotidien est une réalité en cancérologie. On utilise l'information moléculaire de la tumeur d'un patient pour lui proposer un traitement, un traitement ciblé le plus souvent. Mais nous sommes encore très loin du compte. Nous savons faire un séquençage complet des tumeurs des patients et l'on s'aperçoit à l'issue de ce séquençage que pour 40 à 50 % d'entre eux, on trouve des cibles dites actionnables, mais que seulement pour 20 à 25 % d'entre eux, on a vraiment un médicament à proposer. Ce qui veut dire qu'on est encore loin d'avoir un traitement personnalisé qui prend en compte ce qu'est la tumeur pour proposer un traitement. Ceci mesure le chemin encore à parcourir."*

Il s'agira également de permettre de connecter les parcours de soins en développement avec les banques de données afin de livrer des alertes précoces et d'accroître le potentiel d'une médecine prédictive et de précision.

Se développe ainsi une approche beaucoup plus organisée, intégrée dans **des parcours de soins**, les données de santé générées par les patients. C'est le cas des données de programmes expérimentaux lancés déjà depuis plusieurs années, pour le suivi des malades insuffisants rénaux chroniques.

Ces patients se trouvent en situation d'insuffisance rénale, juste avant le stade de la dialyse. Ils vont inéluctablement devoir un jour se brancher à une machine plusieurs fois par semaine. C'est très invasif pour les patients, très coûteux pour l'Assurance maladie. Or, on connaît l'utilité de la mise à la disposition des patients d'une tablette¹ sur laquelle ils enregistrent, une fois par semaine, des données physiologiques simples, comme leur poids, leur régime alimentaire ou les œdèmes qui se manifestent.

Dès lors que ces renseignements sont envoyés à un centre expert, qui organise leur analyse par un néphrologue, l'adaptation du régime ou des médicaments devient possible au fil de l'eau. On recule, de cette manière, de sept ans le passage en dialyse. Les conséquences sont extrêmement favorables pour le patient et pour la collectivité.

3 VISIONS PLUS DISRUPTIVES

Depuis un peu moins d'une décennie plusieurs visions dessinent des paysages et des politiques très différents pour l'avenir de la médecine et des systèmes de santé : celle du **citoyen-acteur responsable** de sa santé, celle inspirée par le **transhumanisme**, et une vision orientée par le **"care" et une approche plus holistique de la santé**.

Les situations nationales et territoriales, les pratiques, les innovations rapides, mais également les inerties, la grande disparité des

contextes et la grande complexité du système de santé rendent ces visions certainement simplistes et parfois utopiques.

La réalité est tout autre. L'approche française reste aujourd'hui celle du soin plutôt que la santé, celle de l'adaptation chemin faisant et des jeux d'acteurs plutôt que de la stratégie collective. Les parcours de soins sont en développement progressif, la politique du rabet a longtemps tenu place de réforme structurelle. Les acteurs de la recherche et de

l'industrie ont été longtemps freinés, le cadre réglementaire souvent inadapté aux innovations et à leur diffusion. Bref, le nouveau monde émerge parfois de manière disruptive sous nos yeux, mais l'ancien monde est durablement présent.

Il n'en demeure pas moins que ces visions se diffusent largement via de nombreuses publications et presque autant de colloques. Il convient donc de les mentionner au titre du rôle qu'elles jouent auprès des parties prenantes et de leurs stratégies.

1. Une vision dominante pour 2030 : celle du citoyen acteur et responsable de sa santé

Dans cette vision, chacun pilote son parcours de santé, dans une logique associant individualisation et autonomie-responsabilisation.

Le numérique (e-santé, utilisation des datas) révolutionne le parcours de santé et est partout présent (entrée dans les parcours, suivi, développement de l'automédication...).

Un nouvel équilibre Sécurité sociale-assurances se met en place : les soins lourds sont pris en charge par l'Assurance maladie, le reste, de plus en plus conséquent, par les assurances. La dépense courante de santé représente 14 % du PIB à terme (contre un peu plus de 11 % aujourd'hui).

"A l'horizon 2030, les individus-citoyens-patients deviennent les pivots de l'écosystème santé. Ils prennent le pouvoir, raisonnent en droits et devoirs, exigent attention et reconnaissance, notent, comparent et recommandent sur les médias sociaux les établissements de santé, les professionnels de santé, les médicaments... Ils recherchent de la transparence et des explications argumentées, sont en attente de réponses adaptées rapides, se positionnent en partenaires des acteurs de santé. (...) A l'horizon 2030, la personne confrontée dans son quotidien aux robots en santé est en attente de lien social, de simplicité, de chaleur humaine, de ce que les professionnels de santé déchargés du subalterne

peuvent lui prodiguer, autrement, durablement". (...) Déjà adepte de l'automédication, le patient s'essaie à l'autodiagnostic comparé." (extrait de Santé 2030, vers de nouveaux modèles économiques et collaboratifs, Institut Esprit Service, 2017).

Un nouveau mot valise :
l'individu-citoyen-patient ?

"En 2030, la première porte d'entrée dans le système de soins sera dématérialisée. Les individus auront accès à des dispositifs de diagnostic qui leur permettront de suivre eux-mêmes leur état de

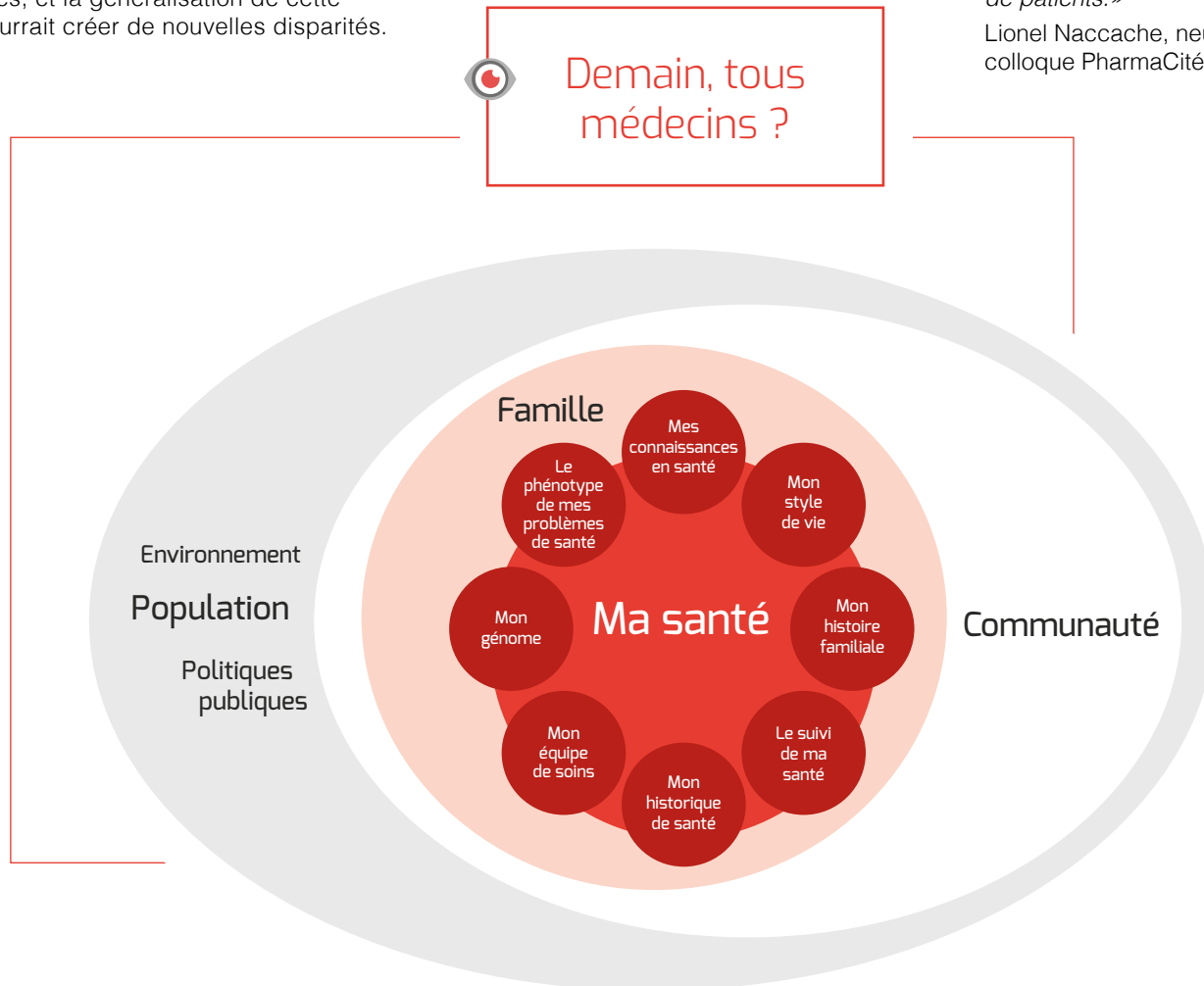
santé et de juger le niveau de gravité des symptômes. En cas de symptômes à "risque", un logiciel ou un médecin, dans le cadre d'une e-consultation, orientera les patients vers les services médicaux les plus pertinents." (extrait de La santé en 2030, rapport Asterès, 2015).

Cette vision prometteuse reste problématique à bien des égards : les populations les plus fragiles (personnes âgées, personnes en situation socio-économique difficile, populations des territoires délaissés) sont les moins bien préparées, et la généralisation de cette trajectoire pourrait créer de nouvelles disparités.

Quels seront les acteurs opérateurs de cette transition où le numérique et les datas jouent un rôle essentiel ? Qui seront les garants de la qualité des informations et des processus ?

"Les promesses de la médecine sur mesure, au plus proche des patients sont immenses. Attention aux personnes en situation de grand handicap qui sortent de ce cadre. Il faut une vision du soin qui n'oublie pas cette catégorie de patients.»

Lionel Naccache, neurologue. Intervention au colloque PharmaCité. 14 septembre 2018.



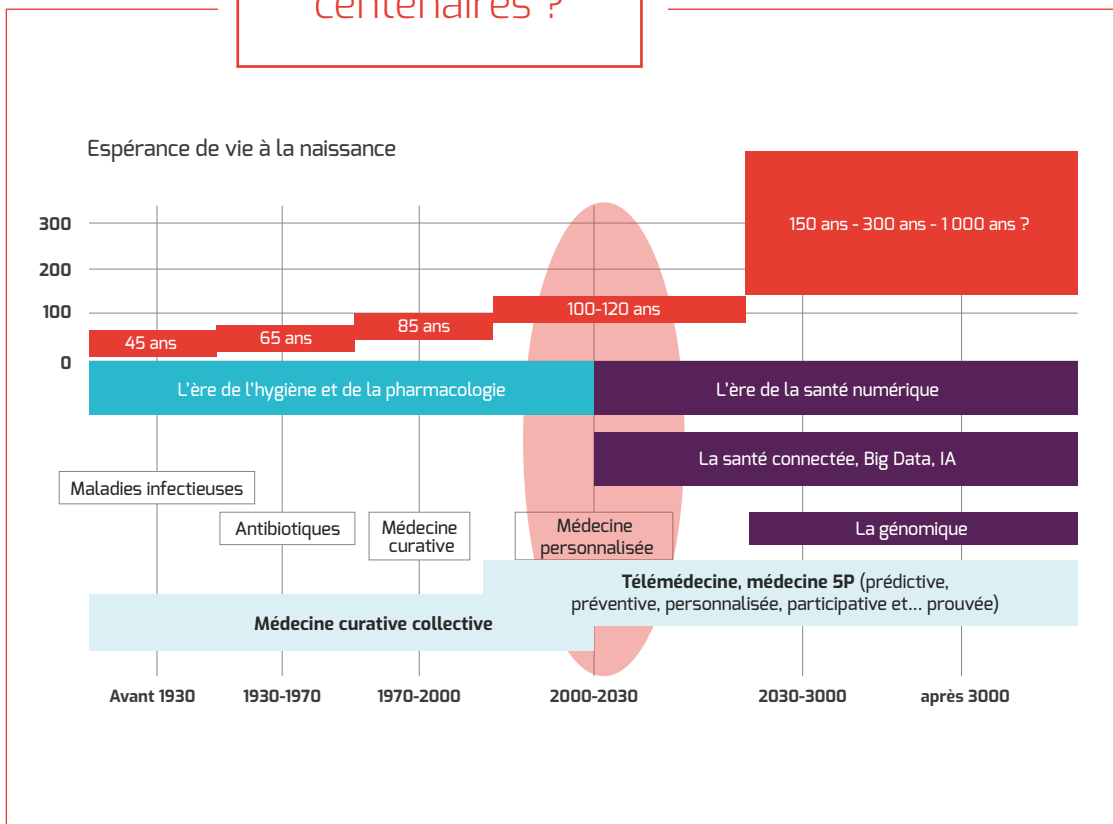
2. Une vision inspirée par le transhumanisme

Une deuxième vision, très critiquée en France, mais aujourd'hui largement présente dans le monde anglo-saxon, s'appuie sur les mêmes prémisses que la précédente (individualisation) en y ajoutant les ingrédients des mouvements "post-humanistes" ou "transhumanistes". L'ambition ultime est d'éliminer la souffrance, la maladie, le vieillissement, voire notre condition mortelle.

Il s'agit d'explorer les voies d'amélioration des capacités physiques et cognitives de l'espèce humaine. Dans un premier temps, pour ces acteurs, il faut généraliser les dépistages génétiques, le suivi continu de la condition de santé de chacun (capteurs, nutriginomique...) et instaurer, en matière de financement, la mise en place de politiques autoritaires d'incitation ou de contrôles systématiques pour le respect de comportements santé "sans risque".

L'un des points importants est que la frontière entre les solutions thérapeutiques de réparation, de restauration (de certains organes notamment) et celles "d'augmentation" devient floue grâce aux progrès thérapeutiques potentiels. L'échange standard d'organes détériorés ou usés par des organes neufs issus de cultures cellulaires (réalisées à partir de prélèvements sur le patient) est une voie prometteuse pour prolonger la durée de vie en bonne santé. Ces techniques sont dans le prolongement naturel de la médecine qui soigne et tente de guérir, mais également des outils possibles du transhumanisme.

Demain, tous centenaires ?



Source schéma : Société française de télémédecine.

Certains géants du numérique investissent de façon spectaculaire le champ du transhumanisme et des nouvelles technologies, incarnant cette volonté d'améliorer l'espèce humaine. Ces acteurs, qui contrôlent déjà nos messages et transferts d'informations afin de les analyser, sont bien placés pour assurer le suivi de la santé de chacun et ainsi devenir incontournables.

Les enjeux associés à cette vision disruptive et peu généralisable sont connus : risque d'inégalités extrêmes, dépendance au seul secteur privé organisé en quasi-monopole, risque de marchandisation de tout (corps humain, procréation, durée de vie...), d'extension du copyright à tous les aspects de la vie.

Demain, tous sous surveillance ?

"Il existe déjà des implants sous-cutanés de microprocesseurs pour stocker toutes nos informations de carte Vitale, d'historique d'analyses biologiques, de maladies et de leurs divers traitements ; ces implants enregistrent en plus par WiFi les données actualisées de microsondes de température corporelle, de pouls cardiaque, de tension, de dosage de sucres diabétiques, de cholestorélemie,

de différents composants, de bonne prise de médicaments, de positions... Ces implants peuvent être mis en relation avec un centre de santé prêt à intervenir dans les plus brefs délais. La personne âgée ou en longue maladie est d'une part suivie en permanence et d'autre part peut rester seule sans la surveillance de sa famille ou d'amis." Une expression citoyenne, extrait d'Agoravox, 7 février 2018.

Les investissements santé des Gafam : petit tour d'horizon

Amazon a annoncé, le 30 janvier 2018, son association avec le conglomérat Berkshire Hathaway et la banque JPMorgan Chase pour bâtir une assurance santé commune à but non lucratif.

Pour l'instant, celle-ci n'est destinée qu'à leurs 960 000 salariés... mais elle pourrait rapidement élargir son public cible. Pour Amazon, la création d'une assurance santé n'est sans doute qu'une première étape.

Le géant de la distribution a en effet obtenu en 2017 une licence de pharmacien dans plusieurs Etats américains, mais ne vend pas encore de médicaments sur ordonnance.

Alphabet, la filiale de **Google**, est très active, avec ses divisions dédiées aux sciences de la vie (Verily), au vieillissement (Calico), au deep learning (Deepmind). Google travaille avec Sanofi, Novartis, GSK, notamment sur le diabète et le cancer. Alphabet mène aussi des projets sociaux comme Cityblock, qui crée des centres de santé dans les grandes villes américaines pour les plus démunis.

Apple s'appuie sur ses produits grand public (iPhone, Apple Watch) pour proposer des services liés au bien-être et à la santé. Ses applications Santé et ResearchKit permettent de stocker ses données médicales, voire de les partager avec des chercheurs.

Facebook se concentre sur la réalité virtuelle avec sa filiale Oculus.

3. Une vision orientée par le "care" et une approche plus holistique de la santé

Une troisième vision, plus discrète, plus "alternative", se développe en France, en Allemagne et dans certains pays d'Europe du Nord.

Elle fait sienne la définition historique de la santé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), "*la santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité*", mais prend en compte tous les déterminants de santé : les enjeux des maladies de civilisation, les effets

délétères de nos modes de vie (qui se traduisent par la baisse de l'espérance de vie de certaines populations, la réduction de l'espérance de vie en bonne santé, les limites humaines en matière de performances sportives, la réduction du QI de certaines populations...).

Elle considère donc que le progrès en santé repose sur des politiques santé multidimensionnelles associant modes de vie (mobilité, logement, alimentation, organisation du travail) et système de santé et de soins classiques.

Dans cette vision, le couplage entre acteurs sociaux et économiques, professionnels de santé, psychologues et accompagnants est essentiel. Le "care", ainsi que les approches intégratives (voire holistiques) dans les parcours de soins, sont mises en avant.

La médecine de ville est couplée avec le rôle des acteurs sociaux.

La territorialisation des politiques est forte.

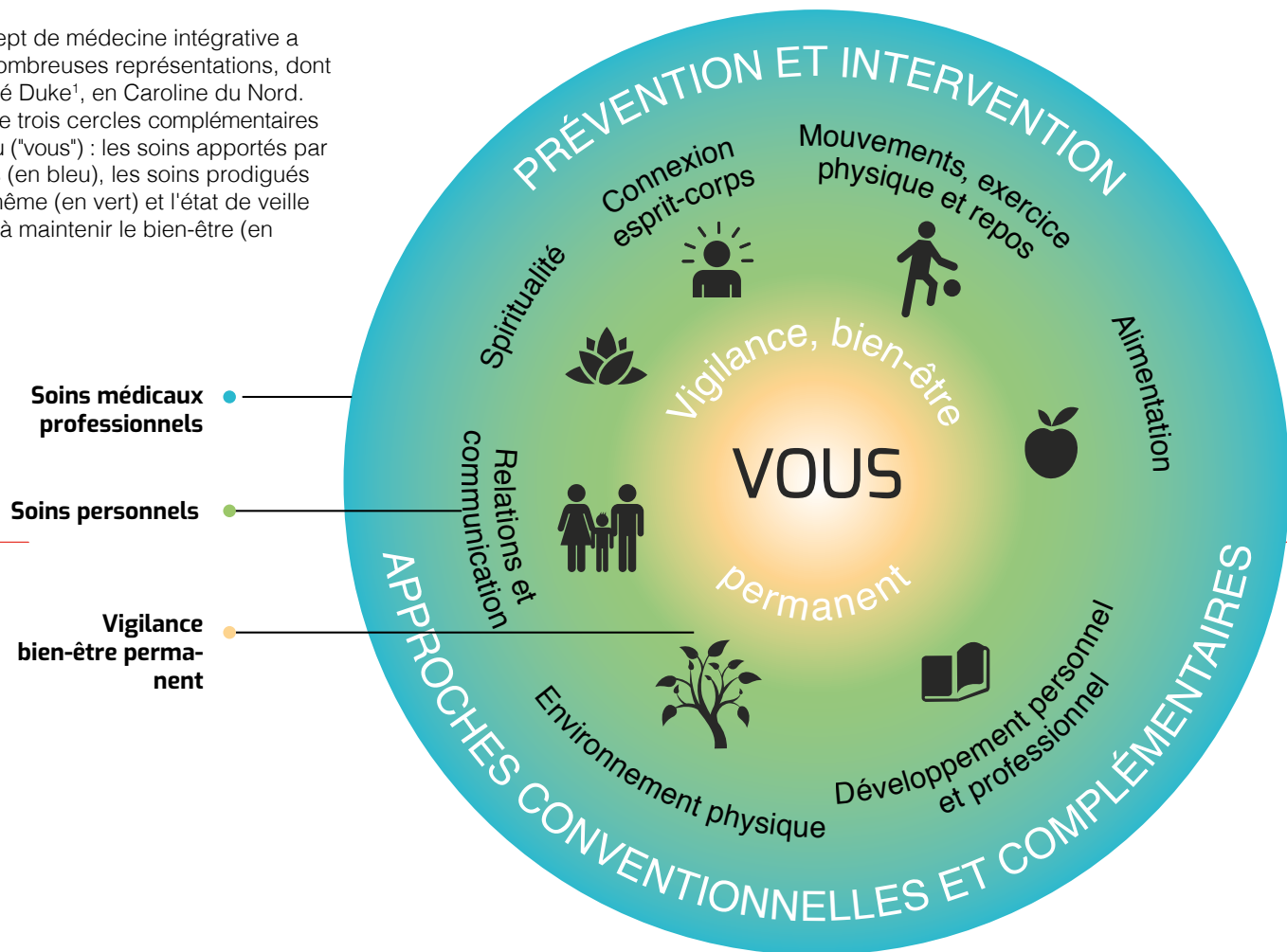
La prévention est active, multidimensionnelle et multi-lieux (réinvestissement de la médecine scolaire et de la médecine du travail).

Les acteurs économiques traditionnels sont logiquement moins mobilisés par cette vision, qui balance entre la volonté de mener une politique ferme de santé publique multidimensionnelle et l'ouverture aux approches complémentaires d'une médecine holistique. La question porte moins sur l'écosystème de soins actuels que sur l'intégration des autres aspects dans la recherche du progrès en santé (école, entreprise, logement, effets de la pollution...).

Ces visions servent en quelque sorte de cadre général à la réflexion, une première étape nécessaire à la construction du futur en santé. La deuxième étape se veut plus concrète, plus proche de l'existant, et recense les dynamiques à l'œuvre : évolutions géopolitiques ou climatiques, nouvelles formes d'innovation, nouveaux métiers, nouvelles règles de gouvernance, attentes sociétales, évolutions technologiques...

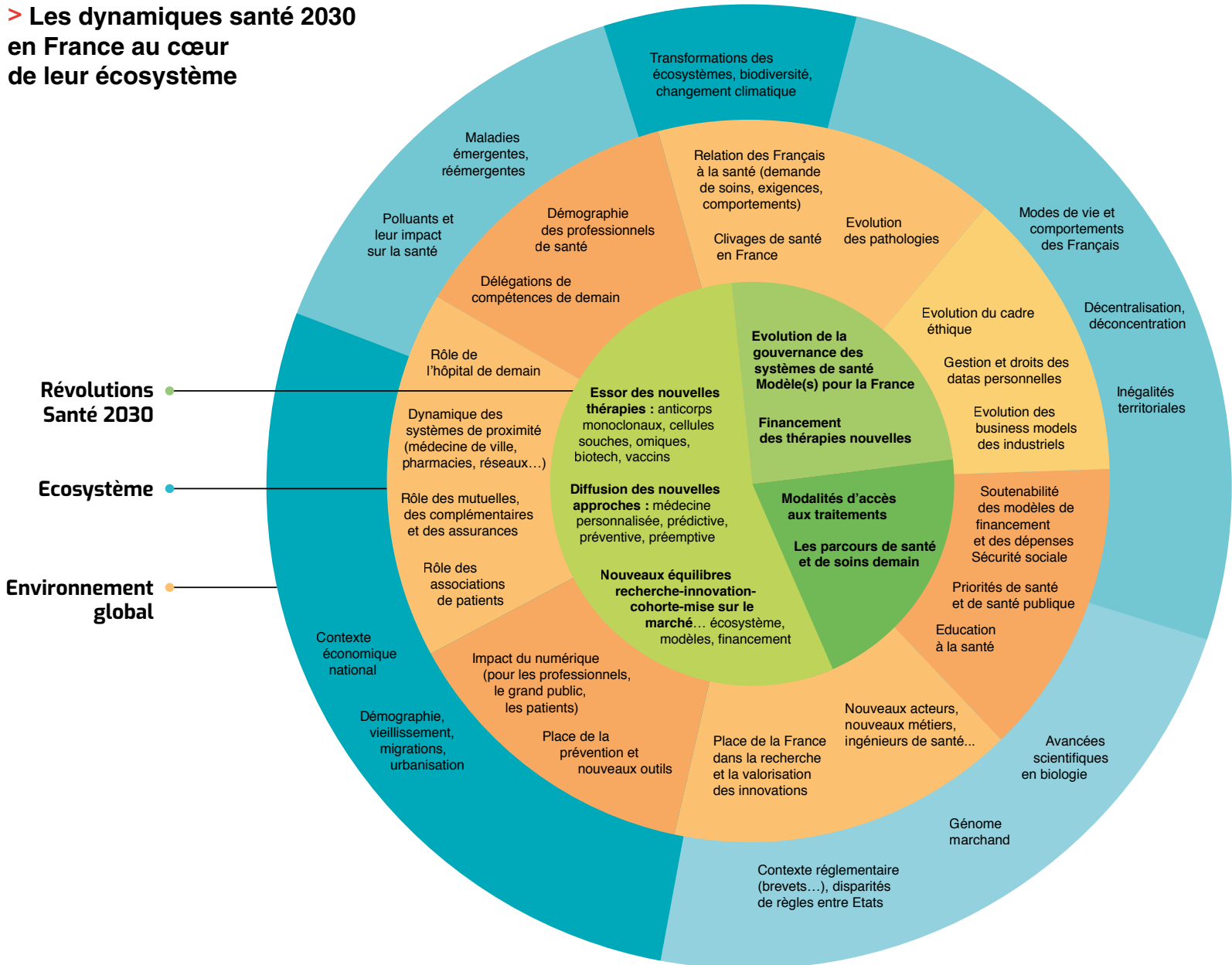
La roue de la santé

Lecture : le concept de médecine intégrative a donné lieu à de nombreuses représentations, dont celle de l'université Duke¹, en Caroline du Nord. Celle-ci représente trois cercles complémentaires autour de l'individu ("vous") : les soins apportés par les professionnels (en bleu), les soins prodigués par l'individu lui-même (en vert) et l'état de veille permanent visant à maintenir le bien-être (en jaune).



¹Source : Duke Integrative Medicine, Duke University. URL : <https://dukeintegrativemedicine.org/patient-care/wheel-of-health/>

> **Les dynamiques santé 2030**
en France au cœur
de leur écosystème



PARTIE 1

SANTÉ 2030

CONSTRUIRE L'AVENIR

• LES DYNAMIQUES À L'ŒUVRE

- 1.** L'innovation expérimentale
- 2.** La médecine à domicile
- 3.** La solution santé du "médicament service"
- 4.** De l'offre de soins au parcours de santé
- 5.** Une nouvelle articulation entre médecine de ville, secteur médico-social, hôpital et la transformation des métiers
- 6.** Le questionnement éthique, incontournable de l'évaluation et de la diffusion de l'innovation en santé

> Six dynamiques essentielles et leurs enjeux

De multiples évolutions et révolutions sont en cours dans le domaine de la santé. Au cœur de celles-ci, six dynamiques sont essentielles pour comprendre et construire la santé de demain.

1 L'innovation expérimentale

Chercheurs, hôpital, industrie et patients sont en interaction continue pour trouver et adapter des traitements toujours plus ciblés et efficaces, à l'échelle de groupes réduits de patients, voire à l'échelle de l'individu. Ce développement de solutions thérapeutiques, avec un nouveau paradigme, est déjà présent dans le champ de l'immunothérapie et de certaines maladies rares.

Dans ce cadre, la coordination de ces acteurs en "écosystème" est indispensable, mais elle n'est plus suffisante. Une profonde évolution des processus de qualification des essais cliniques, des dispositifs d'évaluation et de la mise sur le marché des traitements et de leurs modalités d'accès apparaît nécessaire.

2 La médecine à domicile

Elle associe développement des soins à domicile – soit auto-administrés par le patient, soit dans le cadre du virage ambulatoire et du développement de l'hospitalisation à domicile – chronicisation des pathologies, ainsi que les solutions de maintien à domicile pour les personnes très âgées ou dépendantes (l'âge moyen d'entrée en Ehpad est de 85 ans en 2017, contre 81 ans en 2000). Le foyer devient le principal lieu d'administration des traitements et de la santé.

A terme, plus de la moitié de la population est concernée : patients en ALD (affection de longue durée), personnes en situation de handicap, à mobilité réduite, déficients visuels, auditifs... et les près de 10 millions d'aidants. Avec la chronicisation de la maladie, la médecine est plus proche du "care" (prendre soin) que du "cure" (soigner). Elle a pour objet non pas de soigner définitivement, mais de composer, d'accompagner et d'expliquer, de favoriser de nouveaux comportements... Le professionnel de santé devient pédagogue et accompagnant. La place des aidants et leur "bonne santé" devient également essentielle.

3 La solution santé du "médicament service"

Le "médicament service" émerge. Il repose sur la fusion de la thérapie et du médicament biologique ou chimique avec ce qui permet par exemple de l'injecter ou de l'administrer, et avec ce qui permet ensuite de mesurer et suivre son efficacité. Le patient sera toujours plus connecté en amont, pendant et en aval de son traitement. Il en va ainsi, très concrètement, déjà, des patients diabétiques, qui peuvent suivre en direct leur glycémie sur leurs équipements connectés, et connaître un ajustement de leurs traitements en temps réel.

4 De l'offre de soins au parcours de santé

Le système de soins va également adopter un nouveau paradigme : d'une logique curative, il va être complété et tendre vers une logique préventive, prédictive et individuelle. En 2030, on parlera alors moins du système de "soins", centré sur le curatif, que de "santé", entourant la vie des individus.

Les "patients-experts", instruits par internet et désireux d'être les premiers acteurs de leur propre santé, seront de plus en plus nombreux. Le patient, malade ou non, plus engagé, devient le centre de gravité des politiques de santé, et il conviendra donc de revoir un système qui place traditionnellement en son centre non pas ce patient, mais le médecin et l'hôpital. De nouveaux acteurs émergent : le système de soins n'est qu'une partie de la solution aux enjeux de santé, aux côtés des patients, des associations de patients, des consommateurs, des usagers, des entreprises du numérique et de leurs applications. Les parcours de soins évoluent progressivement vers des parcours de santé, voire des parcours de vie, avec pour conséquence une profonde transformation des métiers de la santé.

5 Une nouvelle articulation entre médecine de ville, secteur médico-social, hôpital et la transformation des métiers

Objectif principal des nouveaux métiers et du modèle de collaboration, le parcours de soins ou de santé du patient deviendra progressivement l'unité d'œuvre principale du système de santé en lieu et place de l'acte de soin.

Les relations gagneront en transparence et en confiance entre acteurs de la ville et de l'hôpital. Les services et spécialités mobilisés autour d'un patient poly pathologique interviendront de manière cohérente et pertinente. La protocolisation de ces parcours se mettra en place pour les soins et l'accompagnement apportés au patient malade, puis pour la prévention et la vie en bonne santé.

D'ici 2030, de nouveaux métiers de la santé émergeront, et des métiers phares du système (médecin, infirmier, pharmacien) verront leurs missions et leurs rôles changer.

6 Le questionnement éthique, incontournable de l'évaluation et de la diffusion de l'innovation de santé

La reconnaissance en devenir des questions éthiques (de leurs différentes composantes, tenants et aboutissants, situations limites) par les acteurs, allant de la recherche jusqu'aux soignants, en passant par les associations de patients, les acteurs de l'industrie et des services, est un préalable à leur intégration nécessaire pour envisager une adéquation entre vecteurs d'innovations, aspirations et progrès en santé.

Ainsi, les critères éthiques deviendront déterminants dans l'évaluation de l'innovation et toucheront directement la confiance et la réputation des parties prenantes

L'innovation expérimentale

> De la recherche fondamentale aux stratégies thérapeutiques : les enjeux

De plus en plus de médicaments ou solutions thérapeutiques permettant de soigner la maladie s'adresseront à une cible réduite ou très réduite de patients (médicaments orphelins, médecine de précision...). Ces médicaments, qui bouleversent la prise en charge et la vie des patients, impactent aussi notre système de santé. En effet, bien souvent, ils ne s'intègrent plus au schéma classique de la chaîne de valeur des produits de santé : les essais cliniques sont réalisés sur un très petit nombre de patients, les autorisations de mise sur le marché sur la base d'essais cliniques plus courts, les prix et les remboursements sont plus complexes du fait du très petit nombre de patients et de coûts de R&D très conséquents, etc. Ces solutions thérapeutiques nécessitent donc, pour leur pleine diffusion, une profonde transformation de notre écosystème de santé.

L'émergence d'innovations allant au-delà des médicaments nécessite elle aussi une adaptation de notre écosystème. En effet, les solutions multi-technologiques de santé ou l'algorithmie, par exemple, s'accompagnent de défis immenses sur toute la chaîne de valeur du progrès thérapeutique. Il n'existe pas de cadre propice à leur développement et à leur diffusion : l'enjeu est donc bel et bien de prendre en considération les spécificités de ces nouvelles familles d'innovation, d'en anticiper l'impact sur nos modèles existants (R&D, production, accès au marché, commercialisation...), et de transformer notre écosystème pour favoriser leur développement.

La première thérapie ciblée (l'anticorps Herceptin indiqué pour une sous-population de patientes atteintes d'un cancer du sein, et dont la tumeur présentait une caractéristique moléculaire très particulière) a été diffusée en 1998. Aujourd'hui, plus de 50 thérapies sont disponibles et la dynamique s'accélère ; elle pourrait concerner 50 % des patients (contre 10 à 20 % actuellement) et nécessitera des changements majeurs en termes d'équipements, de prise en charge médicale, d'organisation, de modèle industriel. En matière d'équipements : le plan France Médecine Génomique 2025 vise à faire émerger 12 plateformes de séquençage à haut débit, indispensables pour déterminer quel patient sera à même ou non de bénéficier d'une thérapie ciblée. La question de l'analyse des données (Big Data) produites par ces équipements et générées par les traitements reste à préciser, ainsi que le cadre réglementaire pour le rendu du résultat des tests et l'accès aux traitements.

Le modèle économique reste à créer. Les thérapies ciblées s'accompagnent du développement des "biomarqueurs compagnons", qui sont aujourd'hui très peu pris en charge (remboursés). Fabrice André, oncologue à l'Institut Gustave Roussy, à Villejuif, rappelle que *"c'est en développant l'industrie des biomarqueurs que l'on parviendra à contrôler le coût des médicaments"*. Il s'agit de faire émerger un nouveau secteur industriel.

Enfin, sur le plan de la recherche clinique, *"la génomique découpe des maladies fréquentes en maladies rares, ce qui imposera de revoir les exigences en termes de cohortes pour les essais cliniques"*, prévient Fabrice André.

Ces enjeux concernent également les applications nouvelles : le processus de mise au point, de mise sur le marché et de

Un exemple caractéristique des enjeux de l'innovation expérimentale : le cas des thérapies ciblées en oncologie



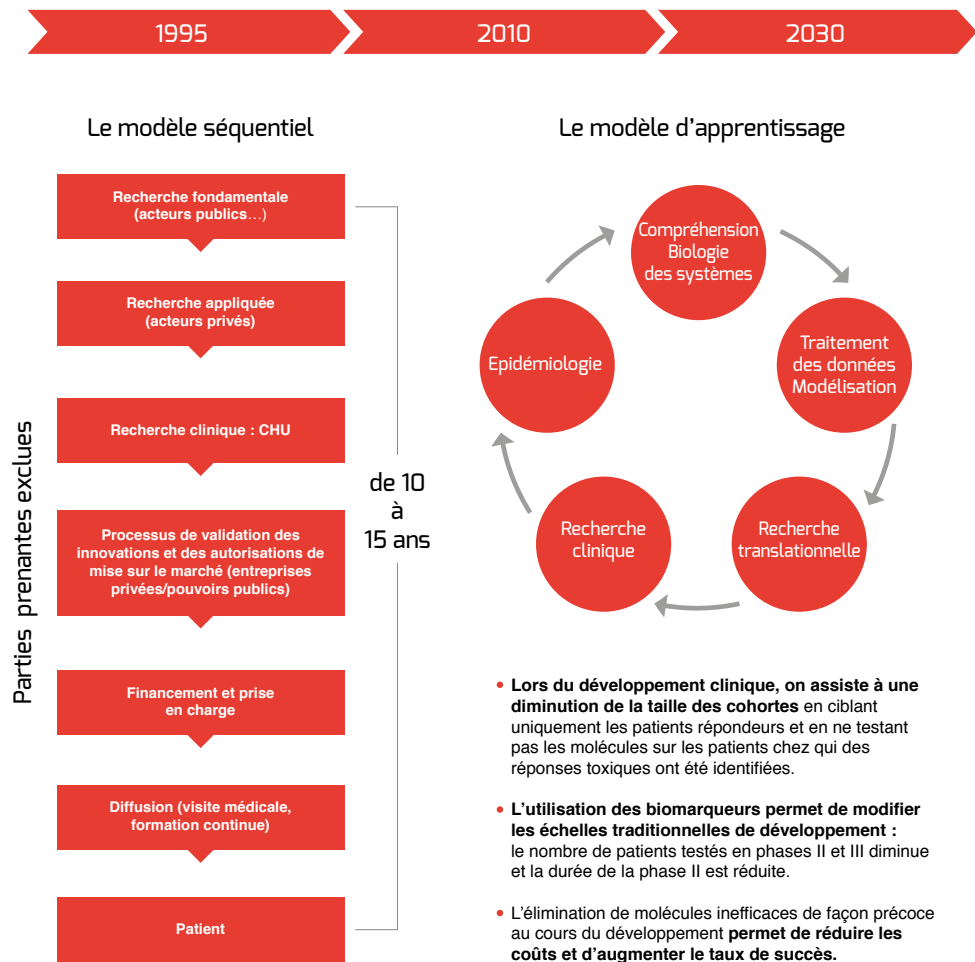
remboursement d'une application pour le suivi des patients diabétiques, testée dès 2007, ne s'est vu octroyer une décision de remboursement que neuf ans plus tard, démontrant ainsi la lenteur d'adaptation de notre écosystème à l'arrivée d'innovations thérapeutiques allant au-delà du médicament en tant que tel.

> Question clé 1 Comment assurer la continuité entre les différentes structures de la recherche et de l'innovation ?

D'ici à 2030, un nouveau modèle d'innovation pour les traitements aura émergé dans un schéma d'apprentissage associant la recherche fondamentale, la recherche translationnelle ou expérimentale, la recherche clinique et la recherche épidémiologique. Il partira d'un modèle conceptuel, nourri par des bases de données partagées et par l'identification des cibles, pour revenir au patient puis au modèle conceptuel.

Le modèle humain prendra de plus en plus d'importance, à côté du modèle numérique, dans tous les domaines de la recherche fondamentale en sciences de la vie :

- dans le domaine de la recherche clinique et translationnelle pour la découverte et la validation de nouveaux procédés de prévention, de diagnostic et de traitement ;
- dans le domaine de la recherche technologique, essentiellement privée, qui contribue de plus en plus au développement d'outils innovants pour la santé et l'autonomie, pour améliorer le diagnostic, la définition et la mise en œuvre des stratégies thérapeutiques ;
- dans les domaines de la recherche en santé publique et l'épidémiologie. L'observation des populations et l'étude des déterminants de l'état de santé (facteurs de risque, maladies, environnement, comportements...) ouvrent des voies de recherche directes pour la compréhension des maladies et la mise au point de traitements.



Le jumeau numérique



"Dans les prochaines années, tout patient aura son jumeau numérique." Ce jumeau "intégrera les données médicales de chacun pour proposer le traitement le plus adapté, tout de suite", annonçait le Gilles Vassal, directeur de la recherche clinique à l'Institut Gustave Roussy lors de PharmaCité 2018 "Comment serons-nous soignés en 2030".

De quoi s'agit-il ?

Grâce à la biosimulation par ordinateur, la technique permettra, à terme, de modéliser notre propre "jumeau numérique" et de tester sur lui la réaction de notre organisme à différentes approches médicales. Utilisée depuis des décennies dans les secteurs de l'aéronautique, de l'automobile ou du nucléaire, la technique est amenée à se développer fortement en médecine.

Certains tests de médicaments ou de prothèses s'effectueront sur un patient virtuel, non plus in vivo mais in silico, en référence au composant clé des ordinateurs. N'impliquant pas de tests biologiques, la biosimulation par ordinateur permet de comprendre comment un certain produit se comportera dans l'organisme du patient, avant même qu'il y soit introduit. Cette approche permettra d'étudier des maladies rares ou pédiatriques pour lesquelles il est difficile de recruter des patients pour des essais cliniques. Le jumeau numérique sera à même de transformer l'étude du vivant, le développement et la mise au point de nouvelles solutions thérapeutiques (anticipation de la toxicité d'un médicament, accélération de la recherche clinique, simulation des

différentes options thérapeutiques, personnalisation des traitements). Les essais in silico ne sont pas près de remplacer totalement les tests in vivo et in vitro, mais ils pourraient accélérer le développement des traitements.

Des applications en cours

D'ores et déjà, les technologies de simulation numérique ont commencé à transformer les pratiques chirurgicales. La modélisation des organes de son patient en 3D permet au chirurgien de préparer sa stratégie opératoire, voire de s'entraîner sur une maquette virtuelle. Dans le traitement des anévrysmes, chaque jour compte. Pour concevoir un stent (endoprothèse) adapté au patient, trois semaines étaient nécessaires à partir d'un procédé déjà avancé (scanner, impression 3D...). Avec la simulation numérique, un jumeau digital est créé et le processus ne prend que deux jours. *"Quand on a une bombe à retardement dans le corps, c'est important d'être rapide. Et dans certains cas, le modèle numérique a même prédit les difficultés à venir"», souligne Gilles Vassal.* Une société suisse baptisée Optimo Medical a élaboré un programme qui permet de simuler une opération de la cataracte grâce à un jumeau digital.

Transformation de la recherche clinique

C'est surtout la recherche clinique qui pourra valoriser le potentiel de la simulation numérique, à la fois pour améliorer les essais, identifier de manière précoce les

problèmes que peut poser une molécule, en réduire les coûts et diversifier les profils de test. Soutenue par le Congrès américain, la Food & Drug Administration encourage les essais in silico, et a voté une loi pour valider les résultats de recherches obtenus par modélisation. L'enjeu est de réduire les délais et les coûts de développement dans un pays où l'on justifie les prix très élevés des traitements par la lenteur de leur développement. L'Agence européenne des médicaments a accepté en 2017 de prendre en compte les essais in silico, en complément des tests sur les animaux et des essais cliniques classiques.

Une évolution progressive

La modélisation et la simulation d'essais cliniques demeurent un travail de pionnier comme le rappelait récemment Bruno Villoutreix, qui dirige le laboratoire Molécules thérapeutiques in silico (Inserm/Université Paris-Diderot) : *"Ce que nous savons faire, à ce stade, c'est simuler certains organes, comme le cœur, le foie ou les poumons, dans un état sain ou pathologique, pour prédire l'action qu'aura sur lui telle ou telle molécule. Mais de là à simuler un organisme entier..."* L'approche soulève également plusieurs interrogations touchant notamment à la sécurisation des données, à la traçabilité des résultats, à la gestion de la cybersécurité. Aucune réglementation européenne ne vient encadrer ces pratiques, qui soulèvent de sérieuses questions.

> **Question clé 2 : Quelle place pour l'épidémiologie dans le processus d'innovation ?**

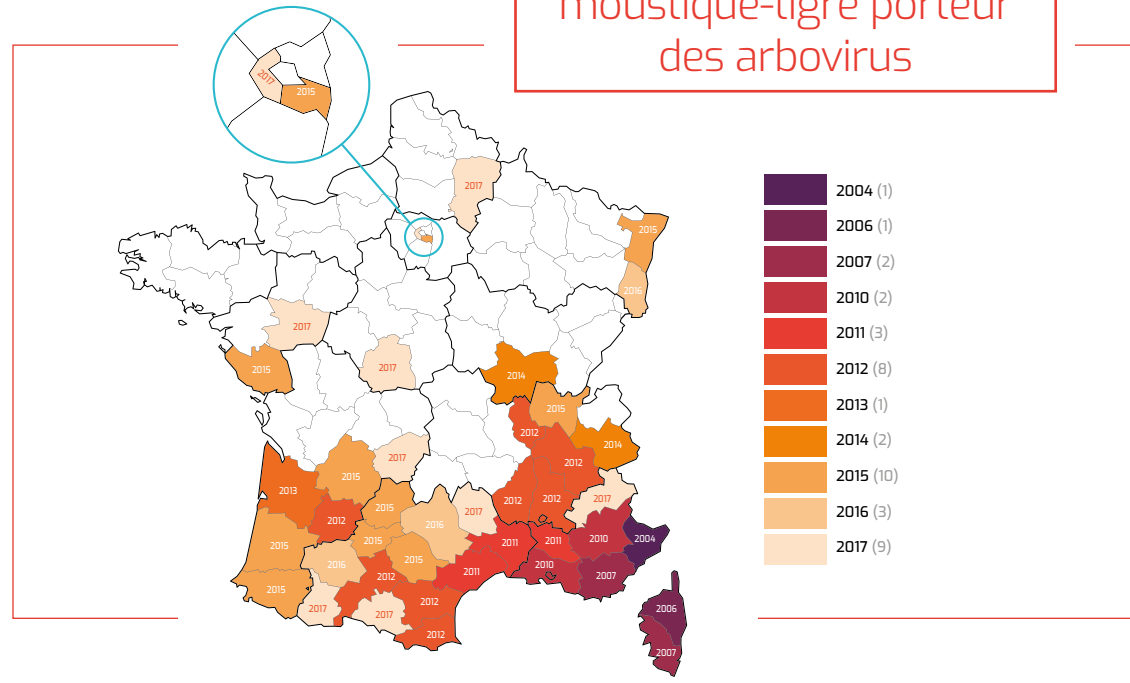
Pendant longtemps, la place de l'épidémiologie a peu progressé dans le cercle des innovations, laissant la prééminence à la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires in vitro. La transformation des pathologies et de leur origine (zoonoses et maladies "de civilisation") d'une part, les technologies de mesure et de traitement disponibles aujourd'hui, d'autre part, ainsi que la sensibilité du public changent la donne.

L'étude de la répartition et des déterminants des événements de santé sert de plus en plus de fondement à la logique des interventions faites dans l'intérêt de la santé publique et de la prévention et à la compréhension des origines des pathologies.

La fréquence des alertes récentes liées à la suspicion des effets de certains polluants sur le développement des embryons, causes de malformations majeures, les risques de nouvelles pathologies liées à la prolifération d'espèces animales (cas du moustique-tigre *Aedes albopictus* porteur des arbovirus du chikungunya, de la dengue et du virus Zika) sont des sujets de grandes préoccupations de santé publique et d'attente citoyenne qui nécessitent le renforcement et l'approfondissement des travaux et interventions épidémiologiques. Les liens

entre état de santé et environnement devront conduire à un fort développement de l'écologie environnementale en relation avec les spécialistes concernés des milieux et des polluants, de l'éco-épidémiologie¹ (notamment des zoonoses en relation avec le monde vétérinaire mais aussi avec le bioterrorisme). L'épidémiologie devient également participative (certains parlent d'une épidémiologie 2.0 ou 3.0 avec participation des citoyens), et la question des données massives ouvertes (Big Data et Open Data) est posée.

La progression du moustique-tigre porteur des arbovirus



Les dispositifs de veille sanitaire sont amenés à se renforcer et à évoluer pour prendre en compte à la fois les risques nouveaux, les comportements individuels (alimentation, sédentarité, lieux de vie...) et les facteurs environnementaux complexes. Ces travaux rencontrent des difficultés de compréhension de la part des citoyens et nécessitent des actions de sensibilisation. On note toujours en France un certain manque de moyens et chercheurs en épidémiologie, toxicologie et écotoxicologie mais un rôle croissant des associations (de citoyens ou de médecins).

¹ L'éco-épidémiologie vise à comprendre ou suivre les facteurs environnementaux expliquant, permettant et/ou favorisant la maladie. C'est une discipline relativement émergente mais qui semble devoir prendre une importance croissante, étant donné la multiplicité des polluants et facteurs environnementaux délétères auxquels les êtres vivants sont exposés. Source schéma : Santé publique France, 2018.

> Question clé 3 Comment détecter et anticiper les innovations pour adapter les processus ?

Dans tous les cas de figure, l'anticipation des innovations pour l'ensemble des parties prenantes du système de santé (régulateurs, organismes de financement, monde médical) devient indispensable. Les systèmes de détection précoce s'appuient notamment sur les bases d'essais cliniques existantes pour initier la collecte d'information, principalement sur les essais de phases II et III. Cela suffira-t-il pour certaines thérapies (on pense notamment à l'immunothérapie) ?

Avec une analyse anticipée de deux à trois ans avant l'arrivée sur le marché des médicaments, ces outils permettront au public de mesurer la portée des innovations à attendre – les modèles les plus aboutis partageant les résultats publiquement – ; de préparer les nouvelles logiques d'évaluation des médicaments ; d'anticiper l'impact organisationnel, voire budgétaire, sur les systèmes de santé en place. La question est de savoir à qui reviendra la coordination de ces systèmes de détection précoce de l'innovation. Au système public ? Aux acteurs industriels ? Au tiers indépendant des autorités et des industriels ?

> Question clé 4 Quelle coopération entre acteurs ?

Face aux grands défis médicaux (de la connaissance aux traitements) qui résistent (maladie d'Alzheimer...) ou qui se développent (antibiorésistance...), les acteurs de la recherche et de l'industrie et les pouvoirs publics ont pris conscience qu'aucun d'eux ne pourrait apporter seul une solution à ces sujets très complexes, risqués et nécessitant le temps long. Les consortiums (publics-privés ou privés-privés) se développent au sein d'une approche plus ouverte de l'innovation, dans les phases dites précompétitives.

L'initiative européenne pour les médicaments innovants (IMI)

Depuis 2007, l'initiative européenne pour les médicaments innovants (IMI) cible ses financements sur des programmes collaboratifs à grande échelle, associant toutes les parties prenantes de la recherche (universitaires, hôpitaux, autorités de régulation, professionnels de santé, associations de patients, industriels, start-up). Avec, à la clé, un meilleur partage des données et la création d'une véritable plateforme d'échange des connaissances. Les financements sont apportés pour moitié par la Commission européenne et pour l'autre par les laboratoires pharmaceutiques. Les programmes concernent en particulier les maladies cérébrales, métaboliques, infectieuses, inflammatoires, ainsi que les cancers.

Projets pour 2030

LifeTime est un consortium composé de plus de 60 biologistes spécialistes des organismes unicellulaires, d'informaticiens, de mathématiciens, de cliniciens, de pathologistes, d'experts en imagerie et de physiciens de plus de 50 institutions européennes.

LifeTime se propose de suivre, comprendre et prévoir comment la composition moléculaire des cellules change au cours des pathologies humaines.

Il s'agit d'une vision qui peut projeter les sciences de la vie et les soins de santé dans l'avenir et stimuler le développement d'un écosystème d'innovation autour des technologies sur cellule unique en Europe.

LifeTime utilise les technologies sur cellule individuelle associées à l'imagerie avancée, l'intelligence artificielle et les organoïdes adaptés au patient, ou encore les modèles de maladie d'organes sur une puce afin d'étudier la progression d'une maladie et développer de nouveaux traitements thérapeutiques.

> **Question clé 5 Comment assurer la continuité de portage et d'appui aux porteurs de projets ?**

Recherche, innovation et transfert technologique ont permis de faire émerger un écosystème dynamique de start-up en France.

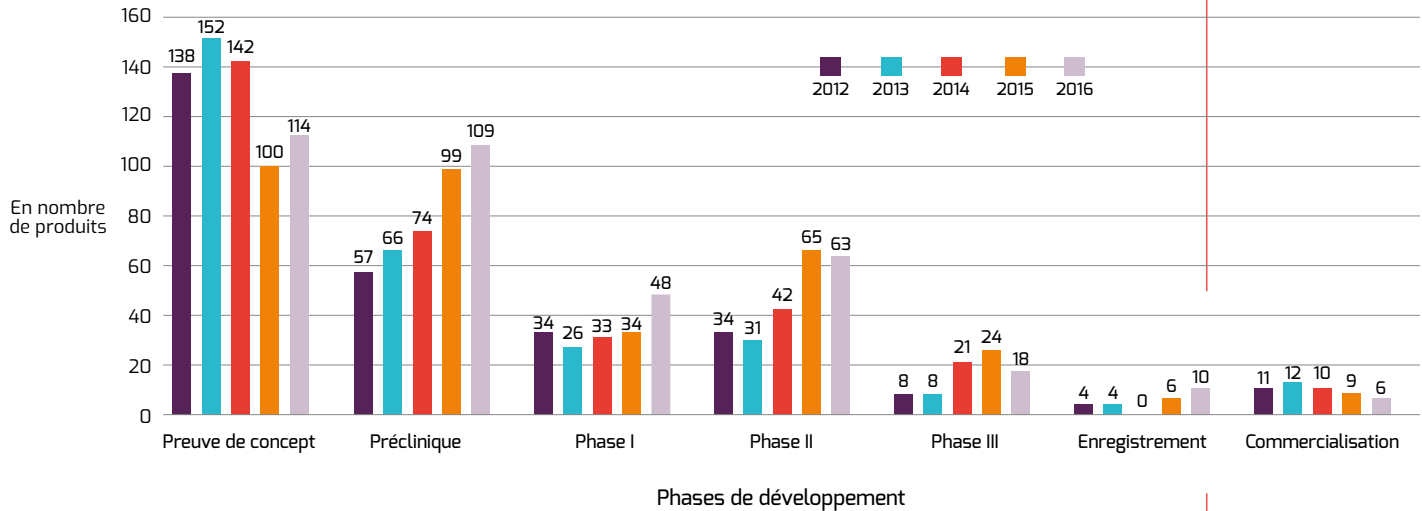
Aujourd'hui, l'innovation en santé est très souvent initiée par de jeunes pousses depuis les phases amont jusqu'aux premiers stades des essais cliniques, aussi bien pour les médicaments que pour les dispositifs médicaux, le diagnostic et maintenant les solutions numériques de santé.

Les jeunes pousses et jeunes sociétés de la HealthTech représentent un secteur composé de 500 sociétés de biotechnologies (biotech), 300 medtech, et 150 sociétés intervenant en e-santé hors dispositifs médicaux.

Le pipeline des sociétés de biotechnologies en France

Le pipeline des sociétés françaises de biotechnologies totalise **368 produits allant de la preuve de concept jusqu'à la commercialisation.**

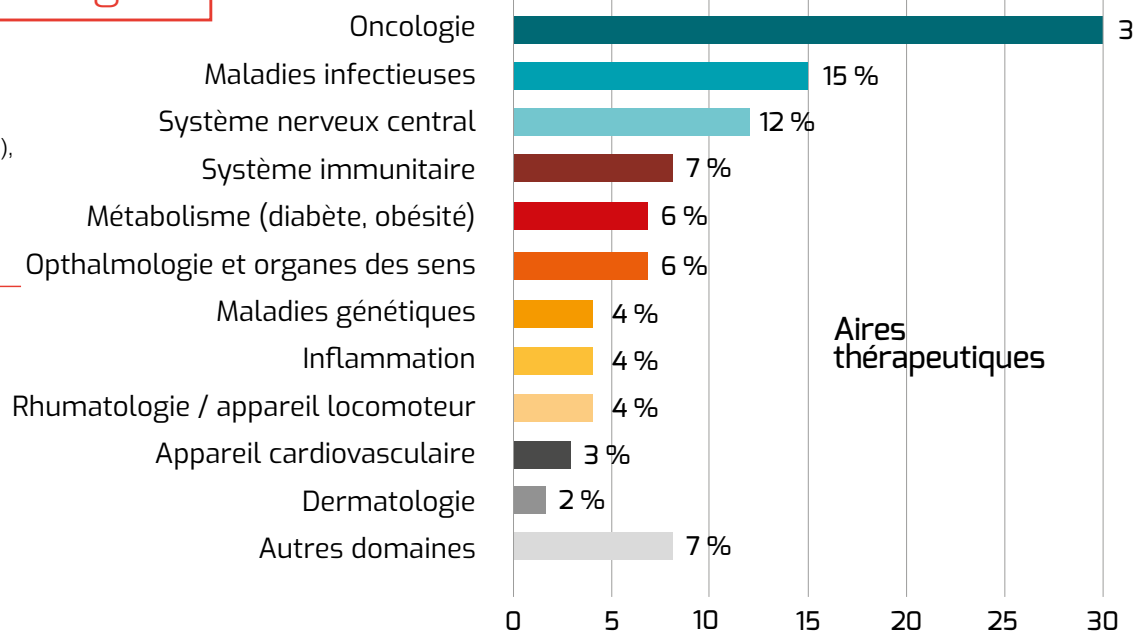
Les deux tiers des programmes de développement sont en phase précoce : recherche de la preuve de concept et phase préclinique, tandis que près d'un quart sont situés en phases plus avancées (phase II et phase III). Dix produits sont actuellement en cours d'enregistrement et 6 sont commercialisés.



L'oncologie représente près d'un tiers des programmes de R&D des sociétés de biotechnologies



Les trois aires thérapeutiques les plus investiguées par les sociétés de biotechnologies françaises sont **l'oncologie** (1/3 des programmes, soit 110 produits), **les maladies infectieuses** (15 %, avec 59 produits en développement) et **le système nerveux central** (12 %, avec 44 produits).

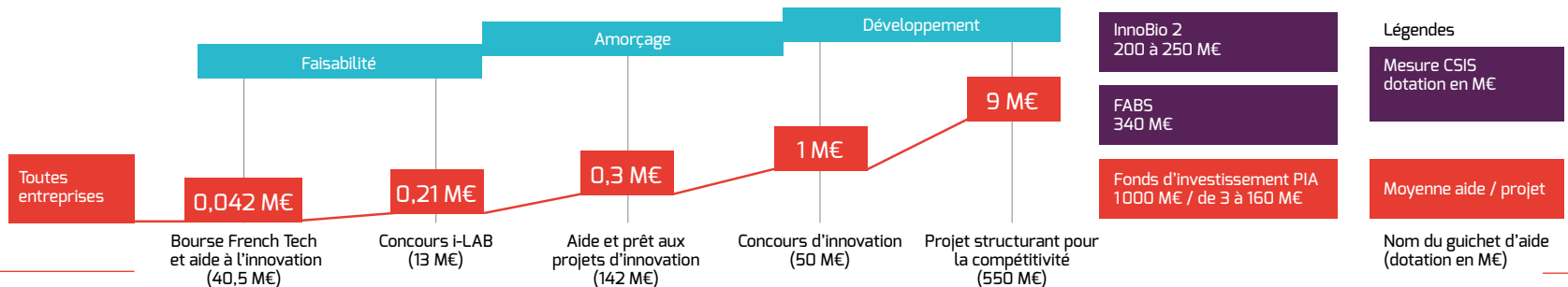


InnoBio 2 et FABS : deux nouveaux fonds pour assurer le continuum du financement de l'innovation en France

A l'occasion du 8^e Conseil stratégique des industries de santé (CSIS), en 2018, les acteurs privés et Bpifrance se sont engagés pour le lancement du fonds de capital-risque **InnoBio 2**, dédié au financement des sociétés dans le secteur des sciences de la vie. InnoBio 2 a vocation à investir en fonds propres et quasi fonds propres dans des entreprises proches ou en début de développement clinique, fournissant des produits et services innovants, que ce soit des produits biopharmaceutiques, des plateformes de technologies, dès lors qu'elles ont une visée

thérapeutique, ou encore des dispositifs médicaux, des produits de diagnostic et des outils d'e-santé ayant un lien fort avec les médicaments et leur prescription. Il s'intéressera également aux approches technologiques innovantes valorisant le potentiel existant en France dans les thérapies innovantes (nanotechnologies, thérapies cellulaires, thérapies géniques, autres bioprocédés, alternatives non chirurgicales...). De manière complémentaire, le fonds **FABS** (Fonds accélération biotechnologies santé), constitué dans le cadre du programme d'investissement d'avenir et

disposant de 250 millions d'euros, sera pour 170 millions d'euros redéployé sur un secteur élargi de l'ensemble des technologies de santé pour financer des tickets beaucoup plus importants. Celui-ci permettra notamment de venir renforcer des fonds d'investissement ou des équipes de gestion expérimentées, capables d'identifier l'innovation pertinente, de coacher les entrepreneurs et d'accompagner le transfert technologique et la maturation d'un projet jusqu'aux stades les plus avancés de l'entreprise.



Dynamique

2

La médecine à domicile

Qui se souvient du temps où une opération simple comme la cataracte nécessitait une hospitalisation de huit jours minimum ? Aujourd'hui, dans la majorité des cas et grâce aux progrès des techniques d'intervention mini-invasives, cette opération programmable se pratique le plus souvent dans la journée.

"La chirurgie ambulatoire est réalisée dans des conditions techniques nécessitant impérativement la sécurité d'un bloc opératoire, sous une anesthésie de mode variable, suivie d'une surveillance postopératoire permettant, sans risque majoré, la sortie du patient le jour même de son intervention", indique la Haute Autorité de santé (HAS)¹.

Financement au forfait pour l'insuffisance rénale et le diabète

Plus de 80 % de la prise en charge de l'insuffisance rénale – 4 milliards d'euros par an – sont consacrés à la dialyse. La réforme proposée dans "Ma santé 2022, un engagement collectif", annoncée le 18 septembre 2018, a pour objectif de distribuer cette enveloppe conséquente selon des critères nouveaux, fondés sur des indicateurs de qualité médicale, mais aussi sur la satisfaction et l'expérience des patients.

L'accès à la dialyse à domicile, qui ne concerne aujourd'hui que 7 % des patients en France, n'est pas proposé dans de nombreuses régions. Cette nouvelle approche pourrait améliorer le parcours d'environ 1 patient sur 5, selon l'association de patients de maladies rénales Renaloo, ce qui pourrait éviter le recours aux traitements les plus lourds et les plus coûteux et donner plus facilement accès au traitement à domicile. Cette réforme va aussi s'appliquer au diabète, qui touche plus de 3 millions de personnes et coûte 8 milliards d'euros à l'Assurance maladie.

L'opinion très favorable des Français et de leurs médecins sur l'hospitalisation à domicile²



3 Français sur 4

se déclarent prêts à envisager une hospitalisation à domicile pour eux ou l'un de leurs proches

Les raisons évoquées



QUALITÉ DE VIE SUPÉRIEURE



QUALITÉ DE SOINS AU MOINS ÉQUIVALENTE À CELLE DE L'HÔPITAL



75 %
des médecins

estiment que l'hospitalisation à domicile est moins coûteuse pour la collectivité



200 €

Le prix d'une journée en hospitalisation à domicile, soit **un coût 4 fois inférieur à une journée à l'hôpital**

> Question clé 1 Virage ambulatoire, une révolution en marche ?

Le virage ambulatoire, visant principalement à écourter et même à éviter les séjours en milieu hospitalier, n'est pas seulement une nécessité économique. C'est l'aboutissement du nouveau modèle qui naît sous nos yeux. La loi de 2004 sur les parcours de soins a permis de multiplier les initiatives. Il faut tout faire pour que le patient n'entre qu'à bon escient et au bon moment à l'hôpital. Il faut tout faire pour qu'il en sorte le plus vite possible. Et il faut qu'il soit suivi à l'extérieur.

Demain, nous devrions trouver dans les hôpitaux la médecine d'urgence et la prise en charge des maladies aiguës qui surviennent sans prévenir. C'est l'accident de route ou vasculaire qui conduira à l'hôpital. Risques imprévisibles et accidentologie vont devenir les premiers pourvoyeurs de l'hôpital, aux côtés de tout ce qui nécessite une intervention technique non réalisable en ambulatoire. Cet hôpital sera un plateau de haute technicité, sur les deux plans

des diagnostics et des thérapies, une plateforme technique, avec des satellites, dont quelques lits, et des patients répartis non pas en fonction de spécialités médicales, mais en fonction du degré de surveillance nécessaire.

La prise en charge ambulatoire comprend quatre étapes principales : une évaluation préalable du rapport bénéfices/risques par les professionnels, la phase opératoire elle-même, l'autorisation de sortie sous avis médical et enfin (et surtout) le suivi à domicile du patient assuré par un contact téléphonique dès le lendemain de l'intervention.

En principe, les pratiques ambulatoires sont de type gagnant/gagnant, c'est-à-dire qu'elles bénéficient à tous les acteurs de la filière. Pour le patient, une sortie précoce est un confort supplémentaire et une garantie de sécurité (diminution du risque d'exposition à des infections postopératoires).

Pour les établissements de soins, de nombreuses enquêtes internationales ont montré que la prise en charge ambulatoire mobilisait moins de ressources que la chirurgie classique en termes de coûts hospitaliers directs.

Si la progression de l'activité ambulatoire est significative en France sur les dix dernières années, le pays continue d'accuser un vrai retard par rapport aux autres pays membres de l'OCDE. A l'étranger (Belgique, Grande-Bretagne, Pays-Bas, Etats-Unis, etc.), entre 80 et 90 % des interventions de chirurgie sont réalisées selon ce type d'hospitalisation, contre 54 % en France. Mais ce chiffre

est en constante augmentation. L'objectif d'atteindre un taux de 70 % de chirurgie ambulatoire

en 2022, et un taux de 55 % de soins de médecine ambulatoire (contre 43 % en 2017) est donc ambitieux mais réalisable. Ce vaste mouvement de déshospitalisation, qui répond à des enjeux de meilleure prise en charge, mais également à des enjeux économiques, devra s'accompagner d'une révolution des métiers hors l'hôpital.

Avec une médecine plus ambulatoire, il faut encourager les médecins, et particulièrement les généralistes, "premiers recours" et "pivots du soin", à choisir l'exercice en ville.

Un retard français qui se réduit lentement

> Question clé 2 Demain, tous patients chroniques ?

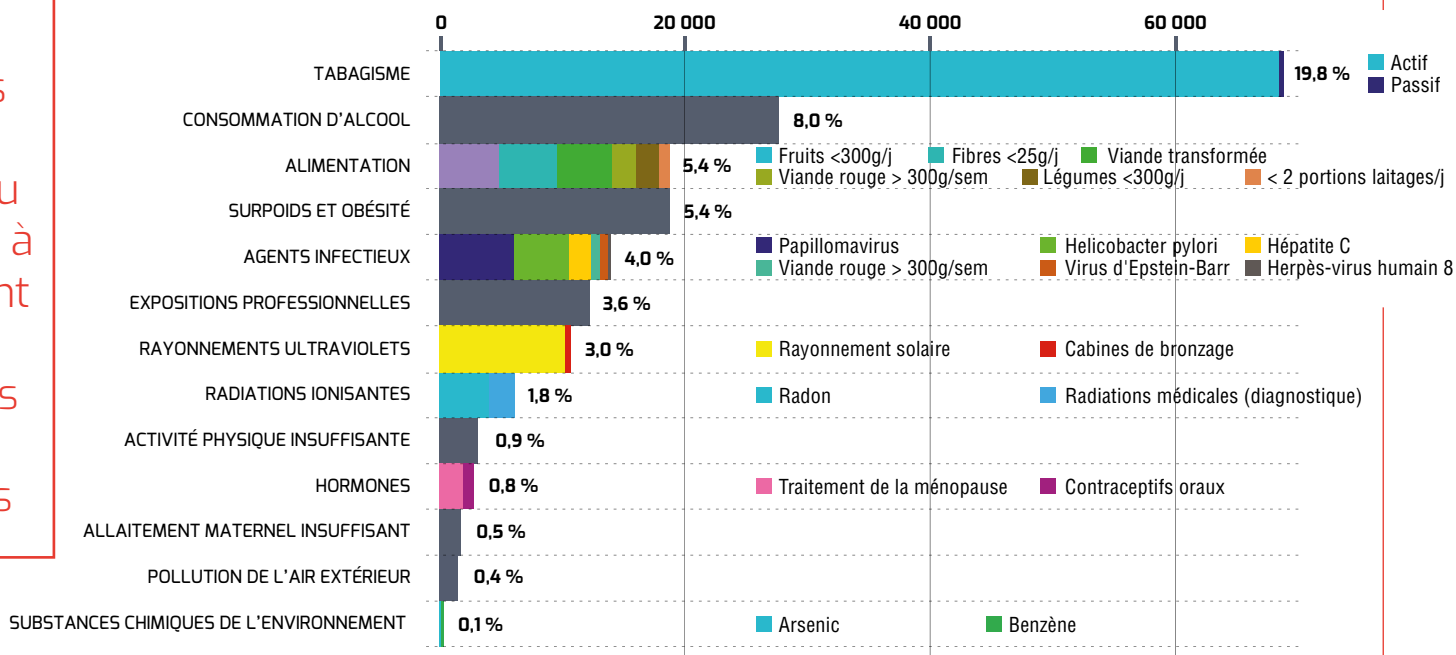
La médecine du XX^e siècle s'est principalement concentrée sur les pathologies aiguës comme les infections bactériennes. Il en va tout autrement au XXI^e siècle. Aujourd'hui, en effet, le corps doit essentiellement faire face à des maladies dégénératives chroniques, appelées

également "maladies de civilisation" : diabète de type 2, maladies auto-immunes, affections cardiovasculaires, cancers... Les pathologies chroniques sont devenues la première cause de décès dans le monde selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Les patients atteints de pathologies chroniques se voient appelés à participer activement à la prise en charge de leur maladie au travers

d'actions préventives. Pour ce faire, ces derniers doivent régulièrement auto-évaluer un ensemble de paramètres, afin d'anticiper certaines complications ; ils doivent aussi être capables de juger leur propre situation, de façon à déterminer s'il est nécessaire ou non de faire appel à leur médecin. Ces pathologies changent profondément la donne, faisant du malade le véritable garant de son état de santé au quotidien.

Nombre de nouveaux cas de cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France en 2015 parmi les adultes de 30 ans et plus



Il y a là un vecteur d'innovation, de progrès thérapeutique et de bien-être pour les patients, mais aussi d'efficacité pour le système de santé. Cela repose toutefois sur la capacité des citoyens à être effectivement "responsables" et acteurs de leur santé, sachant que bon nombre de patients chroniques sont également dépendants, et que la maîtrise des technologies est inégale dans la population française.

En France, la prise en charge de ces patients atteints par une maladie chronique, de plus en plus nombreux (1 Français sur 4), représente une charge financière colossale pour l'Assurance maladie, impactant directement le remboursement des soins courants.

Si le vieillissement de la population est un véritable enjeu de société, avec le risque de la perte d'autonomie, la hausse du nombre de patients souffrant de maladies chroniques, ou dont les maladies deviennent chroniques, en est un autre tout aussi important. 1 Français sur 5 pourrait être en affection de longue durée (ALD), contre 1 sur 6 aujourd'hui.

Les facteurs explicatifs de cette croissance sont variables selon les pathologies : augmentation de nouveaux cas, impact des modifications des critères d'admission dans la définition des ALD (par exemple, abaissement du seuil de taux de glycémie définissant le diabète), impact du vieillissement de la population.

Dans les seules cinq prochaines années, selon la Caisse nationale de l'assurance maladie (étude publiée en mai 2017), le nombre de personnes atteintes d'une maladie cardio-neuro-vasculaire (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, troubles du rythme, cardiopathies valvulaires graves) devrait grimper de 13 % et passer de 4,5 millions à 5,1 millions de patients, les deux tiers de cette hausse s'expliquant par le vieillissement de la population.

D'autres pathologies devraient également connaître une forte hausse de leurs effectifs au cours de cette période : le nombre de diabétiques devrait augmenter de 12 %, le nombre d'insuffisants respiratoires de 10 %, le nombre de malades atteints de troubles psychiatriques

de 11 % et celui de malades atteints de maladies inflammatoires de 20 %. La hausse est également marquée pour les cancers et la maladie d'Alzheimer.

Ainsi, on peut aisément comprendre au travers des chiffres présentés l'enjeu des actions thérapeutiques préventives.

Dynamique

3

La solution santé du "médicament service"

> De quoi parle-t-on ?

Le "médicament service" émerge. Il résulte de la fusion de la thérapie et du médicament biologique ou chimique avec ce qui permet de l'injecter ou de l'administrer, et avec ce qui permet ensuite de mesurer et suivre le traitement, son efficacité et l'évolution des indicateurs clés de la pathologie du patient.

Les patients seront toujours plus connectés avec l'amont et l'aval de leur traitement. Il en va ainsi, très concrètement, des patients atteints de diabète, qui peuvent suivre, sur leurs équipements

connectés, leur glycémie en direct. Le couplage des biomarqueurs et des médicaments transforme les modalités d'administration du médicament. Avant de l'administrer, physiquement, on vérifiera si le patient est répondant.

Sur le plan économique, on vérifiera si l'administration du traitement est efficace. Le médicament sera toujours un produit mais aussi, et ce de plus en plus, un service.

Demain, le médicament ne sera plus isolé, mais toujours plus intégré dans une chaîne globale de traitement de la santé. Le numérique renforce cette intégration de la chaîne du médicament et du traitement. On assistera au mariage, hier improbable, entre le matériel, le médicament et le numérique. Les industriels seront de plus en plus associés à la production de santé et à la production de valeur impliquant des opérateurs classiques, des opérateurs de services et de nouveaux entrants.

Un exemple de "médicament service" : le pancréas artificiel

1 - Un terminal mobile dédié

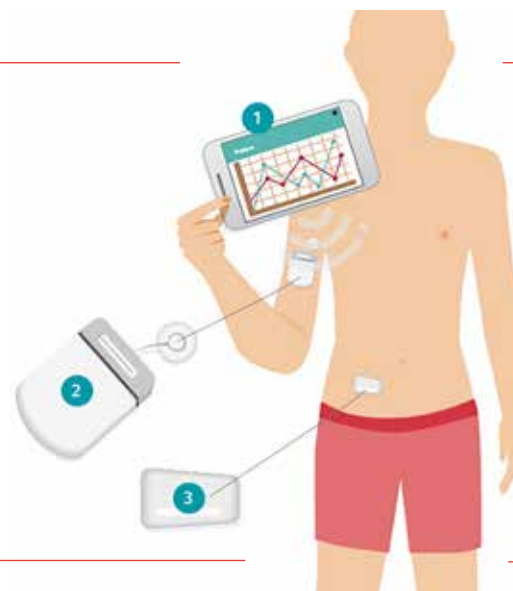
A partir du capteur, il commande la pompe à insuline. Toutes les informations sont transmises à un service de télémedecine (en lien avec un diabétologue) qui peut intervenir en cas de besoin.

2 - Une pompe à insuline

Il s'agit d'une petite pompe sans bouton ni connexion physique à un dispositif de contrôle. Elle est contrôlée par la tablette.

3 - Un capteur de glucose

Le système comprend un appareil de mesure continue du glucose. Placé sur le ventre, il est connecté via Bluetooth au terminal, qui comprend un algorithme personnalisé déterminant les doses d'insuline à injecter.



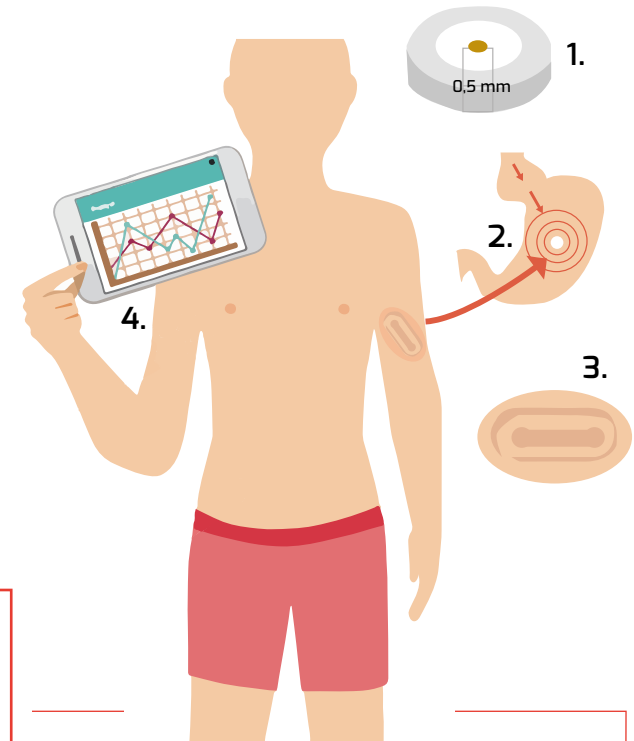
> Le médicament connecté : une décision qui fait date

En novembre 2017, la Food and Drug Administration (FDA) a autorisé la mise sur le marché aux Etats-Unis de l'Abilify MyCite®, le premier comprimé en voie de commercialisation contenant un capteur permettant de savoir à distance si un patient a ingéré ou non son traitement médicamenteux.

Une puce informatique est insérée dans le comprimé et émet un signal lorsqu'elle entre en contact avec l'acide contenu dans l'estomac, celui-ci étant recueilli par le récepteur d'un patch collé sur la peau du patient.

Ce récepteur transmet les informations par un signal Bluetooth à un smartphone et, de là, elles peuvent être recueillies par le médecin et centralisées dans des banques de données.

Le médicament "connecté" devient réalité
Les patients qui acceptent de le prendre signent des formulaires de consentement permettant à leur médecin, et éventuellement à d'autres personnes, y compris les membres de leur famille, de recevoir des données électroniques indiquant la date et l'heure à laquelle les pilules sont ingérées. Le patient peut supprimer cet accès à des tiers à tout moment via son application mobile. Mais, dans ce cas, la technologie n'a plus aucune utilité puisque son intérêt est dans le partage des données.



Abilify MyCite® comment ça marche ?

1 - Le patient prend une pilule qui a été modifiée pour contenir une micropuce.

2 - Après l'absorption de la pilule, la puce est activée par les fluides gastriques et envoie un signal à un patch posé sur le bras.

3 - Le patch contient un récepteur qui décode les données reçues sur les effets du médicament.

4 - Le récepteur transmet ces informations au smartphone du patient pour lui communiquer le jour et l'heure de sa prochaine prise de médicament et l'état actualisé de ses données de santé.

> Question clé 1 Vers un modèle collaboratif ?

Pour délivrer des offres allant au-delà des médicaments seuls, afin d'améliorer la prise en charge des maladies chroniques notamment, les laboratoires devront développer des offres de services (telles que des programmes d'observance, des programmes nutritionnels, des aides à la gestion du stress...), en partenariat avec d'autres acteurs du domaine de la santé. C'est pourquoi une évolution des business models vers un modèle collaboratif¹ semble inéluctable.

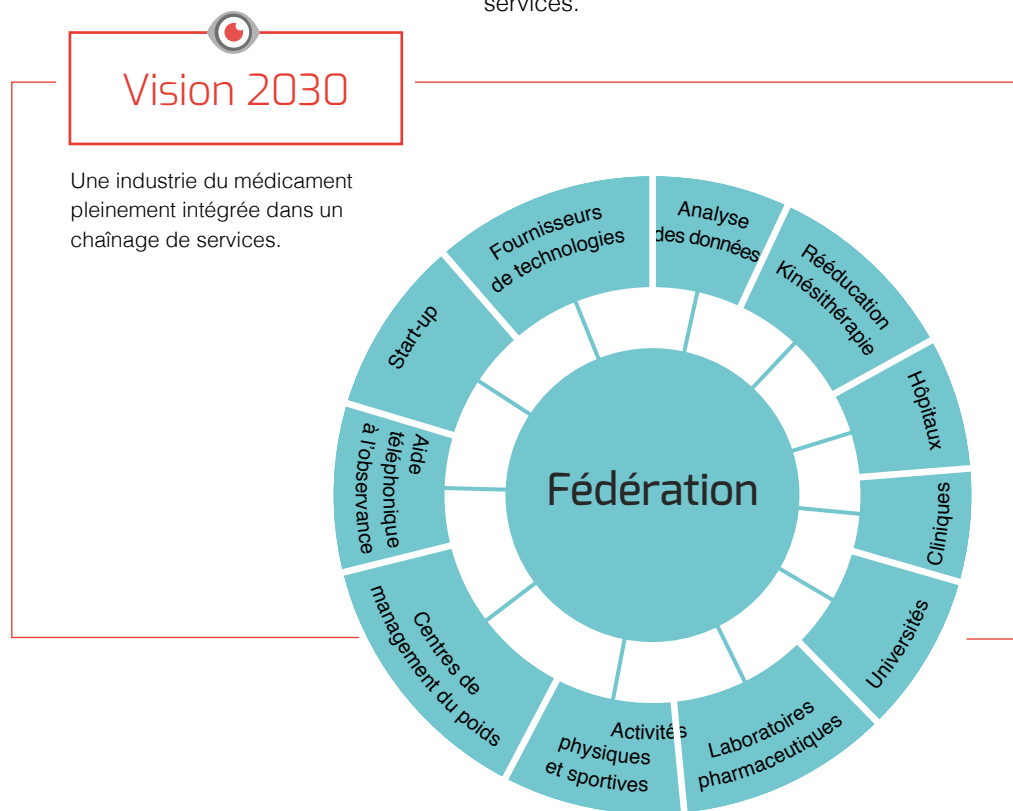
Une telle structure en réseau permettrait de proposer des offres de prise en charge globale des patients comprenant :

- des modes de prise en charge définis et individualisés pour les patients ;
- du personnel soignant parfaitement informé ;
- des prix clairement établis et liés au risque ;
- des services support à forte valeur ajoutée.

Un tel concept d'offre groupée bénéficierait ainsi à l'ensemble des acteurs impliqués dans le parcours patient : patients, professionnels de santé, organismes payeurs.

Génomique, Big Data, biomarqueur, diagnostic aidé par la révolution des données, tous ces éléments contribuent au progrès thérapeutique

et à la révolution du médicament et de son économie dans l'ensemble du traitement de la santé. Il s'agira non plus uniquement de traiter une affection. Il s'agira aussi de savoir comment partager la valeur entre des composantes non médicamenteuses de la solution thérapeutique. L'industrie du médicament devra être dorénavant pleinement intégrée dans un chaînage de services.



¹Le modèle collaboratif est basé sur un réseau d'entités séparées, fédérées par des objectifs communs. Ce modèle permet de former un réseau de partenariats, dans le but de mettre à disposition des "offres groupées" de produits et services intégrés, allant ainsi au-delà du cœur de métier de l'entreprise. En se basant sur des partenariats, les différents acteurs peuvent ainsi bénéficier des domaines d'expertise de chacun pour délivrer un avantage compétitif solide dans un domaine d'intérêt. De plus, ce modèle permet de partager les risques entre les différents acteurs.

> Question clé 2 Comment développer une conception innovante de solutions santé intégrées : vers le "design thinking" ?

Dans les années à venir, l'objet de l'innovation évoluera probablement des produits vers le domaine plus large de la dispensation des soins ou solutions de santé. La conception de solutions santé intégrées peut être menée de plusieurs manières¹ :

- élaborer une solution autour d'un démonstrateur (intégrant médicament, dispositifs, gestion des données...) et la valider, à l'instar d'un processus de recherche clinique, dans un objectif de reproductibilité pour un grand nombre de patients (approche "push", avec prise en compte des questions psycho-ergonomiques) ;
- partir des besoins (approche "pull") et explorer en situation réelle les conditions de développement et la variété des solutions en prenant en compte les comportements des patients dont on sait qu'ils reposent sur des facteurs largement psychologiques, sociologiques ou liés aux croyances, encore assez peu intégrés aujourd'hui.

Le couplage entre les deux approches peut notamment se faire dans le cadre du "design thinking", mobilisant les partenaires de santé et les usagers dans une démarche itérative. Le "design thinking" est une démarche d'innovation centrée sur l'utilisateur final et axée sur l'observation. Appliquée à la santé, cette méthode vise d'abord à rechercher et comprendre les problèmes vécus par les patients, pour y répondre avec le prototypage rapide de solutions innovantes, permettant un retour d'expérience continu.



Vision 2030

Le concept de "design thinking" est une approche de l'innovation combinant la pensée analytique et la pensée intuitive par la co-construction de solutions associant tous les acteurs d'un projet (ingénieurs, marketeurs, utilisateurs finaux). Ce processus met l'accent sur l'importance de la phase de conception et de la prise en compte de l'expérience, s'appuyant sur les retours de l'utilisateur final.

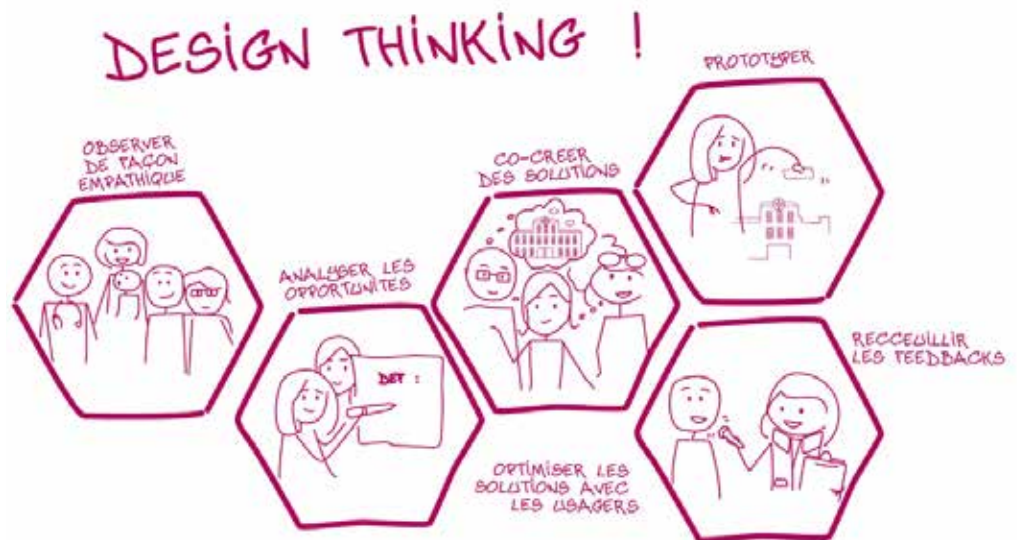
Des travaux récents entre l'Assistance publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) et

l'accélérateur de start-up Numa ont permis de constituer un réseau de jeunes "design thinkers", prêts à intervenir sur des projets issus de l'expérience des patients. En matière de santé, la démarche de "design thinking" trouve tout son sens par la mobilisation de l'intelligence collective et sa dimension "empathique" à l'écoute du patient et de son expérience.

Les écoles de design s'y intéressent et peuvent ainsi contribuer au développement

de cette méthode. Elle implique écoute, tolérance et coopération et peut alors permettre d'améliorer les relations entre patients et professionnels de santé.

Un réseau collaboratif de médecins, HealthDesignBy.Us, s'est constitué aux Etats-Unis pour partager les expériences de "design thinking" ayant permis une réorganisation des processus de soins.



¹Voir notamment "L'avenir des Silver Tech, conception, usage et évaluation", Hervé Michel, Hélène Prévôt-Huillé, Robert Picard, dir. Presses de l'EHESP, 2018.

CPI est un programme d'innovation pluridisciplinaire entre trois grandes écoles françaises : Centrale Paris, l'Essec et Strate Ecole de Design, piloté par **Schoolab**. "La recherche des besoins, le prototypage rapide et l'itération permanente en vue de l'amélioration d'une situation d'usage", telle est la méthodologie reprise par le programme CPI.

Ce programme fait travailler ensemble des étudiants ingénieurs, designers et marketeurs avec des entreprises partenaires, sur la création de nouveaux produits ou services. Le "design thinking" est par exemple déjà engagé chez Sanofi et fait l'objet d'un partenariat académique avec ce programme CPI.

Les étudiants de CPI ont planché avec Sanofi sur des problématiques très variées :

- sensibilisation du grand public aux facteurs de risques cardiovasculaires ;
- aide aux médecins généralistes dans le diagnostic et l'orientation des patients atteints de maladies rares ;
- aide à l'observance chez les patients traités avec une biothérapie, comme la polyarthrite rhumatoïde, par exemple ;
- gestion du stress.

 "Design thinking" et santé : une aventure collective

Le "design thinking" conduit à s'intéresser à la prise en charge du patient dans sa globalité, ainsi qu'à ses relations avec les différents professionnels de santé qui interagissent avec lui. Cette approche permet d'identifier des besoins pour lesquels la simple mise à disposition de médicaments n'apporte pas une solution satisfaisante ; elle permet aussi de recenser les

obstacles à la prise en charge globale du patient. Afin de répondre à ces besoins, le laboratoire peut proposer des services, à destination du patient et/ou des professionnels de santé, lesquels permettront d'améliorer l'expérience globale des différents acteurs, et de répondre à un besoin d'individualisation de la prise en charge selon chaque situation.

Technologies clés qui vont modifier le processus de conception, de production et de diffusion du "médicament service"

Technologies	Applications
Simulation numérique	Création d'un jumeau digital du patient
Internet des objets	Transmission en temps réel des données des outils de diagnostic portable
Réalité augmentée	GPS cérébral
Big Data	Création de bases de données en vie réelle
Intelligence artificielle	Création de modèles pour optimiser l'identification de nouvelles molécules

Ces initiatives peuvent viser des pans de parcours (dépistage, diagnostic, initiation des traitements, suivi sur le long terme d'un patient chronique, accompagnement du bon usage et de l'adhésion au traitement, gestion des épisodes aigus, sortie d'hospitalisation) ou peuvent être parfois structurées pour une intervention de long terme sur le parcours tout entier.

Les facteurs clés de succès observés pour ces initiatives sont la co-conception des services avec les associations de patients et les professionnels de santé, la mise en œuvre de ces services par un tiers de confiance indépendant et le respect strict du caractère non promotionnel des interventions auprès des patients et des professionnels de santé.

> Question clé 3 Comment faire du "médicament service" un levier d'efficacité thérapeutique ?

Le "médicament service" est également un levier essentiel pour accroître la valeur des traitements en vie réelle, un élément clé pour les acteurs (soignants, payeurs), et un facteur de création de valeur pour l'économie et l'industrie. En effet, si le médicament démontre une efficacité lors des essais cliniques, le comportement des patients en vie réelle est nettement moins encadré (observance), et le risque d'échec thérapeutique est augmenté.

Selon le guide du parcours de soins du diabète de type 2 établi par la Haute Autorité de santé (HAS), il faut personnaliser la prise en charge des patients en fonction de leurs risques et de leurs besoins. Cela suppose de prendre l'avis du patient, et de hiérarchiser les interventions et prescriptions.

Cela s'étend à l'ensemble de la prise en charge et du suivi : le traitement hypoglycémiant, la réduction du risque cardiovasculaire, le dépistage des complications, l'éducation thérapeutique, l'élaboration d'un programme personnalisé de santé, et les interventions spécialisées. De plus, il faut aider les patients à faire face à leur maladie et à leur traitement, grâce à des prestations

d'éducation thérapeutique et d'accompagnement intégrées aux soins et ciblées sur leurs besoins. D'autres facteurs peuvent également être pris en compte dans cette démarche globale, comme notamment l'observance.

Enfin, la qualité de vie des patients et des aidants est également un paramètre à intégrer pour favoriser un bon contrôle de la pathologie. Le laboratoire peut mettre à disposition des patients et/ou des services support un programme d'observance, un programme d'aide nutritionnel, des conseils sur l'activité physique, ou encore un programme d'éducation thérapeutique.

Le suivi du diabète

Consultation chez le médecin traitant

Tous les 3 mois
Pour faire le point sur le diabète, surveiller la tension artérielle et le poids, notamment.

Dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c)

2 fois par an au moins
Pour suivre l'équilibre glycémique.

Bilan lipidique

1 fois par an
Pour mesurer la concentration de lipides qui participent au risque cardiovasculaire.

Examen ophtalmologique, fond de l'œil

1 fois par an
Pour dépister et traiter d'éventuelles lésions de la rétine.

Examen dentaire

1 fois par an
Pour dépister et traiter d'éventuelles infections dentaires et des gencives.

Bilan cardiologique

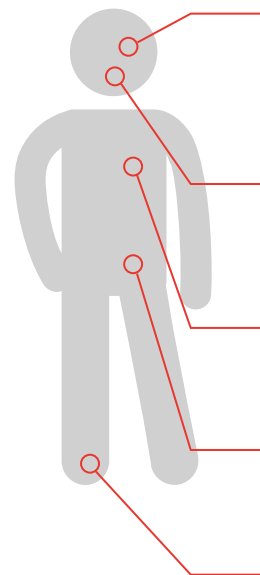
1 fois par an
Pour dépister d'éventuelles maladies cardiaques.

Bilan rénal

1 fois par an
Pour dépister une insuffisance rénale.

Examen des pieds

1 fois par an
Pour vérifier la sensibilité des pieds et déceler d'éventuelles lésions ou plaies.



La prise en charge du patient diabétique est globale

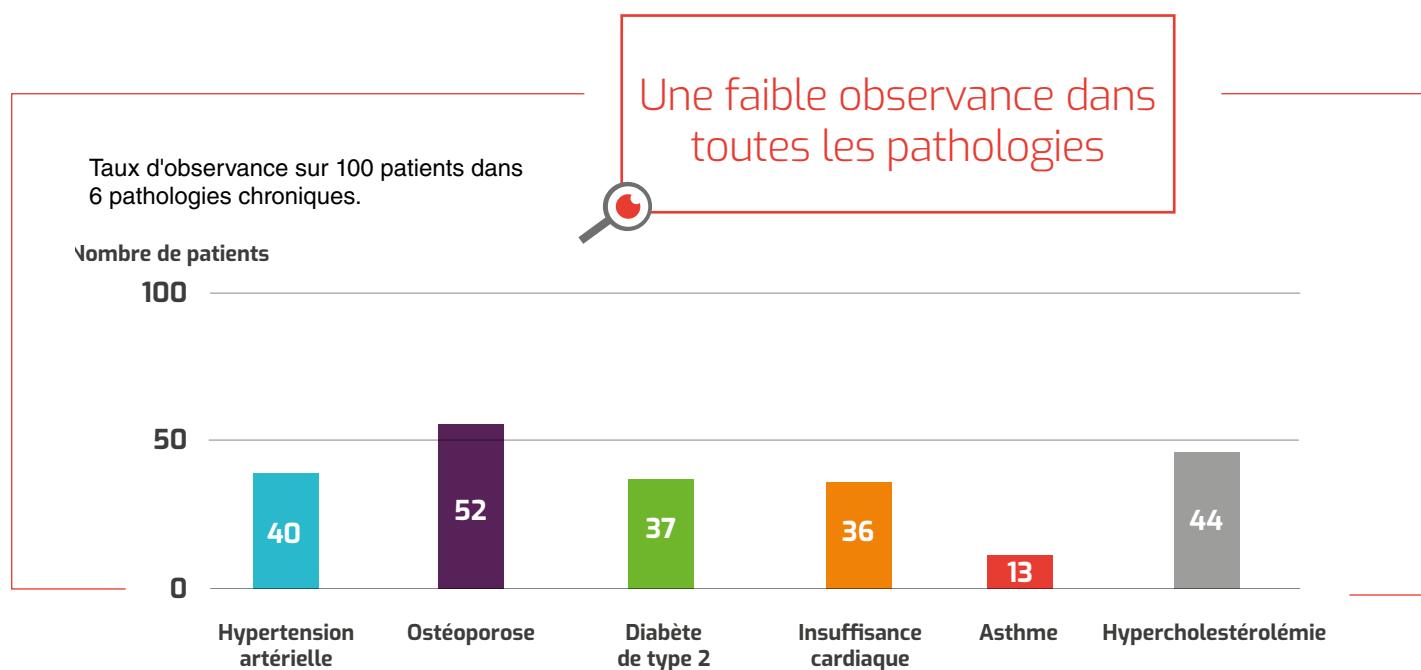
> L'enjeu majeur de l'observance

Le phénomène de non-observance est complexe et souvent multifactoriel. On peut citer comme causes l'âge, les croyances et superstitions, les contraintes socio-professionnelles, la nature de la maladie (caractère asymptomatique), la relation de confiance entre le médecin / le pharmacien et son patient... De plus, l'organisation du système de soins pèse souvent en défaveur de l'observance, par manque de cohésion et de partage d'informations entre professionnels de

santé, par manque de temps pour l'éducation thérapeutique des patients, et par absence de suivi au long cours du patient. L'enquête¹ menée en 2014 par IMS Health et le CRIP (Centre de réflexion de l'industrie pharmaceutique) montre une faible observance dans les 6 pathologies chroniques étudiées.

Selon les pathologies, le taux d'observance varie fortement. L'insuffisance cardiaque (36 % des patients observants) et le diabète de type 2 (37 % des patients observants) se caractérisent

par un faible ratio d'observance, de même que l'hypertension artérielle (40 % d'observants) et l'hypercholestérolémie (44 % d'observants). Seule l'ostéoporose (52 %) affiche un taux d'observance supérieur à un patient sur deux. Ces disparités illustrent les différences de prise en charge thérapeutique entre ces maladies, de même que la complexité des facteurs expliquant la mauvaise observance.



> **Question clé 4** Quelle prise en charge demain des solutions intégrées ?

Le "médicament service" s'inscrit dans des parcours de soins pluriannuels, notamment pour les patients atteints de pathologies chroniques. Il y a donc un triple saut à effectuer pour le financement, la prise en charge, l'évaluation :

- celui de l'intégration économique médicament-dispositif-numérique (en tout ou partie) ;
- celui du temps long des traitements et de leur suivi ;
- celui de l'évaluation de la valeur des solutions proposées (valeur qui peut être associée à une meilleure adaptation du traitement, à une réduction des effets secondaires, à un confort de vie amélioré, et qui ne relève pas des approches actuelles) et de sa répartition.

On sait que la tarification à l'activité est mise en question à l'hôpital, notamment en raison des difficultés que ce système introduit pour les parcours de soins incluant l'hôpital. On devra s'interroger sur les modalités de répartition de la valeur pour le "médicament service".

Le pack santé, inspiré du modèle américain healthcare bundles

Le pack santé résout le dilemme du "consommateur de soins" de santé en combinant le soin, le financement et l'engagement des dépenses tout au long du parcours de soins.



Dynamique

4

De l'offre de soins au parcours de santé

L'organisation des soins, et plus largement de la santé, en France, avec une véritable médecine de parcours, tangible pour les patients, est une question permanente.

Plus largement, elle repose sur la prise en compte, pour chaque patient, de **facteurs déterminants** comme l'hygiène, le mode de vie, l'éducation, le milieu professionnel et l'environnement. Tout ceci nécessite une évolution en profondeur de notre système de santé pour réunir prévention, soins, suivi médico-social voire social autour des individus et des patients.

Il faut en effet cesser de raisonner par secteur : soins de ville, soins hospitaliers, soins médico-sociaux... Aujourd'hui, un parcours s'entend comme la prise en charge globale, structurée et continue, au plus près des personnes.

> Vers des parcours de santé et de vie ?

Dans les pays européens, les systèmes de soins publics ont été créés, souvent après la Seconde Guerre mondiale, pour garantir l'accès aux soins de populations globalement jeunes, actives et principalement touchées par des maladies infectieuses.

Or, aujourd'hui, ils doivent faire face au vieillissement de la population et à la croissance des maladies chroniques, nécessitant des suivis plus longs et réguliers, pour lesquels ils ne sont pas adaptés. Les besoins individuels explosent, entraînant un accroissement des dépenses publiques¹.

Par ailleurs, depuis quelques années, les patients deviennent de plus en plus acteurs de leur santé, sous l'effet d'un double mouvement : d'une part, l'importance croissante que les individus accordent à leur santé et à leur bien-être, d'autre part, l'essor des technologies ("quantified self" – ou "mesure de soi" – numérique, informations sur le Net).

La prévention des maladies de civilisation apparaît comme une manière de réduire les coûts et les effets secondaires associés. Mais elle suppose de repenser totalement les systèmes de soins en termes de relations entre les patients et les professionnels de santé, d'informations diffusées, etc.

Quatre grands profils d'individus peuvent être distingués en fonction de leur degré d'implication dans la prise en charge de leur santé (prévention et traitement)

1 Des personnes saines, volontairement actives dans la prévention et le traitement des maladies, qui peuvent recourir à différentes sources d'information, à l'autodiagnostic mais aussi à l'automédication. Elles pourront notamment utiliser le "quantified self" pour collecter et analyser leurs données personnelles de santé.

2 Des malades chroniques, soucieux d'améliorer le suivi de leur maladie en limitant les consultations auprès des professionnels (diabète, maladies cardiaques, etc.), notamment grâce aux technologies.

3 Des personnes moins investies dans leur "capital santé", le plus souvent moins informées ou en situation socio-économique difficile, victimes du poids des inégalités sociales et des disparités territoriales en matière d'accès à la santé.

4 Des personnes âgées à leur domicile, qui peuvent être assistées dans les tâches du quotidien par des objets (pilulier, frigo, montre, etc.), des vêtements voire un logement connecté. Cette assistance peut être proposée à l'initiative des proches, des professionnels de santé, voire des assureurs. Selon une étude de l'institut Berg Insight, en 2013, 3 millions de patients utilisaient un dispositif de monitoring à domicile sous le contrôle de professionnels de santé (le plus souvent pour des problèmes cardiaques).

> Du parcours de soins au parcours de santé

Jusqu'à présent, c'est plutôt le principe du parcours de soins qui domine, incluant les soins de premier recours, l'hospitalisation, les soins de suite et de réadaptation... En d'autres termes, ce parcours est centré sur la prise en charge du patient au moment où sa maladie est diagnostiquée jusqu'à la fin de son traitement. Mais cette approche apparaît comme peu adaptée aux maladies chroniques, car elle ne prend pas en compte, en amont, la prévention des pathologies et, en aval, la réinsertion de l'ancien malade dans sa vie professionnelle ou scolaire : c'est l'objectif du parcours de santé.

De manière encore plus ambitieuse, l'approche par le parcours de vie propose d'intégrer l'ensemble des dimensions personnelles, professionnelles et sociales d'un individu pour aborder sa santé.

Ainsi, les individus peuvent être sensibilisés à l'école ou sur leur lieu de travail à la prévention de certaines pathologies, aux conduites à risque et aux comportements à privilégier.

Les parcours de soins, de santé et de vie

La définition officielle d'un parcours est la suivante : *"la prise en charge globale du patient et de l'usager dans un territoire donné, avec une meilleure attention portée à l'individu et à ses choix, nécessitant l'action coordonnée des acteurs de la prévention, du sanitaire, du médico-social et du social, et intégrant les facteurs déterminants de santé que sont l'hygiène, le mode de vie, l'éducation, le milieu professionnel et l'environnement"*.

Trois niveaux de parcours sont proposés :

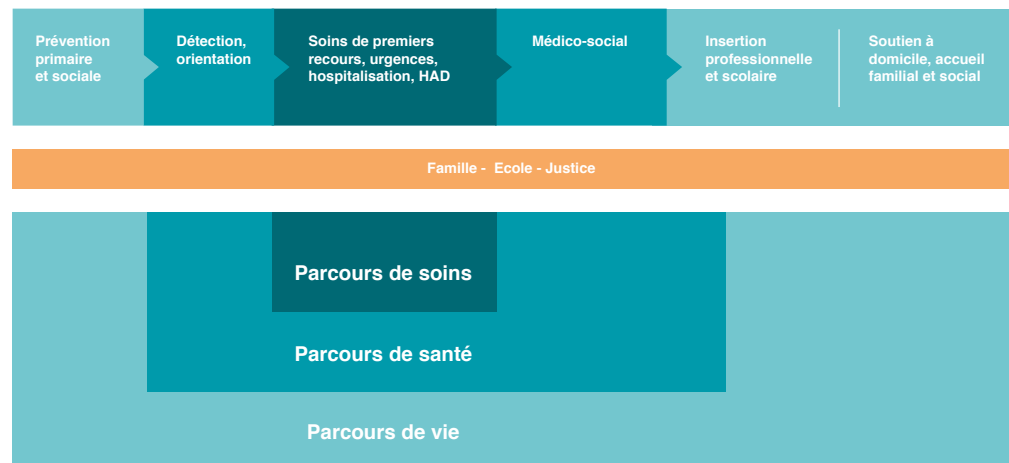
- **les parcours de soins**, qui permettent l'accès aux consultations de premier recours et, quand cela est nécessaire, aux autres lieux de soins : hospitalisation programmée ou



non (urgences), hospitalisation à domicile (HAD), soins de suite et de réadaptation, unités de soins de longue durée et établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad) ;

- **les parcours de santé**, qui articulent les soins avec, en amont, la prévention en santé et médico-sociale et, en aval, l'accompagnement médico-social et social, le maintien et le retour au domicile ;
- **les parcours de vie**, qui envisagent la personne dans son environnement : famille et entourage, scolarisation, prévention de la désinsertion professionnelle, réinsertion, logement...

Logique de parcours¹



¹Source : ARS Languedoc-Roussillon (2012), "Les parcours de santé - santé mentale des adolescents" (présentation au séminaire de direction ARS à Paris le 20/08/2012).

> La vision 2030. Vers des parcours de soins de plus en plus efficaces

Les innovations techniques et organisationnelles vont permettre d'optimiser le parcours de soins des patients.

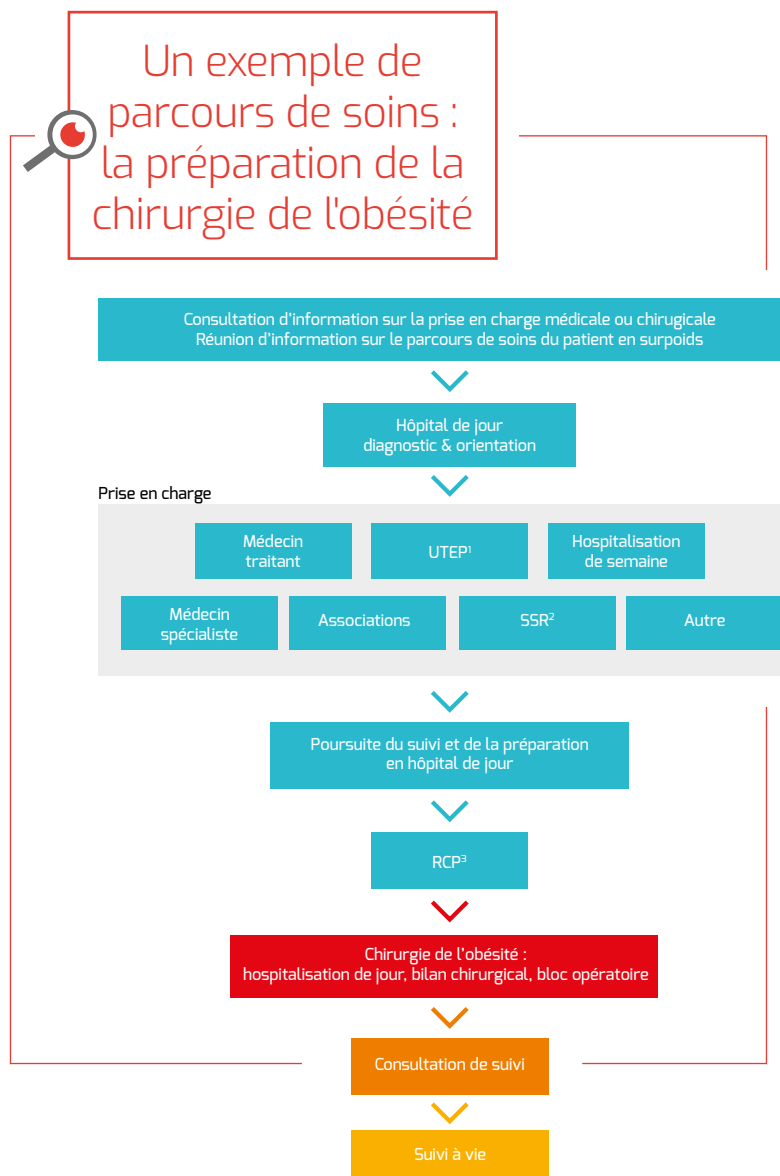
En 2030, les portes d'entrée des parcours de soins seront multiples et dépendront de la gravité et de l'urgence des maladies. Les structures hospitalières seront en conséquence moins nombreuses, mais mieux équipées grâce à la concentration des capacités d'investissement.

Dans ce domaine, la logique de regroupement est la bonne, avec de grands pôles et des prises en charge organisées sur les territoires de vie.

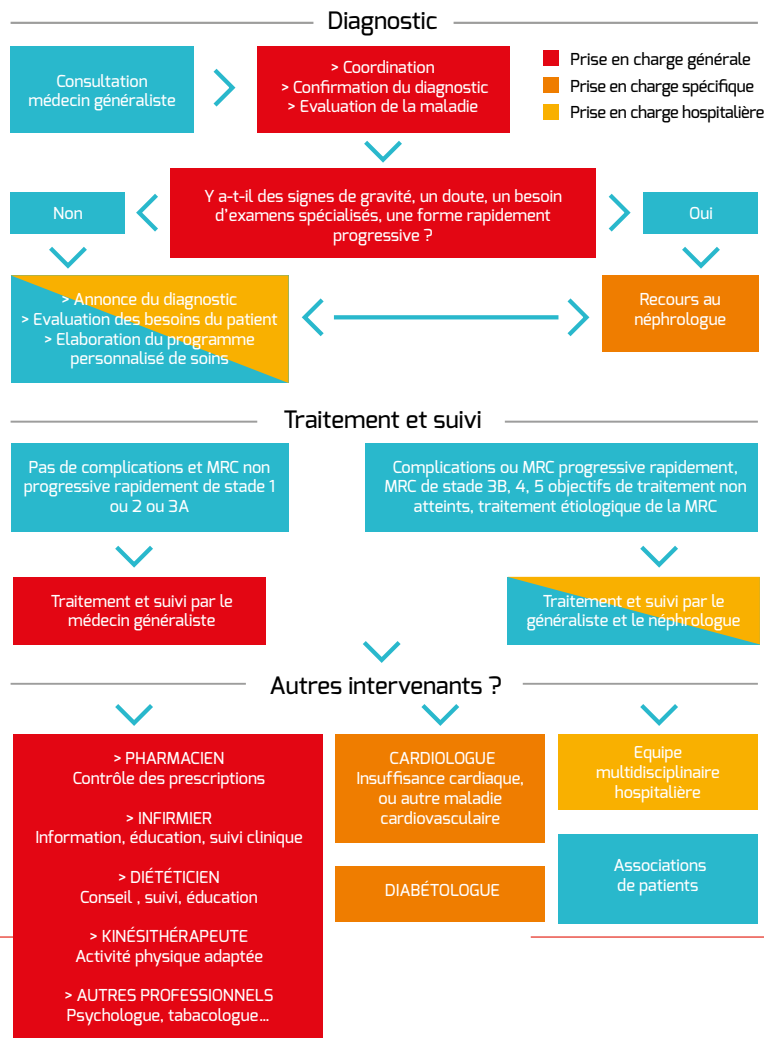
Si l'organisation hospitalière doit se réformer, c'est autour de la prise en charge du patient, laquelle doit se réorganiser à partir d'une logique de parcours.

Sur le plan de la structuration de l'offre, on assiste à une révolution structurelle du paysage formant le parcours de soins. Il n'y a pas un seul pays qui ne réfléchisse pas à ne plus placer l'hôpital mais le parcours des patients au centre du système de soins.

Un exemple de parcours de soins : la préparation de la chirurgie de l'obésité



Le parcours de soins de la maladie rénale chronique (MRC)



> Question clé 1 Vers des parcours de prévention individualisés ?

La mobilisation des outils de prévention renvoie le plus souvent à la politique de repérage et de prise en charge précoce des pathologies chroniques, au dépistage de pathologies lourdes et à l'amélioration de la couverture vaccinale. Elle repose sur une plus grande implication des médecins et sur un investissement dans la médecine scolaire et la médecine du travail. Le "service sanitaire", installé depuis mars 2018, vise entre autres à amener les étudiants médecins à développer des actions de prévention dans les écoles et les entreprises.

La rémunération des médecins est en cours d'évolution (sur 29 indicateurs de la rémunération sur objectifs de santé publique, 12 sont désormais consacrés à la prévention depuis 2016). Des consultations complexes ou longues sont également entrées en vigueur (suivi de l'obésité infantile, consultation en contraception, prévention des MST...) avec une rémunération doublée. Cependant, ces évolutions, accompagnées des politiques vigoureuses sur les tarifs du tabac, nécessitent davantage qu'une sensibilisation du public, plus particulièrement exposé aux risques. La question de véritables "parcours de prévention" individualisés est aujourd'hui posée.

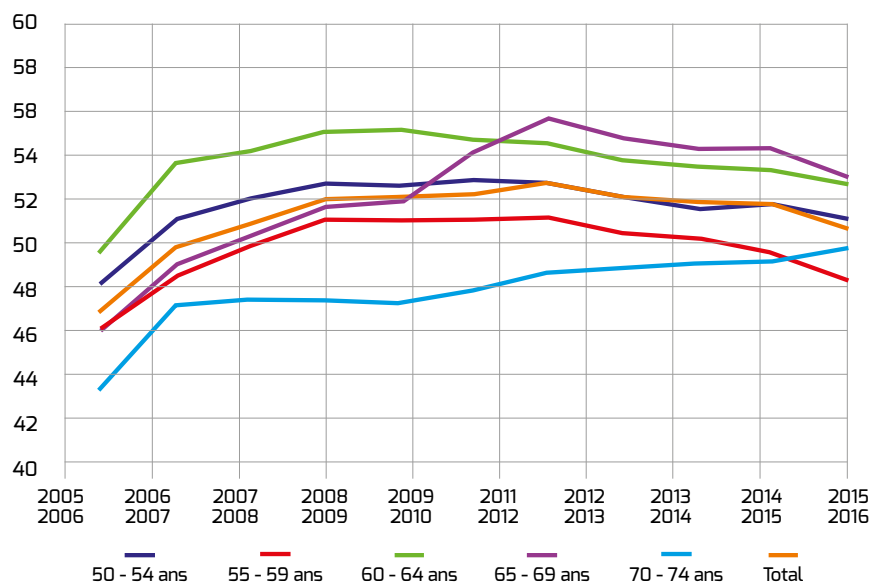
En effet, si les Français s'intéressent à leur santé, la méfiance vis-à-vis des autorités s'est installée, et les campagnes de prévention, de vaccination ou de dépistage restent peu mobilisatrices. On compte moins de 50 % de participantes au dépistage du cancer du sein en 2017 (elles

étaient 53 % à y participer en 2012). On est loin de l'objectif fixé de 70 %. On compte 29 % de participants au dépistage du cancer colorectal, et souvent de manière tardive. Quant à la prévalence des maladies transmissibles, elle a augmenté entre 2013 et 2017.

Un autre enjeu majeur reste peu intégré et nécessite une approche transversale et en situation de vie : il concerne les conditions de vie et de travail favorables (ou défavorables) à la santé, liées aux risques environnementaux, notamment l'exposition individuelle aux pesticides et aux perturbateurs endocriniens. Aujourd'hui, lorsqu'on cède un logement, plus de dix diagnostics sont obligatoires, dont certains transversaux (assainissement, performance énergétique...) et d'autres, plus nombreux et plus spécifiques, liés aux risques (termites, amiante, plomb...).

Ne faudrait-il pas envisager un diagnostic puis un parcours de prévention pour chaque citoyen associant l'ensemble des caractéristiques connues de santé et des facteurs de risque liés aux modes de vie ?

Le dépistage du cancer du sein en baisse : quelle stratégie adopter ?



Cette tendance au désengagement semble s'accélérer, portée par la décredibilisation des messages et des règles émis par les politiques et les experts (vaccination, dépistage du cancer.) Le dépistage du cancer du sein est en chute libre chez les femmes de 50 à 75 ans, passant sous les 50 % de la population concernée. Le plus mauvais résultat enregistré depuis dix ans.

> Question clé 2 Comment passer des parcours de soins aux parcours de santé ?

La frontière entre actions de prévention et actions curatives s'estompera au profit d'une approche plus large de la gestion du patrimoine de santé tout au long de la vie.

L'approche curative et populationnelle, particulièrement adaptée dans des contextes marqués par les maladies infectieuses, sera donc progressivement questionnée au profit d'une "nouvelle médecine", plus individuelle.

Son objet sera d'anticiper et d'accompagner la personne tout au long de son parcours de vie, s'attachant à éviter la survenance de maladies chroniques, d'une part, et à en limiter leurs effets par un ensemble de moyens médicaux, technologiques, éducatifs, d'autre part. En effet, les principales causes d'incapacité ou de décès prématurés sont, pour la plupart, évitables.

Leur prévention reposera largement sur des interventions visant des déterminants de santé dans quelques domaines majeurs : la consommation d'alcool et de tabac, l'alimentation

et l'exercice physique, la promotion de la santé mentale, auxquels il convient d'ajouter les interventions visant à prévenir spécifiquement les accidents domestiques et de loisirs, les accidents de la voie publique ou du travail, ainsi que le dépistage de certains cancers.

Or, la majeure partie de ces interventions ne seront pas réalisées par les seuls acteurs du système de soins, et feront appel à des politiques globales, qui associeront les dimensions sanitaire, environnementale, économique, sociale et éducative.

Ces approches seront d'autant plus efficaces qu'elles combineront des actions de niveau national et des actions de proximité implantées de manière concertée dans les lieux de vie de la population, dans les quartiers, les écoles, les entreprises et les lieux de soins, sous la forme de projets globaux de promotion de la santé.

Il conviendra de prendre en compte la grande hétérogénéité des situations de santé en France, sur le plan social, géographique ou culturel, et des comportements face à la santé et à la prévention (hygiène, montée de l'aversion au risque, attitude face aux diagnostics prédictifs de demain...).

La médecine de parcours amène à un changement de paradigme profond : l'adaptation de la prise en charge, des relations entre professionnels, des structures et des moyens autour des malades, de leur entourage et de leurs besoins... et non plus l'inverse.

Les parcours sont une véritable révolution, qui place les patients au centre de la prise en charge. Ce ne sont plus à eux de s'adapter au système de santé – organisations ou structures – mais au système de s'organiser pour répondre à leurs besoins.

Concrètement, cela suppose **l'intervention coordonnée et concertée des professionnels de santé et sociaux**, tant en ville qu'en établissement de santé, médico-social et social, en cabinet libéral, en maison de santé, en centre de santé ou en réseau de santé... pour permettre à chacun de recevoir les bons soins par les bons professionnels dans les bonnes structures, au bon moment, et, surtout, pour satisfaire la demande des patients et de leurs proches en faisant évoluer les soins et les services.

> Le dossier médical partagé (DMP), un socle nécessaire pour permettre les transformations vers une médecine de parcours collaborative et pertinente

Le DMP est un serpent de mer dans le champ de la santé en France. Il est une évolution du dossier médical personnel, créé en 2004 et lancé en 2011. L'expérience du dossier médical personnel s'est soldée par un échec, pour des raisons techniques, de gestion des données personnelles, de freins multiples à une approche collaborative entre les différentes parties prenantes. Un projet mal né.

La loi de modernisation du système de santé de 2016 refonde le DMP qui devient alors le dossier médical partagé. Son déploiement est confié à la Cnam (Caisse nationale d'Assurance maladie), déjà en charge du service Ameli, selon une stratégie de développement s'appuyant davantage sur les patients pour qualifier l'outil et participer à son adoption. Depuis 2017, le déploiement du DMP se fait dans 9 départements pilotes.

L'idée de cette phase pilote est de voir sur le terrain comment le dispositif fonctionne : répond-il aux besoins des usagers et des professionnels de santé ? Est-il bien pris en main et facilite-t-il la collaboration ? Des ajustements pourront alors être apportés afin de perfectionner l'outil en vue de sa généralisation.

Le dossier médical partagé est un outil numérique destiné à "favoriser la prévention, la qualité, la continuité et la prise en charge coordonnée des soins des patients", selon la loi de modernisation de 2016. Il s'agit donc d'un "super" dossier médical, ultra complet pour favoriser la collaboration entre les professionnels de santé.

Les données contenues dans ce dossier sont sécurisées et traçables. Les patients qui le voudront auront tous un dossier médical partagé qui rassemblera leur historique de prévention (vaccins, tests, antécédents familiaux, facteurs de risques) et de soins (résultats d'examens, imagerie, actes, diagnostics, traitements, résumés d'hospitalisation).

Ce DMP sera géré avec et pour les patients, accessible et disponible pour eux-mêmes et pour les professionnels de santé impliqués dans leur parcours de vie et de soins. Enfin, chaque personne peut très facilement "décider à tout moment de clôturer son dossier médical partagé". Il restera cependant archivé durant dix ans, avant d'être définitivement détruit.

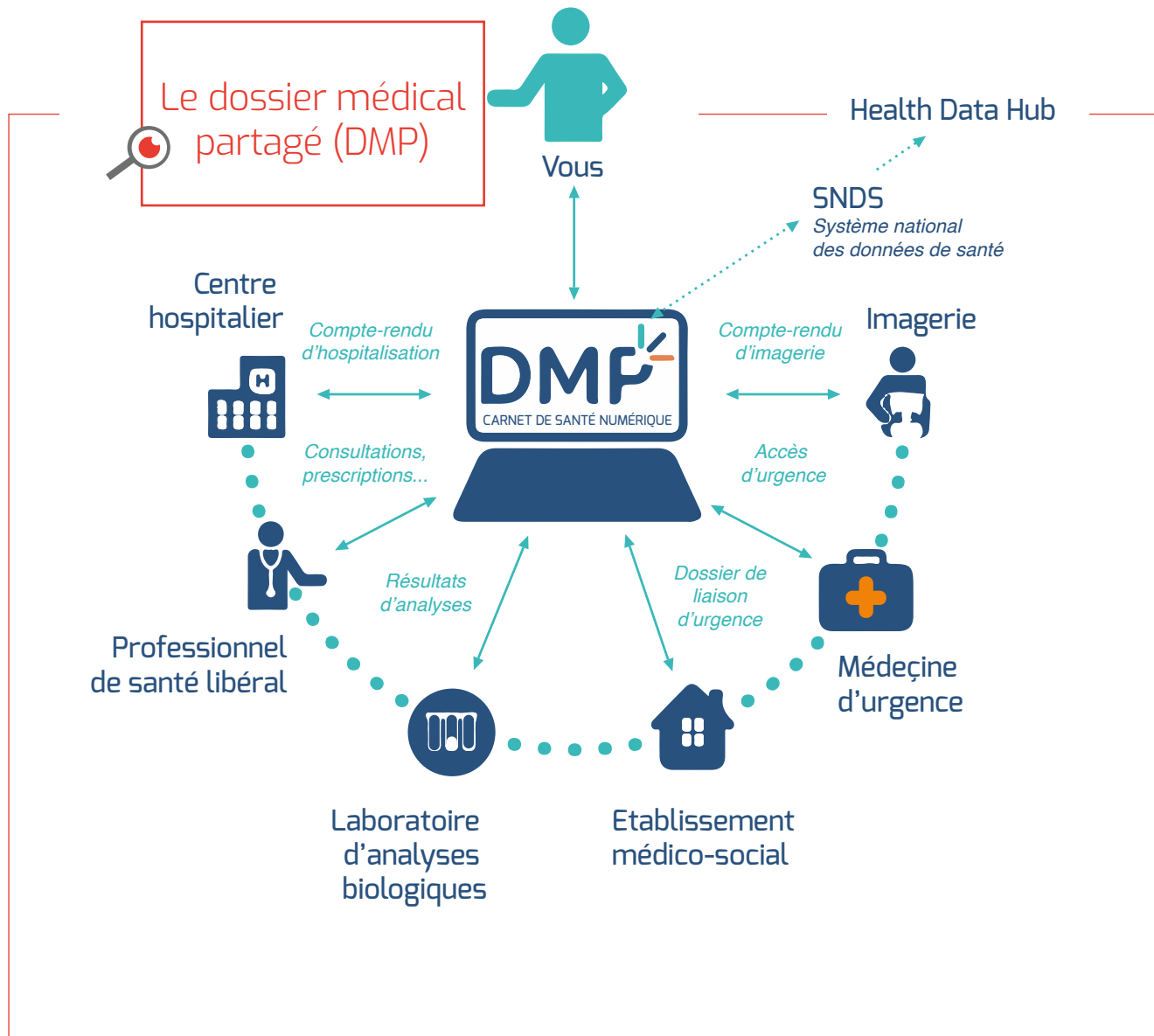
Cet outil est la nécessaire fondation du parcours de soins coordonné, et constitue la base pour nombre d'innovations annoncées. Sans le socle du DMP, attendre des bénéfices de l'e-santé ou de la télémédecine relève du fantasme. Le DMP est la condition sine qua non à l'émergence d'une médecine de parcours collaborative et pertinente.

Cet outil va également grandement participer à fluidifier la relation ville-hôpital pour améliorer le parcours de soins et ainsi éviter les redondances de traitements et d'examens. Un enjeu de taille pour la pertinence et l'efficacité.



Le carnet de santé numérique

Après une première phase d'expérimentation d'un an menée dans 9 départements avec plus de 500 000 dossiers ouverts, le gouvernement a décidé, le 6 novembre 2018, d'ouvrir à tous la possibilité de créer son DMP ou carnet de santé numérique. Objectif à cinq ans : 40 millions de carnets de santé numériques.



> Question clé 3 Quelles transformations des organisations et process au regard de la logique de parcours de santé ?

Les parcours de santé pourraient être constitués de quatre grands acteurs.

1 Les médecins généralistes

Les professionnels consultés en face à face pourraient ne plus être la première porte d'entrée des patients dans le système de soins public. Les patients les consulteraient moins souvent, mais pour des examens plus poussés.

2 Les pharmacies et maisons de santé

Elles pourraient jouer un rôle croissant dans la prise en charge des patients et dans la prévention de certaines pathologies. Des maisons de santé se développent en Europe (en Grande-Bretagne, à l'initiative du National Health Service, ou en France, par exemple à Nevers, dans la Nièvre), réunissant différentes disciplines médicales et paramédicales, et mettant parfois l'accent sur la prévention.

3 Le secteur médico-social

Il représente à lui seul 30 000 structures, 2,4 millions de places et a vocation à prendre de plus en plus d'importance dans le parcours de santé.

4 Les hôpitaux

Ils constitueraient la dernière étape du parcours de soins, la priorité étant dans tous les cas donnée aux soins ambulatoires plutôt qu'aux hospitalisations.

> Question clé 4 Quelle place pour le pharmacien demain ?

Un rôle croissant dans la prise en charge des patients et de leurs pathologies

Les pharmaciens accompagnent la mutation de leurs activités, qui s'opère progressivement depuis plusieurs années et qui s'accélère : expérimentation de la vaccination à l'officine, sevrage tabagique, bilans et conseils pharmaceutiques, télémédecine. Les pharmaciens représentent aujourd'hui pour les patients une étape incontournable de leur parcours de soins, souvent leur première porte d'entrée.

Les missions en émergence et en développement pour le pharmacien dans cette mutation sont désormais connues et reconnues¹; il s'agit notamment :

- du pharmacien correspondant, dispositif lui permettant au pharmacien, dans le cadre d'un protocole de coopération, de renouveler les traitements en adaptant éventuellement la posologie et en réalisant des bilans de médication ;
- du suivi de certains patients atteints de maladies chroniques, en lien avec le médecin traitant, notamment par le biais d'entretiens d'accompagnement et de suivi ;
- de la dispensation de traitement à domicile, déjà pratiquée par les officines, qui serait développée dans le cadre des politiques de maintien à domicile et d'hospitalisation à domicile ;

- du bilan de médication² réalisé en accord avec le médecin ;

- du dépistage en officine, déjà pratiqué pour certaines maladies, qui serait étendu à d'autres pathologies ;

- du suivi vaccinal et de la vaccination en officine. La prescription et la délivrance par le pharmacien sont mises en œuvre en vue de simplifier le circuit de vaccination, notamment ;

- de l'éducation thérapeutique du patient. Le pharmacien participera à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement.

Une vision partagée entre les pharmaciens et les patients

Quelques points saillants de l'enquête Avenir Pharmacie 2017,³ menée auprès de 1 500 personnes, titulaires de pharmacie et patients, sur des sujets jusqu'à présent peu ou pas abordés comme la spécialisation des pharmaciens, la livraison à domicile des médicaments ou encore les voies de développement du métier, montrent la place croissante des pharmaciens dans les parcours de santé et la vision commune des patients.

- Pharmaciens et patients sont majoritairement favorables à de nouvelles autorisations à délivrer, en cas d'urgence, certains médicaments nécessitant normalement une prescription médicale (patients : 82% – titulaires de pharmacie : 94%). Les patients sont favorables à une autorisation donnée au pharmacien d'effectuer le suivi et le renouvellement des ordonnances relatives aux pathologies chroniques (74%).

- 69% des patients trouveraient utiles que leur pharmacien gère leur calendrier vaccinal, et les informe dès qu'ils doivent se faire vacciner. 2 patients sur 3 sont favorables à la vaccination en pharmacie contre la grippe ou pour effectuer les rappels de vaccination chez l'adulte. De leur côté, 70% des pharmaciens sont favorables à la vaccination contre la grippe dans leur officine.

- Plus de 70% des patients sont également intéressés par des dépistages en pharmacie : cholestérol, carence en fer, diabète, maladie de Lyme... Et si cela était autorisé (et économiquement viable), 95% des pharmaciens seraient prêts à proposer à leurs patients des dépistages santé.

- 78% des titulaires de pharmacie ont l'intention de mettre en œuvre les bilans de médication dans leur pharmacie.

- 72% des patients sont favorables à la prise en charge par l'Assurance maladie du forfait "accompagnement à l'arrêt du tabac" sur conseil pharmaceutique. Les titulaires y sont favorables à 93%.

> Question clé 5 Quel rôle pour la télémédecine et la télésanté ?

La télémédecine est envisagée comme l'une des possibles réponses aux problèmes qui se posent actuellement en matière de santé publique. Loin de se substituer aux pratiques médicales traditionnelles, la télémédecine peut faciliter l'accès de la population à des soins de proximité, répondre à l'insuffisance des personnels médicaux et renforcer les missions des établissements isolés.

Depuis le 15 septembre 2018, les téléconsultations sont remboursées par la Sécurité sociale.

Le gouvernement, dans ses projections budgétaires, a misé sur 500 000 actes de téléconsultation en 2019, 1 million en 2020 et 1,3 million en 2021.

A partir de février 2019, la télé-expertise est également remboursée par l'Assurance maladie. Elle permet à un médecin de partager avec un confrère, via une messagerie sécurisée et avec le consentement du patient, son avis sur un diagnostic, sur une stratégie thérapeutique. Ouverte au début à certaines catégories d'affections, elle s'élargira à toute la population à partir de 2020.

- La télémédecine se révèle être un moyen de remédier au défaut de praticiens dans les zones rurales et urbaines touchées par la désertification médicale. Non seulement la télé-assistance peut contribuer à pallier l'absence de praticiens sur un territoire, mais le travail en réseau peut aider à rendre la médecine libérale plus attractive, cette dernière connaissant actuellement une forme de déclin.

Dans le cadre du plan quinquennal de lutte contre les déserts médicaux, lancé le 13 octobre 2017, tous les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad) en zone de faible accessibilité devraient être équipés d'un matériel de téléconsultation d'ici 2020.

- Les technologies de la télémédecine seront utilisées à domicile par le patient lui-même, les aidants ou des aides-soignants (notamment pour les personnes âgées), ou via des cabines situées dans des pharmacies, des centres de soins... Grâce à des visioconférences et des examens réalisés à distance, les médecins pourront réaliser le suivi de maladies chroniques (diabète, hypertension), voire établir des diagnostics, juger de la nécessité d'une consultation en face à face, etc.

¹Voir notamment l'étude de l'Observatoire des métiers dans les professions libérales : « Pharmacies d'officine : de l'état des lieux à la prospective ».

²Mis en place en 2018, le bilan de médication vient renforcer le rôle du pharmacien auprès des patients. Il doit être librement consenti par le patient, concerne toute personne de plus de 65 ans souffrant d'au moins une ALD, ou toute personne âgée de 75 ans et plus, bénéficiant de traitements pour lesquels au moins cinq molécules sont prescrites.

L'objectif essentiel est de lutter contre la iatrogénie, mais aussi de répondre aux interrogations des patients et de les aider dans l'administration de leur traitement pour favoriser l'observance. La France rejoint ainsi les pays comme le Canada, les Pays-Bas ou le Royaume-Uni, qui ont mis en place, depuis plusieurs années déjà, des bilans de médication.

³<https://www.silvereco.fr/wp-content/uploads/2017/03/Avenir-Pharmacie-2017.pdf>.

Dès cette phase, des traitements pourraient être prescrits sous certaines conditions (diagnostics simples, renouvellement d'ordonnance...). Ces téléconsultations pourraient même être effectuées par des professionnels d'autres pays, à l'image de ce qui se fait déjà dans d'autres secteurs avec les call centers. Des consultations de ce type sont déjà proposées dans certaines pharmacies en Suisse.¹

- Les téléconsultations s'appuieraient aussi sur le recours aux objets connectés, permettant aux patients eux-mêmes de suivre leurs constantes de santé (tension, glycémie, etc.).

Au sens large, le terme peut s'appliquer à chaque fois que des données sous forme numérique sont échangées entre deux acteurs de santé : patients, professionnels, administrations, organismes payeurs. Pour le grand public, c'est d'abord une batterie de technologies et d'objets connectés permettant la surveillance ou le monitoring de quelques paramètres significatifs du bien-être ou de la santé.

- Quelques données résument l'ampleur du phénomène. Selon le baromètre santé de 2016 (Odoxa), 23 % des Français souffrant d'une maladie chronique font appel à des objets connectés pour suivre leur pathologie.

Selon cette même source, 67 % du grand public et 81 % des médecins ont une opinion positive de la santé connectée, jugée comme "une opportunité qui améliore la qualité des soins".

- La progression de ces technologies relativement récentes – les premières applications datent du début du XXI^e siècle – a été fulgurante. Dès 2014, 61 % des médecins avaient recours à des applications médicales sur leur téléphone (smartphone), contre 53 % en 2012. Au sein de la population, la moitié des possesseurs d'un objet connecté (dont un smartphone) en font un usage plus ou moins thérapeutique : s'encourager dans une pratique sportive (26 %) ou mieux connaître le métabolisme de son organisme (22 %).

Mais l'e-santé grand public comprend aussi de véritables innovations permettant de "rapprocher virtuellement patients et professionnels de santé" et, dans une certaine mesure, de "lutter contre les déserts médicaux". La télémédecine recouvre les pratiques médicales à distance permises par les technologies de l'information et des communications.

En France, la télémédecine est devenue une réalité entre les établissements de santé

- Le diabète, qui demande un suivi quotidien très précis, est la première maladie à bénéficier d'une gestion automatisée et transparente pour le patient. Diabeloop, en phase de développement au CEA (Leti à Grenoble), est une sorte de pancréas artificiel qui analyse en permanence le taux de glucose dans le sang et régule l'injection d'insuline chez les diabétiques insulino-dépendants.

- L'hypertension artérielle (HTA) est un autre paramètre qui se prête bien à une télésurveillance en continu, et plusieurs projets pilotes faisant appel à des tensiomètres connectés sont en cours de développement.

La plupart du temps, les données physiologiques récupérées sur le patient sont analysées et stockées sur son smartphone, ce qui pose un problème de confidentialité pour l'instant mal résolu.

Car, selon le baromètre Odoxa de 2017, 1 Français sur 2 estime que la santé connectée est "un danger pour le secret médical".

- Reste à résoudre un problème de taille : comment rémunérer les médecins libéraux qui joueront le jeu de l'e-santé et accepteront de consacrer du temps au télésuivi de leurs patients ? Un enjeu à suivre, sachant qu'en 2025 il y aura au moins 75 milliards d'objets connectés en circulation dans le monde, dont au moins la moitié auront l'ambition de s'intégrer dans une logique d'e-santé.



3 exemples

L'application MoovCare permet de détecter les rechutes du cancer du poumon (33 000 décès par an). Toutes les semaines, le malade renseigne 11 symptômes compilés dans un logiciel. En fonction des réponses, le médecin est alerté par e-mail.

Le dispositif de télémedecine Capri, coordonné à l'Institut Gustave Roussy par le Pr Etienne Minvielle, améliore le suivi à distance des patients traités par chimiothérapie orale.

Le chatbot Memoquest (robot conversationnel) est utilisé pour un suivi automatisé des patients hospitalisés en ambulatoire avant et après leur séjour.

E-consultation dans les déserts médicaux

Rapprocher virtuellement les patients des professionnels de santé est l'un des atouts de certaines applications de l'e-santé comme la consultation à distance. Des projets en cours de mise en place permettent ainsi, grâce à un ensemble d'équipements et à un système de visioconférence, la pratique de certains actes médicaux de routine : prise de tension, pesée, électrocardiogramme, examen cutané ou des conduits auditifs.

Les données des patients sont recueillies puis stockées et sont consultables par un médecin. Des cabines de ce type ont été testées dans des maisons de retraites.

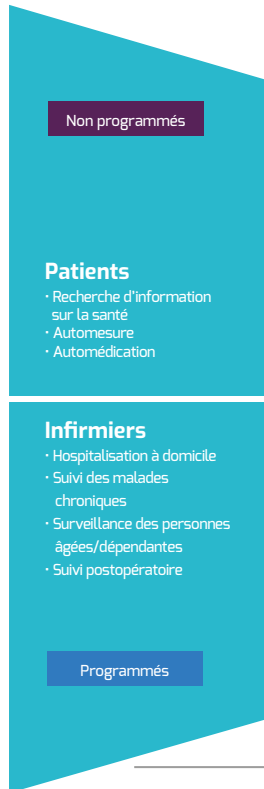
Elles commencent à être mises en place dans des villages isolés.

Après dix ans d'expérimentation, l'e-consultation a été rendue accessible à partir du 15 septembre 2018. L'acte est remboursé comme une consultation classique.

Télésanté et continuum de soins à l'horizon 2030

La télésanté concourt à la gradation des soins du domicile au centre hospitalier de pointe. En effet, que le recours aux soins ait été programmé ou non, elle permet d'offrir la réponse adaptée aux besoins du patient, où qu'il se trouve et au meilleur coût. Sont présentées dans ce schéma les activités de télésanté réparties par lieu d'exercice et acteur concerné.

DOMICILE



SOINS PRIMAIRES

(ambulatoire)
Maisons de santé



SOINS SECONDAIRES

Hôpitaux de proximité, cliniques



SOINS TERTIAIRES

(France et international)
CHU, centres de pointe



Carnet de santé numérique, dossier infirmier, dossier pharmaceutique, messagerie professionnelle, systèmes d'information

Supports de télémédecine

Une nouvelle articulation entre médecine de ville, secteur médico-social, hôpital et la transformation des métiers

> L'avenir de notre système de santé vu par le Haut Conseil pour l'avenir de l'Assurance maladie

Le rapport du HCAAM, "Contribution à la transformation du système de santé", de mai 2018, expose la vision du Haut Conseil sur les évolutions à apporter au système de santé. Ce dernier distingue trois scénarios possibles d'évolution de notre système de santé, dont nous repreneons ici les points majeurs.

1 Le premier scénario, "au fil de l'eau", décrit le prolongement de la situation actuelle dans laquelle in fine *"les inégalités s'accroissent aussi bien dans leur dimension sociale que territoriale"*. Dans ce scénario redouté, la faible attractivité de l'exercice ambulatoire pousse les professionnels vers les centres hospitaliers les plus importants. La poursuite du mouvement de spécialisation génère des phénomènes de pénurie de l'offre susceptible de répondre aux besoins d'une population vieillissante.

Le besoin de lits en établissement d'hébergement médicalisé pour personnes âgées dépendantes (Ehpad) est croissant pour prendre en charge des personnes âgées sans autre solution.

Le développement de la prévention, les prises en charge coordonnées au bénéfice des patients chroniques et des personnes âgées, l'ambition du maintien à domicile butent sur la

faible organisation de l'offre de proximité et sur la modestie de ses moyens. Cette faiblesse alimente un recours toujours croissant aux établissements hospitaliers. Au final, ce scénario se traduit par un désajustement croissant du point de vue aussi bien des offreurs que des usagers et des financeurs. Des réponses alternatives se développent, soit sur un mode marchand pour des catégories d'assurés disposant de ressources personnelles ou appartenant à de grandes entreprises, soit sur le mode de l'assistance pour des populations précaires.

2 Le second scénario est celui de la "concentration menée à son terme". Dans ce cas de figure, le mouvement de restructuration engagé dans le champ de l'hospitalisation privée puis publique va à son terme avec la constitution de pôles regroupant les soins spécialisés et les équipements lourds, notamment dans le cadre des Groupements hospitaliers de territoire (GHT). Ces établissements attirent les professionnels, qu'ils soient spécialistes ou généralistes, ainsi que des professions paramédicales. L'offre de soins spécialisés de ville se polarise autour des établissements et se concentre dans des zones urbaines. Le défaut d'expertise transversale dans un système spécialisé rend difficile la réponse aux besoins des patients polyopathologiques (notamment les patients âgés).

L'offre de soins primaires se trouve déstabilisée dans sa capacité à répondre aux besoins de la proximité, faute d'expertise spécialisée facilement mobilisable et de lits de médecine ou de soins de suite et de réadaptation (SSR) en proximité.

Le secteur médico-social demeure faiblement doté : les établissements de santé continuent de mobiliser des lits de médecine pour accueillir les personnes âgées qui n'ont pu être prises en charge convenablement en proximité. Pour faire face aux besoins de proximité, les établissements de santé déploient leurs activités "hors les murs" par la mise en place d'équipes mobiles, d'implantations secondaires, d'hospitalisation à domicile. La mobilité des malades est accrue et les dispositifs de télésanté sont largement mobilisés. Les GHT et les regroupements privés servent de cadre à l'évolution des services en articulation avec des ressources libérales et les centres de santé qui s'inscrivent dans le cadre proposé.

"Dans ce scénario, la polarisation de l'offre autour des établissements accentue les tensions dans les territoires. La primauté donnée dans ce scénario aux prises en charge lourdes et spécialisées conduit à des difficultés pour maintenir un accès universel et solidaire pour tous à l'ensemble des soins et accentue les inégalités."

3 Le troisième scénario qu'appelle de ses vœux le HCAAM est celui dit de la "différenciation" et marque une rupture avec l'hospitalocentrisme. Cette trajectoire est appuyée par le couplage entre les progrès scientifiques et techniques et les évolutions des besoins de santé, notamment le développement des pathologies chroniques.

Le HCAAM constate en effet qu'une diversité d'organisations se constitue. Elle doivent prendre place aussi bien en hospitalisation qu'en ambulatoire en tirant parti des possibilités ouvertes par les évolutions de la science, des techniques (hospitalisation à domicile, e-santé...) et en intégrant le développement des pathologies chroniques (et la chronicisation des pathologies).

Dans ce scénario, les établissements hospitaliers cessent d'être le centre de gravité du système. Ils sont ouverts sur un extérieur qui s'est structuré et n'est plus conçu comme un avant ou un après, "amont/aval" de séquences hospitalières. C'est, en effet, essentiellement hors de ces séquences que s'observent et doivent se traiter les pathologies chroniques et celles du vieillissement.

Le HCAAM ajoute : *"Les moyens les plus spécialisés et les plateaux techniques lourds sont regroupés à un niveau pertinent, dans le cas général, le département ou la région, voire l'interrégion pour certaines activités de pointe, cependant qu'une offre diversifiée de services de médecine et de SSR est diffusée sur le territoire à un niveau de proximité."*

Ce scénario ambitionne de satisfaire à l'exigence de réduction des inégalités grâce à l'approche globale qu'il promet au niveau de la proximité. Les activités se développent en proximité, notamment dans des centres hospitaliers de type communautaire, dans des structures intermédiaires, voire en cabinet ou à domicile, y compris pour certaines activités interventionnelles. Les soins ambulatoires sont assurés de façon systématique par des équipes regroupées physiquement ou virtuellement dans le cadre de structures libérales ou de centres de santé pluriprofessionnels.

La priorité est donnée au maintien à domicile des personnes âgées et vise à limiter le développement du nombre d'Ehpad, qui se recentrent sur la prise en charge des patients atteints de troubles neurocognitifs lourds.

Ce scénario repose sur l'exploitation maximale de la diversité des compétences : expertises des médecins généralistes et spécialistes, rôle des paramédicaux, compétences en pratiques avancées, rôle des pharmaciens...

Il rompt avec le modèle historique centré sur les CHU, suppose une action volontariste et de longue haleine pour être mis en œuvre.

Ma santé 2022

Le 18 septembre 2018, le président de la République a proposé une transformation en profondeur du système de santé autour de trois volets :

- placer le patient au cœur du système ;
- articuler la médecine de ville ; le secteur médico-social et l'hôpital ;
- repenser les métiers et les formations des professionnels de santé.

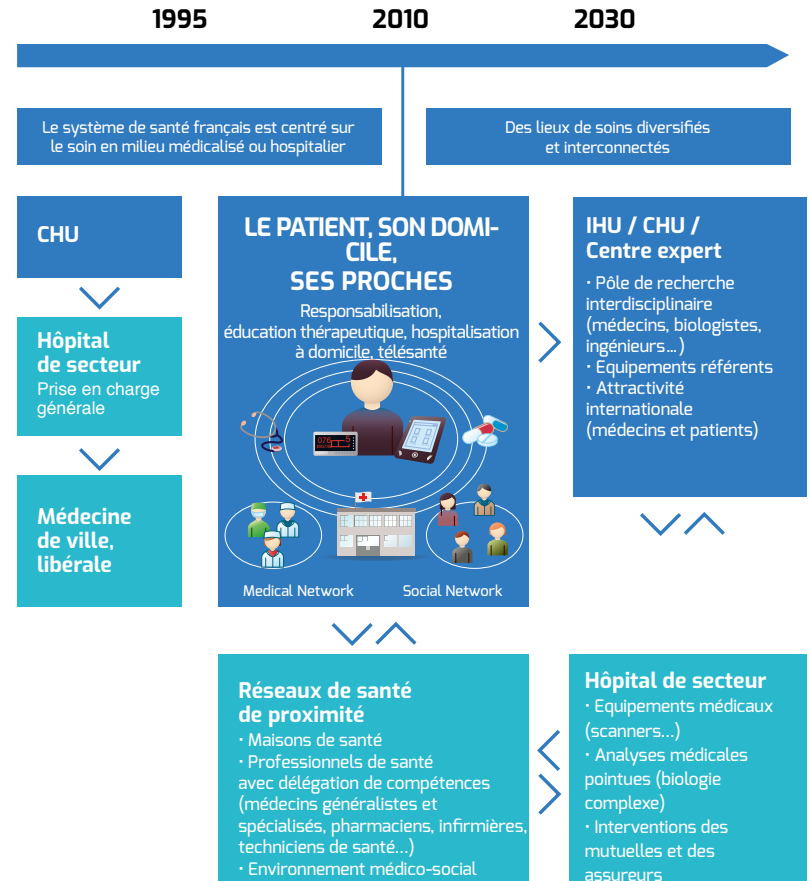
Vision 2030 L'hôpital de demain

Si l'on s'inspire des modèles scandinaves, l'hôpital de demain sera un immense plateau technique polyvalent, avec très peu de lits de séjour. Le chemin sera long mais les faits et la nécessité sont là. Dans la livraison 2017 de son "Panorama de la santé", l'OCDE souligne que la France est relativement mal équipée en IRM et en scanners, loin derrière le Japon, les Etats-Unis, l'Italie ou la Grèce. Mais le pays se classe toujours dans la moyenne haute pour les lits hospitaliers : la France en a plus de deux fois plus en proportion que la Grande-Bretagne, le Canada, la Suède ou les Etats-Unis. Rien d'étonnant, dans ce contexte, à ce que la durée moyenne de séjour à l'hôpital y soit parmi les plus élevées et n'ait pas baissé depuis quinze ans.

Les lits pourraient, d'ailleurs, ne pas être dans l'hôpital, mais en face, dans des hôtels, avec une surveillance adaptée.

A côté de l'hôpital, donc, des "hospitels", sur le modèle des premiers hôtels hospitaliers en Scandinavie. La création, en 2016, des Groupements hospitaliers de territoires (GHT) va ainsi dans le bon sens, pour autant que l'on arrive à véritablement produire des économies à partir de ces objectifs de coopération et de rationalisation.

On n'est pas dans le champ de la futurologie mais bel et bien dans celui de la nécessaire adaptation aux nouveaux savoirs et aux nouveaux moyens. Il y a probablement besoin de deux ou trois gros hôpitaux par région, le reste de l'activité médicale et du suivi des parcours de soins se gérant avec des centres de santé. D'anciens hôpitaux pourront, d'ailleurs, être transformés en maisons de soins. Dans cette perspective de nouvelle organisation et de nouveaux équilibres de l'activité médicale, public et privé ont tout intérêt à fonctionner ensemble.



> **Question clé 1** Expérimentation, intégration, agilité : comprendre au plus tôt les conséquences organisationnelles des innovations médicales pour en tirer parti

En 2018, la collaboration entre professionnels et établissements de santé reste limitée. Les acteurs de la santé font ce que le système demande, évalue et rémunère : des actes de soins performants, de qualité, mais de manière isolée.

Objectif principal des nouveaux métiers et du modèle de collaboration, le parcours de soins ou de santé du patient deviendra progressivement l'unité d'œuvre principale du système de santé en lieu et place de l'acte de soin. Les relations gagneront en transparence et en confiance entre acteurs de la ville et de l'hôpital. Les services et spécialités mobilisés autour d'un patient polyopathologique interviendront de manière cohérente et pertinente. On l'a vu, la protocolisation de ces parcours se mettra en place pour les soins et l'accompagnement apportés au patient malade, puis pour la prévention et la vie en bonne santé.

D'ici 2030, des nouveaux métiers de la santé émergeront, et des métiers phares du système (médecin, infirmier, pharmacien) verront leurs missions et leurs rôles changer.

La gestion, la coordination et la sécurisation du parcours des patients chroniques, âgés ou en situation de dépendance, nécessiteront la montée en puissance du "case manager", gestionnaire de cas, infirmier aux compétences étendues de prescripteur, de planificateur et aux prérogatives de coordination.

La délégation encadrée de tâches entre professionnels de santé sera la norme. La démographie médicale induira une rareté conjoncturelle du temps médical (au moins pour les dix prochaines années, avant que les mesures en cours produisent leurs effets), qui forcera probablement le mouvement.

Il faut une volonté politique et une organisation administrative permettant qu'aient lieu effectivement ces réformes de structure. Cette politique doit autoriser **un suivi et un pilotage de concert des innovations thérapeutiques et des innovations organisationnelles**.

Les industriels et les chercheurs doivent pouvoir éclairer les pouvoirs publics le plus en amont possible des révolutions technologiques qui se préparent. Il est, à cet égard, nécessaire d'augmenter les capacités d'anticipation et d'accompagnement des conséquences de la révolution technologique.

> **Question clé 2** La transformation des métiers de santé au regard des nouvelles organisations et des innovations

La perspective, dans la logique de sortie de l'hospitalocentrisme et du médicocentrisme, est d'organiser toujours davantage de partage d'informations et de délégations de tâches.

Aux côtés du patient, acteur de sa santé, le médecin, l'infirmier, le pharmacien, n'auront plus les mêmes métiers, ni les mêmes frontières entre leurs activités. Les vagues d'innovations thérapeutiques peuvent provoquer un tsunami des métiers de santé. Il en va du médecin comme de tous les autres professionnels de santé.

Grâce, notamment, à l'abondance des données, les professionnels paramédicaux pourront encore davantage intervenir sur un certain nombre d'actes thérapeutiques, car nombre d'informations, d'observations et de décisions, intégrées dans les systèmes d'information, auront été validées scientifiquement.

> La révolution du métier de médecin généraliste

Des maladies détectées plus tôt et des instruments extrêmement efficaces pour les traiter, tout ceci conduit à revisiter le rôle du médecin, au moins une partie de son rôle, vers un service pré et post-thérapeutique, plus appuyé sur les données, plus personnalisé.

Grande rupture conceptuelle de la médecine : elle n'est plus seulement curative, elle est également réparatrice, capable bel et bien d'améliorer le potentiel de l'être humain. Le rôle de la médecine, appuyé sur les nouvelles possibilités médicamenteuses et chirurgicales, sera essentiellement de réparer, après avoir administré les traitements. De plus en plus, on en viendra à réparer l'anomalie causale qui a généré le problème, la tumeur, par exemple, à réparer l'organe qui a été lésé par un infarctus ou une embolie.

On assiste à un déplacement radical de l'exercice médical vers ce que l'on pourrait appeler la "maintenance thérapeutique". L'avenir s'oriente clairement vers le développement de la médecine personnalisée.

La sanctuarisation d'une médecine de masse, avec des molécules éprouvées par le temps, pour la plupart matures et maintenant généralisées, constitue l'ossature de la médecine traditionnelle. Cette médecine ne sera jamais intégralement supplantée par autre chose, car il y aura toujours nécessité de traiter les gens qui n'ont pas bénéficié de la programmation positive de leur bonne santé.



Le médecin de demain vu par un prix Nobel d'économie

Jean Tirole, prix Nobel d'économie 2014, s'est intéressé aux transformations contemporaines de la médecine au regard de l'importance croissante du numérique et de la génétique. *"Comme dans les autres domaines, écrit-il (Economie du bien commun, 2016), la question est de savoir si la machine remplacera l'homme. Il va sans dire que, par rapport à l'homme, l'ordinateur est capable de traiter un bien plus grand nombre de données du patient et de croiser avec beaucoup plus d'efficacité les expériences d'autres patients présentant des symptômes et une génétique similaires.*

Et ses handicaps par rapport à l'intuition humaine seront petit à petit surmontés par l'apport du machine learning, ces processus qui font que la machine révise son approche au vu des

expériences passées. (...) Les informaticiens et les chercheurs en biotechnologies et neurosciences seront au cœur de la chaîne de valeur dans le service médical et s'approprient une fraction importante de sa valeur ajoutée.

Quel sera le rôle du médecin dans cet environnement nouveau ? Une seule certitude dans cet exercice de médecine-fiction : le métier de médecin ne ressemblera en rien au métier d'aujourd'hui.

A un extrême du spectre de la médecine-fiction, le médecin de demain sera juste un garde-fou – apportant un jugement de bon sens quand le système informatique pourra avoir été piraté –, et il offrira un contact humain au patient."

Mais, les médecins, pour gagner du temps en faveur du patient et se dégager des tâches administratives, continueront à se regrouper.

C'est tout l'intérêt des maisons de soins, des cabinets de groupes. Il faut que les praticiens se délestent les tâches routinières et mutualisent les tâches administratives comme cela se fait un peu partout dans le monde. Ils ne peuvent plus être seuls à tout gérer et les petits cabinets n'ont pas toujours les moyens d'embaucher une assistante.

Dans son nouvel espace de travail, en face de patients devenus, dans une certaine mesure, spécialistes de la connaissance scientifique de leur pathologie et de ses thérapeutiques, le médecin ne se trouvera plus vraiment en relation de colloque singulier, mais bien plutôt en "colloque connecté".

Ce colloque s'ouvre, en effet, au monde infini de la transmission de données, de l'interopérabilité des systèmes d'information, de la puissance des algorithmes, du chaînage des éléments constituant parcours et réseaux de santé.

> Question clé 3 De professions cloisonnées à des tâches déléguées et de nouveaux métiers

L'infirmier sera probablement le grand bénéficiaire de ces mouvements. Devenant, en quelque sorte, assistants de santé, pleinement acteurs de santé, les infirmiers ne seront plus là uniquement pour procurer des soins selon des prescriptions. Ils assureront considérablement plus, comme des suivis de consultations, en oncologie ou en transplantologie.

On verra probablement rapidement des infirmiers, formés à l'endoscopie digestive, monter les endoscopes. Cette extension des délégations de tâches s'est déjà produite dans l'optique. On peut faire, aujourd'hui, sa mesure de vue chez l'opticien. La révolution technologique et digitale joue ici à plein. Le diagnostic, grâce aux évolutions à l'œuvre, sera de plus en plus fiable et de plus en plus automatisé. Là où l'expertise humaine peut être efficacement suppléée par la technologie et là où le temps d'expertise médicale ne s'impose plus, la délégation d'actes devrait s'imposer.

La pharmacie elle aussi va muter. Elle passe, traditionnellement, par l'officine. Il s'agissait, à l'origine, du site de fabrication individualisée du médicament.

Il s'agit, aujourd'hui, de l'espace de distribution de médicaments industriels standardisés. Il s'agira aussi, demain, d'un service connecté, humain et de proximité, pour le suivi des parcours personnalisés de santé.

Menaces économiques, pratiques nouvelles des patients, thérapeutiques innovantes, délégations et rémunérations d'actes (notamment les vaccinations), tous ces éléments, appelés à gagner en intensité, poussent pharmacies et pharmaciens à la mutation.

Si de puissantes contraintes portent sur le métier et l'activité, la pharmacie voit s'ouvrir des opportunités. Multiplication des objets connectés, traitement des données de santé, programmes d'observance, tout ceci peut concourir à conférer une place centrale à la pharmacie.

Il en va de la capacité des pharmaciens à sortir de leur rôle de délivrance du médicament pour entrer dans un rôle de proximité, particulièrement dans les zones mal couvertes, et, ainsi, d'assurer un rôle de suivi et de premier accès aux soins.

L'officine sera reconfigurée pour ne plus être seulement un comptoir. Sur le plan économique, il faudra certainement que la rémunération de l'officine ne dépende plus uniquement du médicament.

Les médicaments chimiques traditionnels atteignent, en effet, un plateau de développement. Leurs prix vont baisser et la marge dégagée s'affaiblir. Il faut inventer un modèle qui autorise aux pharmaciens d'autres activités, en particulier dans le cadre de parcours personnalisés de soins.

Le portefeuille d'activités des pharmaciens, qui sont déjà rémunérés pour des tâches d'éducation thérapeutique, de conseil pharmaceutique, va de toutes les manières continuer à se garnir.

Ces éléments posent la question des délégations de compétences.

C'est déjà demain

Les IPA, des "super infirmiers" bientôt capables de pratiquer des actes médicaux

Un nouveau métier va voir le jour dans le monde de la santé : les IPA (infirmiers en pratique avancée). Ces nouveaux professionnels auront des compétences élargies, puisqu'ils seront formés à des actes jusqu'ici réservés aux médecins. Les premières formations de ces "super infirmiers" ont débuté à la rentrée 2018 dans une dizaine d'universités en France. Cet élargissement du champ de compétences des infirmiers s'inscrit dans la réforme de l'hôpital, présentée mi-septembre 2018. L'idée, c'est d'abord de soulager des médecins débordés, sur des pathologies ciblées. Ces "super infirmiers" pourront par exemple

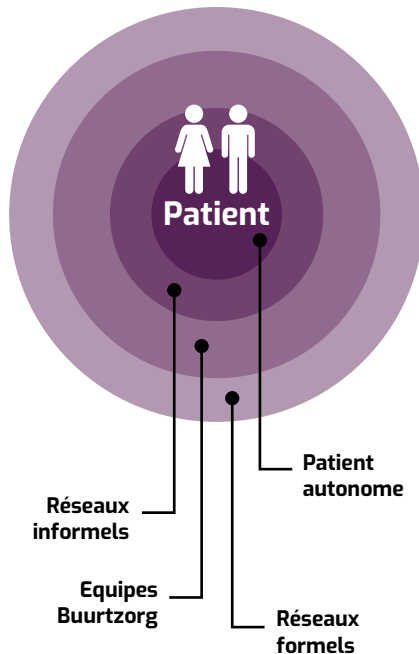
intervenir dans les zones où l'on manque de généralistes, ou encore dans les hôpitaux pour secondar certains spécialistes. La pratique avancée vise aussi à faciliter et améliorer l'accès aux soins, ainsi que la qualité des parcours des patients.

Elle permet aussi aux infirmiers d'acquérir de nouvelles compétences, d'accéder à un plus haut niveau de maîtrise, de se diversifier. Les IPA ne seront formés que dans trois secteurs médicaux : les maladies chroniques stabilisées, comme le diabète, la cancérologie, et les maladies rénales. Leur travail se fera sous le contrôle du médecin, qui leur confiera certains de ses patients. Ce métier existe déjà depuis plusieurs années aux États-Unis, au Royaume-Uni ou encore au Canada.

La révolution de la pratique infirmière aux Pays-Bas : le modèle Buurtzorg ou la mise en place de "soins de quartier"

Dans le modèle Buurtzorg, le patient est au cœur du système.

Le modèle en "oignon" Buurtzorg fonctionne de l'intérieur vers l'extérieur pour promouvoir l'indépendance, la capacité à agir et la création de réseaux agiles et bienveillants.



Avant la création de Buurtzorg, le modèle de délivrance des soins infirmiers à domicile aux Pays-Bas consistait à centraliser les demandes via un centre d'appels qui dispatchait ensuite les soignants en leur disant précisément combien de temps accorder à chaque soin. Tout était minuté et rationalisé à l'échelle nationale (3 minutes pour une piqûre, 2,5 pour un bas de contention ou 5 pour un pilulier...) de manière à voir un maximum de patients par jour et de réduire les coûts. Avec pour conséquences : un suivi des patients très réduit et des infirmiers stressés et démotivés.

Convaincu qu'un autre modèle à la fois plus efficace et plus humain était possible, l'infirmier Jos de Blok décide de monter sa propre entreprise de soins à domicile en 2006, Buurtzorg. Il supprime la hiérarchie et met en place des petites équipes autonomes, locales, qui se répartissent les quartiers et gèrent elles-mêmes les plannings, l'identification des nouveaux patients, les liens avec les prescripteurs, le financement des activités. Une plateforme permet d'échanger les bonnes pratiques entre les équipes. Les infirmières accordent le temps qu'elles souhaitent à leurs patients, et peuvent proposer des solutions plus adaptées.

La méthode Buurtzorg repose sur quatre principes :

- 1 une approche holistique (qui regroupe tous les types de soins à effectuer) du patient et du soin ; chaque professionnelle est donc une généraliste, capable d'effectuer les différents soins requis ;
- 2 l'autonomie et la coordination locale des infirmières, qui travaillent en petite équipe ;
- 3 la réduction de la partie administrative (notamment grâce à l'informatique) ;
- 4 le pari du développement de l'autonomie progressive des patients.

L'initiative a été évaluée comme très positive à la fois pour la santé des malades, les soignants et la sécurité sociale. Buurtzorg est devenue en dix ans une entreprise de plus de 10 000 salariés répartis en 900 équipes, qui représente, en 2018, 20 % des soins à domicile aux Pays-Bas. L'organisation se déploie aujourd'hui dans 24 pays pour transmettre ses méthodes de soins de proximité.

Selon l'étude du cabinet KPMG : l'heure de soin coûte effectivement plus cher, mais la qualité est tellement meilleure que le nombre total d'heures de soins nécessaires a fortement diminué. L'entreprise a ainsi contribué à changer le mode de financement des actes de soins. Ce n'est plus un paiement à l'acte (au produit), mais un paiement à l'heure depuis 2015, avec deux tarifs, selon qu'il s'agit de soins de santé (pansement, piqûre) ou de soins personnels (douche...). Buurtzorg favorise une approche globale et préventive.

¹ Chaque équipe compte entre 8 et 12 praticiens et praticiennes pour un quartier (entre 15 000 et 20 000 habitants) qui sont décisionnaires sur leur zone d'exercice. Chaque équipe doit pouvoir prendre en charge entre 40 et 60 patients (dont 17 % doivent avoir plus de 65 ans), à raison de 5 ou 6 patients visités deux fois par jour. Autrement dit, Buurtzorg a choisi de couper dans les effectifs... du management intermédiaire et de l'encadrement. Ce sont les équipes qui fixent leur emploi du temps, les tâches d'organisation (réfèrent planning, animation de réunion...).

² <https://home.kpmg.com/xx/en/home/insights/2014/12/engaged-people-deliver-value.html>

> Question clé 4 Les patients demain : de l'association à la prise de pouvoir ?

Les patients interagissent entre eux et ont accès à une certaine forme de connaissance des maladies. La société a de plus intégré l'idée de transparence et la reconnaissance du fait que le patient est un acteur de sa santé. Dans les domaines sanitaire et médical, l'aspiration à la transparence et à la connaissance est une donnée à prendre en compte à la fois pour essayer d'impliquer encore davantage les patients dans les décisions, les programmes et les procédures les concernant directement, mais aussi pour être capable de mieux leur donner les clés de compréhension du système de santé. Tout le secteur médical a désormais une obligation de pédagogie et de transparence à leur égard.

Cette irruption et cette affirmation du patient passe, entre autres, par les associations de patients. Celles-ci seront de plus en plus présentes dans le système de santé pour représenter les patients. La grande question, quand la voix du patient se fait entendre

indépendamment des circuits institutionnels habituels, est celle de l'institutionnalisation de cette voix en tant que telle. Mais l'heure est venue, selon l'ensemble des acteurs, de consolider la démocratie sanitaire dans laquelle la voix des patients sera exprimée et entendue, avec une organisation et une représentation adéquates.

Déjà présents dans la Commission de la transparence de la Haute Autorité de santé (HAS), instance d'évaluation, les patients siègeront dans d'autres organisations comme le Comité économique des produits de santé (CEPS) qui est l'instance interministérielle dont le rôle est de fixer les prix des médicaments et les tarifs des dispositifs médicaux individuels remboursés par l'Assurance maladie.

En tant qu'instance publique, elle est pourvue d'un pouvoir légitime conféré par le pouvoir exécutif. Les assurés sociaux y sont représentés par l'Assurance maladie.

Avec l'exacerbation des questions sur le coût et l'accès aux traitements, des interrogations subsistent. Comment fixer le prix des médicaments innovants ? Comment ces médicaments pourront-ils être accessibles ?

Ces questions, hautement légitimes, ne peuvent plus être traitées sans éclairer les patients ni sans entendre leurs voix.

Donner aux patients les clés pour agir

Les enjeux sont multiples : mieux vivre avec la maladie, mais aussi reconnaître l'expertise des patients et renouveler les cadres du dialogue avec le personnel soignant.

Ces dernières années, les patients sont incités à participer davantage au processus de soins. Ainsi, le développement de l'éducation thérapeutique et du plan personnalisé de santé (PPS) sont les témoins d'une autonomisation des patients. Le premier modèle du plan a été mis en place en 2013.

L'expertise des patients sera de plus en plus reconnue et intégrée. Dans la lutte contre le sida, l'association Aides a été pionnière en termes de reconnaissance de l'expertise des patients sur leur maladie.

L'Université des patients constitue une autre clé pour agir : en leur donnant accès à une formation diplômante, liée à de nouveaux métiers de la santé, portant notamment sur l'éducation thérapeutique des patients, et en renforçant leur capacité de dialogue avec les acteurs du soin, que ce soit dans leurs propres parcours ou au sein des associations.

Le questionnement éthique, incontournable de l'évaluation et de la diffusion de l'innovation en santé

Les questions éthiques évoluent sous l'effet des transformations technico-économiques et scientifiques, des modifications des attentes des citoyens et des comportements des parties prenantes.

Ainsi, les questions "traditionnelles" (de relation patient-soignant¹ – fin de vie, procréation médicalement assistée, information... – ou d'interactions entre acteurs – conflits d'intérêt entre industriels, recherche, professionnels de santé, place et reconnaissance des lanceurs d'alerte...) se posent de manière nouvelle, notamment au regard du développement de l'innovation expérimentale.

Cette dernière permet en effet la mise en place de dispositifs de soins innovants, qui nécessitent des liens étroits, translationnels², entre acteurs, et une nouvelle gestion de l'information des patients impliqués³.

Et, surtout, de nouvelles questions éthiques émergent fortement, conduisant à un élargissement considérable des territoires de la bioéthique ou de l'éthique en santé, et ce dorénavant sur l'ensemble des chaînes d'intervention des acteurs (épidémiologie, recherche clinique, essais thérapeutiques, accès, usages...).

La reconnaissance en devenir des questions éthiques (de leurs différentes composantes, tenants et aboutissants, situations limites) par les acteurs, allant de la recherche jusqu'aux soignants, en passant par les associations de patients, les acteurs de l'industrie et des services, est un préalable à leur intégration nécessaire pour envisager une adéquation entre vecteurs d'innovations, aspirations et progrès en santé.

Ainsi, les critères éthiques deviendront déterminants dans l'évaluation de l'innovation et toucheront directement la confiance et la réputation des parties prenantes.

> Quelques questions éthiques nouvelles

- Quelles limites à l'utilisation et à la valorisation des données massives récoltées à partir de données individuelles ?
- Comment évoluent les responsabilités dans le cadre du développement du "médicament service" et de la médecine connectée (entre le patient, les intervenants de santé, les opérateurs de services le cas échéant) ?

- Quelles limites à la relation potentielle entre le patient et les acteurs économiques concernés (y compris les géants de l'internet) ?

- Quelles exigences pour l'éducation thérapeutique du patient demain (et des aidants, auxiliaires de vie...) au regard des questions éthiques posées par exemple par la surveillance croissante des comportements (quid du libre arbitre, de la possibilité de retrait) ?

- Quelles limites (commerciales, d'accès, d'obligation d'information et d'éducation) face aux tests individualisés en fort développement (tests génétiques, autotests variés accessibles aujourd'hui à l'étranger, avec des logiques souvent plus commerciales que thérapeutiques) ? L'information génétique est une information très sensible⁴ et très convoitée, mais également utile et nécessaire pour construire le progrès thérapeutique.

- Quelles limites à l'utilisation et à la valorisation des gigantesques bases de données issues du séquençage d'ADN à très haut débit ?

Au-delà des questions éthiques liées aux évolutions de la relation thérapeutique et des relations entre acteurs, la "nature humaine" est de nouveau interpellée.

¹ Parfois appelée "petite éthique" ou éthique des droits de la personne et de la relation thérapeutique, à différencier de l'éthique institutionnelle et entre institutions (cf. "Approche critique de la bioéthique", Mark Hunyadi, in "Traité de bioéthique IV", Emmanuel et François Hirsch dir., 2018).

² On peut lire sur la page internet de l'hôpital Robert Debré (<http://robertdebre.aphp.fr/recherche-translationnelle/>) qu'il s'agit de l'alliance de la recherche fondamentale (en laboratoire) et de la recherche clinique (sur le patient), la recherche translationnelle permet de réaliser au sein d'une structure unique toutes les étapes de la recherche, depuis ses aspects fondamentaux jusqu'à son application chez le patient. Ces dispositifs nécessitent des règles claires et une certaine transparence, la nécessité du passage par la "preuve du concept" et des études toxicologiques adaptées.

³ On rappelle la controverse éthique (1885) désormais bien connue entre Louis Pasteur et Emile Roux à propos de l'expérimentation du vaccin contre la rage auprès du jeune Meister (avec notamment l'injection d'une souche très virulente du virus en démonstration finale de la protection vaccinale). La pratique de Louis Pasteur pourrait être considérée comme criminelle aujourd'hui.

⁴ Cf. les travaux et avis de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil) en 2017.

1 Dans le cas de solutions thérapeutiques, les frontières entre la "réparation", le "bien-être confort" et "l'augmentation des capacités" sont floues, ce qui interpelle les solidarités (Que financera-t-on demain ? Quelle prise en charge ?), et ce qui interroge aussi sur l'évolution de la notion de "besoins légitimes" en santé¹, de la séparation mouvante entre le normal et le pathologique, de ce qui relève du médical et de la performance, dans une société où l'individuation des références² prend une place croissante.

2 La modification ciblée du génome (notamment avec CRISPR-Cas9), qui est une intervention sur le génome humain, interroge le plan juridique et éthique. Si l'expérimenter et l'appliquer sur un patient est considéré comme une intervention de thérapie génique, il en va différemment des interventions sur l'embryon, car la modification serait transmissible aux générations futures. Jusqu'où peut-on aller dans la modification du génome au nom de la guérison³ ?

3 De manière plus aiguë, demain, les sirènes du transhumanisme et les propositions associées (nouveaux dopants, augmentants, neuroprothèses...) modifieront la nature des questions et débats éthiques et la législation entre ce qui est autorisé ou non, y compris en fonction des pays. L'imaginaire du post-humain ou de l'hyperhumain occupe déjà nos représentations, ces questions pourraient être à l'origine de tensions sociétales importantes.

> Médecine personnalisée ou stratifiée ?

La médecine personnalisée, c'est-à-dire adaptée à chaque patient, est annoncée. A ce jour cependant, la science est encore loin d'une telle médecine. Se dessine plutôt une médecine dite stratifiée, reposant sur une définition de sous-groupes étroits de patients, permettant de trouver les molécules soignantes les plus appropriées, afin d'aboutir à une plus grande efficacité médicale. L'information délivrée au patient doit donc être transparente, honnête et non basée sur de fausses promesses. Un effort très significatif de réalisme et de clarification doit être envisagé par les parties prenantes.

Par ailleurs, la question des fragilités, du grand âge et des possibilités intellectuelles a été soulevée à plusieurs reprises dans ce rapport. Le risque de discrimination involontaire dans le cadre de la mise en place de l'approche 6P (voir la partie "Les visions en présence") est important.

> Les individus connectés et leurs comportements, accélérateurs des problématiques

Nous sommes devenus des hommes et des femmes connectés. Nos smartphones sont des ordinateurs 100 000 fois plus puissants que ceux qui ont envoyé un homme sur la Lune. Et cet ordinateur hyper-puissant nous donne des possibilités sensorielles, de connaissances et de communication que nous n'avions pas en naissant.

Cette révolution a un peu plus de dix ans : c'est le stade de l'enfance. Un quart des possesseurs de smartphone sont utilisateurs d'applications santé (encore souvent centrées sur le "bien-être", mais avec une soif d'innovation).

Ces patients éclairés et attentifs pourront prendre une plus grande responsabilité dans leur capacité à gérer leur maladie et leur maintien en bonne santé. Ils sont le levier de la grande mutation. Demain, on pourra, si on le souhaite, faire quelque chose pour soi, afin de se maintenir dans le meilleur état de santé possible et le mesurer avec des "trackers" et des biocapteurs. Tous ces "fitness trackers", tous ces outils, mettables et pas seulement portables, produisent une quantité considérable de données numériques.

¹Problématique connue en chirurgie réparatrice, reconstructrice et esthétique.

²Cf., par exemple, les recommandations concernant l'hyposensibilité aux ondes magnétiques (ou Electro Hyper Sensibilité) de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (Anses), qui conclut que les douleurs et la souffrance exprimées par les personnes se déclarant EHS correspondent à une réalité vécue, nécessitant des dispositifs particuliers. <https://www.anses.fr/fr/system/files/AP2011SA0150Ra.pdf>

³Voir notamment "Médecine et génétique humaine, l'arbitrage juridique", Emmanuelle Rial-Sebbag, in "Traité de bioéthique IV", 2018, déjà cité.

Par ailleurs, dans les années à venir, l'e-santé permettra aux utilisateurs de compiler toujours plus de données sur leurs outils connectés (objets, dispositifs médicaux, téléphones mobiles, ordinateurs, tablettes...). Cette compilation "compulsive" comporte le risque de leur donner l'impression de maîtriser leur santé et d'accéder au rôle de sachant.

- Les objets connectés offrent aux utilisateurs la possibilité de gagner en autonomie : ils peuvent s'auto-mesurer et s'auto-diagnostiquer, évitant ainsi des consultations inutiles. A contrario, les objets et applications ne doivent pas avoir pour but de capter une clientèle à travers l'outil numérique. Les utilisateurs doivent pouvoir changer d'opérateur, de téléphone mobile ou d'application sans craindre de perdre les données qu'ils ont renseignées.
- En augmentant leurs connaissances et en s'appropriant des technologies permettant un diagnostic rapide à domicile, les patients seront de plus en plus souvent tentés par l'auto-médication, a fortiori si la technologie qu'ils utilisent (applications, sites internet, blogs de patients...) leur propose des traitements jugés appropriés.

Cette situation pose la question de la décision diagnostique automatisée. Quelles seront les obligations du fournisseur ? Autres questions connexes liées à ce sujet : comment gérer les cas où une alerte sérieuse est générée ? L'alerte devra-t-elle être systématiquement transmise à un professionnel de santé ? Au fond, la décision diagnostique doit-elle être automatisée ou parfois médicalisée ?

> Vers de nouvelles approches de "régulation" des questions éthiques

La manière dont seront gérés ces "nœuds éthiques", et ce, en fonction des pays et régions mondiales, déterminera en grande partie les conditions de diffusion et d'accès aux innovations, mais aussi les modèles fonctionnels de la recherche, les approches économiques (business models) de demain.

Le questionnement éthique et les modalités de travail sur les "nœuds éthiques" seront au cœur des processus santé demain, tout autant que les aspects d'évaluation des bénéfices et des risques, les aspects organisationnels, de financement ou d'accès.

Pour Emmanuel Hirsch¹, "*l'innovation scientifique justifie l'innovation éthique*". L'un des défis majeurs sera la capacité à concilier des questions sur des champs de plus en plus nombreux et complexes, très évolutives, avec des "régulations" à la fois individuelles, nationales et globales (alors que les approches historiques visent à l'universel).

On pourrait en déduire des approches de régulation de plus en plus continues, "adaptatives" ou "chemin faisant", mais celles-ci sont alors soumises à une variabilité intrinsèque forte.

Seuls quelques nouveaux territoires et questionnements éthiques liés aux transformations évoquées dans ce rapport sont présentés à titre d'étude de cas.

¹ Professeur d'éthique médicale et président du Conseil pour l'éthique de la recherche et l'intégrité scientifique, à l'université Paris-Sud-Paris-Saclay.

> Etude de cas 1 Le développement du "médicament service" et du médicament connecté¹, bienveillance ou surveillance ?

Depuis novembre 2017, le médicament connecté, qui permet de savoir si un patient a ingéré son traitement, devient une réalité. Il peut présenter un avantage pour le patient en l'aidant à mieux suivre son traitement. Même si la prise de ce dispositif est conditionnée au consentement du patient, des questions se posent autour du respect de la vie privée.

Certes, le bon usage des médicaments est un enjeu de santé publique et économique, mais la tentation pourrait être de mettre en place des démarches de contrôle des citoyens, en particulier quant à l'usage des traitements qui impactent la dépense de santé. De plus, une conception trop normative des algorithmes de surveillance pourrait altérer la relation de soin, en niant la part d'adaptation qu'un patient peut légitimement revendiquer dans la prise de son traitement.

Le médicament connecté peut être un outil d'aide, mais il est nécessaire d'évaluer sa juste place en termes de respect de la personne et de ses espaces de libertés.

> Une innovation à la croisée des chemins, entre soin et contrôle

L'innovation du médicament connecté est présentée comme un avantage pour le patient (et la collectivité) en l'aidant à mieux suivre son traitement et en lui évitant les mésusages. Mais, même si le patient est volontaire, des questions essentielles se posent. Elles s'articulent autour du respect de la vie privée et de la liberté d'action de la personne.

Il est tout d'abord important de savoir si, à moyen ou long terme, les données resteront entre les seules mains des patients et des médecins qu'ils auront librement choisis, avec un usage couvert par le secret professionnel et uniquement confiné à la relation de soins. Il ne s'agit pas en apparence d'une question nouvelle puisqu'elle repose sur le respect du secret médical et de la liberté des personnes face à l'informatisation des données les concernant. Mais il existe des spécificités.

Avec le médicament connecté, les données ne sont plus rapportées librement par le patient au sein de la consultation médicale, mais collectées à distance et automatiquement. Dès lors que les données sortiraient de la relation de soin, l'outil pourrait permettre à la société ou à toute personne habilitée de contrôler les comportements des patients. Le bon usage des médicaments est, en effet, un enjeu à la fois de santé publique et économique et, à travers ces outils, la tentation pourrait être de mettre en œuvre des démarches de contrôle des citoyens quant à l'usage des traitements impactant la dépense de santé.

Ethique et responsabilité collective : les éléments de l'équation

Les questions induites dans la pratique médicale et dans notre vie quotidienne par l'évolution des technosciences, comme le médicament connecté, imposent une réflexion collective quant aux conséquences, bonnes ou mauvaises, de telles innovations thérapeutiques, afin d'arbitrer les choix qui sont acceptables ou non et qui, en l'occurrence, impactent les pratiques de soins, l'organisation de notre système de santé et la vie des citoyens.

Il convient de confronter les données scientifiques, les approches médicales, les droits des personnes (protection des personnes, information, consentement), les souhaits individuels, les valeurs et normes collectives et les contraintes économiques. La démarche éthique vise à organiser, face à chaque situation, la façon dont sont prises les décisions en fonction de ces différents éléments, parfois contradictoires.

L'éthique de la responsabilité repose sur la nécessité, avant tout choix, d'en envisager les conséquences et d'en débattre.

La mise en œuvre et la construction des règles qui devront accompagner l'essor éventuel du médicament connecté doivent s'inscrire dans cette dynamique.

> L'adhésion à un traitement : une question clé de la relation de soin et de l'évaluation

L'avènement du médicament connecté modifie totalement le paradigme classique (le patient est autonome et libre de transmettre les informations qu'il souhaite).

L'évaluation d'un dispositif connecté devrait s'attacher à étudier en quoi l'usage améliore ou non la qualité du suivi et, in fine, la qualité de vie du patient, et à analyser si des risques, notamment de nature éthique, ne viendraient pas contrebalancer ces bénéfices potentiels (atteinte ou non aux libertés fondamentales, impact psychologique de la crainte de la surveillance, majoration d'une anxiété, etc.).

Ceci amènera à tracer la frontière éthique entre, d'une part, un accompagnement bienveillant dans une logique de soins, et d'autre part, la mise en place de systèmes visant d'autres logiques, dont celles de la surveillance ou de la commercialisation des données.

> Surveillance du bon usage du médicament et risque de discrimination

La régulation de l'usage du médicament, dans une logique de soin pour éviter les accidents liés à un traitement, a toute légitimité clinique. Mais d'autres logiques doivent être prises en compte. Ainsi, la logique économique est de plus en plus présente dans la gestion et l'organisation de notre système de santé et la question du bon et du juste usage de la dépense publique liée au médicament est majeure. On peut légitimement penser que ces financeurs publics ou privés espéreront que l'impact de ces innovations soit effectivement positif, non seulement en termes de santé des patients, mais également en termes économiques.

Telle est la tendance actuelle. Dès lors, la question du risque de discrimination en lien avec des comportements d'usage des traitements prescrits ne peut être éludée. Il s'agit de se demander si des différences de remboursement des soins seraient ou non acceptables en fonction des comportements individuels, par exemple les "bons" patients "compliance" versus les "mauvais" patients "non observants".

> Le risque d'une dérive normative et la nécessité d'intégrer le facteur humain au sein des outils connectés et des algorithmes de décision

Si, comme nous l'avons exposé, les outils connectés d'aide au suivi d'un traitement peuvent avoir des effets positifs, leur utilisation amène à définir en amont les standards et normes qui déclencheront des niveaux d'alerte. La question sous-jacente est de savoir si les normes seront imposées aux patients ou si ces derniers garderont une liberté à travers une co-construction de celles-ci avec les professionnels de santé qui les accompagnent.

C'est l'individu qui se sent ou non en bonne santé, ou qui juge son état de santé acceptable, car c'est lui qui s'éprouve subjectivement comme tel. Cette définition de la normalité par le vécu individuel, par opposition à une normativité collective imposée, est un enjeu pour la médecine, en particulier à l'aune de la médecine de demain, qui serait guidée par les technologies d'assistance connectée et les algorithmes d'aide à la décision.

Il convient de s'assurer que l'accompagnement ne devienne pas un absolu, décrété et normé par l'environnement (la société, les proches, les professionnels médico-sociaux, les assureurs), et réduisant les espaces de liberté de la personne.

> Etude de cas 2 Les nouvelles questions éthiques liées à l'intelligence artificielle

La santé a été identifiée comme un des secteurs prioritaires du développement de l'intelligence artificielle (IA) par le rapport Villani (mars 2018). La course aux données de santé est donc lancée. Le caractère sensible de ces dernières pose des questions éthiques quant à leur collecte et leur traitement par les algorithmes. Si la France souhaite réellement se démarquer au niveau mondial dans le domaine de l'IA, elle devra garantir que les considérations éthiques et déontologiques sont intégrées dès la conception des outils jusqu'après la phase de déploiement, mais aussi s'inscrire dans une perspective mondiale plutôt que nationale.

Le rapport Villani envisage donc que chacun, dans une logique citoyenne, permette à l'Etat et aux collectivités territoriales de récupérer toutes ses données pour développer des applications en IA à des fins de politique publique. Même si la finalité d'un tel partage semble louable en ce qu'il contribue à l'intérêt général (protection de la santé publique), les conséquences devront en être clarifiées. Quelles seront les contreparties pour les citoyens ? Sera-t-il possible de refuser ce partage de données ultrasensibles avec l'Etat sans encourir la moindre conséquence en termes de remboursement par exemple, voire d'accès aux soins ?

Plus la collecte sera massive, plus la sécurité et la confidentialité devront être assurées face à un mésusage par les banques, les assureurs et les employeurs, mais aussi face aux risques de piratage¹.

> Vers plus de transparence algorithmique ?

La forme d'IA la plus courante est l'apprentissage profond (deep learning). Elle est dirigée par les données et purement statistique. L'un des problèmes bien connus des algorithmes, pourtant si efficaces, est le suivant : l'impossibilité d'expliquer pourquoi ils ont donné un tel résultat, donc l'impossibilité d'auditer une décision algorithmique. Cela n'a rien d'anodin ou de périphérique : parvenir à reconstituer le cheminement logique d'un algorithme, trouver les critères sur lesquels il est appuyé, représente, à terme, un gage de transparence, de fiabilité et de confiance envers des machines perçues comme des boîtes noires.

Dans un secteur aussi critique que celui de la santé, non seulement il faut rassembler un maximum de données, mais il apparaît nécessaire d'introduire de la rationalité pour expliquer la pertinence des résultats proposés par l'IA. Le rapport Villani préconise la création d'un comité d'éthique qui fera l'audit de ces technologies numériques et de l'IA².

Plus précisément, l'éthique devra être respectée au stade de la collecte des données de santé et de bien-être (loyauté), puis au cœur de l'algorithme en tant que valeur de gestion des données pendant tout leur cycle de vie, et enfin dans les pratiques de l'IA en santé en expliquant les résultats produits en adéquation avec la finalité de la collecte (protection de la santé). La difficulté sera de projeter l'algorithme dans son fonctionnement en relation avec d'autres machines...

La transparence³, synonyme de confiance en l'algorithme, est un enjeu stratégique majeur pour les entreprises. Elle mettra en lumière le jugement de valeur de son concepteur, et donc de la société qui l'exploite, lui offrant un avantage compétitif de taille sur un marché où la loyauté envers le client est devenue un incontournable.

¹L'amende de 115 millions de dollars payée par la mutuelle de santé Anthem suite à la violation de la sécurité des données de santé de 78 millions de ses clients américains, en 2015, doit donner à réfléchir.

²C'est d'ailleurs ce manque de transparence qui est souvent reproché concernant le dilemme éthique des véhicules autonomes (faut-il sauver le piéton qui traverse au rouge au risque de mettre en danger le passager du véhicule ? Cf. Cnil, "Comment permettre à l'Homme de garder la main ? Rapport sur les enjeux éthiques des algorithmes et de l'intelligence artificielle").

³La Cnil a été saisie par les autorités pour produire un débat, puis un rapport sur la question, publié en décembre 2017. Objectif : sensibiliser développeurs, entreprises et utilisateurs aux enjeux éthiques de ces algorithmes autonomes, dont "la logique reste incompréhensible et opaque, y compris à ceux qui les construisent", peut-on lire. Pour intégrer une dimension éthique à ces outils, la Cnil propose de les fonder sur deux principes : la loyauté (l'algorithme ne doit pas trahir l'utilisateur ni la communauté) et la vigilance (il doit toujours être remis en cause en raison de son caractère perpétuellement évolutif).

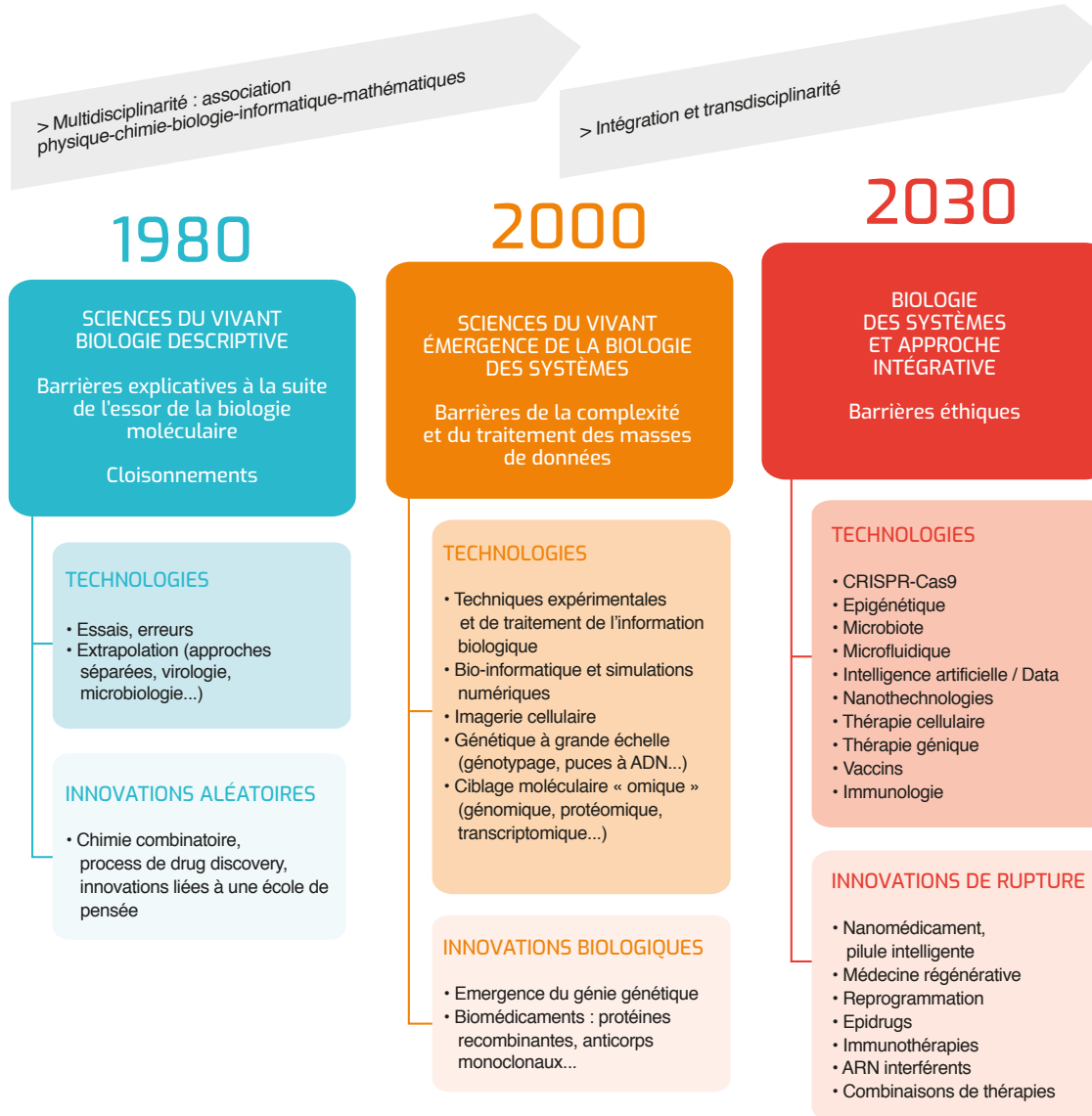
PARTIE 2

SANTÉ 2030

LES VECTEURS D'INNOVATION

- Repères sur 14 vecteurs d'innovation qui vont façonner les progrès de la recherche, du diagnostic, des thérapies et de l'accompagnement des patients. Ils sont présentés selon leur position sur la chaîne de la recherche, du diagnostic, des thérapies et de l'accompagnement des patients, en commençant par ceux qui se situent le plus en amont.

LA RÉVOLUTION TECHNOLOGIQUE & THÉRAPEUTIQUE



Les vecteurs d'innovation "à la manœuvre"

Durant les années 1990-2000, des progrès importants ont été réalisés dans la connaissance du génome et dans la mise au point de médicaments innovants grâce aux biotechnologies. Les médicaments issus du vivant (immunothérapies, CAR T- cells, thérapies géniques...) et de l'utilisation de nouveaux vecteurs d'innovation (CRISPR-Cas9, intelligence artificielle, nanotechnologies...) bouleversent la donne des années 2010-2020 et ouvrent la voie à toujours plus de progrès thérapeutique à l'horizon 2030.

Et la révolution thérapeutique ne semble pas près de marquer le pas : depuis le premier séquençage du génome humain en 2003, qui a pris treize ans et a coûté 3 milliards de dollars, le coût du séquençage a été cassé.

Aujourd'hui, les séquenceurs sont capables d'étudier en temps réel les gènes dont l'importance est identifiée dans une maladie donnée. Ils peuvent aussi détecter une

bactérie ou un virus ayant infecté une personne. En Afrique de l'Ouest, ce type de séquenceur a été utilisé pour identifier les génomes du virus Ebola chez 148 patients. La course à la miniaturisation continue : une puce insérable dans une clé USB est désormais utilisée pour détecter l'ADN et fournir des résultats consultables depuis n'importe quel ordinateur. Cette puce, développée par Chris Toumazou, de l'Imperial College à Londres, étudie les 1 % des 3 milliards de paires de bases qui nous différencient les uns des autres, un peu comme si elle créait pour chacun sa propre adresse IP biologique.

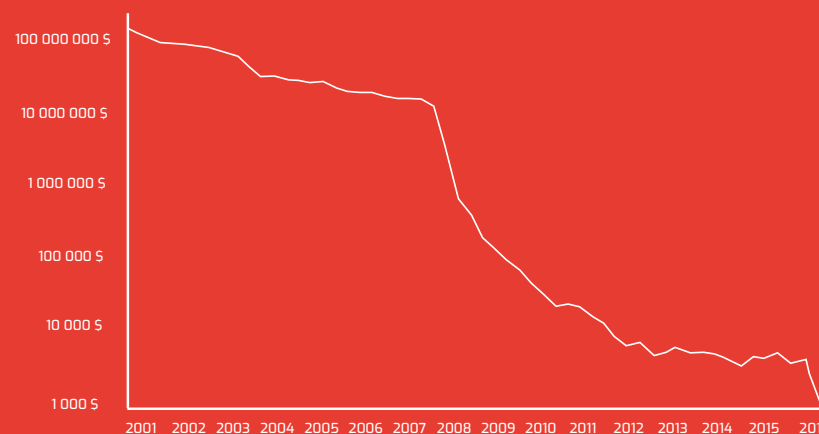
D'autres vecteurs ouvrent la voie à des progrès thérapeutiques potentiels majeurs à l'horizon 2030. Sur treize leviers pour le progrès thérapeutique d'ici 2030, huit ont réellement émergé depuis 2013. Les solutions thérapeutiques seront de plus en plus nombreuses et diversifiées, et permettront une approche intégrée du parcours de

soins du patient, du diagnostic au suivi et à l'adaptation du traitement.

En parallèle se développeront les outils de diagnostic intégrés à la vie quotidienne des patients, permettant notamment la prise en compte des biomarqueurs les plus récents. L'ensemble de ces progrès permettra de développer la compréhension des mécanismes physiopathologiques des pathologies complexes et l'identification de groupes de patients correspondant à un profil plus spécifique, défini par un patrimoine métabolique ou génétique particulier.

La médecine de précision est donc désormais en passe de devenir la composante majeure des stratégies thérapeutiques, en bénéficiant des nombreuses avancées technologiques et de la prise de conscience générale de la nécessité de provoquer un changement de paradigme dans notre façon d'aborder la maladie.

COÛT DU SÉQUENÇAGE DU GÉNOME HUMAIN



Source : NIH.2017.

LES VECTEURS D'INNOVATION VUS PAR LES SCIENTIFIQUES ET LES EXPERTS

- **CRISPR-Cas9** **CARINE GIOVANNANGELI**, Museum d'histoire naturelle, Paris
- **L'ÉPIGÉNÉTIQUE** **JONATHAN WEITZMAN**, Université Paris Diderot, Paris
- **LE MICROBIOTE** **NADINE CERF-BENSUSSAN**, Institut Imagine, Paris
- **LA MICROFLUIDIQUE** **PATRICK TABELING**, Institut Pierre-Gilles de Gennes, Paris
- **LA NANOMÉDECINE** **NATHALIE MIGNET**, Université Paris Descartes, Paris
- **LA MÉDECINE RÉGÉNÉRATIVE** **MARC PESCHANSKI**, Institut I-STEM, Corbeil
- **LA THÉRAPIE GÉNIQUE** **MARC PESCHANSKI**, Institut I-STEM, Corbeil
- **L'IMMUNOTHÉRAPIE** **MARC BONNEVILLE**, Institut Mérieux, Lyon
- **LA VACCINATION** **NICHOLAS JACKSON & JEAN LANG**, Sanofi Pasteur, Lyon
- **LES DONNÉES DE SANTÉ** **ALAIN LIVARTOWSKI**, Institut Curie, Paris
- **L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE** **MARCO FIORINI**, Ariis*, Paris
- **L'APPROCHE INTÉGRATIVE DE TECHNOLOGIES DE POINTE** **GENEVIÈVE ALMOUZNI**, Institut Curie, Paris
- **LA MÉDECINE INTÉGRATIVE** **ALAIN TOLEDANO**, Institut Rafaël, Levallois-Perret
- **LE PATIENT AUTONOME** **CHAHRA LOUAFI**, Bpifrance, Paris

CRISPR-CAS9

DE QUOI PARLE-T-ON ?

CRISPR-Cas9 est un outil permettant de modifier rapidement et simplement un segment d'ADN, souvent comparé au copier/coller du traitement de texte.

Après identification du gène à éliminer, ces "ciseaux moléculaires" peuvent le supprimer et le remplacer par un autre.

La technique CRISPR-Cas9 n'est vieille que de 5 ans mais déjà, plus de 3 000 laboratoires de par le monde l'utilisent.

Définition

L'ADN, ou acide désoxyribonucléique, est un acide nucléique composé de désoxyribose, de phosphate, d'adénine (A), de cytosine (C), de guanine (G) et de thymine (T). L'ADN contient les instructions génétiques utilisées dans le développement et le fonctionnement de tous les organismes vivants et de certains virus.

La fonction principale de la molécule d'ADN est le stockage à long terme de l'information pour construire d'autres composants des cellules, tels que des protéines et des molécules d'ARN. Les segments d'ADN qui portent cette information génétique sont appelés gènes, mais les autres séquences d'ADN participent aussi à la régulation de l'utilisation de cette information génétique.



CE QUI SE PROFILE D'ICI 2030

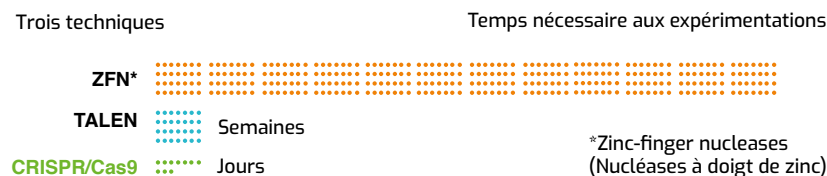
► "Une révolution qui va secouer la planète, à une profondeur dont on n'a même pas idée." **André Choulika, CEO de Collectis**

• L'extension à l'infini des possibilités de la génétique

CRISPR-Cas9 étend les possibilités de la génétique à l'infini : supprimer un gène malade, le remplacer par une séquence saine ou encore étudier la fonction précise d'un gène... Aucun secteur de la biologie n'y échappe, et de nouvelles applications sont publiées quotidiennement, d'autant plus que CRISPR-Cas9 est une technique exceptionnellement rapide.

L'ingénierie génomique¹

Les outils TALEN, ZFN et CRISPR-Cas9 de chirurgie du génome permettent de couper des séquences d'ADN en inactivant ou supprimant n'importe quel gène, voire en le remplaçant par un autre.



• Soigner les maladies génétiques

CRISPR-Cas9 a pour principale caractéristique de pouvoir reconnaître et couper une séquence d'ADN particulière. Modifié par les chercheurs pour qu'il reconnaisse la séquence de leur choix, CRISPR-Cas9 peut ainsi potentiellement supprimer des mutations et devenir le pivot de thérapies géniques pour traiter de nombreuses maladies génétiques.

• Comprendre le fonctionnement du cerveau

Les pistes de recherche foisonnent et avec elles de nombreux espoirs comme celui d'élucider le fonctionnement du cerveau. L'utilisation de CRISPR démultiplie en effet les possibilités de recherche fondamentale en neurosciences : en coupant un gène précis sur un modèle animal, on peut déterminer plus précisément son rôle, dans le développement du cerveau par exemple. De plus, elle ouvre la voie à de nombreuses applications thérapeutiques. Par exemple, si un gène est incriminé dans une maladie mentale, il devient envisageable, à terme, de l'éliminer, le corriger ou le remplacer avec ce bistouri génétique.

• Dresser la carte génétique des maladies mentales

Il devient aussi possible d'établir le profil génétique d'un grand nombre de maladies mentales. D'autant plus qu'elles sont souvent multigéniques. Pour l'autisme, par exemple, plus de 300 variations génétiques ont déjà été identifiées. Seulement, elles ne s'expriment pas toutes de la même façon au niveau des différents neurones.

Avec CRISPR-Cas9, il devient possible d'étudier ces variations génétiques. D'ailleurs, les gènes codant pour une protéine ne sont pas les seules parties de l'ADN impliquées dans le développement de troubles. Entre ces parties, il existe des séquences d'ADN régulatrices, que l'on a considérées pendant longtemps comme des déchets génétiques. Or, ces parties non codantes jouent en réalité un rôle essentiel dans de nombreuses pathologies. A l'avenir, CRISPR-Cas9 pourrait servir à mieux caractériser le rôle encore largement méconnu de ces fragments d'ADN.

CE QUI EST EN COURS

► CRISPR-Cas9 : une "success story" en plusieurs étapes

1987. Un chercheur de l'université d'Osaka repère des séquences d'ADN un peu particulières dans le génome de bactéries *Escherichia coli*. Dans certaines parties de ces séquences, les quatre lettres constitutives de l'ADN – adénine (A), guanine (G), cytosine (C) et thymine (T) – forment des suites immédiatement suivies des mêmes suites en sens inverse : elles peuvent donc se lire dans les deux sens, formant ainsi des palindromes. Ne sachant pas vraiment à quoi elles peuvent servir, ces énigmatiques séquences n'intéressent personne dans un premier temps. La recherche se poursuit.

2002. L'acte de baptême : ces séquences sont appelées CRISPR pour Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats.

2005. Une découverte supplémentaire : les morceaux d'ADN intercalés entre ces palindromes sont souvent des morceaux d'ADN de virus capables d'infecter des bactéries.

2007. L'agro-alimentaire s'en mêle : des chercheurs de l'entreprise danoise Danisco découvrent que, parmi les bactéries *Streptococcus thermophilus* utilisées pour fabriquer des yaourts et des fromages, celles qui ont des séquences CRISPR survivent mieux aux infections virales. Les bactéries semblent en effet garder en mémoire dans leurs séquences CRISPR, l'ADN des virus les ayant préalablement infectées, ce qui leur permet de les repérer et de les combattre.

Au cours des cinq années suivantes, les travaux de différents laboratoires permettent de comprendre que les ADN viraux des séquences CRISPR sont copiés en plus petites molécules nommées ARN qui s'attellent à une enzyme nommée Cas9. Dans la bactérie, si un ARN viral CRISPR associé à Cas9 croise un virus à l'ADN correspondant, il s'apparie à cet ADN. Une fois l'accrochage effectué, la protéine Cas9 élimine le virus en découpant les deux brins de son ADN.

CRISPR-CAS9

2012. Eurêka ! L'Américaine Jennifer Doudna de l'université californienne Berkeley, et la microbiologiste française Emmanuelle Charpentier de l'université suédoise d'Umeå, ainsi que les chercheurs de l'entreprise Danisco, démontrent que l'ARN viral peut être remplacé par n'importe quelle séquence d'intérêt et que la simple association entre l'ARN CRISPR et la protéine Cas9 permet de couper l'ADN correspondant. Le système CRISPR-Cas9 constitue donc une formidable équipe de détection d'une séquence d'ADN particulière, et une paire de ciseaux redoutable et précise. La porte est ouverte à la détermination de la fonction d'un gène choisi, à sa suppression et à son remplacement.

2013. Premier succès sur des gènes humains : des équipes réussissent à supprimer des gènes dans des cellules humaines. La technique est appliquée à toutes sortes de cellules et d'organismes : riz, mouche, poisson-zèbre...

2013-2018. Recherches tous azimuts : la technique est même modifiée pour que la protéine Cas9 ne coupe pas le gène ciblé mais stimule son expression.

A l'été 2014, c'est à une maladie génétique incurable que s'attaquent les chercheurs : la myopathie de Duchenne, une dégénérescence musculaire due à des mutations sur le gène codant pour la protéine indispensable au bon fonctionnement des fibres musculaires. Ils parviennent à corriger cette mutation dans des embryons de souris, puis les réimplantent dans des mères porteuses. Neuf mois après leur naissance, parmi ceux chez lesquels la correction avait touché au moins 40 % des cellules, les muscles étaient parfaitement normaux !

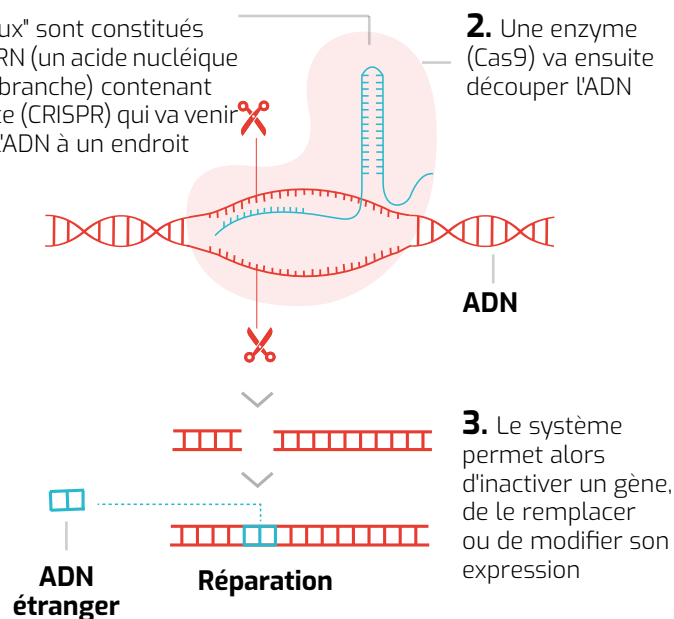
Une équipe du Massachusetts Institute of Technology utilise CRISPR-Cas9 pour corriger une maladie génétique incurable du foie : la tyrosinémie, causée par une mutation génétique sur un gène nécessaire pour dégrader l'acide aminé nommé tyrosine.

Chez des souris souffrant de cette pathologie, CRISPR-Cas9 a réussi à remplacer le gène déficient par sa forme saine dans environ 0,5 % des cellules du foie (hépatocytes). Au bout d'un mois, ces cellules redevenues saines avaient proliféré : elles représentaient un tiers de tous les hépatocytes.

Des chercheurs californiens ont réussi à améliorer la vision chez des rats atteints d'une forme de cécité d'origine héréditaire. Les essais précliniques et aussi cliniques se multiplient chaque jour davantage.

Une technique qui découpe l'ADN pour mieux la réparer¹

1. Les "ciseaux" sont constitués d'un brin d'ARN (un acide nucléique à une seule branche) contenant une séquence (CRISPR) qui va venir se fixer sur l'ADN à un endroit précis
2. Une enzyme (Cas9) va ensuite découper l'ADN



CE QU'IL FAUT DÉPASSER

• Dépasser la barrière des anticorps

De 65 à 79 % de la population posséderait des anticorps contre les protéines de type CRISPR-Cas9. Et 46 % de la population posséderait aussi des globules blancs spécifiquement dirigés contre ces protéines.

Ces résultats émanent d'une étude prépubliée en janvier 2018 et conduite par des chercheurs de l'université de Stanford, en Californie.

• Dépasser l'effet off-target

Il est certes très facile de cibler un gène spécifique avec CRISPR-Cas9, mais cela peut entraîner d'autres modifications non désirées en d'autres endroits du génome. Ainsi, pour une modification souhaitée avec l'enzyme Cas9, les chercheurs peuvent se retrouver avec des dizaines de modifications "off-target" (hors-cible). C'est notamment ce qui était arrivé en 2015 lorsque l'équipe de Junjiu Huang, généticien de l'université Sun Yat-sen dans la province du Guangdong (Chine), avait modifié des embryons humains pour supprimer le gène responsable de la bêta-thalassémie, une maladie du sang.

Des améliorations du système CRISPR-Cas9 permettant de diminuer ces effets indésirables ont déjà été décrites et de nombreux laboratoires, continuent d'y travailler.

• Pouvoir estimer les conséquences éthiques, génétiques et environnementales de CRISPR-Cas9

• **Un premier enjeu.** Fin mars 2017, une équipe de recherche chinoise est parvenue pour la première fois à modifier le génome d'embryons humains viables. Grâce à la technique CRISPR-Cas9, non seulement c'est la première fois que l'on modifie des embryons "normaux" et, dans ces travaux, les effets indésirables semblent moindres que ceux qui avaient été décrits précédemment dans des travaux équivalents mais sur des embryons non viables.

Si la technologie CRISPR est déjà extrêmement utile dans le domaine biomédical, le problème se pose en matière de modification de cellule germinale (gamètes par exemple) dont les mutations sont transmissibles. Ces modifications sont strictement interdites par la Convention d'Oviedo,¹

dans son article 13, concernant les interventions sur le génome humain. En revanche, la technique CRISPR-Cas9 utilisée pour modifier des cellules somatiques,² comme par exemple des cellules CAR-T, des lymphocytes T modifiés, ne pose pas de problèmes spécifiques autres que ceux classiques de sécurité et d'efficacité des cellules modifiées.

La technique ne posera pas plus de problèmes dans les cellules somatiques avec l'évolution de Cas9 qui ne coupera plus la séquence génétique mais sera une sorte de radeau d'ancrage à une enzyme qui de, façon ciblée, corrigera la mutation sur site.

• **Un deuxième enjeu.** L'édition du génome des moustiques est une solution étudiée pour éradiquer des maladies telles que le paludisme. Mais les scientifiques craignent que cette méthode échappe au contrôle et menace la biodiversité.

L'utilisation de CRISPR permet de créer une nouvelle espèce de moustiques, qui pourrait remplacer les espèces de moustiques porteuses du virus Zika, de la dengue ou du paludisme.

Il y a une analyse d'impact à faire. L'éradication de populations de moustiques pourrait perturber la biodiversité et bouleverser la chaîne alimentaire. Des gènes modifiés du moustique pourraient être transmis à des insectes voisins et donc stériliser des espèces vitales pour l'homme, comme les abeilles.

Car la stratégie est de libérer des moustiques stériles dans la faune pour diminuer la population : des accouplements se feront ainsi avec des insectes stériles empêchant la reproduction. Ces derniers meurent rapidement, il faut donc en relâcher régulièrement pour continuer à faire diminuer la population. Comment arrêter une réaction en chaîne dans la nature si on constate des effets négatifs ?

¹Convention pour la protection des droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain en rapport avec les applications de la biologie et de la médecine. Elle a été signée le 4 avril 1997 à Oviedo, en Espagne /²C'est-à-dire toutes les cellules n'appartenant pas à la lignée germinale et qui constituent l'immense majorité des cellules constituant un individu.

L'ÉPIGÉNÉTIQUE

DE QUOI PARLE-T-ON ?

L'épigénétique est l'étude de la relation entre génotype (l'information du génome d'un individu) et phénotype (l'ensemble des caractéristiques observables de l'organisme de l'individu).

Définition

Le génotype représente l'ensemble de la composition génétique d'un individu. Le génotypage est donc la discipline qui vise à déterminer la nature d'une variation génétique à une position spécifique dans le génome, pour un individu donné. On estime que les différences entre deux êtres humains sont d'environ 3 millions de nucléotides sur les 3 milliards constituant leur génome. Le phénotype est l'ensemble des caractéristiques observables d'un organisme (anatomiques, morphologiques, moléculaires ou physiologiques). Il est déterminé à la fois par les gènes et par l'environnement.

Le terme épigénétique a été proposé pour la première fois par Conrad Hal Waddington dans les années 1940 comme "la branche de la biologie qui étudie les relations de cause à effet entre les gènes et leurs produits, lesquelles donnent naissance au phénotype". Aujourd'hui, la définition la plus courante de l'épigénétique est "l'étude des changements héréditaires dans la fonction des gènes, ayant lieu sans altération de la séquence de l'ADN". Pour prendre une métaphore, la génétique renvoie à l'écriture des gènes, l'épigénétique à leur lecture. L'accessibilité d'un gène dans le noyau d'une cellule, et donc sa capacité à être transcrit puis traduit en une protéine, va dépendre de modifications chimiques de l'ADN (par exemple, la méthylation) et de protéines qui entourent l'ADN. L'épigénome est l'ensemble des modifications épigénétiques d'une cellule.

L'hérédité épigénétique est fondamentale au niveau cellulaire, car elle contribue dans l'organisme à la mémoire de l'identité des cellules. Les modifications épigénétiques sont influencées par l'environnement intrinsèque ou extrinsèque. Notre mode de vie pourrait ainsi laisser dans nos cellules une "trace épigénétique" éventuellement transmissible d'une génération à l'autre.

La découverte de la structure en double hélice de l'ADN en 1953 par James Watson et Francis Crick a amené l'ADN au premier plan et tous les regards (et les recherches) se sont tournés vers la génétique, menant au développement de technologies de séquençage de l'ADN dans les années 1980. Le XXI^e siècle a commencé avec la publication de la séquence de l'ensemble du génome humain. Mais, contrairement à ce qui était attendu, décoder le génome n'a pas permis de répondre à toutes les questions que les chercheurs se posaient, notamment en matière de traitement de nombreuses maladies génétiques.

Les mécanismes épigénétiques

Pour chaque être vivant, l'information génétique est portée par l'ADN, dont la séquence est identique dans toutes les cellules d'un même organisme. Elle est codée par l'enchaînement spécifique des quatre bases nucléiques : adénine, thymine, cytosine et guanine A-T-C-G.

Le décryptage de ce code à quatre lettres ne permet pas d'expliquer comment une même succession peut donner autant de combinaisons. Un des exemples les plus parlants est qu'à partir d'une cellule souche unique naît un organisme entier composé de cellules différentes, tant au niveau de leur structure que de leur fonction. Ces cellules ayant toutes la même origine possèdent exactement le même code génétique, qui est interprété différemment grâce à une batterie de mécanismes épigénétiques.

Chaque cellule exploite plusieurs types de mécanismes épigénétiques indépendants, dont le mode d'action fait intervenir l'ADN et des protéines. En effet, pour que le noyau d'une cellule de 5 à 6 micromètres de diamètre puisse contenir deux mètres d'ADN, plusieurs niveaux de compaction sont nécessaires.

Certains mécanismes épigénétiques agissent sur la structure de la chromatine, en la faisant passer d'un état condensé à un état décondensé, ou inversement, selon qu'un gène a besoin d'être exprimé ou réprimé. D'autres interviennent directement au niveau de séquences régulatrices de l'ADN au voisinage des gènes. Ces séquences particulières ne codent pour aucune protéine, mais contrôlent où et quand les gènes sont exprimés.

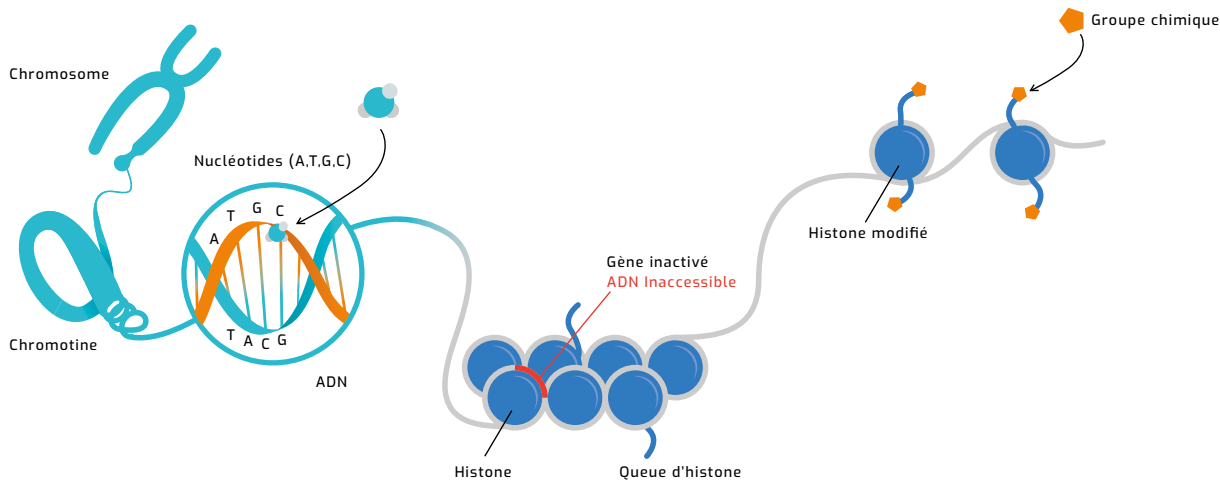
La double hélice d'ADN s'enroule autour d'octamères de protéines, appelées histones, pour former des nucléosomes. Puis, ces structures sont organisées dans l'espace pour former des fibres de chromatine plus ou moins denses. L'état très compact est appelé hétérochromatine et empêche la transcription des gènes. L'état le moins condensé, l'euchromatine, contient la portion active du génome.

Ces altérations permettent de réguler l'expression des gènes sans changer la séquence de l'ADN. Pour donner une image métaphorique, si le génome est comparé aux phrases d'un livre, l'épigénome correspond à ses accents : un même texte peut alors être interprété différemment selon que certains mots ont des accents graves, aigus ou circonflexes.

L'état d'activation de nos gènes est donc soumis à de nombreux outils disponibles dans le noyau de chaque cellule.

Deux mécanismes de modulation de l'activité des gènes

L'épigénétique désigne des processus qui gouvernent l'activité des gènes sans affecter la séquence de l'ADN. Ils font appel à deux mécanismes de modifications des états de la chromatine : l'enroulement de la molécule d'ADN autour de protéines, les histones, qui constitue les chromosomes. Ces états chromatiniens sont très sensibles aux facteurs de l'environnement. Leurs modifications pourraient être en cause dans le vieillissement et dans certaines maladies.



1. Méthylation de l'ADN

C'est l'un des principaux mécanismes épigénétiques : il passe par l'addition de "groupes méthyles" sur des nucléotides (les "lettres" A, T, G et C qui forment la séquence de l'ADN). Une faible méthylation favorise l'activité des gènes, mais une forte méthylation l'inhibe.

2. Modification des histones

L'ADN est enroulé autour de protéines, les histones, pour former de petites billes. L'ajout de groupes chimiques sur ces histones conditionne la compacité de ces enroulements et peut modifier l'accessibilité de certains gènes, qui sont alors ou non traduits en protéines.

L'ÉPIGÉNÉTIQUE

L'épigénétique intervient à trois niveaux

1. A l'échelle de l'individu : lors du développement, elle joue un rôle important dans la différenciation des cellules et le maintien de leur identité pendant toute la vie.
2. A l'échelle des générations : certains états chromatiniques peuvent être transmis à la descendance sur plusieurs générations.
3. A l'échelle des temps évolutifs : les experts s'interrogent sur son rôle dans l'évolution des espèces.

Les mécanismes épigénétiques sont responsables de l'identité de nos cellules, mais ils peuvent aussi contribuer à déterminer qui nous sommes. Par exemple, des jumeaux homozygotes, qui partagent exactement la même séquence génomique, sont néanmoins différents, en raison, notamment, d'un épigénome propre à chacun.

Mais si les phénomènes épigénétiques font partie de notre vie quotidienne et garantissent notre bonne santé, leur dérèglement peut provoquer certaines maladies comme des cancers, la maladie d'Alzheimer, la dépression ou l'asthme.

Cependant, à la différence du code génétique, dont les mutations sont irréversibles, les modifications résultant de phénomènes épigénétiques sont potentiellement réversibles et varient en fonction de l'environnement de la cellule. Elles offrent donc un futur prometteur au développement de médicaments dans le traitement des pathologies évoquées.

"Les variations épigénétiques sont assez plastiques. Elles peuvent être effacées par des traitements chimiques, ce qui ouvre d'immenses perspectives thérapeutiques. Cet espoir s'est déjà concrétisé par le développement de premières 'épidrogues' pour traiter certains cancers."
(Edith Heard, professeure au Collège de France, titulaire de la chaire Epigénétique et Mémoire cellulaire).

CE QUI SE PROFILE D'ICI 2030

► Comprendre la complexité de la relation entre génotype et phénotype et explorer les liens entre les variations génétiques individuelles, l'environnement et les maladies humaines.

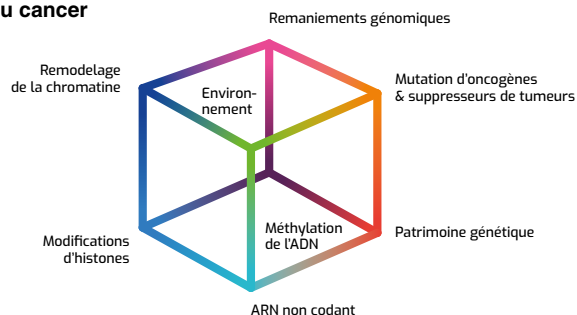
- L'identification de nombreuses maladies dues à des mutations ou à des altérations épigénétiques dans des gènes spécifiques permettra un diagnostic moléculaire approfondi (pré et post-natal).
- L'épigénétique sera mieux prise en compte dans l'apparition de maladies. La connaissance des mécanismes de la maladie permettra le développement de traitements ciblés et performants, adaptés à des altérations spécifiques, diminuant ainsi les effets secondaires délétères.
- La compréhension du lien entre le génotype et le phénotype marquera le début d'une ère de la médecine personnalisée et d'une meilleure appréciation des risques de maladie et des susceptibilités : parallèlement au développement de la pharmacogénétique, on assistera à celui de la pharmaco-épigénétique.
- Ces avancées dans le domaine de la génétique/épigénétique seront accompagnées d'améliorations dans la conception de médicaments, dans les approches de thérapie génique, de chirurgie du gène et dans les thérapies à base de cellules souches.
- Nous allons continuer à apprendre comment notre environnement, notre alimentation et notre mode de vie interagissent avec notre patrimoine génétique, et comment ils impactent l'état de notre épigénome pour déterminer notre santé et notre susceptibilité aux maladies.

CE QUI EST EN COURS

L'avènement de l'épigénétique a modifié la manière de penser les pathologies hérissables en y incluant la dimension environnementale, d'où la multiplication des travaux sur l'importance de l'altération de l'empreinte épigénétique dans le développement de nombreuses maladies.

Quand la thérapie génique consiste à changer les gènes, la "thérapie épigénétique" pourrait agir sur l'expression des gènes. Elle peut consister également à agir directement sur la nature des constituants de l'ADN. C'est le cas des thérapies visant à réactiver un gène silencieux, permettant d'empêcher la méthylation de l'ADN (qui conditionne notamment l'expression des gènes dans chaque cellule). Ces solutions peuvent se montrer efficaces dans le traitement du cancer du poumon et certaines leucémies lorsqu'elles sont liées à une hyperméthylation de l'ADN.

L'épigénétique pour s'attaquer au cancer



En 2016, le marché des épiprodrugs anti-cancéreuses est extrêmement dynamique et porteur. Il représente 2,7 milliards de dollars et augmente de 25 % par an. Les acteurs sont majoritairement américains. On y recense notamment des entreprises du médicament, des entreprises de taille intermédiaire (ETI) et quelques start-up, dont EpiReMed (issue de l'unité de pharmacochimie de la régulation épigénétique du cancer du CNRS), Storm Therapeutics (GB), Cambridge Epigenetix (GB), Epizyme (Etats-Unis), Zenith Epigenetics (Canada).

Entre 2000 et 2016, l'épigénétique a engendré plus de 30 000 publications.

CE QU'IL FAUT DÉPASSER

Les prochaines décennies verront la naissance de progrès prometteurs dans la génétique, l'épigénétique et la génomique, ce qui ouvrira de nouvelles voies pour le diagnostic et le traitement des pathologies.

Les projets développés aujourd'hui concernent notamment le séquençage d'épigénomes ou la validation de cibles et le criblage d'inhibiteurs. Citons notamment les cartographies de l'épigénome réalisées par le Roadmap Epigenomics Program, dirigé par le National Institutes of Health (NIH), et le projet Blueprint financé par l'Union européenne.

Le projet ENCODE (Encyclopedia of DNA Elements), mené par un consortium financé principalement par le National Human Genome Research Institute (NHGRI) américain, vise à identifier tous les éléments fonctionnels du génome et de l'épigénome humain. Structurée en Europe et dans le monde autour de consortiums publics, la recherche en épigénétique doit inclure également des partenariats privés. Le Structural Genomics Consortium (SGC), dont l'objectif est de produire en open data des structures tridimensionnelles de cibles épigénétiques pour développer de nouveaux inhibiteurs, regroupe de grands noms du secteur privé et public (AbbVie, Bayer, Janssen, Novartis, Pfizer, universités d'Oxford, de Toronto, l'Institut Karolinska...).

• Les défis à relever

- Ces projets nécessiteront des investissements importants dans les nouvelles technologies, en particulier le séquençage à haut débit et la recherche sur les cellules souches.
- Ces technologies soulèvent de nouveaux défis, en rapport avec le stockage de données volumineuses et de matériel biologique sensible, et l'analyse des données et l'évaluation des risques. Il sera également important d'intégrer la compréhension des caractéristiques génétiques et épigénétiques dans des essais cliniques et des programmes de criblage des médicaments.
- Un autre défi sera de savoir comment développer des collaborations, d'une part entre chercheurs académiques et industriels, pour favoriser l'émergence de ces nouvelles thérapies, et d'autre part avec la communauté médicale, afin de transmettre cette information aux patients.

• Les préalables pour relever ces défis

- La création de bases de données professionnelles, partagées et bien gérées, pour stocker des informations médicales et des données moléculaires, l'utilisation de l'intelligence artificielle et le développement d'algorithmes d'apprentissage en profondeur (deep learning) pour interpréter les résultats.
- Le développement de plateformes technologiques à haute performance, dotées des personnels assurant l'entretien, la gestion et l'analyse statistique de ces données.
- Le renforcement des interactions professionnelles entre la communauté scientifique et médicale et le grand public, ainsi que le perfectionnement des outils d'analyse.
- La mise en place de réseaux interdisciplinaires de collaborateurs, notamment de scientifiques et de philosophes, chargés d'étudier l'impact social des connaissances relatives à l'information génétique et épigénétique.

LE MICROBIOTE

DE QUOI PARLE-T-ON ?

Le microbiote humain est l'ensemble des micro-organismes – bactéries, virus, parasites, champignons non pathogènes, dits « commensaux » – hébergés par le corps humain.

Le microbiote intestinal contient la plus importante communauté bactérienne du corps humain, composée de 10^{13} bactéries, localisées principalement dans l'intestin grêle et le côlon.

• Le microbiote intestinal en chiffres

10^{13} bactéries

virus et surtout phages (n'infectant que les bactéries), champignons

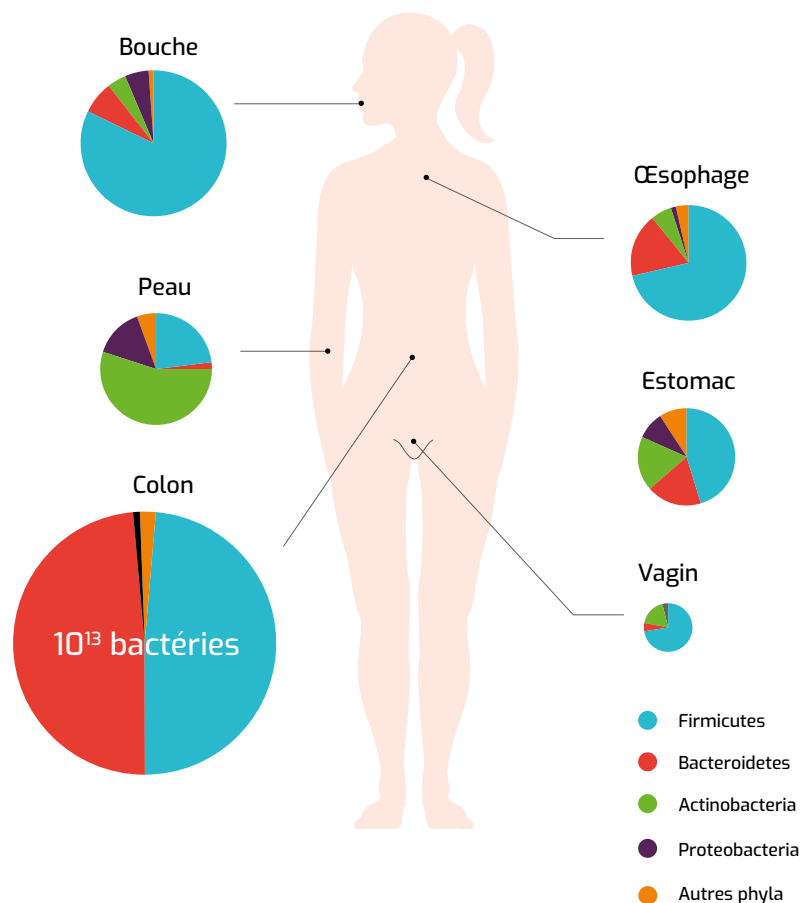
De 300 à 500 espèces

par individu parmi un total de 1 500 à 2 000 espèces répertoriées dans les fèces humains

De 500 000 à 600 000 gènes

bactériens par individu au sein d'un catalogue répertorié de plus 10 millions de gènes bactériens (à comparer aux 22 000 gènes du génome humain)

• Bactéries symbiotiques du corps humain



Parmi les nombreux gènes bactériens collectivement codés par le microbiote, un noyau de gènes toujours présents est considéré nécessaire à l'adaptation des bactéries dans l'écosystème digestif. Mais il existe aussi un très grand nombre de gènes représentés de façon diverse entre individus. Leur rôle individuel précis reste largement énigmatique, mais il est désormais admis que certains exercent des fonctions importantes pour l'hôte. De multiples études expérimentales s'appuyant sur l'éradication du microbiote ont en effet montré que celui-ci influence de façon considérable la physiologie de son hôte et le développement de nombreuses pathologies.

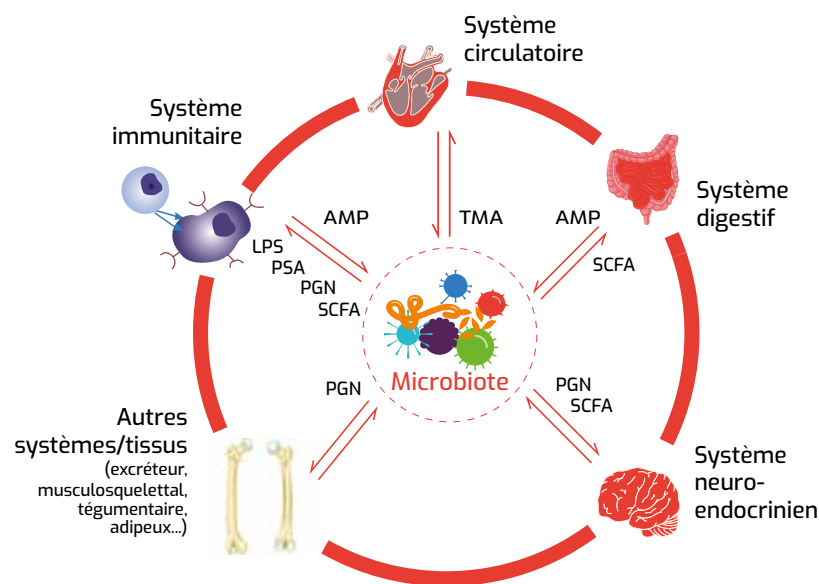
Dans l'intestin, outre un rôle de barrière contre les microbes pathogènes, reconnu depuis plus de soixante ans, le microbiote joue un rôle essentiel dans la digestion des carbohydrates non digestibles. Dans et à distance de l'intestin, le microbiote module le fonctionnement du système immunitaire et le métabolisme de son hôte, avec des effets qui affectent de multiples organes (intestin, foie, poumons, reins, cerveau), ainsi que les os et le système cardiovasculaire, comme le démontrent plusieurs études récentes. De ce fait, il a été proposé que l'hôte et son microbiote forment un superorganisme.

De plus en plus d'études montrent une corrélation entre la diversité du microbiote, le mode de vie et la survenue de pathologies inflammatoires ou métaboliques chroniques.

Ainsi, la diversité en espèces, et donc en gènes microbiens, est réduite chez les individus atteints d'une pathologie chronique, comparée à celle de sujets en bonne santé. Une réduction de la diversité du microbiote intestinal est aussi observée chez les humains vivant dans les pays industrialisés. Elle est plus diversifiée chez ceux qui ont conservé une alimentation et un mode de vie traditionnels.

Les travaux expérimentaux montrant qu'il est possible, chez l'animal, de transférer une maladie chronique ou une prédisposition à cette maladie avec le microbiote des patients suggèrent que les modifications du microbiote, associées à l'industrialisation, pourraient être à l'origine de l'épidémie de maladies chroniques qui accompagnent ce changement de mode de vie.

• Hôte & microbiote : un superorganisme



- Les " quorum signals " sont des signaux moléculaires envoyés par les bactéries à leurs congénères.
- Les acronymes AMP, LPS, PGN, SCFA, TMA désignent des métabolites, c'est-à-dire des produits intermédiaires qui se forment dans l'organisme au cours d'un processus métabolique.

Deux questions se posent donc, déterminant les recherches actuelles sur le microbiote :

- 1. Quels facteurs influencent la composition du microbiote : certaines modifications au cours de la vie, l'alimentation, les antibiotiques ?**
- 2. Quels sont les effets du microbiote sur l'hôte et quels sont les mécanismes impliqués ?**

LE MICROBIOTE

CE QUI SE PROFILE D'ICI 2030

• **Des pistes thérapeutiques prometteuses, utilisant les études sur la composition du microbiote et ses effets sur son hôte**

• Le microbiote intestinal jouant un rôle clé à distance sur le métabolisme et le système immunitaire, via ses métabolites, peut donc influencer la réponse aux traitements. Le métabolisme de certains médicaments, dont la digitaline, des anticancéreux et les statines, pourrait être modifié par la composition du microbiote. On peut donc penser qu'à terme, les interventions thérapeutiques pourraient être déterminées en fonction de la composition du microbiote.

• L'analyse du microbiote pourrait devenir un outil de stratification des patients, permettant de surveiller l'évolution de la maladie (par exemple, les maladies inflammatoires chroniques intestinales) et l'état de santé des patients. On pourrait aussi stratifier les répondeurs et les non répondeurs aux traitements.

• **De nouvelles façons d'appréhender et de prédire le rôle de micro-organismes** du microbiote en santé et en pathologie humaine par des approches d'intelligence artificielle, intégrant les données issues de l'analyse " multiomique " des patients d'une part, et du microbiote d'autre part.

• **Un nouveau regard sur la naissance**, issu de nombreuses preuves cliniques et expérimentales, montrant combien la manière dont le microbiote s'implante dans les premiers mois de vie est cruciale pour le développement de l'enfant et sa santé future. Un retard ou une modification dans cette implantation pourrait expliquer l'apparition de pathologies chroniques plus tardives, comme les allergies, les maladies inflammatoires intestinales, l'obésité et le syndrome métabolique.

CE QUI EST EN COURS

► **Une identification des facteurs influençant la composition du microbiote**

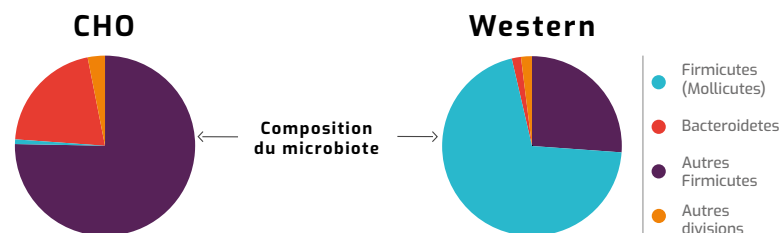
L'ALIMENTATION

La composition du microbiote évolue en effet selon l'alimentation de l'hôte, comme le montre le changement de la composition du microbiote d'une souris après un régime alimentaire riche en sucres et en gras.

• **Modification de la composition du microbiote en réponse à un changement de régime alimentaire chez la souris**

RÉGIME TRADITIONNEL
RICHE EN FIBRES

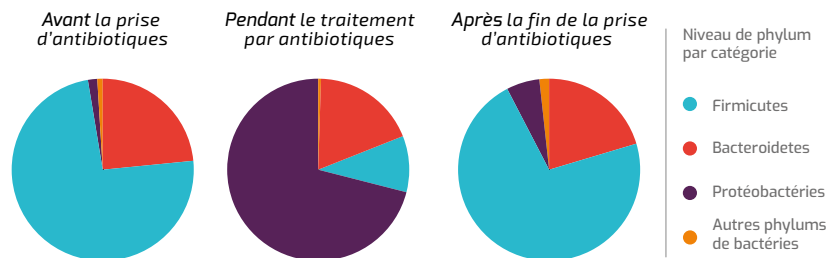
RÉGIME RICHE
EN SUCRE ET GRAS



LA PRISE D'ANTIBIOTIQUES

Elle varie aussi en fonction de la consommation d'antibiotiques.

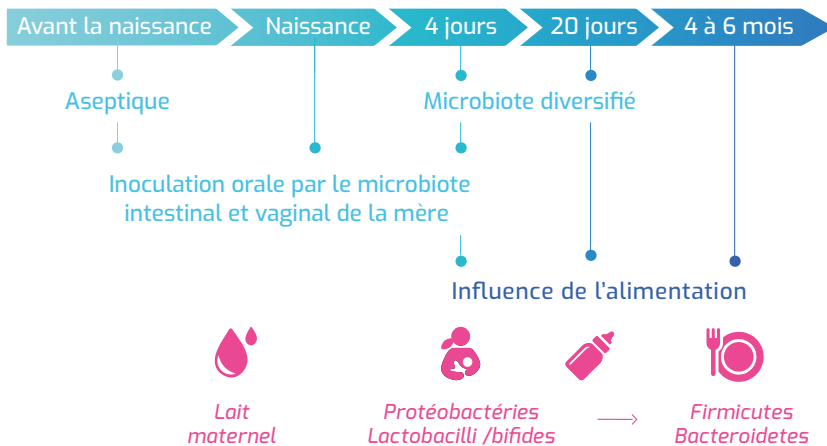
• **Modification du microbiote en réponse à la prise d'antibiotiques oraux chez l'homme**



La composition du microbiote est très dynamique et est influencée par l'environnement dans lequel vit l'hôte, les microbiotes du sol, des animaux...

Elle garde pourtant une part " stable " donnée par les niches microbiennes, constituées entre 0 et 3 ans.

• Développement du microbiote intestinal après la naissance



► Une identification précise des fonctions du microbiote

- Le microbiote intestinal contribue à la digestion de nos aliments et à notre métabolisme. Les bactéries du côlon sont en particulier équipées d'enzymes capables de dégrader les carbohydrates complexes d'origine alimentaire non digestibles par les enzymes intestinaux.

La dégradation par les bactéries intestinales de ces molécules, communément appelées fibres alimentaires, conduit à la formation des acides gras à chaîne courte volatils, dont les plus abondants sont l'acétate, le propionate et le butyrate.

Le butyrate est le substrat énergétique utilisé par les cellules épithéliales tapissant la paroi du côlon. Son utilisation par les cellules coliques s'accompagne d'une consommation très importante d'oxygène, qui limite la diffusion de ce gaz dans la lumière de l'intestin, maintenant de ce fait des conditions propices à la croissance des bactéries productrices de butyrate.

- Ainsi, il se crée un cercle vertueux : les bactéries digèrent des sucres complexes apportés par notre alimentation, libérant des métabolites bactériens qui assurent la survie de nos cellules coliques. En retour, le métabolisme de ces cellules crée des conditions favorables aux bactéries produisant ces métabolites. C'est un exemple de la symbiose établie entre les bactéries intestinales et l'hôte.
- Le microbiote intestinal est également capable de fabriquer des molécules indispensables à notre survie, comme les vitamines B12 ou K, de moduler l'absorption des sucres et des lipides, de transformer les acides biliaires secondaires en des métabolites qui ont une influence sur notre métabolisme glucido-lipidique. Il a été estimé que 10 % de notre énergie quotidienne est fournie par notre microbiote intestinal.
- La présence du microbiote assure une protection efficace contre la colonisation par des bactéries pathogènes. Cet effet barrière s'appuie sur un ensemble de mécanismes complexes, incluant la compétition entre bactéries commensales et pathogènes pour les mêmes substrats énergétiques, la production par les bactéries commensales de substances antibiotiques bloquant la croissance d'autres bactéries, la stimulation par les bactéries commensales des défenses immunitaires de leur hôte.

- En effet, les bactéries du microbiote façonnent notre système immunitaire. Elles induisent simultanément des signaux qui stimulent nos défenses anti-infectieuses et d'autres signaux qui évitent un emballement excessif de ces réponses, source d'inflammation et de destruction tissulaire. Ces effets du microbiote s'exercent dans l'intestin, dont ils renforcent la fonction de rempart contre l'entrée des bactéries intestinales. Ils s'exercent aussi sur le système immunitaire à distance de l'intestin, renforçant par exemple, au niveau du poumon, la protection vis-à-vis des infections bactériennes et virales, tout en limitant les réponses allergiques des effets qui sont néanmoins variables selon la composition du microbiote.

LE MICROBIOTE

- Les voies de signalisation activées par le microbiote sont l'objet de très nombreuses études. Dans l'intestin, ces signaux peuvent être la conséquence d'un contact direct entre bactéries et cellules de l'hôte. Néanmoins, la majorité des bactéries commensales présentes dans l'intestin sont enveloppées dans un film de mucus qui les retient prisonnières à distance de l'épithélium.

En revanche, les micro-organismes produisent en abondance de nombreux métabolites pouvant induire des signaux localement dans la muqueuse, mais aussi à distance, après avoir diffusé à travers le sang et la lymphe. Certains métabolites peuvent aussi agir en activant des relais dans le système nerveux.

Un enjeu considérable est aujourd'hui de répertorier parmi les métabolites produits par le microbiote ceux qui ont des effets sur l'hôte, de cerner les signaux induits et les conséquences pour l'hôte, ainsi que d'identifier les espèces particulières impliquées dans leur production et les mécanismes régulant leur production dans l'intestin. Les effets biologiques déjà observés sont en effet considérables, concernant la régulation de l'inflammation, du métabolisme glucido-lipidique, du comportement, de la satiété ou de la douleur, par exemple.

Ces travaux permettent d'envisager le développement de nouveaux biomarqueurs issus du métabolisme bactérien ou fondés sur la quantification de bactéries spécifiques. Le microbiote accessible dans les échantillons fécaux pourrait donc être la source de nouveaux biomarqueurs de diagnostic ou d'espèces bactériennes utilisables à des fins thérapeutiques. La bactérie *Faecalibacterium prausnitzii*, et un ensemble de souches de *Clostridium* capables d'exercer des effets anti-inflammatoires, sont des exemples de ces nouveaux probiotiques.

Enfin, récemment, la transplantation de selles a été reconnue comme un médicament en France. Le principe est d'inoculer des selles humaines provenant d'un individu sain (le donneur) à un malade (le receveur).

La seule indication acceptée actuellement concerne les diarrhées à *Clostridium difficile* résistant aux antibiotiques, dont l'efficacité initialement mise en évidence par une équipe néerlandaise est confirmée. Plusieurs essais cliniques sont en cours pour tester la transplantation fécale dans d'autres pathologies, comme la maladie de Crohn, le syndrome de l'intestin irritable ou les maladies du foie.

Les résultats des premières études publiées pour la rectocolite hémorragique, une maladie inflammatoire de l'intestin, sont encourageants, mais très loin du taux de succès observé avec l'infection à *Clostridium difficile*.

- Aujourd'hui, d'autres approches sous forme de gélules sont en cours de mise au point. De nombreux problèmes d'efficacité et de sécurité sont à résoudre. S'il est vraisemblable que les souches transplantées vont pouvoir s'implanter dans l'intestin d'un patient ayant développé un *Clostridium difficile* du fait d'une antibiorésistance qui a éliminé sa propre flore, implanter durablement de nouvelles souches chez un individu avec un microbiote constitué n'est pas une opération simple.

La caractérisation de microbiotes associés à la santé ou à des pathologies, mais aussi nos connaissances sur les fonctions du microbiote, nous imposent d'envisager l'hôte, homme ou animal, de façon intégrée et de développer une approche écologique de notre santé.

► Une identification des effets du microbiote sur l'hôte

Les interactions entre l'hôte et son microbiote peuvent s'envisager comme une symbiose, au sein de laquelle chacun des deux partenaires bénéficie d'avantages, notamment métaboliques, qui augmentent leur "fitness" respective.

Le compromis établi au cours de la longue coévolution entre les bactéries et leurs hôtes s'est appuyé sur la mise en place d'un système immunitaire efficace et finement régulé, capable de protéger l'hôte contre l'invasion des bactéries, tout en préservant l'homéostasie tissulaire indispensable aux fonctions de digestion et d'absorption de l'intestin.

On constate aujourd'hui des modifications importantes de la composition du microbiote chez les individus vivant dans les sociétés industrialisées. Celles-ci ont été imputées à la transformation du style de vie, et plus particulièrement aux changements de l'alimentation humaine (appauvrie en fibres, enrichie en graisses et sucres rapides), à la consommation d'antibiotiques et à l'exposition à divers polluants. Ces altérations se caractérisent par une réduction de la diversité bactérienne, la perte de bactéries symbiotiques exerçant des effets favorables sur le métabolisme ou le système immunitaire au profit de bactéries dites "pathobiontes", aux propriétés souvent pro-inflammatoires.

La réplication bactérienne rapide permet en effet aux populations microbiennes de s'adapter rapidement aux changements de leur environnement dans l'intestin. Ainsi, des modifications de la composition du microbiote sont observées dans les mois suivant l'arrivée de migrants issus d'une société au mode de vie traditionnel dans un pays industrialisé.

A l'inverse, il est plus difficile pour l'hôte d'adapter son métabolisme et son système immunitaire, et l'on suspecte aujourd'hui fortement que les modifications récentes du microbiote créent un déséquilibre des réponses immunitaires et métaboliques, favorisant l'épidémie de maladies chroniques métaboliques et inflammatoires qui accompagnent l'industrialisation. Une connaissance approfondie des mécanismes qui sous-tendent les effets du microbiote, comme de ceux qui contrôlent sa composition, est indispensable pour appréhender précisément son rôle dans ces pathologies invalidantes, et définir des stratégies thérapeutiques ou préventives capables de restaurer une composition du microbiote favorable à la santé humaine. De nombreuses études sont en cours.

CE QU'IL FAUT DÉPASSER

Le microbiote apparaît être un écosystème d'une complexité bien supérieure à celle imaginée. Les outils nécessaires à la compréhension de cet écosystème complexe ne sont pas tous en place, et un important travail doit être mené pour rationaliser ces informations.

- **Des méthodes sont en cours d'élaboration pour étudier le microbiote**

La qualité des méthodes et des outils utilisés va permettre de comprendre comment les microbes et les cellules humaines interagissent, afin de découvrir de nouveaux métabolites, des cibles moléculaires originales et de se lancer dans des expériences thérapeutiques.

- **Les hypothèses : il s'agit de faire la preuve d'un lien de causalité entre les modifications du microbiote et certaines maladies**

Ainsi, le rôle du microbiote est largement évoqué dans plusieurs maladies neuropsychiatriques : l'autisme, l'anxiété et la dépression. D'autres études ont suggéré un rôle important du microbiote dans les maladies neurodégénératives : il serait impliqué dans l'inflammation cérébrale de la maladie d'Alzheimer en participant à la formation des plaques amyloïdes. Des études très récemment publiées ou en cours suggèrent des pistes précises impliquant des métabolites produits par certaines souches bactériennes.

- **La faculté du microbiote d'opposer une résistance aux changements**

Il peut en effet gêner les tentatives de manipulation thérapeutique. Il reste un travail très précis à effectuer pour comprendre les mécanismes qui contrôlent la composition du microbiote, afin de pouvoir le manipuler en minimisant les risques. De plus en plus de chercheurs se penchent sur cette question.

- **L'insuffisant développement d'un écosystème dédié à la recherche et à la mise au point de nouveaux traitements à partir du microbiote**

La France est bien placée grâce à certains laboratoires de recherche spécialisés, qui ont joué un rôle déterminant dans la description du microbiote en situation normale et pathologique et l'identification de souches d'intérêt.

Néanmoins, d'importants efforts doivent encore être entrepris pour partager des bases de données et des procédures standardisées entre acteurs de la recherche, mettre en place et rationaliser les outils et les plateformes nécessaires aux études mécanistiques, créer les approches bio-informatiques indispensables à l'intégration et l'interprétation de la masse des données générées, et, enfin, développer des start-up capables de qualifier des biomarqueurs et de mettre au point des solutions thérapeutiques maîtrisées, basées sur l'implantation de bactéries particulières et les transferts fécaux.

LA MICROFLUIDIQUE

DE QUOI PARLE-T-ON ?

La microfluidique est la science de la manipulation des fluides à l'échelle micrométrique (de l'ordre du millième de millimètre). Elle permet de fabriquer des laboratoires sur puces (lab on chip), qui sont de véritables laboratoires miniaturisés d'à peine 1 ou 2 centimètres, permettant de faire des analyses très rapides, avec un minimum de réactifs. A titre d'exemple, on peut dire que la réalisation de séquenceurs d'ADN serait impossible sans la microfluidique.

Définition

Un fluide est un milieu matériel infiniment déformable. On regroupe sous cette appellation les liquides et les gaz, et par extension, dans le cadre de cette fiche, le sang, l'eau, l'huile, les suspensions cellulaires, les échantillons d'ADN...

Ce domaine de recherche en plein essor s'inspire souvent de l'observation de la nature, laquelle maîtrise parfaitement les écoulements de fluides dans des microcanaux.

L'arbre, un exemple de système microfluidique. Il draine la sève vers des milliers de feuilles, de manière homogène, en s'appuyant sur un réseau de millions de petits capillaires, dont les diamètres varient entre des centaines de microns et une trentaine de nanomètres. Il existe dans l'arbre des milliers de vanes intégrées qui préviennent la formation d'une embolie généralisée.

• L'intérêt de la microfluidique

1. Elle permet d'accélérer les diagnostics et les analyses réalisées à partir de fluides. Dans une goutte de sang, par exemple, on peut obtenir en quelques minutes le TSH (thyroestimuline), différents taux d'hormone, identifier des pathogènes et réaliser en quelques heures un séquençage d'ADN et d'ARN.
2. Elle permet de mener massivement en parallèle plusieurs analyses.
3. Elle effectue des analyses à partir de très petites quantités d'échantillon, une cellule unique "single cell" par exemple.
4. Elle fait baisser les coûts d'analyse.

CE QUI SE PROFILE D'ICI 2030

- Une médecine personnalisée : la microfluidique permettra d'identifier, au sein d'un échantillon de centaines de milliers de cellules, celles portant des mutations oncogènes. On pourra ainsi utiliser cette information pour engager un traitement contre le cancer en réduisant considérablement les récurrences.
- La généralisation de la biopsie liquide, qui permet de récupérer des cellules tumorales circulantes et ainsi recueillir un maximum d'informations sur la composition de la tumeur et sur son stade de développement, sans aucune intervention chirurgicale.

- Grâce à la microfluidique, il sera possible de réaliser, dans des microgouttes, des millions de tests par heure. Ce procédé pourra être utilisé pour sélectionner des groupes de cellules produisant, par exemple, des anticorps très efficaces contre une bactérie.

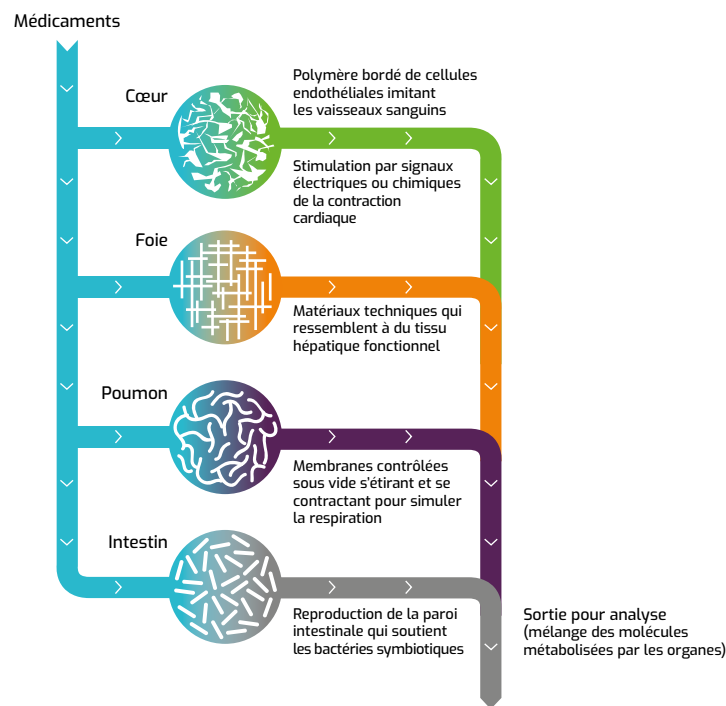
L'exemple de la recherche de la meilleure arme antivirus

Première étape : on inocule le virus à un animal. Les cellules du système immunitaire de ce dernier – les lymphocytes B – réagissent en produisant des anticorps. Ceux-ci se combinent alors à des molécules spécifiques du virus, présentes à sa surface, appelées antigènes.

Deuxième étape : certains lymphocytes B, ayant une plus grande affinité avec les antigènes, produisent de meilleurs anticorps. Et c'est justement cette "élite" que l'on cherche à identifier. On prélève alors du sang de l'animal pour récupérer les lymphocytes B, qui sont ensuite placés dans une solution nutritive et envoyés dans un canal de la plaque de microfluidique. Ce canal va en croiser un autre dans lequel circule une huile avec un débit contrôlé. Les deux fluides ne pouvant se mélanger, l'huile va alors former un petit container, encapsulant une cellule unique, avec un peu de son liquide nutritif.

Troisième étape : chaque gouttelette devient alors un milieu d'essai avec son lymphocyte B, qui produira ses propres anticorps après quelques jours d'incubation. Ne reste plus aux chercheurs qu'à introduire les antigènes du virus cible et à détecter, au moyen d'un système optique, le lymphocyte B qui produit les anticorps les plus efficaces. Ils peuvent alors séquencer le gène à l'origine de cet anticorps idéal et produire ainsi en masse la molécule thérapeutique la plus efficace.

- La microfluidique pourrait révolutionner l'industrie pharmaceutique et la recherche de nouveaux médicaments en parvenant à tester des molécules 10 000 fois plus vite et pour 10 000 fois moins cher. Elle pourra aussi créer de nouveaux systèmes de délivrance beaucoup plus performants.
- Les organes sur puce progressent grâce aux avancées sur les cellules souches. Le prochain objectif est de créer un système dans lequel tous les organes humains sont connectés par des capillaires sanguins microfluidiques, représenté dans le schéma ci-dessous.



- Enfin, l'importance du confinement ayant été souligné dans le développement de réactions biochimiques conduisant à la naissance de la vie, la microfluidique, couplée à la biochimie, est aujourd'hui la technologie la plus adaptée pour proposer un scénario sur l'origine de la vie.

LA MICROFLUIDIQUE

CE QUI EST EN COURS

► **La microfluidique représente pour la biologie et la chimie une révolution semblable à celle apportée par les microprocesseurs à l'électronique et l'informatique.**

• Quelques chiffres clés

- Aujourd'hui, un très grand nombre de sociétés développent la technologie microfluidique. Plus de 250 entreprises et 10 000 chercheurs travaillent dans ce champ de par le monde.
- Le marché de la microfluidique est évalué à 6 milliards de dollars par an¹.
- A titre d'exemple, le marché de la cellule unique, fortement impacté par la microfluidique, est évalué à 1 milliard de dollars.

• Place de la France

La France fait partie des nations leaders du domaine.

400 personnes		50 laboratoires		50 start-up
-------------------------	--	---------------------------	--	-----------------------

Un institut phare : l'Institut Pierre-Gilles de Gennes

La microfluidique ou l'art de manipuler des volumes de fluides minuscules à l'aide des nouvelles technologies

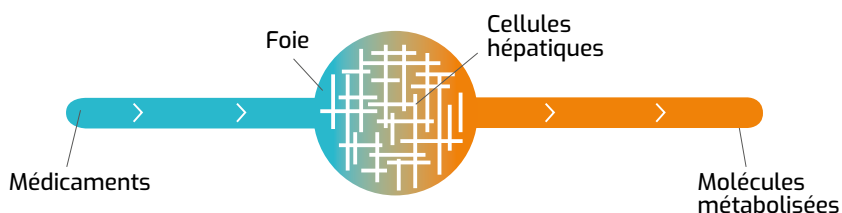
Parlant du monde de l'industrie et celui de la recherche scientifique, Pierre-Gilles de Gennes se plaisait à dire que *"les deux ont tout à gagner à travailler ensemble"*. Des frontières entre les disciplines scientifiques, il répétait qu'il fallait savoir s'en affranchir pour les rendre plus fécondes et en tirer tout le potentiel. C'est dans cet esprit que l'Institut Pierre-Gilles de Gennes (IPGG) a été créé : réunir autour d'une thématique transdisciplinaire (la microfluidique) des expertises complémentaires (physiciens, biologistes, chimistes, technologues) pour développer la recherche fondamentale et faire éclore des applications dans la santé, l'énergie, l'agro-alimentaire, la cosmétique, l'instrumentation... Vingt start-up y sont incubées.
www.institut-pgg.fr

► La microfluidique est déjà une réalité : elle permet aujourd'hui d'effectuer des analyses complexes dans une simple goutte et d'injecter des produits plus facilement dans le corps humain.

• Quelques exemples

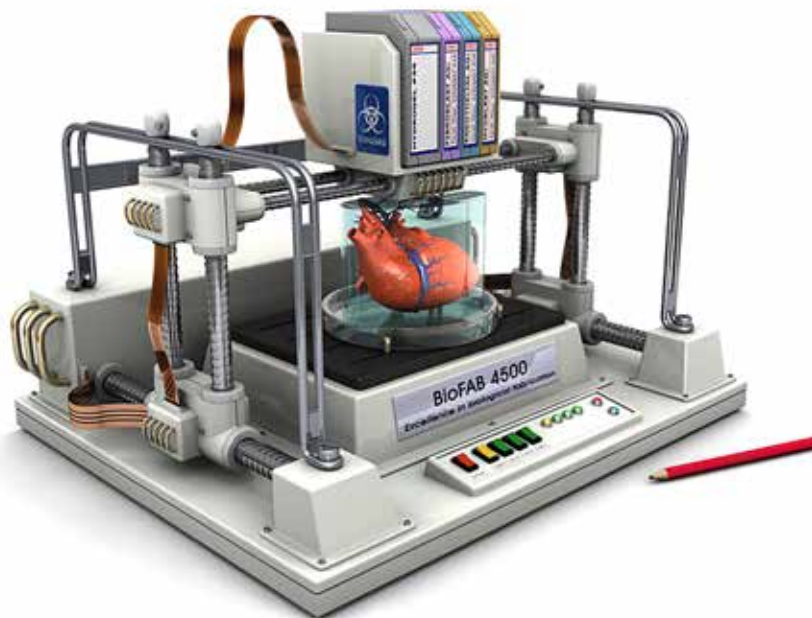
- **Le laboratoire sur puce** peut, à partir d'une goutte de sang, diagnostiquer la réalité d'une crise cardiaque. Le diagnostic est délivré en quinze minutes, alors que les systèmes traditionnels nécessitent plus d'une dizaine d'heures.
- **La puce pour le génotypage** permet l'identification d'un objet (par exemple un virus) à partir de séquences caractéristiques de gènes, mais aussi l'identification d'ARN et de protéines.
- **Les puces de diagnostic de pathogènes** utilisent un échantillon corporel, permettant de déterminer la présence d'un virus, bactérie ou micro-organisme en quelques minutes, et à très bas coût.
- **Le test sanguin équipé d'une puce électronique** permet désormais de détecter simultanément en vingt minutes le virus du sida, la syphilis et une dizaine d'autres maladies infectieuses (hépatites B et C, herpès...).
- **Les micropompes** permettent d'injecter un produit dans le corps humain. La pompe d'injection d'insuline dans le foie, pour le traitement du diabète, est plus efficace et confortable pour le malade.

- La microfluidique permet des percées dans le domaine du cancer par la modélisation de certains organes (foie, rein, poumon, intestin).



L'enjeu pour la microfluidique est de parvenir à reproduire la vascularisation de ces organes et de tous les transferts entre le fluide de vascularisation et les tissus internes de l'organe ; des prototypes sont actuellement utilisés dans cette perspective.

- **La BioFab 4500, une imprimante 3D capable d'imprimer des organes humains**



CE QU'IL FAUT DÉPASSER

- **Des verrous scientifiques**

Ils tiennent :

1. aux limites des capacités de manipulation des fluides, qui, bien que puissantes, doivent encore progresser ;
2. aux limites de réalisation de systèmes microfluidiques complexes, permettant de mimer la complexité du vivant, dans le domaine des organes sur puce ou la gestion des fluides dans les mémoires ADN.

- **Des verrous économiques**

Ils nécessitent :

1. une prise de conscience et des soutiens permettant à la France de faire progresser son leadership ;
2. de réconcilier recherche et entreprise, de manière à produire un effet stimulant pour les chercheurs en quête d'aventure ;
3. de développer le tissu de start-up et prendre les risques permettant l'émergence de leaders mondiaux.

LA NANOMÉDECINE

DE QUOI PARLE-T-ON ?

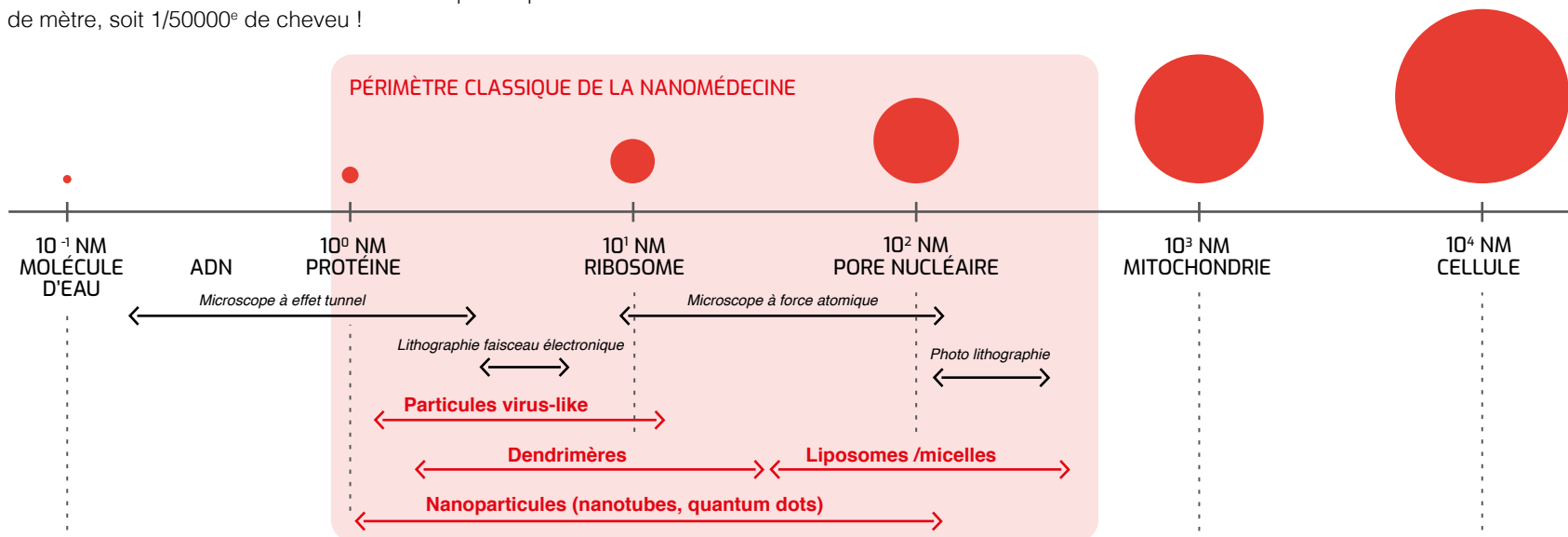
Au début du XX^e siècle, le scientifique allemand Paul Ehrlich théorise l'idée du "magic bullet" : une "balle magique" qui serait spécifiquement dirigée et active contre les agents infectieux au sein de l'organisme. Ce concept est aujourd'hui une réalité grâce à la vectorisation des médicaments permise par les nanotechnologies. La nanomédecine utilise les nanotechnologies pour développer des applications innovantes, et plus spécifiquement des nano-objets

dans le domaine de la santé, grâce à l'exploitation des propriétés physiques, chimiques et biologiques des matériaux à l'échelle nanométrique.

Disposer de matériaux à l'échelle du nanomètre permet en effet d'agir à l'intérieur de cellules et de bénéficier de compétences totalement nouvelles, deux facteurs générateurs d'innovation.

• L'échelle de la nanomédecine

Le nanomètre est une unité de mesure aussi petite que 1 milliardième de mètre, soit 1/50000^e de cheveu !



CE QUI SE PROFILE D'ICI 2030

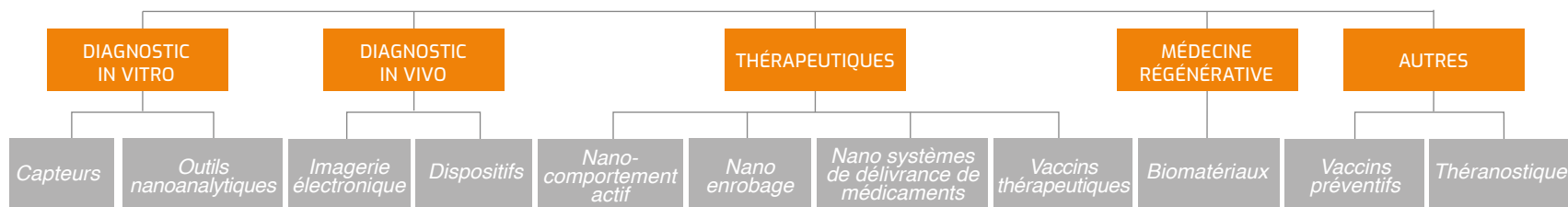
▶ Les applications de la nanomédecine rendront la prise en charge des maladies plus précise et plus adaptée.

Elles se révèlent très précises par leur capacité à interagir de façon ciblée avec les tissus, les cellules, et même les molécules. A l'échelle "nano", certaines substances ou matériaux peuvent changer de propriétés et devenir plus résistants, plus réactifs... D'autres, comme les nanocristaux, provoquent une meilleure dissolution du principe actif que le principe actif seul.

- Des nanovecteurs ciblés spécifiques à certains types cellulaires pour libérer une substance active sans induire de toxicité dans d'autres types cellulaires.
- Des nano-objets portant un label fluorescent ou radioactif :
 - capables de détecter précocement des perturbations fonctionnelles ;
 - permettant d'apporter une aide à la chirurgie guidée par l'image.

Les nanotechnologies permettront aussi de concevoir des nanocomposés contournant les phénomènes de rejet pour les greffes ou la médecine régénérative...

Nanomédecine



Globalement, les nanotechnologies permettent le développement de nouvelles techniques médicales de diagnostic, de thérapie et de suivi des patients. Les développements scientifiques d'aujourd'hui en nanomédecine permettront d'apporter de nouvelles réponses technologiques et d'améliorer considérablement les traitements à l'horizon 2030.

• Les apports de la nanomédecine d'ici 2030

- Des nano-objets capables de leurrer le système immunitaire pour mieux traiter certaines pathologies.
- Des nano-objets capables d'activer le système immunitaire afin de restaurer une réponse de l'organisme contre une pathologie.

Applications thérapeutiques

SYSTÈME DE DELIVRANCE

- Nano-aiguilles (administration et suivi de nanoparticules traversant la barrière hémato-encéphalique)
- Nanotubes
- Nanovecteurs de thérapie génique

IMPLANTS ACTIFS

- Restauration de la vision, pacemaker
- Prothèses auditives
- Prothèses du genou
- Dispositif pour contrôle de la fonction matrice

NANOMÉDICAMENTS

- Echauffement de nanoparticule
- Photodynamique
- Chimiothérapie
- Radiothérapie

LA NANOMÉDECINE

Les nanomédecines seront également très utiles dans l'imagerie, en permettant "d'allumer" une tumeur et de la rendre ainsi plus facilement visible par IRM. Ce qui amène d'ailleurs à une technique particulièrement novatrice, bien qu'encore au stade de la recherche expérimentale : la "nano-théranostique", ou la capacité à combiner au sein de la même nanoparticule administrée un médicament et un agent d'imagerie. On va être capable de soigner, tout en visualisant le parcours des particules et ainsi s'assurer qu'elles atteignent bien les zones ciblées dans l'organisme. La théranostique permet aussi de visualiser l'accumulation de nanoparticules puis de déclencher localement la libération du principe actif avec, par exemple, des microbulles activables sous ultrasons.

Des essais sont aussi conduits pour vectoriser des micro-ARN, c'est-à-dire des petites séquences de nucléotides. Autre enjeu : réussir à cibler le tissu cérébral, en franchissant la barrière hémato-encéphalique. Si cette dernière est indispensable à la protection du système nerveux central, elle constitue un frein au traitement de pathologies localisées dans la boîte crânienne. Avec l'évolution des outils neurochirurgicaux, l'application de nouvelles nanomédecines dans le traitement de cancers cérébraux représente un axe de recherche prometteur.

CE QUI EST EN COURS

► **L'utilisation de nanovecteurs, capables de transporter puis de libérer la substance active du médicament dans les cellules cibles, notamment dans le cas du cancer ou de pathologies inflammatoires, et de nano-objets, à même d'amplifier l'effet de la radiothérapie en préservant les tissus sains et l'amélioration du diagnostic.**

● **L'utilisation de nanovecteurs**

La nanomédecine offre aujourd'hui des réponses aux difficultés rencontrées par la thérapeutique classique. Elle consiste à intégrer un principe actif dans un vecteur (micelle, liposome, enveloppe de polymère), ou à utiliser des nanomatériaux minéraux (nanoparticules d'or, silicium poreux...) pour adresser spécifiquement ce médicament à un tissu cible, sans qu'il soit distribué ailleurs dans l'organisme.

La vectorisation peut aussi concerner un principe actif, dont les propriétés physico-chimiques l'empêchaient jusqu'à présent d'être administrable tel quel. Porté par le nanovecteur, le principe actif est en outre protégé par une dégradation biologique avant d'atteindre son tissu cible.

Il peut enfin être "déclenché" ou libéré de façon progressive dans le temps : pour cela, on l'associe à un nanocomposé activable sous l'influence d'un signal (laser, rayons X, ultrasons...).

Les nanomédicaments améliorent donc le rapport bénéfices/risques des médicaments en augmentant leur efficacité et leur biodisponibilité au niveau du tissu ou de l'organe cible, tout en réduisant les doses à administrer et le risque de toxicité.

Potentiellement, ce type de nanomédecine pourrait concerner de nombreuses maladies. C'est cependant pour le cancer qu'elle est la plus avancée : 9 nanomédicaments sont déjà commercialisés à travers le monde. Des essais cliniques sont actuellement menés pour 15 autres produits, dont 5 ont atteint la phase III. Ce type de traitement offre en effet deux avantages majeurs dans la lutte contre le cancer. Plus ciblé, il lèse moins les tissus sains que les chimiothérapies et les rayonnements. Et pénétrant au cœur des cellules tumorales, le principe actif se montre plus efficace. Toutefois, des limites subsistent : les nanovecteurs ne peuvent être distribués dans les tumeurs que si celles-ci sont vascularisées, ce qui implique de le déterminer au préalable afin de proposer une médecine personnalisée. De plus, le cœur nécrosé des tumeurs ne permet pas toujours de délivrer un principe actif, cela nécessite de combiner des thérapies pour éviter la récurrence tumorale.

Ces nanoparticules sont injectées dans le système sanguin du patient, via une perfusion par exemple. Les nanoparticules acheminent leur cargaison vers les cellules cancéreuses, ce qui évite la majorité des effets délétères que pourrait avoir le médicament sur les tissus sains. Par ailleurs, lorsqu'une substance active se présente sous la forme d'un nanomédicament, elle est encapsulée, donc protégée contre la dégradation tout au long de son voyage dans l'organisme.

La voie d'administration actuellement la plus rapportée est la voie systémique, toutefois, les nanoparticules étant reconnues comme des particules du non-soi, elles vont être prises en charge par les cellules du système immunitaire pour être dégradées et éliminées par le foie.

Pour remédier à ce problème, les chercheurs procèdent à une simple modification de la surface des nanoparticules, ce qui permet de les rendre "furtives" vis-à-vis de nos défenses immunitaires. De nombreuses stratégies visent à augmenter le temps de circulation des particules injectées par voie systémique. En effet, si l'on souhaite atteindre des tumeurs vascularisées, le fait d'augmenter la durée de vie des particules dans le sang permet d'augmenter la quantité de particules accumulées dans les tumeurs.

Reste cependant à en acheminer une quantité maximale jusqu'aux cellules cancéreuses. Les chercheurs doivent cette fois-ci encore faire preuve d'innovation dans ce domaine, car aujourd'hui, la quantité accumulée dépasse rarement 5 % de la dose injectée. La majorité de la dose est retrouvée dans le foie, ce qui limite les injections répétées (risque de toxicité).

- **L'amélioration en continu des nanovecteurs**

————— **La découverte d'une équipe française** —————
menée par le professeur Patrick Couvreur

Au lieu d'encapsuler la molécule de médicament, elle a imaginé de la relier par un lien chimique à un transporteur, le squalène, un lipide naturel présent dans la peau humaine, l'huile d'olive ou la graisse de baleine. Ce lipide, couplé à une molécule médicamenteuse et placé dans l'eau, forme spontanément des nanoparticules. Une fois "squalénisé", le vecteur peut transporter jusqu'à 50 % de médicament vers la cellule ou le tissu à traiter, contre 1 à 5 % pour une capsule classique. Des tests réalisés avec un anticancéreux sur des modèles de tumeurs animales (cancer du pancréas, du côlon, leucémie) ont démontré une efficacité bien plus importante que le médicament classique. Des tests aussi probants ont été effectués avec une autre molécule utilisée dans le traitement des AVC. Dans les deux cas, le taux de médicament retrouvé dans la circulation est bien plus élevé.

- **Les autres voies de recherche**

Ajouter à la surface des nanoparticules des molécules reconnaissant uniquement les cellules cancéreuses. Les chercheurs explorent cette piste de nanoparticules de troisième génération, avec comme objectif de cibler des cellules souches cancéreuses hautement résistantes à la chimiothérapie classique.

Associer aux nanomédicaments des méthodes physiques permettant d'augmenter la vitesse et la quantité de médicament libérées au niveau de la tumeur. Ainsi, l'administration du médicament peut être déclenchée à distance par l'émission d'ultrasons.

- **Des nano-objets pour amplifier l'effet de la radiothérapie**

Les nanomédicaments sont aussi utilisés comme source de chaleur pour augmenter l'efficacité des traitements classiques de radiothérapie ou chimiothérapie. En effet, lorsque les cellules du corps sont exposées à des températures supérieures à la normale, des changements se produisent, les rendant plus sensibles aux effets des séances de rayons ou de l'administration d'une chimiothérapie.

La société française Nanobiotix a ainsi conçu une nanoparticule baptisée NanoXray, constituée d'oxyde d'hafnium. Ce composé est capable d'émettre de nombreux électrons lorsqu'il reçoit des rayons X. Cela provoque un échauffement et amplifie ainsi de façon importante l'efficacité de la radiothérapie sur une tumeur, dans le but de réduire la dose nécessaire de radiations.

La société française NH TherAguiX propose également des nanoparticules, à base de gadolinium cette fois, pour potentialiser l'effet de la radiothérapie. Ces nanoparticules injectées par voie intraveineuse, < 5 nm, et visibles par IRM, sont extrêmement prometteuses. L'équipe du Dr Nathalie Mignet a également montré le potentiel pour l'imagerie de la fonction rénale de ces nanoparticules.

LA NANOMÉDECINE

- **L'amélioration des outils de diagnostic actuels**

De nombreuses techniques d'imagerie (radiographie, IRM, scintigraphie...) reposent sur le suivi de l'évolution de produits de contraste injectés dans l'organisme. Les nanoparticules représentent une alternative intéressante aux agents actuellement utilisés (fluorures organiques ou isotopes radioactifs), car elles pourraient améliorer la résolution et la spécificité des images obtenues, tout en étant mieux tolérées par l'organisme.

▶ Aujourd'hui, les propriétés des nanoparticules sont déjà exploitées dans le cadre de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), qui utilise des nanoparticules d'oxyde de fer pour certaines applications. Les recherches se poursuivent afin d'étoffer le panel des agents disponibles et des techniques d'imagerie éligibles à ces agents.

- **Les nanomédicaments apportent de nombreux bénéfices**

Les nanomédicaments sont soumis aux mêmes contraintes réglementaires que les médicaments classiques avant attribution d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), impliquant particulièrement l'évaluation du service médical rendu et des effets indésirables éventuels.

Bénéfices diagnostiques

- *Amélioration du ciblage de la spécificité*
- *Amélioration des performances : sensibilité, seuil de détection, rapidité*
- *Détection précoce de pathologie*
- *Fiabilité et justesse des résultats*
- *Miniaturisation des dispositifs*
- *Stabilisation des biocomposants*
- *Diminution de la consommation en réactifs pour les analyses (diminution des coûts)*
- *Nouvelles technologies d'imagerie plus performantes*

Bénéfices thérapeutiques

- *Amélioration de l'efficacité des médicaments*
- *Diminution des effets secondaires et de la toxicité*
- *Diminution de la quantité de molécule active à chaque reprise*
- *Ciblage des thérapies*
- *Nouvelles approches thérapeutiques et nouveaux mécanismes d'action*
- *Biocompatibilité accrue avec de l'ingénierie tissulaire*

CE QU'IL FAUT DÉPASSER

- **Accélérer les applications médicales des nanotechnologies**

Le nombre de brevets déposés en France n'est pas négligeable. Mais, il faut bien reconnaître qu'aujourd'hui, les applications médicales des nanotechnologies sont encore peu développées globalement. Les entreprises restent réticentes, mais elles font des nanos sans le dire, la difficulté majeure étant la production et la caractérisation pour pouvoir passer les réglementations de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

La France doit se structurer dans ce domaine, disposer d'un laboratoire dédié, semblable au NCL américain¹, avec des laboratoires reconnus pour valider les nanotechnologies. Il faut s'appuyer sur les groupes existants, la Société française de nanomédecine, qui met en contact industriels et chercheurs, et utiliser son tissu existant de collaborations.

En d'autres termes, il faut construire un réseau français actif. Ces chercheurs s'adressent ensuite à l'Agence nationale de la recherche (ANR), qui a financé de nombreux projets en nanotechnologies, ou à l'Europe, dans le cadre de son programme dédié baptisé Nanomed. Enfin, la plupart des nanomédecines sont inscrites en "medical devices" pour faciliter leur mise sur le marché, d'où la difficulté de les trouver.

- **Progresser dans le champ de la nanotoxicologie**

Le développement récent des nanomatériaux en dehors du domaine médical (cosmétique, alimentation...) avec un manque de recul et d'études toxicologiques et épidémiologiques dans ces applications, crée un halo de défiance sur l'ensemble des nanotechnologies dans l'opinion publique. Les progrès en nanotoxicologie seront essentiels non seulement pour répondre aux questions propres au domaine de la nanomédecine, mais surtout pour

appréhender les risques hors médecine des expositions par voie cutanée, digestive ou respiratoire aux nanoparticules. Malheureusement, les études sont difficilement comparables et rarement utilisables : un réseau avec des méthodes qualifiées serait nécessaire.

- **Répondre au questionnement philosophique et éthique soulevé par l'utilisation des nanotechnologies**

Manipuler et utiliser les nanomatériaux a un impact sur le vivant et l'environnement. A mesure que ce domaine s'étoffe et que les applications se multiplient, la société civile et les chercheurs posent la question des risques inhérents à ce nouveau domaine : les maîtrise-t-on, les contrôle-t-on suffisamment ? Il s'agit d'abord de risques de sécurité et de toxicité pour les êtres vivants et l'environnement.

Mais il s'agit aussi de bouleversements sociétaux : l'usage de nanomédicaments et de nanotechnologies risque-t-il de nous orienter vers l'ère de l'homme augmenté, et par conséquent de profondément transformer la notion même de l'humanité ? C'est la raison pour laquelle certaines institutions publiques nationales ou internationales préconisent, outre l'évaluation de la sûreté des produits nanomédicaux, de définir une éthique et une réglementation stricte autour de ces produits, si possible à l'échelle mondiale.

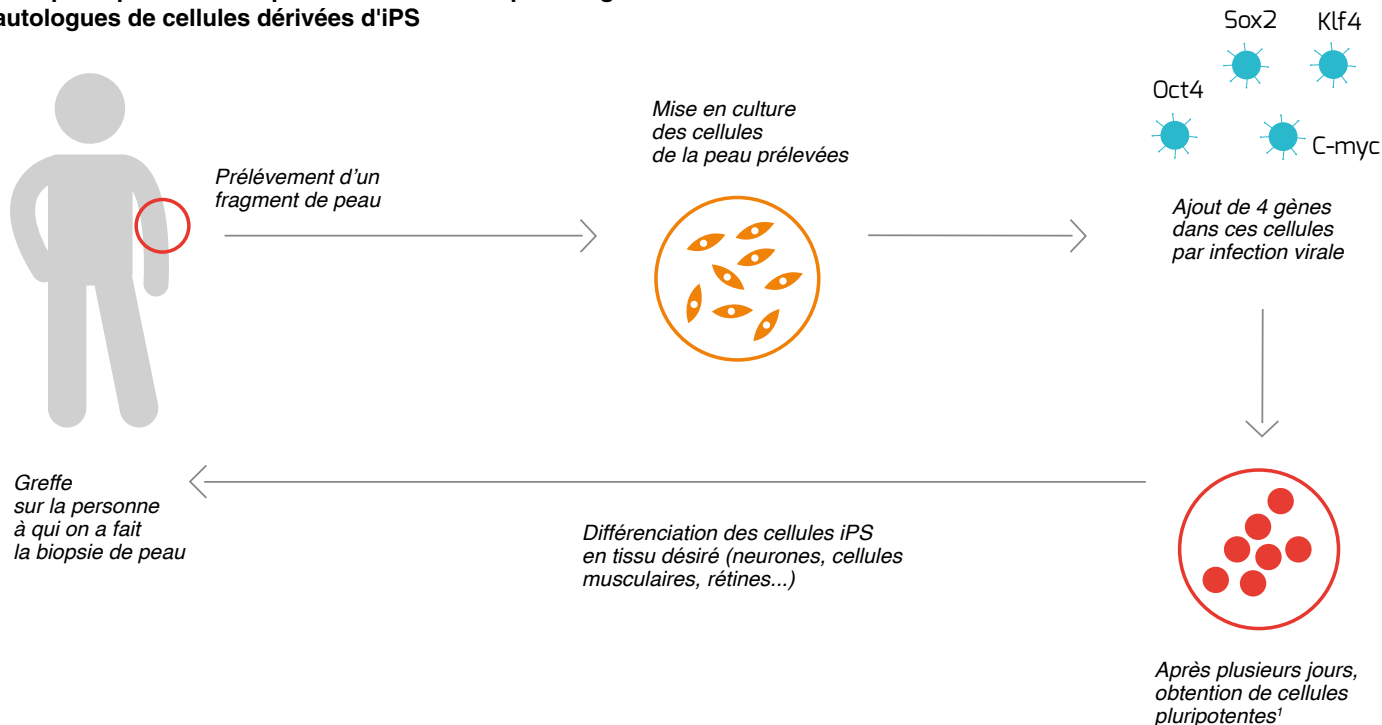
¹US Nanomedicine Characterization Laboratory, fondé par le National Cancer Institute (NCI) pour accélérer le développement de nanotraitements et de nanodiagnosics prometteurs.

LA MÉDECINE RÉGÉNÉRATIVE

DE QUOI PARLE-T-ON ?

La thérapie cellulaire consiste à greffer des cellules afin de restaurer la fonction d'un tissu ou d'un organe. L'objectif est de soigner durablement le patient grâce à une injection unique de cellules thérapeutiques.

• **Le principe de la thérapie cellulaire : l'exemple des greffes autologues de cellules dérivées d'iPS**



CE QUI SE PROFILE D'ICI 2030

► **La thérapie cellulaire offre la possibilité de répondre réellement aux défis de la médecine régénérative.**

En mars 2018, deux malades atteints de DMLA (dégénérescence maculaire de la rétine) ont recouvré la vue après une greffe de cellules sur le fond de leur rétine. Ils ont pu déchiffrer un texte à raison de 80 lettres par minute, la norme étant de 200 lettres par minute.

C'est une réussite majeure, fondatrice, la preuve de concept qui ouvre la voie aux traitements avec des thérapies cellulaires de différentes atteintes dégénératives (dégénérescence du cartilage par l'arthrose, du muscle avec les atrophies musculaires, de la peau et des os avec les ulcères diabétiques, du cerveau avec les maladies neurodégénératives...) affectant des millions de personnes dans le monde.

CE QUI EST EN COURS

Deux problèmes se posent qu'il faut résoudre pour permettre l'accès des malades à la thérapie cellulaire.

- **Un enjeu quantitatif : l'exemple de l'infarctus du myocarde**

de 2 à 5 milliards (10^9)

de cellules de cœur (cardiomyocytes) sont détruites par un infarctus du myocarde

100 000 infarctus

sont pris en charge chaque année en France

2×10^{14} cellules

ou $2 \times 10^9 \times 100\ 000$ cellules doivent être produites pour soigner ces 100 000 patients et leur greffer de nouvelles cellules de cœur

10 millions

de boîtes de Petri sont nécessaires pour répondre à cette demande de cellules de cœur (à l'exclusion des cellules de peau, d'os, de muscles... utilisées pour les autres pathologies)

- ▶ Il faut donc passer à une phase industrielle de production de cellules, qu'elles soient de cœur, de rétine, de muscle...

- **Un enjeu qualitatif**

Ces cellules, qu'elles soient d'os, de cœur ou de rétine... font face aux phénomènes de rejet de corps étrangers organisés par le système immunitaire. Il faut donc trouver un moyen de leurrer le système immunitaire. Deux grands axes sont privilégiés :

1. Leurrer les CD8 et les NK (Natural Killers), les deux lignes d'attaquants du système immunitaire, en produisant des lignées fantômes pour les CD8 et des lignées neutres pour les NK.

2. Raisonner autrement : comprendre pourquoi le système immunitaire permet à une femme de porter un enfant qui peut être considéré comme un corps étranger dans l'organisme. Les cellules du placenta portent des protéines qui empêchent le système immunitaire d'attaquer, car elles proviennent de l'insertion dans le génome de l'un de nos ancêtres de séquences rétrovirales, les rétrotransposons. On peut donc introduire une séquence rétrovirale dans les lignées cellulaires (iPS ou ES) avant de les transformer en cellules de peau, d'os...

CE QU'IL FAUT DÉPASSER

Des enjeux technologiques industriels et économiques

Il faut s'engager dans une phase industrielle de production de cellules souches à usage thérapeutique. Le marché mondial croît chaque année. On estime à 12 milliards de dollars la valeur du marché en 2020 et 31 milliards de dollars en 2026. Il est de 4,5 milliards de dollars aujourd'hui. Dix produits issus de cellules souches sont sur le marché et aucun n'a été produit sur le sol français.

- **Un choix stratégique à opérer**

- ▶ "Passer des études académiques à une production industrielle de cellules souches constitue un changement de paradigme qui implique un changement d'échelle considérable des procédés de préparation et de production des cellules pour en faire des médicaments commercialisables?"

- **Un enjeu scientifique**

Comment empêcher les cellules issues de cellules souches de proliférer de façon anarchique dans l'organisme ? Comment être en mesure de les détruire ? Les chercheurs envisagent d'introduire dans la cellule un système suicide capable de se déclencher à volonté. Il est inspiré du mécanisme de l'Aciclovir[®]/Acyclovir, un médicament mis au point contre l'herpès.

L'Aciclovir[®]/Acyclovir est converti en nucléotide par une enzyme, la thymidine kinase virale, 3 000 fois plus efficace que la thymidine kinase cellulaire. Ce nucléotide introduit dans l'ADN viral bloque sa réplication et détruit les cellules porteuses d'herpès.

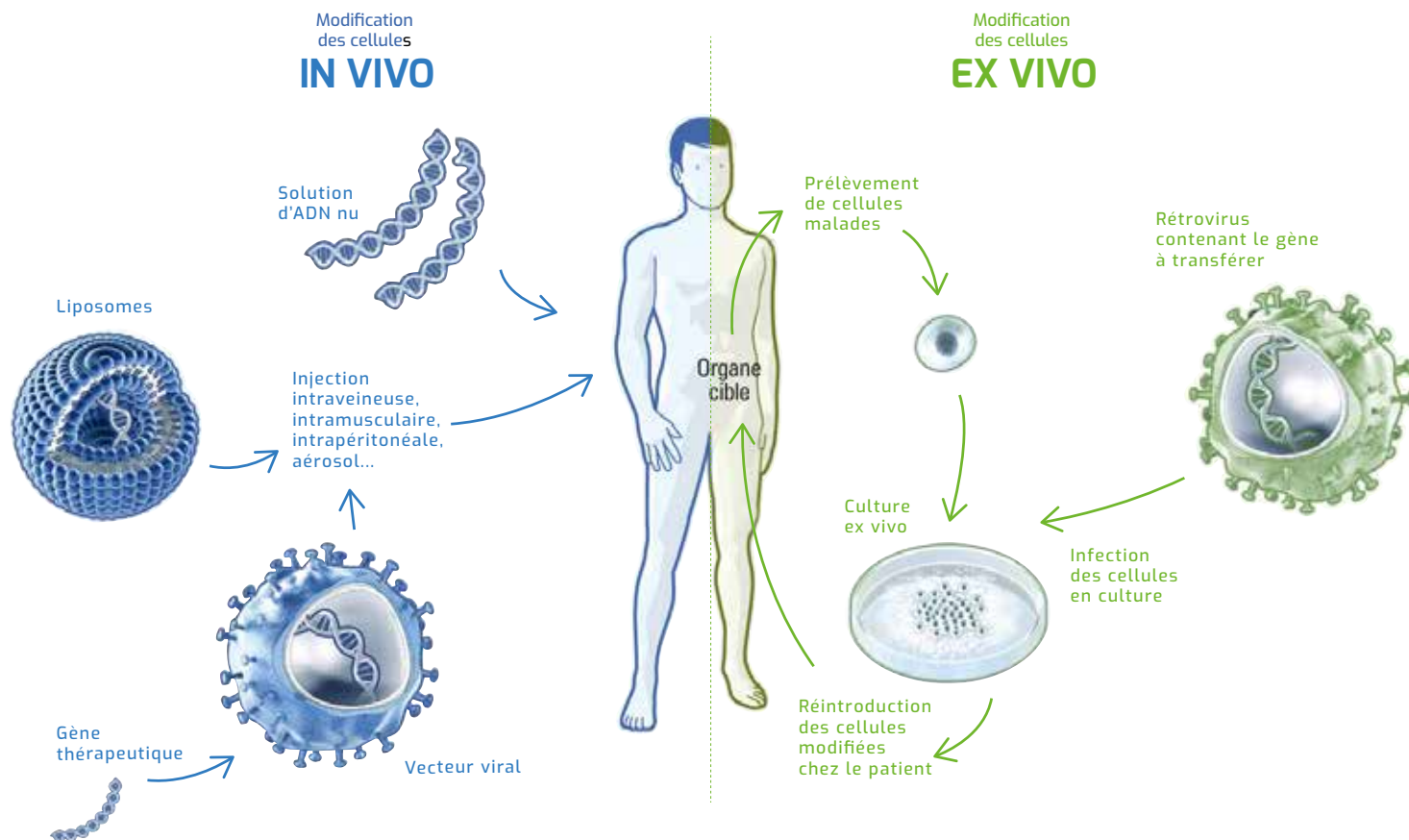
LA THÉRAPIE GÉNÉNIQUE

DE QUOI PARLE-T-ON ?

La thérapie génique est une stratégie thérapeutique qui consiste à faire pénétrer des gènes dans les cellules ou les tissus d'un individu pour traiter une maladie.

Deux approches existent : soit injecter directement le matériel génétique fonctionnel (solution d'ADN nu, liposomes ou vecteur viral) soit le multiplier d'abord en laboratoire dans des cellules mutées de l'organisme.

- Les deux voies de la thérapie génique



CE QUI SE PROFILE D'ICI 2030

► **Les thérapies géniques sont en plein essor et les investissements industriels sont massifs dans ce champ.**

On peut en effet développer aujourd'hui des vecteurs viraux capables de transférer des gènes de façon efficace et durable, que ce soit in vivo ou ex vivo. Les progrès accomplis permettent de modifier de fond en comble le patrimoine génétique de ces virus : on peut ainsi les rendre les plus inoffensifs possibles, plus silencieux vis-à-vis du système immunitaire de l'hôte.

L'éventail des vecteurs est large : on y trouve des vecteurs non réplicatifs, intégratifs ou non intégratifs, viraux ou non, adaptés à différentes indications.

- Les vecteurs intégratifs, comme les rétrovirus et les lentivirus, permettent d'insérer un gène thérapeutique dans l'ADN de l'hôte, garantissant ainsi son maintien dans les cellules filles après divisions.
- Les vecteurs non intégratifs (adénovirus, AAV) permettent au contraire d'éviter l'intégration aléatoire du gène dans l'ADN de l'hôte.
- D'autres essais sont même tentés avec de l'ADN nu, directement injecté dans l'organisme.

► **Les vecteurs viraux AAV, dérivés du parvovirus humain adéno-associé, se sont imposés, en l'espace de trois décennies, comme des outils extrêmement puissants par leur simplicité et par leur capacité à infecter une grande variété de tissus in vivo.**

CE QUI EST EN COURS

Le premier essai de thérapie génique chez l'homme remonte à 1995 avec le traitement d'un patient atteint d'immunodéficience sévère (de type Ada SCID), grâce à l'injection de cellules souches et de lymphocytes génétiquement modifiés. Un premier pas, transformé dans les années 2000 par un succès thérapeutique obtenu par l'équipe d'Alain Fischer, chez des enfants atteints d'une autre forme de déficit immunitaire (SCID de type X1).

La thérapie génique est souvent présentée comme un moyen de lutter contre des maladies monogéniques, c'est-à-dire liées au dysfonctionnement d'un seul gène, en injectant un gène sain pour remplacer un gène malade.

La réalité est tout autre : de nombreux essais de thérapie génique ont eu lieu dans le champ des maladies rares. En 2016, un garçon âgé de 13 ans atteint de la drépanocytose a été traité avec succès par thérapie génique. Une première mondiale, réalisée par des médecins de l'hôpital Necker. L'adolescent, qui souffrait d'une forme particulièrement sévère de drépanocytose, a vu la disparition de ses symptômes, comme les crises douloureuses, l'anémie chronique, la fatigue et des atteintes aux articulations qui l'empêchaient parfois même de marcher. Ce succès représente un espoir thérapeutique pour les millions de personnes qui vivent avec la drépanocytose dans le monde. Chaque année, en France, 480 bébés naissent avec la maladie, dont les deux tiers en Ile-de-France.

De nombreux essais sont en cours en oncologie. Car, la thérapie génique apparaît comme un formidable vecteur d'innovation en donnant au système immunitaire la capacité de détruire les cellules cancéreuses.

Ce mécanisme était déjà utilisé dans les greffes de moelle réalisées pour traiter les leucémies : l'efficacité de la greffe repose sur l'action des lymphocytes du donneur présents dans le greffon, lesquels vont s'attaquer aux cellules leucémiques. Le recours à un donneur compatible (souvent de la même famille) nécessite néanmoins de détruire au préalable le système immunitaire du patient greffé pour éviter le rejet. D'où l'idée d'utiliser les lymphocytes du patient comme médicament afin d'éviter au maximum les phénomènes de rejet.

LA THÉRAPIE GÉNIQUE

Les lymphocytes T-CAR sont les produits "industriels" développés à partir de cette idée : ils sont fabriqués à partir de lymphocytes T du patient puis modifiés génétiquement de manière à faire exprimer à leur surface un récepteur artificiel, dit chimérique (Chimeric Antigen Receptor – CAR), capable de reconnaître spécifiquement les cellules cancéreuses.

Ces lymphocytes T synthétiques peuvent ainsi reconnaître non seulement les complexes des HLA¹, des peptides, mais aussi des structures telles que les sucres, les carbohydrates ou les glycolipides, qui peuvent être des cibles intéressantes sur les cellules cancéreuses. En effet, les CAR ont des récepteurs alternatifs fonctionnant indépendamment du système de détection et de reconnaissance des cellules étrangères à l'organisme.

L'engouement pour la CAR thérapie vient du potentiel de cette technique : faire un médicament absolument spécifique, capable de distinguer les cellules tumorales des normales et réconciliant les impératifs parfois contradictoires de l'efficacité et de l'absence de toxicité.

• Les défis à relever

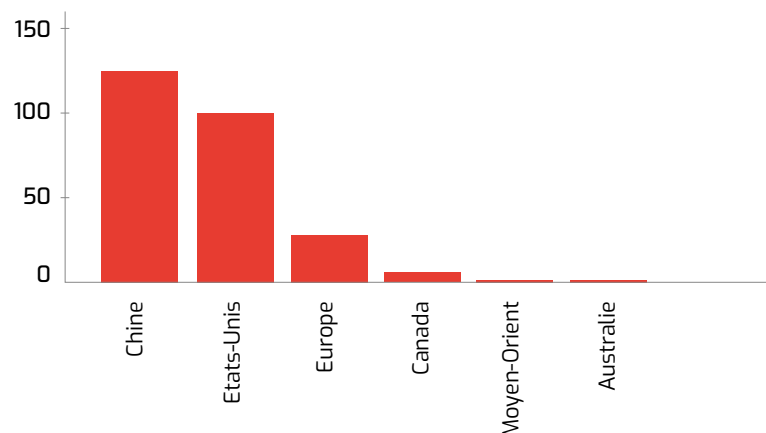
• Le défi de la quantité de vecteurs

Plusieurs types de vecteurs peuvent être utilisés mais, à ce jour, les lentivirus semblent être les plus performants.

• Le défi de la qualité

La CAR thérapie est le résultat d'un assemblage de procédés et de techniques pour fabriquer des lymphocytes "designés" pour l'antigène cible. Une des voies pour améliorer encore l'efficacité de la thérapie génique est d'utiliser la technique CRISPR-Cas9 afin d'éviter d'introduire le gène dans le lymphocyte T de manière aléatoire.

• Nombre d'essais cliniques dans le monde concernant les CAR thérapies



• Nombre total d'essais cliniques dans le monde par grande zone géographique

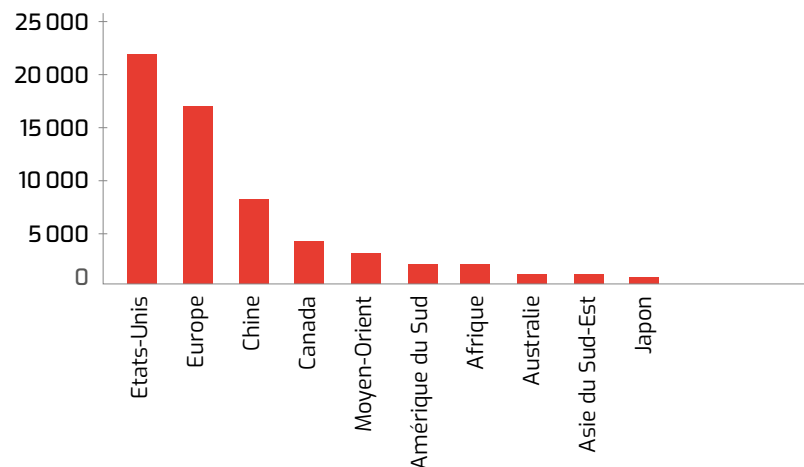
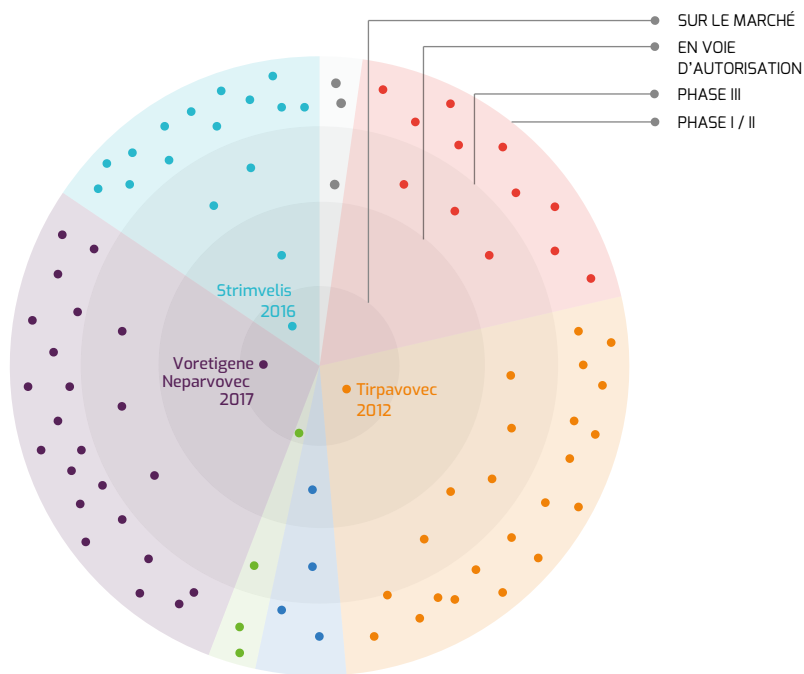


Schéma adapté d'une présentation de Wells Fargo - Avril 2018.

¹Ces protéines constituent un système de reconnaissance propre à l'organisme. Elles servent au système immunitaire à déterminer si une cellule fait partie de l'organisme ou s'il s'agit d'un envahisseur.

• **Thérapies géniques en développement**



	SUR LE MARCHÉ	EN VOIE D'AUTORISATION	PHASE III	PHASE I / II
DERMATOLOGIE			1	2
HÉMATOLOGIE			3	16
MALADIES MÉTABOLIQUES	Tirpavovec 2012		5	23
NEUROLOGIE			1	4
ONCOLOGIE (cancers rares)			1	2
OPHTALMOLOGIE	Voretigène Neparvovec		3	24
AUTRES	Strimvelis 2016	1	2	13
TOTAL	3	1	16	84

CE QU'IL FAUT DÉPASSER

Ces nouveaux médicaments issus du vivant impliquent la maîtrise de technologies de transfert de gènes pour prélever des lymphocytes, les modifier, les réinjecter, et permettre à terme de soigner de nombreuses formes de cancers.

Il y a désormais plusieurs indications dans lesquelles la thérapie génique fonctionne : l'immunodéficiencia SCID-X1 des bébés bulles, l'adrénoleucodystrophie (maladie neurodégénérative), la bêta-thalassémie (maladie génétique de l'hémoglobine).

C'est le fruit d'une mobilisation pour cette recherche soutenue aussi par la Commission européenne avec des investissements de centaines de millions d'euros (programme Health, Horizon 2020). La thérapie génique a pu ainsi atteindre un degré de maturité qui autorise son industrialisation.

La thérapie génique doit encore surmonter des obstacles réglementaires et industriels pour parvenir à fournir de nouveaux médicaments innovants. La standardisation des médicaments viraux de thérapie génique reste un vrai défi, car il y a peu de médicaments de thérapies innovantes enregistrés, donc peu d'exemples à suivre pour éclairer le parcours du développement pharmaceutique de ce type de médicaments.

▶ La priorité est aujourd'hui de rendre les lymphocytes T-CAR accessibles aux patients atteints de lymphomes et de leucémies, mais aussi, plus largement, à ceux souffrant de cancers solides. Les tumeurs solides sont particulièrement douées pour se dissimuler et inhiber le système immunitaire. Des travaux sont en cours pour mettre au point un lymphocyte T-CAR capable de reconnaître deux cibles au lieu d'une.

L'IMMUNOTHÉRAPIE

DE QUOI PARLE-T-ON ?

Le système immunitaire défend le corps contre les infections et les maladies. Il est composé de cellules (lymphocytes, phagocytes...) et d'organes (moelle osseuse, thymus, système lymphatique...) qui travaillent ensemble pour protéger l'organisme et lui permettre de se défendre contre tous les pathogènes externes.

► Les lymphocytes jouent un rôle clé dans la réaction immunitaire : ce sont des globules blancs présents dans le sang et le système lymphatique.

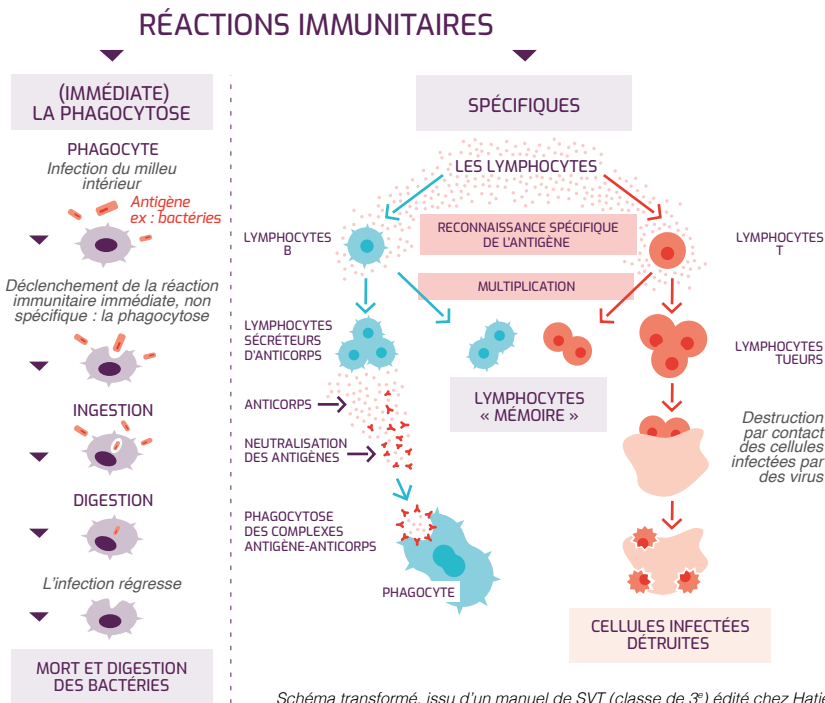
Les lymphocytes T détruisent les cellules endommagées et infectées présentes dans le corps et fournissent aux cellules B des facteurs leur permettant de proliférer et de fabriquer des anticorps. Ces cellules reconnaissent et détruisent les cellules cancéreuses ou les cellules infectées par des pathogènes intracellulaires (virus, bactéries...). Elles développent une réponse plus intense contre des cellules tumorales ou infectées qu'elles ont déjà rencontrées ("mémoire" immunitaire).

Les lymphocytes B peuvent se transformer en plasmocytes pour fabriquer des anticorps aidant à combattre les infections et les maladies. Comme les lymphocytes T, les lymphocytes B peuvent aussi se rappeler des types d'infections et de maladies que le corps a déjà combattues. Si le même germe entre dans le corps, les lymphocytes B peuvent rapidement produire plus d'anticorps pour aider à le combattre.

Les anticorps sont des protéines fabriquées par les lymphocytes B qui circulent dans le sang. Ils combattent les infections et les tumeurs en se liant à des antigènes exprimés par des agents infectieux, puis en activant des mécanismes conduisant à l'élimination de ces derniers. Chaque anticorps est fabriqué pour reconnaître un antigène spécifique.

► Cancer et système immunitaire

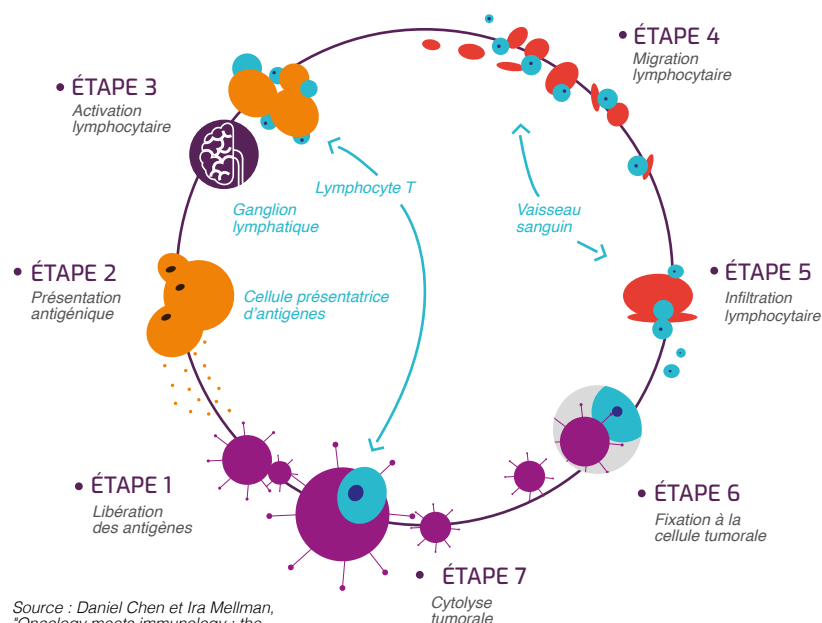
Les quelque 100 000 milliards de cellules qui composent notre organisme se répliquent sans cesse. Quelques-unes, en se répliquant, subissent des mutations de parties de leur ADN. Certaines de ces mutations modifient la "mortalité" naturelle des cellules concernées, aboutissant à une multiplication anarchique de ces cellules non fonctionnelles, non attachées à la fonction de l'organe qu'elles composent, formant ainsi un cancer. La cancérisation peut conduire à l'expression d'antigènes détectés par le système immunitaire, et notamment les lymphocytes T.



► L'immunothérapie est un traitement qui stimule une réponse immunitaire contre le cancer. Elle peut être utilisée à chacune des étapes du cycle de l'immunité du cancer, qui en comporte sept.

Lorsque chaque étape se déroule normalement, le système immunitaire du patient parvient à lutter efficacement contre le cancer. Mais si l'une des étapes connaît un dysfonctionnement, le cancer peut alors se développer hors de toute atteinte du système immunitaire.

• Les 7 étapes clés de l'immunothérapie



Source : Daniel Chen et Ira Mellman, "Oncology meets immunology : the cancer immunity cycle", *Immunity* - 2013.

Le système immunitaire chargé de lutter contre les attaques du cancer peut se montrer très efficace en détruisant systématiquement les cellules cancéreuses, moins efficace en parvenant tout de même à empêcher le cancer de prendre le dessus ou se laisser déborder par les cellules cancéreuses.

Les immunothérapies sont conçues pour corriger les défauts du système immunitaire et le ramener à un niveau d'immuno-équilibre, une sorte de pacte de non-agression avec le cancer que les chercheurs espèrent faire durer le plus longtemps possible.

Première étape : libération des antigènes. La cellule cancéreuse libère dans l'environnement de la tumeur ses protéines étrangères, les antigènes tumoraux.

Deuxième étape : présentation des antigènes. A l'intérieur des ganglions lymphatiques, les lymphocytes T, reconnaissent les antigènes tumoraux.

Troisième étape : activation des lymphocytes. Les antigènes activent les lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques.

Quatrième étape : migration des lymphocytes. Les lymphocytes T migrent dans les vaisseaux sanguins vers la périphérie de la tumeur.

Cinquième étape : infiltration des lymphocytes dans la tumeur.

Sixième étape : fixation aux cellules de la tumeur. Une fois dans la tumeur, les lymphocytes se lient aux cellules cancéreuses

Septième étape : destruction des cellules cancéreuses.

Puis le cycle recommence : les cellules cancéreuses qui sont en train de mourir libèrent des antigènes, qui activent des lymphocytes... Chaque cycle accompli renforce la réponse immunitaire. Les recherches en immunothérapie du cancer ciblent ces différentes étapes de façon à réveiller le système immunitaire.

L'IMMUNOTHÉRAPIE

CE QUI SE PROFILE D'ICI 2030

- ▶ **En concevant des médicaments ou des associations de médicaments capables de soigner de nombreux cancers, même métastasés, l'immunothérapie permet une extension du domaine de la lutte contre cette maladie.**

Les dernières recherches montrent qu'une même immunothérapie peut conduire à la diminution de la taille des tumeurs, voire à leur disparition, dans un grand nombre de cancers. Les processus biologiques de l'immunothérapie ne sont donc pas spécifiques à un ou deux types de cancers, mais se vérifient dans tous les cancers.

Pour autant, cela ne veut pas dire que l'on parviendra à restaurer une immunité anti-tumorale durable chez tous les patients.

Mais quel que soit le type de cancer, il y a une chance de réponse. L'enjeu est d'augmenter cette dernière.

Certains anticorps permettant de réactiver l'activité antitumorale des lymphocytes T se sont montrés efficaces contre le mélanome métastatique et certains types de cancers (poumon, prostate, rein ou vessie). Des études montrent que l'activité de ces médicaments pourrait être efficace pour traiter d'autres types de cancers : mésothélium (dit cancer de l'amiante) cancers ORL, de la peau, des ovaires, de la thyroïde...

Plusieurs pistes d'immunothérapies sont à l'étude dans le domaine des cancers digestifs (cancer de l'estomac, colorectal...), dont les tumeurs présentent un grand nombre de mutations, susceptibles de provoquer une réaction immunitaire.

L'immunothérapie n'est pas réservée au seul traitement du cancer. Elle est utilisée pour stimuler le système immunitaire contre divers agents infectieux, notamment chez les patients à l'immunité affaiblie (HIV, patients après chimiothérapie ou radiothérapie).

Elle peut être aussi utilisée pour traiter les déséquilibres du système immunitaire dans le cas de maladies comme le lupus, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaque...

L'objectif est de bloquer les réponses immunitaires en complément de traitements immunosuppresseurs classiques.

CE QUI EST EN COURS

De nombreuses approches sont en cours de développement : 1 375 essais cliniques en immunothérapie anti-cancéreuse sont répertoriés sur le site www.clinicaltrials.gov. L'objectif de cette recherche clinique est d'obtenir une réponse immunitaire ciblant les cellules cancéreuses.

Au cours de l'étape 5, par exemple, celle de l'infiltration, les cellules tumorales peuvent créer une barrière physique et/ou chimique empêchant leur infiltration par les cellules immunitaires. Un médicament, déjà autorisé en cancérologie, parvient à casser cette barrière. Les cellules immunitaires peuvent alors pénétrer dans la tumeur et combattre les cellules cancéreuses.

Lors de la dernière étape du cycle, l'étape 7, celle où les cellules immunitaires détruisent les cellules cancéreuses, les protéines PD-L1 et CTLA-4, exprimées à la surface des cellules cancéreuses comme des clés de désactivation du système immunitaire, protègent les cellules cancéreuses de l'attaque des cellules immunitaires. Quand on contrecarre leur action grâce à des anticorps monoclonaux (appelés "anti-PD-L1" ou "anti-CTLA4"), qui viennent se lier à ces clés de désactivation pour en amoindrir l'effet, les cellules immunitaires peuvent à nouveau tuer les cellules cancéreuses. La réponse peut être très rapide et durable.

C'est une autre particularité de l'immunothérapie que de provoquer des réponses non seulement efficaces mais durables : de nombreux patients, même atteints de cancers métastasés, sont désormais en rémission. Ils ne sont peut-être pas guéris, mais il est rare d'observer à des stades tardifs d'évolution du cancer une réponse à un traitement dont les effets se prolongent aussi longtemps.

- **La recherche est foisonnante**

Une approche récente consiste non plus seulement à sélectionner des cellules immunitaires, mais à les modifier génétiquement. Dans ce type de traitement, des cellules immunitaires, les lymphocytes T, sont prélevées dans le sang du patient puis génétiquement modifiées en laboratoire pour exprimer des récepteurs spécifiques à leur surface. On parle de récepteur antigénique chimérique, CAR en anglais. Ces récepteurs permettront aux cellules modifiées, alors appelées CAR-T, de repérer des antigènes présents sur les cellules tumorales.

Des combinaisons de différents agents d'immunothérapies sont aussi à l'étude, ainsi que des combinaisons d'immunothérapies et de chimiothérapies. La chimiothérapie a une interaction très complexe avec le système immunitaire. Et elle peut même, dans certains cas, renforcer l'action du système immunitaire. Les combinaisons d'immunothérapies en fonction de profils spécifiques de patients, et en fonction de tumeurs spécifiques, sont un domaine très prometteur de la recherche contemporaine.

De multiples essais thérapeutiques tentent de combiner un anticorps anti-PD-1 avec une autre immunothérapie adressant d'autres cibles, une chimiothérapie ou une radiothérapie ciblée. Ces combinaisons peuvent être efficaces, comme c'est le cas avec l'association anti-CTLA-4/anti-PD-1 dans le mélanome, qui permet de doubler les taux de réponses... mais augmente fortement les toxicités sévères. Les possibilités de combinaisons sont nombreuses et il est indispensable de mieux rationaliser leur choix.

CE QU'IL FAUT DÉPASSER

La réponse à un traitement unique d'immunothérapie (monothérapie) est très variable et elle n'est pas toujours tangible selon les critères habituels d'évaluation de la réponse à un traitement.

- Même en cas de non réponse, le traitement peut tout de même apporter un bénéfice au patient.
- La réponse peut aussi tarder et la tumeur régresser longtemps après le début du traitement.
- Dans certains cas, la réponse peut même survenir après l'arrêt du traitement.
- Enfin, dans d'autres cas, il semble n'y avoir aucune réponse mais, lorsque le patient reçoit un autre traitement – une chimiothérapie par exemple –, la réponse à ce dernier est fortement augmentée.

L'immunothérapie est récente, innovante, et sera sûrement l'une des thérapies les plus utilisées dans les années qui viennent.

Il reste à déterminer ce qui entraîne la réponse à un traitement d'immunothérapie particulier chez un patient donné, et plus globalement à mieux comprendre les mécanismes immunitaires induits par ces immunothérapies, liés à des micro-environnements tumoraux d'une grande diversité. Avec la médecine de précision, l'expression par les cellules tumorales du patient de la cible thérapeutique (par exemple EGFR) est un élément clé de prédiction de réponse au traitement.

Avec l'immunothérapie, si l'expression du récepteur PD-1 donne de fortes chances de réponses au traitement, le patient peut avoir des chances de réponse même en l'absence d'expression de ce récepteur, suggérant une expression transitoire de PD-1. L'efficacité impressionnante des anticorps anti-PD-1 dans les lymphomes hodgkiniens fait par ailleurs suspecter d'autres mécanismes d'action.

En dehors du mélanome ou du lymphome hodgkinien pour lesquels les taux de réponses sont élevés (40 et 60 % respectivement), le pourcentage de patients répondeurs à ces immunothérapies en monothérapie est en général d'environ 15 %. L'un des défis actuels est donc d'améliorer la connaissance des cibles à adresser (au-delà de PD-1, CTLA-4...) notamment grâce aux progrès de l'imagerie assistée pour identifier les biomarqueurs de stratification de patients associés à la réponse, et éviter d'exposer inutilement ces derniers, mais surtout pour mieux comprendre les mécanismes de résistance afin d'adapter la stratégie thérapeutique.

La révolution thérapeutique est déjà là, la révolution des esprits est en cours : le cancer n'est plus seulement un développement cellulaire anarchique, c'est aussi une défaillance des mécanismes de surveillance immunitaire. La médecine devient toujours plus personnalisée, puisqu'elle s'intéresse maintenant au système immunitaire de l'hôte plutôt qu'aux caractéristiques de la tumeur.

LA VACCINATION

DE QUOI PARLE-T-ON ?

Entre 2 et 3 millions de vies sont sauvées chaque année dans le monde grâce à la vaccination.

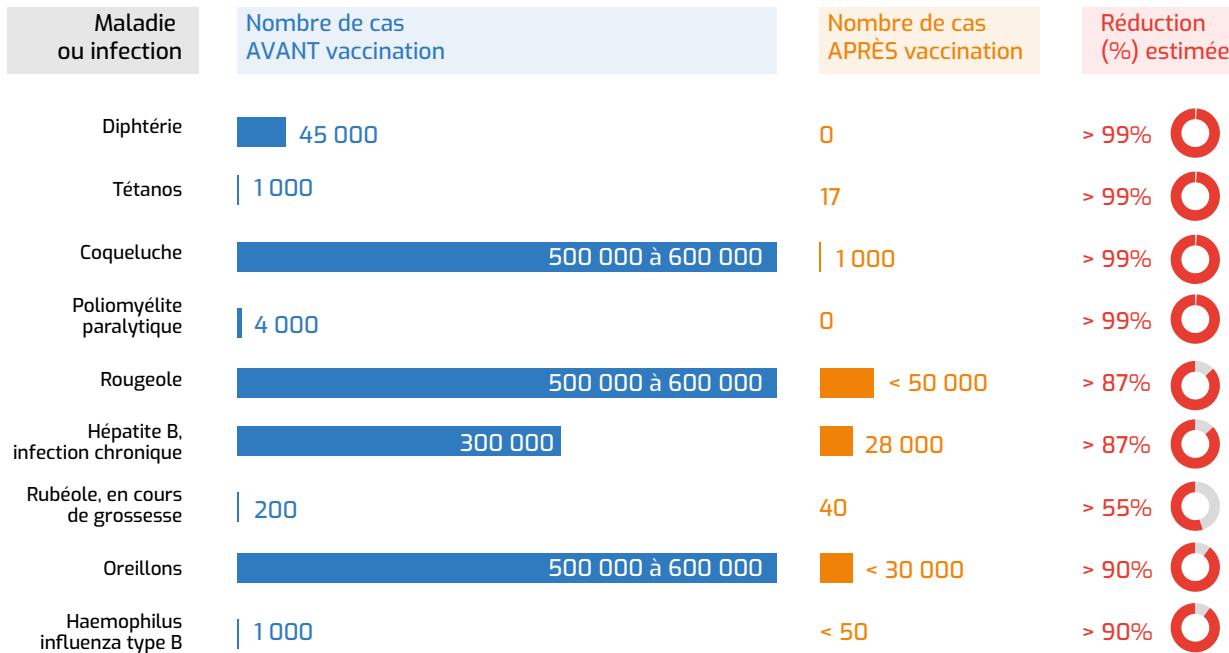
Un constat de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), qui souligne que 1,5 million de vies supplémentaires pourraient être épargnées en améliorant l'accès à celle-ci.

Le principe de la vaccination consiste à exposer l'individu à une forme atténuée de la maladie pour le protéger d'une forme beaucoup plus virulente. Plusieurs vaccins dits "vivants atténués" ont été mis au point contre la rougeole, la rubéole, les oreillons, la fièvre jaune ou la tuberculose. Atténuer la virulence n'est pas toujours possible. D'autres méthodes sont alors utilisées : certains agents infectieux peuvent être tués par un traitement chimique ou la chaleur, mais restent capables de provoquer une réponse du système immunitaire. Ce sont les vaccins inactivés. Dans d'autres cas, seule une petite partie de l'agent infectieux est utilisée.

Ce sont les vaccins sous-unitaires, contenant une quantité suffisante de fragments de microbes purifiés pour que le système immunitaire apprenne à reconnaître le germe entier.

Quel que soit le type de vaccin, la vaccination (en prévention) consiste, à l'aide de l'agent infectieux atténué, inactivé ou à l'aide de composants de cet agent, à déclencher une réaction immunitaire, qui protège d'une infection ultérieure. Le système immunitaire est capable de reconnaître l'agent pathogène des mois et des années après la vaccination et d'activer des cellules mémoires pour produire des anticorps spécifiques, des cellules tueuses et un ensemble de médiateurs chimiques bloquant l'infection.

Plus de 50 vaccins ou conjugaisons de vaccins sont aujourd'hui à la disposition de la population française, résultat de 200 ans de recherche. Ils permettent de prévenir 29 maladies infectieuses¹. Le vaccin constitue donc l'un des investissements les plus rentables dans le domaine de la santé publique.



Source schéma : Leem.2018.

CE QUI SE PROFILE D'ICI 2030

- **Une amélioration des vaccins existants. De nombreuses recherches sont en cours pour améliorer le vaccin contre la grippe afin de gérer au mieux les variabilités du virus. En effet, le virus de la grippe possède la capacité de muter facilement.**

La grippe saisonnière est une infection virale aiguë provoquée par un virus grippal. Il existe trois types de grippe saisonnière – A, B et C. Les virus grippaux de type A se subdivisent en sous-types en fonction des différentes sortes et associations de protéines de surface du virus. Parmi les nombreux sous-types des virus grippaux A, les sous-types A (H1N1) et A (H3N2) circulent actuellement chez l'homme. Tandis que B et C sont relativement stables, le virus A évolue sans cesse selon deux mécanismes principaux : le glissement antigénique et la cassure.

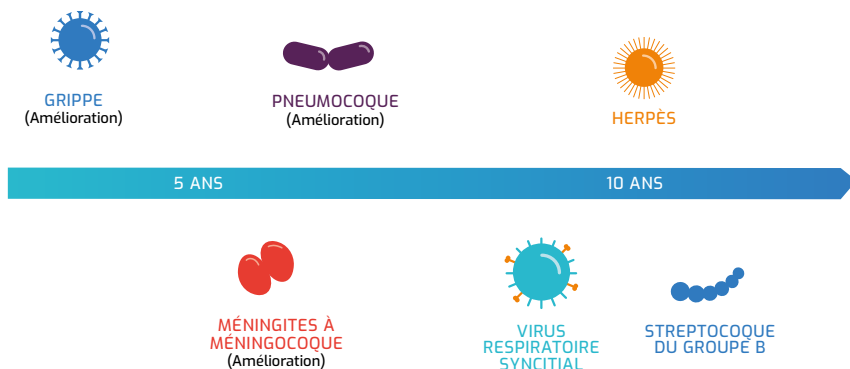
- **Le glissement antigénique** : des mutations de gènes codant pour des protéines de surface provoquent des modifications mineures du virus. Le nouveau variant reste très proche du précédent, si bien que l'immunité conférée par une grippe contractée précédemment protégera contre le nouveau variant. Cependant, l'accumulation de ces modifications entraîne une différence antigénique, qui aboutit à une moindre reconnaissance du nouveau virus par les systèmes immunitaires ayant rencontré ces virus dans le passé. Ce phénomène impose le changement des souches vaccinales régulièrement.
- **La cassure** : des changements radicaux des protéines antigéniques du virus, avec le remplacement d'une protéine par une autre, donnent naissance à un nouveau virus, totalement différent de celui qui circulait jusque-là. L'immunité préexistante ne protège pas et un vaccin préparé avec les souches précédentes est inefficace.

LA VACCINATION

► Les nouveaux vaccins contre la grippe proposeront une protection plus longue contre le virus (deux ou trois ans) et seront plus adaptés à la constante variabilité du virus.

- **De nouveaux vaccins préventifs**

En plus d'un vaccin plus efficace contre la grippe, contre le pneumocoque et contre les méningites à méningocoque, cinq nouveaux vaccins préventifs devraient voir le jour dans une période comprise entre cinq et dix ans.



Source schéma : Leem 2018.

- **Des vaccins "thérapeutiques" contre le cancer ou la maladie d'Alzheimer**

Ces vaccins en sont aux toutes premières phases de la recherche. Ils ne sont pas destinés à empêcher la survenue d'une infection, mais à traiter un individu déjà malade en stimulant son système immunitaire. De tels vaccins sont à l'étude pour traiter des infections chroniques comme le sida ou l'hépatite B, mais aussi des maladies auto-immunes, des démences ou des cancers. Il existe, en effet, à la surface des cellules cancéreuses des "antigènes tumoraux" absents des cellules saines, pouvant être utilisés pour diriger le système immunitaire contre la tumeur afin de la détruire.

- **Une meilleure utilisation des vaccins et une extension de la couverture vaccinale**

La vaccination permet d'éviter la morbidité, les incapacités et la mortalité causées par les maladies à prévention vaccinale, comme la diphtérie, la rougeole, la coqueluche, la pneumonie, la poliomyélite, le cancer du col de l'utérus, l'hépatite B, la diarrhée à rotavirus, la rubéole et le tétanos. Or, selon l'OMS, la couverture mondiale de la vaccination (proportion des enfants dans le monde à qui on administre les vaccins recommandés) s'est maintenue à 86 % en 2016, sans amélioration notable au cours de l'année passée.

Les vaccins ne sont pas suffisamment utilisés : toujours selon l'OMS, en 2016, 19,5 millions de nourrissons dans le monde n'étaient pas couverts par les services de vaccination systématique, comme l'administration de trois doses de DTC (DTC3). Environ 60 % de ces enfants vivent dans dix pays : Angola, Ethiopie, Inde, Indonésie, Irak, Nigeria, Pakistan, Philippines, République démocratique du Congo et Ukraine.

CE QUI EST EN COURS

- **Une concentration du secteur des vaccins**

En 1960, on comptait environ une vingtaine d'entreprises dans le secteur du vaccin. Aujourd'hui, ce dernier se concentre en un petit nombre de compagnies multinationales seules aptes à pouvoir chercher, développer et diffuser les vaccins.

- **La démonstration de l'importance des vaccins dans la prévention des maladies**

Lorsqu'un vaccin contre une maladie infectieuse est mis en circulation et que les taux de couverture vaccinale augmentent, le nombre de personnes touchées par la maladie baisse considérablement. A l'inverse, lorsque la couverture vaccinale diminue, on assiste à une réapparition de la maladie. Si la priorité n'est pas donnée à la vaccination, l'Europe risque de voir resurgir et se propager des maladies très contagieuses comme la poliomyélite, la rougeole ou la diphtérie. La vaccination protège, de plus, ceux qui ne sont pas vaccinés en prévenant la propagation de certaines maladies infectieuses. Lorsqu'un nombre suffisant de personnes est vacciné dans une population déterminée, les maladies ne peuvent s'y répandre.

Dans le cas de la rougeole, qui est une maladie très contagieuse, un tel résultat ne peut être obtenu que si un pourcentage important de la population (> 95 %) est vacciné. Le nombre de vies sauvées est proportionnel au nombre de personnes vaccinées.

Selon l'OMS, la vaccination évite les décès et les invalidités, tout en coûtant beaucoup moins cher que le traitement, pour le bien de l'individu et de l'ensemble de la société. Des politiques de santé efficaces, de même que leur financement, doivent être considérées comme un investissement et non une dépense. La santé renforce l'économie, tandis que la maladie l'affaiblit.

Un projet pour aider à cette démonstration : le projet européen ADVANCE, issu de l'Initiative pour des médicaments innovants (IMI), regroupe des partenaires publics (Centre européen de prévention des maladies, Agence européenne du médicament, agences nationales) et privés (entreprises du vaccin, chercheurs académiques) pour développer les méthodes et des tests nécessaires à la constitution d'une structure capable de livrer rapidement des data fiables sur les bénéfices et les risques des vaccins disponibles. Cette structure devrait permettre aux autorités de régulation et de contrôle de la santé publique de prendre les bonnes décisions et de mettre en place les stratégies à même de regagner la confiance de la population européenne dans la vaccination, et d'utiliser les vaccins comme des outils sûrs et efficaces contre les maladies infectieuses.

- **La reconnaissance du rôle du vaccin dans la lutte contre l'antibiorésistance**

La recrudescence mondiale des maladies dues à des bactéries résistantes, à cause de l'usage excessif ou à mauvais escient des antibiotiques, est un enjeu majeur de santé publique. En effet, les infections résistantes sont plus difficiles et coûteuses à traiter et sont parfois inguérissables.

La vaccination de l'homme et de l'animal est un moyen très efficace d'éviter les infections, et donc de devoir recourir aux antibiotiques. Les vaccins peuvent ainsi contribuer à limiter la propagation de la résistance aux antibiotiques. En étendant l'utilisation des vaccins existants, on peut réduire la consommation d'antibiotiques et le développement de la résistance.

Exemple

Si chaque enfant dans le monde était protégé contre l'infection à *Streptococcus pneumoniae* (une bactérie pouvant provoquer la pneumonie, la méningite et des infections de l'oreille moyenne), on éviterait, selon les estimations, 11 millions de journées de traitement antibiotique par an. Les vaccins contre les virus, comme le virus grippal, ont aussi leur rôle à jouer, car les malades prennent souvent inutilement des antibiotiques lorsqu'ils présentent des symptômes grippaux, comme de la fièvre, qui peuvent être dus à un virus.

La mise au point et l'utilisation de nouveaux vaccins pour éviter les maladies bactériennes pourraient réduire davantage le développement des résistances. Nous avons aussi besoin de vaccins pour éviter de contracter des maladies causées par des bactéries, qui sont désormais fréquemment résistantes aux antibiotiques.

On observe une propagation alarmante de la tuberculose multirésistante (tuberculose-MR). En 2015, selon les estimations, 480 000 personnes en étaient atteintes. De même, de nouveaux vaccins ciblant le staphylocoque doré ou *Staphylococcus aureus* (qui provoque des infections de la peau et des tissus mous), le *Klebsiella pneumoniae* (à l'origine de pneumonies, d'infections sanguines et d'infections des voies urinaires), le *Clostridium difficile* (responsable d'affections diarrhéiques) et de nombreux autres agents pathogènes pourraient conférer une protection contre des maladies de plus en plus difficiles à traiter.

LA VACCINATION

CE QU'IL FAUT DÉPASSER

- **Relever le défi de la complexité**

La mise au point de nouveaux vaccins et leur utilisation de manière appropriée dépendent d'un processus long et complexe.

Il a fallu par exemple près de vingt-cinq ans pour mettre au point un vaccin contre la dengue. En effet, la première grande étape de la recherche vaccinale – la recherche pure, quand on démarre de zéro et qu'il faut élaborer un candidat-vaccin – a une durée extrêmement variable. Elle peut être rapide – un an ou deux – ou très longue, selon la maladie sur laquelle on travaille. Pour le sida, la recherche d'un vaccin dure depuis trente ans, pour le paludisme quarante ans. Les sources d'échec sont particulièrement nombreuses. Elles tiennent à la variabilité du pathogène, à la difficulté à le manipuler, à l'échappement aux réponses immunitaires, etc. En matière de vaccins, tout ce qui était facile à faire a déjà été entrepris et tout ce qui est difficile n'a toujours pas abouti. Et les coûts de R&D explosent : la mise au point des vaccins est désormais comprise entre 1 et 4 milliards d'euros.

La communauté scientifique se doit donc de fixer des priorités établissant les nouveaux vaccins qui auraient le plus d'impact sur la santé publique, et notamment sur la résistance aux antibiotiques, et promouvoir l'investissement pour ces produits

- **Intégrer le développement exponentiel des technologies,**

que ce soit l'intelligence artificielle, les nouvelles plateformes de machine learning, d'analyse du système immunitaire et de culture de tissus.

- **Avoir accès à la meilleure expertise,**

et pour cela, pouvoir compter sur les meilleurs talents dans un marché très compétitif.

- **Casser les silos et les barrières public-privé**

L'exigence globale de qualité et de sécurité augmente, et il est difficile d'attendre de l'industrie qu'elle s'engage seule dans la recherche et le développement de nouveaux vaccins. Il faut pouvoir envisager des bénéfices/risques partagés avec d'autres acteurs.

Deux initiatives phares sont construites sur ce modèle :

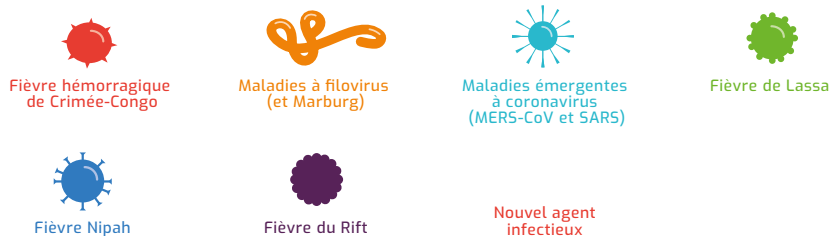
1 L'initiative mondiale R&D Blueprint

Menée sous l'égide de l'OMS, cette initiative globale, adoptée en mai 2016, est une stratégie concertée de préparation à la mise en place rapide d'activités de R&D durant les épidémies infectieuses. Elle vise à produire au plus vite des tests efficaces, des vaccins et des médicaments pouvant être utilisés pour soigner et éviter des crises sanitaires de grande ampleur. Elle s'inspire de l'importante mobilisation réalisée lors de l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest pour trouver le plus rapidement possible des moyens de contenir la maladie et de protéger la population.

Elle a permis de produire un vaccin efficace contre Ebola, mais elle a aussi mis en lumière certaines failles dans l'organisation globale de la communauté scientifique dédiée à la R&D. Ce sont les leçons de cette expérience qu'entend tirer la coalition Blueprint pour faire face efficacement à la prochaine épidémie.

L'initiative R&D Blueprint travaille sur une liste de maladies identifiées comme prioritaires.

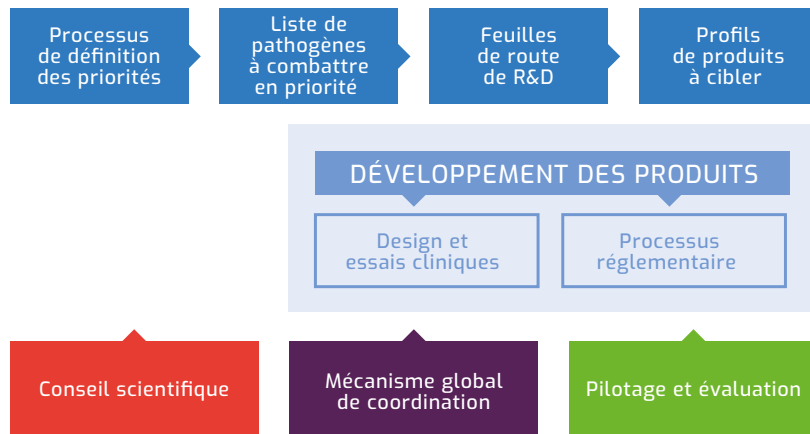
Liste des maladies prioritaires identifiées par la coalition Blueprint (mai 2016)



Maladies graves nécessitant des actions complémentaires aussi vite que possible (mai 2016)



Pour chaque maladie est créée une feuille de route de recherche et développement suivie par des profils de produits ciblés.



Cette initiative s'est traduite concrètement au forum économique mondial de Davos de 2017 par la constitution de la Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) consacrée aux trois zoonoses :

- la fièvre de Lassa transmise par les rats,
- la fièvre Nipah transmise par les chauves-souris,
- la MERS (fièvre avec syndrome respiratoire du Moyen-Orient) transmise par les chameaux.

Ces nouveaux modèles de partenariats public-privé sont une des approches les plus intéressantes pour se préparer aux maladies infectieuses émergentes. Ils sont, en effet, fondés sur des engagements en amont associés à des programmes de R&D conçus sur la base d'un partage des bénéfices et des risques.

2 L'initiative européenne IMI (Initiative Médicaments Innovants)

C'est le plus grand partenariat amont public-privé. Il est doté d'un budget de 3,3 milliards d'euros sur dix ans, de 2014 à 2024, la contribution de l'industrie pharmaceutique étant de 1,4 milliard d'euros.

Chaque industriel du vaccin noue des partenariats en fonction de ses spécialités, d'où la constitution de différents groupes :

- résistance aux antibiotiques,
- infections virales,
- infections à champignons,
- zoonoses,
- infections respiratoires,
- diagnostic
- préparation aux épidémies.

LES DONNÉES DE SANTÉ

DE QUOI PARLE-T-ON ?

"La donnée constitue le cœur de l'exercice de la médecine dans son rapport avec le patient. Il n'est donc pas surprenant, dans le cadre d'une numérisation globale de l'ensemble de la pratique médicale et de l'utilisation de capteurs de plus en plus nombreux et variés, d'assister à une augmentation exponentielle de la quantité et de la diversité des données disponibles"¹.

En France, les données de santé proviennent de multiples sources : les bases de données médico-administratives comme par exemple le Sniiram² et ses 8,9 milliards de feuilles de soins, les images des 80 millions d'actes d'imagerie effectués chaque année, les cohortes et registres, les dossiers médicaux, les essais cliniques, les données patients collectées via les smartphones, les réseaux sociaux et les sites internet...

Elles sont donc disparates et d'une grande diversité de formats, car toutes ces données ont été recueillies pour un usage bien spécifique : diagnostiquer une maladie, détecter une mutation particulière dans le génome, rembourser des soins, mesurer son activité physique... L'intelligence artificielle (IA) vient bouleverser la donne en cherchant à utiliser toutes ces data dans l'objectif de faire progresser la recherche, les soins et l'innovation en santé.

Comment ? en annotant et en appariant les données pour obtenir des résultats plus fiables et de meilleure qualité, mais aussi pour faire surgir des hypothèses et des liens qui n'étaient pas envisagés. A une condition : recueillir un nombre suffisant de données exploitables pour faire tourner les algorithmes de l'IA.

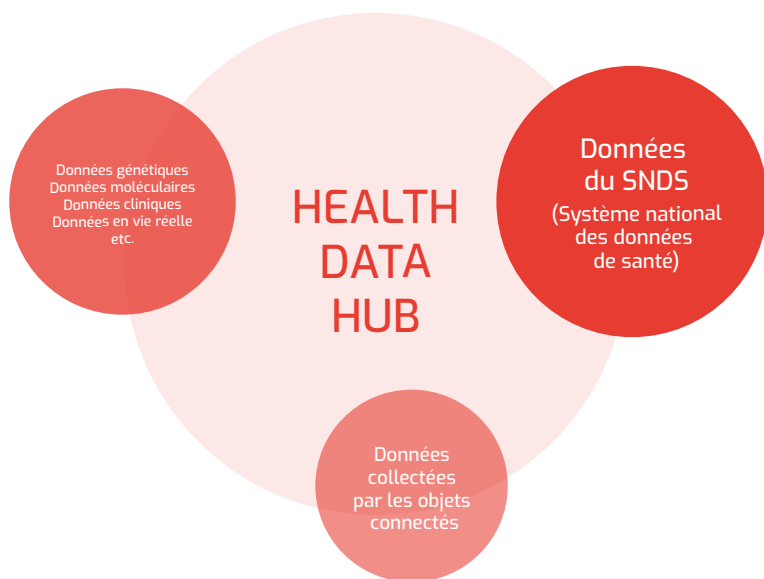
Quand on sait qu'il faut près de 100 000 images pour que les algorithmes de l'IA puissent apprendre à détecter un mélanome et poser un diagnostic sûr, on comprend qu'un hôpital seul ne peut collecter le nombre de données nécessaires ; les producteurs de données doivent donc s'associer pour collecter, échanger, partager leurs données. Il faut aussi s'assurer de pouvoir disposer de données "propres", rangées et bien étiquetées.

CE QUI SE PROFILE D'ICI 2030

- Les systèmes dotés d'intelligence artificielle, de techniques de machine learning et de puissances de calcul importantes permettront de synthétiser et de modéliser des données complexes pour affiner un diagnostic, identifier les mutations génétiques en cause, surveiller la croissance tumorale, aider à la prise de décision des médecins...
- Dans le champ de la cancérologie, l'utilisation de données "intelligentes" permettra d'avancer dans la connaissance du cancer, en intégrant les mutations du génome, les relations hôte/environnement, la capacité d'adaptation du vivant, décomposant le cancer en sous-ensembles de maladies et faisant presque du cancer un ensemble de maladies orphelines.
- On se dirige vers une redivision de la classification des maladies et l'émergence de nouvelles hypothèses de recherche.
- Des données bien exploitées vont de plus permettre d'aller toujours plus loin dans les soins donnés aux patients. Car, *"si les traitements sont bien codifiés au début de la maladie, plus on avance dans la maladie en utilisant les différentes lignes thérapeutiques disponibles, et moins on dispose de recommandations fondées sur l'evidence based-medicine et moins on dispose de cas identiques basés sur l'expérience"*².
- L'IA autorisera une nouvelle modélisation, une modélisation multi-échelle dans le domaine de la santé qui *"va consister à intégrer des données très hétérogènes ouvrant la voie à des approches révolutionnaires"*³.

CE QUI EST EN COURS

- **La création du Health Data Hub, début 2019, un dispositif de partage entre producteurs et utilisateurs de données de santé**



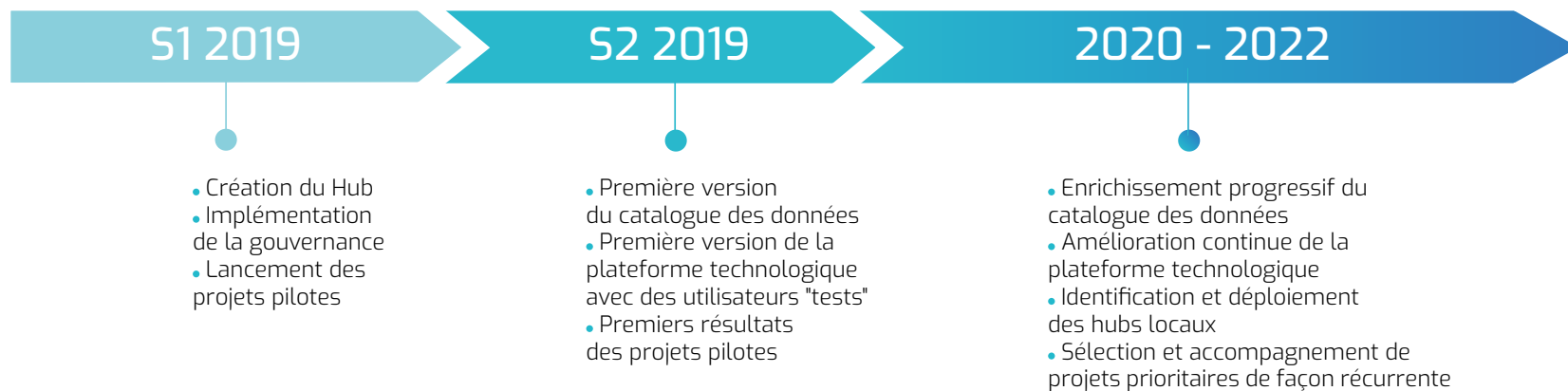
1. Le Health Data Hub est un guichet d'accès unique à l'intégralité des données de santé soutenues par la solidarité nationale.

2. Le Health Data Hub collecte les données de santé. Il consolide le patrimoine des données de santé déjà disponibles.

3. Le Health Data Hub propose des outils pour créer des algorithmes d'analyse :

- des outils en open source (R. Milk. Python...)
- des outils en accès privé
- des outils de R&D

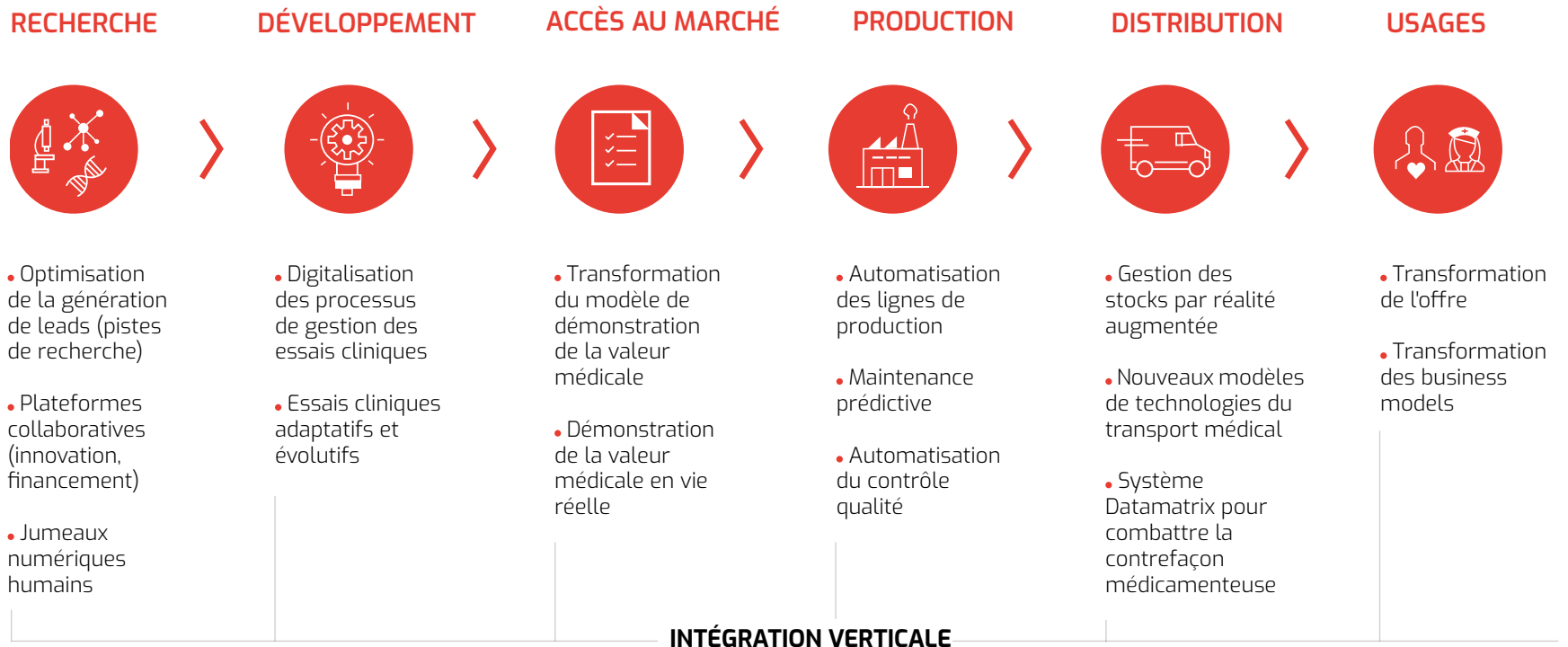
4. Le Health Data Hub permet d'apparier et d'analyser des données. Il met à disposition des jeux de données appariées et documentées.



² Ibid.cité.p 147. /³ Ibid.cité. p.207.

LES DONNÉES DE SANTÉ

• **La création d'une chaîne de valeur autour de la donnée et son interprétation**



- **Le bouleversement du modèle de l'imagerie médicale**

*"Les algorithmes déjà très présents dans la construction des images médicales sont aujourd'hui suffisamment puissants pour guider l'analyse des images médicales, aussi bien, voire mieux que des experts humains."*⁴

La société Therapixel, par exemple, a réussi à entraîner des algorithmes à "apprendre" les 640 000 mammographies rassemblées pour un concours mondial, afin de lui faire distinguer les mammographies suspectes des normales.

Il est aussi possible de construire des modèles numériques (jumeau numérique) pour synthétiser des images médicales et pouvoir les transférer en vie réelle.

- **Le bouleversement à venir du modèle de recherche clinique**

L'IA va accélérer considérablement le développement clinique en permettant de tester de nouveaux médicaments sur des populations sélectionnées.

A terme, il est possible de penser que la phase III laissera la place à des études en vie réelle sur des patients sélectionnés en fonction de leur génétique, de leur phénotype, de leur profil génomique... Les coûts de la recherche clinique devraient donc baisser. Le modèle économique de la R&D va donc évoluer en retour.

CE QU'IL FAUT DÉPASSER

- Résoudre les problèmes de partage de valeur. Si la donnée appartient juridiquement au malade, de fait, elle ne lui "appartient pas". Anonymisée, sécurisée, non divulguée, elle sert la communauté des patients et les avancées de la recherche. Ne pas pouvoir les utiliser serait synonyme d'une perte de chance pour les autres patients.
- Ne pas interpréter de façon trop rigide le Règlement général sur la protection des données (RGPD), qui multiplie les courriers, déclarations aux patients et ralentit le processus de collecte de données intelligentes.
- Relever les défis organisationnels afin de penser en amont la collecte et la capitalisation des données.

⁴ Ibid.cité. p.151.

L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

DE QUOI PARLE-T-ON ?

Définir l'intelligence artificielle (IA) n'est pas chose facile. Depuis ses origines comme domaine de recherche spécifique, au milieu du XX^e siècle, elle a toujours constitué une frontière, incessamment repoussée. L'intelligence artificielle désigne en effet moins un champ de recherche bien défini qu'un programme, fondé autour d'un objectif ambitieux : comprendre comment fonctionne la cognition humaine et la reproduire ; créer des processus cognitifs comparables à ceux de l'être humain. Le champ est donc naturellement extrêmement vaste, tant en ce qui concerne les procédures techniques utilisées que les disciplines convoquées : mathématiques, algorithmique, sciences cognitives...

Les méthodes d'IA sont très nombreuses et diverses (apprentissage par renforcement, apprentissage adversarial, réseaux de neurones...) et ne sont pas nouvelles : beaucoup d'algorithmes utilisés aujourd'hui ont été conçus il y a plusieurs dizaines d'années.

L'ensemble de ces méthodes ont été considérablement accélérées par des gains de performance spectaculaires en termes de capacité de calcul et de stockage, liés à l'évolution des moyens informatiques pendant ces quatre dernières décennies.

Les applications se multiplient : traduction, voiture autonome, diagnostic de cancer, etc. Le développement de l'IA se fait dans un contexte technologique marqué par la "mise en données" du monde, qui touche l'ensemble des domaines et des secteurs, de la robotique à la blockchain, en passant par le calcul haute performance et le stockage massif. Au contact de ces différentes réalités technologiques se jouera sûrement le devenir de l'intelligence artificielle.¹

- **Deux approches d'IA appliquées au domaine de la santé**

Comprendre le fonctionnement de nos organes, nos tissus, nos cellules relève de la gageure ; la complexité de ces mécanismes défie l'entendement humain... mais la puissance d'analyse informatique nous fait aujourd'hui disposer d'outils pour accélérer la recherche et apporter des résultats viables médicalement.

Les capacités de collecte et de stockage accrues ont permis d'accumuler des données numérisées. En regard de ces gisements de données, les algorithmes d'intelligence artificielle sont utilisés comme un outil nouveau, un "macroscope" capable de donner du sens, une valeur médicale à l'échelle de ces masses de données.

Deux approches d'analyse et d'usage de l'IA en santé sont complémentaires aujourd'hui. La première est plutôt "agnostique" et tend à appliquer des algorithmes afin de faire apparaître des inférences entre les données, en se concentrant sur l'efficacité des résultats obtenus et la valeur médicale de biomarqueurs de prévention, de stratification, de suivi...

L'autre approche est davantage guidée par un effort de modélisation à l'échelle cellulaire, tissulaire, voire organique, afin de guider, de "superviser", l'apprentissage algorithmique pour gagner en efficacité, réduire la masse de données requises pour l'apprentissage et favoriser l'adaptabilité des solutions déployées.

• Quelques chiffres clés

La France compte parmi les 4 premiers pays au monde pour la production mondiale d'articles sur l'intelligence artificielle, avec la Chine, les Etats-Unis et le Royaume-Uni grâce à son excellence en mathématiques, en STIC (sciences et technologies de l'information et de la communication) et en sciences cognitives.

268
équipes de recherche

5 300
chercheurs

138 cours
liés à l'IA sont délivrés
par 81 écoles d'ingénieurs
et 38 universités

18 diplômes
de mastères spécialisés en IA

80 **270**
ETI et PME start-up
spécialisées dans l'IA avec un
rythme de création soutenu :
plus de 30 % par an depuis 2010

400 M€
C'est le financement public
pour la recherche en IA via des
partenariats publics-privés sur le
quinquennat, dans une enveloppe
totale d'1,5 milliard d'euros

CE QUI SE PROFILE D'ICI 2030

► **Une accélération de la recherche se dessine. Traitement d'images, (apprendre aux machines à voir), traitement du langage (apprendre aux machines à lire), connexion entre les acteurs de la santé, suivi des patients en temps réel... D'ici à 2030, l'intelligence artificielle devrait être présente sur tous les fronts de la santé, s'appuyant sur la production continue de données nouvelles.**

• Les débouchés potentiels sont multiples

En matière de prévention : les analyses menées sur les données multidimensionnelles récoltées à long terme sur de larges cohortes de population permettront d'identifier des facteurs de risque pour certaines maladies comme le cancer, le diabète ou les maladies neurodégénératives. Elles permettront aussi de caractériser plus rapidement les maladies rares, grâce à une analyse plus rapide et plus efficace des images (scanners, échographies) et de construire des systèmes performants d'aide au diagnostic.

En matière de prise en charge : l'intelligence artificielle participera à la personnalisation des traitements, en particulier dans le cas de certains cancers, de mieux en mieux caractérisés en fonction de données génétiques, car l'enjeu est d'établir des choix thérapeutiques de plus en plus individualisés.

En matière de pharmacovigilance et d'efficacité pharmacologique : l'accroissement de l'assise d'analyse des données, issues de cohortes, de bases médico-économiques et de données en vie réelle sur le long terme, autorisera des réactions rapides en cas de réaction indésirable aux médicaments, jusqu'à permettre des réflexions sur de nouveaux modèles économiques et sociétaux de parcours du soin, rémunérés à l'efficacité.

En matière de recherche clinique : l'utilisation des données permettra de créer un environnement d'accès unifié aux cohortes pour accélérer la sélection des patients selon des critères plus précis, permettant de mieux tester des hypothèses médicales.

L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

CE QUI EST EN COURS

Les applications de l'intelligence artificielle dans le secteur de la santé sont bien réelles et alimentent beaucoup d'espoirs. L'IA permet par exemple de développer des dispositifs médicaux avec des logiciels embarqués qui permettent d'enclencher une spirale vertueuse : à la fois une transmission des données, leur analyse déportée, une mise à jour logicielle, et des fonctionnalités nouvelles issues de ces analyses...

Cependant, si le potentiel de l'IA en matière de santé apparaît considérable, si des projets sont engagés, avec des résultats prometteurs, on ne constate pas de révolution. Les freins technologiques ne semblent pas en cause, mais, s'agissant des données héritées du passé, on constate des difficultés de "nettoyage" de données, de "curation" avant analyse ou de travail sur l'interopérabilité de bases à apparier. L'ensemble de ces freins sont les marques d'une période à la charnière entre un système de données dont on a hérité et la prise de conscience, doublée de moyens d'analyse accrus, de la valeur à venir issue de ces données. Pour l'heure, les freins se situent donc plutôt dans le "carburant" de l'IA, les données, dont la qualité est primordiale.

La machine et ses algorithmes auront beau être "supersoniques", ils sont inopérants sur des données de mauvaise qualité ; "garbage in, garbage out" ("ordures à l'entrée, ordures à la sortie"). En effet, les algorithmes d'apprentissage doivent reposer sur des données homogènes et qualifiées. Les données constituent donc les actifs essentiels au développement de l'IA, *"la valeur créée par l'intelligence artificielle provient des données nécessaires à l'apprentissage bien plus que de l'algorithme, dont les développements se font de manière ouverte (en open source)"*, selon le Conseil national du numérique.

L'accès aux données est également un frein en soi aujourd'hui, s'agissant en particulier des grands entrepôts de données cliniques, et pour cause : quel sera le retour sur investissement pour des institutions qui permettent à des algorithmes d'affiner des biomarqueurs dont l'assise analytique est fondée sur leurs données ?

► Enfin, de nombreux freins culturels subsistent, liés aussi au nécessaire temps d'adaptation à ces nouvelles technologies, ainsi que des freins d'ordre législatif, car ces nouvelles possibilités supposent au préalable un débat politique, juridique et éthique.

• Qui est propriétaire des données ?

Aujourd'hui, lorsqu'un centre hospitalier détient les données d'un patient avec son consentement, celles-ci sont utilisées dans ce cadre de soins ou de diagnostics. La législation impose de demander à nouveau au patient son autorisation si le médecin souhaite les exploiter en vue d'un autre projet. Cette approche apparaît comme un frein au big data, qui nécessite d'avoir à disposition une masse de données la plus grande et complète possible. Faire sortir les données n'est pas permis par la loi, ou bien seulement après des processus d'anonymisation et d'agrégation. Ces process nécessaires, mis en avant par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil), font malgré tout perdre les options d'agrégation à l'échelle individuelle des données.

Idéalement, chaque citoyen devrait être mis en capacité d'être décisionnaire sur la question du partage de ses données, médicales ou non. Il faudrait entreprendre un travail d'éducation en profondeur auprès des citoyens, pour que chaque patient prenne conscience du potentiel d'utilisation qu'elles représentent et soit armé pour décider ou non, en toute connaissance de cause, de les proposer à la recherche.

Une innovation comme la blockchain va apporter des solutions très opportunes à un moment où, à juste titre, le consentement du patient est mis au cœur de l'accès et de l'usage des données. La blockchain est une technologie robuste qui, en répartissant une information sur un très grand nombre de machines, permet de tracer des décisions ou des usages autour des données. En d'autres termes, la blockchain est une technologie qui permettra à ce consentement (ou des évolutions de ce consentement) d'être solidement répertorié. De même, cette technologie apporte un répertoire précis de l'usage fait de sets de données : qui utilise quel set ? Cette question est importante dans le cadre de l'émergence d'apprentissages d'IA fondés sur des sets séparés.

CE QU'IL FAUT DÉPASSER

En attendant que ces obstacles soient dépassés, il est nécessaire de trouver rapidement des solutions techniques et juridiques pour permettre aux centres hospitaliers et aux instituts de recherche d'utiliser les données. Cette évolution suppose deux conditions.

- **L'appropriation de l'IA par le corps médical**

Le nécessaire temps d'adaptation et d'intégration de ces technologies par le corps médical est un point clé. Si certains médecins sont enthousiastes à l'idée d'être épaulés par les technologies, d'autres sont plus sceptiques, voire critiques. Les promesses de l'IA sont donc bien réelles, reste néanmoins à relever l'immense défi de trouver un nouvel équilibre entre la machine, le patient et les équipes médicales.

Que faire si certaines machines entrent en compétition avec des tâches effectuées par des médecins? Comment redistribuer les compétences médicales? L'IA entraînera-t-elle une certaine ubérisation de la médecine?

Ces interrogations et ces peurs légitimes traduisent une mauvaise appréhension des vraies limites de l'IA, qui va accélérer des suggestions thérapeutiques fondées sur l'analyse de données, mais qui laissera libre cours à toutes les interactions qui ne sont pas aujourd'hui fondées sur l'analyse de donnée ; soit qu'on n'en dispose pas, soit que les mécanismes sont d'une complexité qui dépasse la nature même de "donnée" : toutes les relations interpersonnelles, tous les choix humains complexes, les affects, demeurent du domaine exclusif de la relation humaine entre les patients, les aidants, les médecins...

L'intelligence dite aujourd'hui "artificielle" n'a d'intelligent que le nom. Il s'agit d'algorithmes fondés sur des inférences entre données. La nature et la typologie de ces données sont elles-mêmes réductrices de ce qu'est la réalité.

- **La prise en compte des enjeux relatifs à la protection de la donnée**

Les enjeux de responsabilité : si une machine délivre un mauvais diagnostic, si un robot dysfonctionne, qui sera responsable? Les questions de responsabilité sont très complexes et nécessitent une réflexion et un cadre éthico-juridique approprié, adapté à l'innovation au sein d'une compétition mondiale.

Les enjeux d'accès : l'Ordre des médecins, dans son rapport de janvier 2018¹, rappelle qu'il est *"impératif que les progrès attendus des technologies d'intelligence économique artificielle, big data et robotique profitent à tous et n'accroissent pas des fractures sociales ou socio-culturelles. Notre société, par son organisation démocratique et républicaine, doit particulièrement veiller à ce que les progrès qui pourraient être issus de ces technologies, dans le dépistage, la connaissance fine des maladies et des risques de leur survenue, n'altèrent pas notre modèle solidaire de protection sociale, mais contribuent à réduire les inégalités et les risques d'exclusion."*

¹Médecins et patients dans le monde des data, des algorithmes, et de l'intelligence artificielle.

UNE APPROCHE INTÉGRATIVE DE TECHNOLOGIES DE POINTE : LifeTime

DE QUOI PARLE-T-ON ?

LifeTime propose le développement et l'application de technologies de pointe dans une approche permettant des analyses combinées et dynamiques sur une cellule individuelle, tant en biologie moléculaire et "omiques" qu'en imagerie, à des niveaux allant de l'organe jusqu'à l'organisme entier. Il s'agit aussi de développer des modèles expérimentaux pertinents, avec, par exemple, la technologie des organoïdes (mini-tissus sur puce), et une capacité d'analyse de l'ensemble des données, y compris les données de contextualisation, via l'intelligence artificielle ou encore l'apprentissage automatique.

Le programme, sur dix ans, vise à proposer des solutions innovantes pour le diagnostic précoce et l'interception d'un large spectre de pathologies, notamment dans les domaines de la cancérologie, des maladies neurologiques, des maladies cardiométaboliques, des maladies infectieuses et des maladies chroniques.

Ce projet scientifique et technologique interdisciplinaire et pan-européen a pour objectif de quantifier, de modéliser et de prédire les trajectoires des cellules dans l'espace et dans le temps au sein des tissus et des organismes, afin de saisir les transitions moléculaires et cellulaires conduisant du sujet sain au sujet malade.

CE QUI SE PROFILE D'ICI 2030

- Au cours des dix dernières années, l'évolution dans la prise en charge des patients a bénéficié des grands progrès réalisés dans notre accès à la séquence des génomes. Néanmoins, ce sont nos cellules qui lisent cette information.

L'enjeu actuel est donc de comprendre le fonctionnement des génomes au sein des cellules, les modalités d'élaboration des tissus à partir de ces dernières et la dynamique qui conduit une cellule et un tissu sains vers un état pathologique. Nous devons donc aller au-delà de la séquence du génome et déchiffrer "le livre de la vie" en interrogeant ses seuls interprètes, nos cellules. Ainsi, nous pouvons espérer progresser dans la détection et les modalités de traitement des maladies.

- Les nouvelles technologies, ou plus exactement leur combinaison, permettent d'aborder différemment ces questions. En effet, elles offrent la possibilité de relier les connaissances sur le génome et celles sur le phénotype, et aussi d'analyser le comportement de chaque cellule sur des systèmes modèles comme la souris, mais également sur des tissus de patients.

- Pour mieux aborder les pathologies, il nous faut développer des systèmes innovants, représentatifs de chaque maladie et de chaque tissu atteint, avec, par exemple, la technologie des organoïdes (qui consiste à créer sur puces un modèle de l'organe, un "mini-organe" en quelque sorte). Nous devons également considérer la diversité des individus, ainsi que leur genre.

- **Un réel changement de paradigme de la recherche médicale se profile.** Schématiquement, jusqu'à présent, pour des maladies comme les cancers, par exemple, nous disposons d'approches globales qui nous permettaient d'obtenir un profil moyen de la tumeur, correspondant à une moyenne des caractéristiques des cellules observées. Or, les tumeurs sont souvent hétérogènes et certains groupes cellulaires peuvent être masqués lorsqu'on se focalise sur les caractéristiques moyennes d'un tissu tumoral. Or, ces groupes cellulaires peuvent se révéler parfois déterminants pour le pronostic, et donc la stratégie thérapeutique.

Les informations collectées sur les propriétés individuelles des cellules représentent une importante masse de données, qu'il faudra aussi être capable de traiter, d'analyser et de modéliser. Pour cela, les infrastructures nécessaires et les capacités en bio-informatique, en intelligence artificielle et en sciences de la donnée sont à développer. Cette démarche ne peut que bénéficier des orientations prises pour la stratégie France IA et la création du Health Data Hub.

► **Quelques exemples des défis auxquels sont confrontés les chercheurs et les médecins du XXI^e siècle qui d'ici 2030, souhaitent :**

- détecter plus précocement les patients à risque ;
- proposer un diagnostic plus précoce, si possible avant l'apparition des symptômes de la maladie, afin de préserver au mieux la fonction normale ;
- disposer de stratégies thérapeutiques les plus adaptées à chaque patient ;
- être en mesure de mieux prédire la réponse clinique à une intervention donnée ;
- anticiper le rapport bénéfice/risque de chaque traitement pour chaque patient.

CE QUI EST EN COURS

L'initiative transnationale et interdisciplinaire LifeTime vient de franchir une étape importante : en 2019, le consortium recevra 1 million d'euros de l'Union européenne, et disposera d'une année pour élaborer un plan visant à intégrer sa vision dans le paysage européen de la recherche et de l'innovation. Après cette première année de financement, LifeTime aspire à développer son programme de recherche et d'innovation à grande échelle jusqu'à l'horizon 2030.

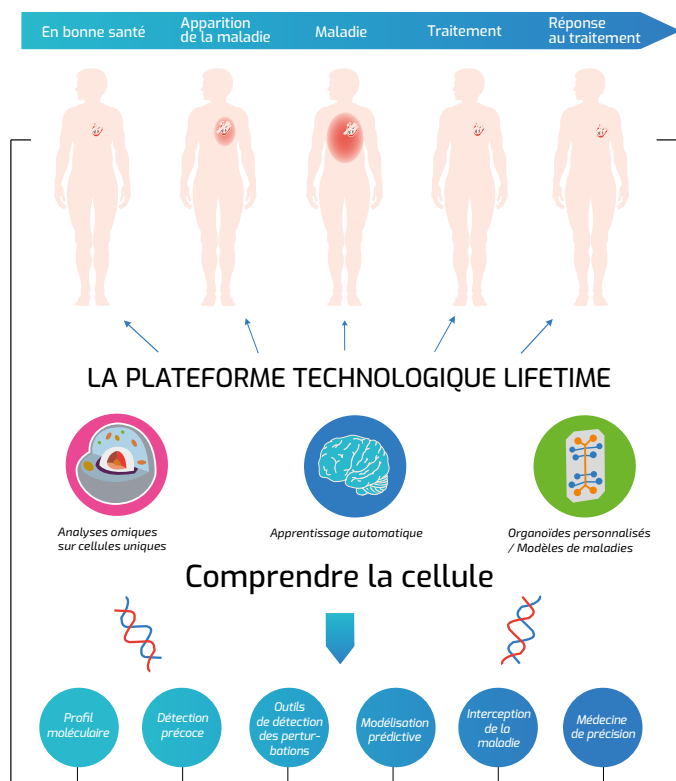
Quelques chiffres clés

- LifeTime représente la vision partagée par plus de 120 scientifiques européens de réputation internationale.
- Plus de 50 institutions de recherche prestigieuses, réparties dans 18 pays en Europe, sont impliquées dans LifeTime.
- Plus de 60 partenaires industriels de taille (grandes entreprises, PME, start-up) et de secteurs différents (pharmacie, biotechnologie et informatique) soutiennent le consortium LifeTime.

En France, l'Institut Curie assure la coordination de l'initiative LifeTime avec le Max Delbrück Center for Molecular Medicine en Allemagne. Le Centre national de la recherche scientifique (CNRS) joue un rôle majeur dans le projet, en synergie avec l'association Helmholtz en Allemagne. L'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) est un partenaire associé, comme la Max Planck Society en Allemagne et le Francis Crick Institute au Royaume-Uni.

UNE APPROCHE INTÉGRATIVE DE TECHNOLOGIES DE POINTE : LifeTime

● Révolutionner la santé



Quelques exemples d'avancées

- Les découvertes de chercheurs impliqués dans LifeTime figurent dans la revue *Science* en tant que "Breakthrough of the year 2018". Nikolaus Rajewsky, biologiste des systèmes au Max Delbrück Center for Molecular Medicine, à Berlin, et co-coordonateur de LifeTime, y souligne que l'approche intégrative de certaines technologies "transformera la prochaine décennie de recherche".
- Grâce aux techniques d'imagerie à haute résolution sur cellules vivantes, il est possible d'établir un atlas des protéines dynamiques lors de la division cellulaire humaine (Cai Y. et Ellenberg J., *Nature*, 2018).

- Les données obtenues par la technologie en cellule unique permettent une nouvelle interprétation de la conformation chromosomique au cours du cycle cellulaire (Nagano T. et Tinay A., *Nature*, 2017),
- Les technologies de cellule unique ont permis la découverte d'un nouveau type de cellule immunitaire, ce qui pourrait mener à un traitement futur de la maladie d'Alzheimer (keren-Shaul H. et Amit., *Cell*, 2017).
- L'étude des voies de régulation cellulaire en utilisant des systèmes modèles ont permis d'établir un lien entre le mélanome et un gène appelé SAMMSON. Ce dernier joue un rôle crucial dans le développement du cancer agressif de la peau. L'étude laisse présager de meilleurs diagnostics et un meilleur traitement du mélanome (Leucci E. et Marine JC., *Nature*, 2016).

CE QU'IL FAUT DÉPASSER

Des verrous scientifiques et technologiques

Ils tiennent :

1. aux méthodes actuelles, qui ne permettent pas, en routine, de déterminer complètement les caractéristiques de chaque cellule, à cause de leur hétérogénéité au sein des organes et des tissus.
2. à nos difficultés à saisir les changements au cours du temps des trajectoires cellulaires, à reconstruire l'historique de l'évolution des cellules et à prédire leur avenir.
3. aux limites des modélisations informatiques actuelles des pathologies, qui ne permettent pas de comprendre les causes et les mécanismes biologiques des maladies.
4. au manque de modèles expérimentaux adaptés, susceptibles de reproduire le tissu malade afin de permettre aux chercheurs de développer des méthodes d'intervention sur les génomes et les cellules des tissus des patients, en vue de la médecine de précision.

Des verrous économiques

Ils nécessitent :

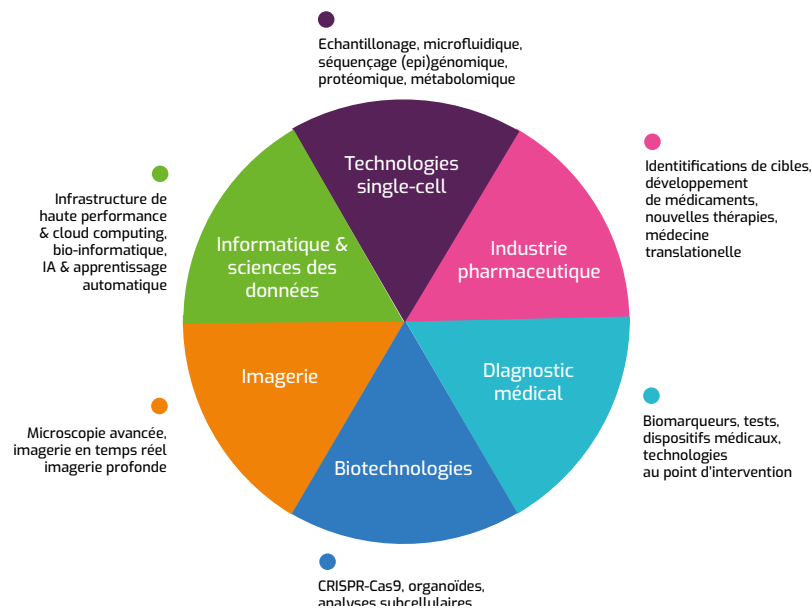
1. une politique volontariste et concertée, au niveau européen, des agences de financement nationales et régionales, afin de mieux valoriser les expertises et de coordonner les initiatives visant à promouvoir les technologies potentiellement disruptives ;
2. le maintien dans Horizon Europe - un dispositif équivalent à celui des FET-Flagships du programme Horizon 2020, en termes d'ambition interdisciplinaire, de synergies, de durée et de cohérence ;
3. la mise en place d'un écosystème favorable aux innovations potentiellement disruptives et à leur approche combinée, au sein duquel les différents acteurs (centres de recherche académiques, hôpitaux, universités, sociétés de biotechnologies, entreprises, agences de financement ou d'évaluation, assureurs, patients et citoyens) interagiront en continu pour faciliter leur transfert rapide dans la pratique médicale et l'établissement de critères de haut niveau de validation scientifique pour la sélection des nouvelles stratégies thérapeutiques
4. davantage d'investissements dans les projets à risque, afin de garantir la performance et l'indépendance de l'Europe dans un secteur mondialisé et très compétitif ;
5. le renforcement de l'attractivité pour les carrières scientifiques et technologiques, avec l'ambition de dépasser les barrières de genre et d'ethnicité.

• Impact global de l'initiative LifeTime

- ▶ Augmentation de la compétitivité européenne
- ▶ Croissance du secteur des PME tech et de service
- ▶ Entreprises pharmaceutiques et informatiques renforcées en UE
- ▶ Stimulation d'écosystèmes d'innovaton
- ▶ Réduction des coûts de santé
- ▶ Outils et technologies single-cell disruptifs
- ▶ Apprentissage automatique innovant pour le traitement de données volumineuses
- ▶ Nouveaux modèles expérimentaux et personnalisés des maladies
- ▶ Transformation des systèmes médicaux
- ▶ Détection précoce et interception des maladies
- ▶ Prolongation de la durée de vie en meilleure santé
- ▶ Sensibilisation du public et engagement des citoyens
- ▶ Nouvelles lignes directrices pour l'utilisation du Big Data en clinique
- ▶ Maximisation de l'utilisation et réutilisation des connaissances grâce au libre accès
- ▶ Programmes de recherches consolidés et synergiques en Europe
- ▶ Excellence de la recherche grâce à l'épanouissement des talents



Un leadership durable de l'Union Européenne dans des domaines majeurs de recherche



LA MÉDECINE INTÉGRATIVE

DE QUOI PARLE-T-ON ?

Face aux multiples stratégies déployées par les cellules cancéreuses pour contourner, résister et échapper aux traitements, chercheurs et médecins se tournent de plus en plus vers une approche intégrée au plus proche de l'intelligence de la maladie. Elle croise tout ce qui est connu, de la biologie de la tumeur et de son environnement, ainsi que toutes les disciplines disponibles (intelligence artificielle, imagerie médicale, réalité virtuelle) pour mieux définir la stratégie thérapeutique adaptée.

CE QUI SE PROFILE D'ICI 2030

- ▶ **La médecine intégrative permet la construction d'un nouvel atlas du cancer résumant toutes les connaissances dans une perspective thérapeutique et intégrative.**

Cette construction, pierre à pierre, vise à teinter l'ancienne approche statistique du traitement du cancer d'une approche personnalisée, prenant en compte à la fois des expériences spécifiques et le malade dans sa globalité.

Aujourd'hui, 97 % de la population atteinte de cancer est traitée par ce qui est démontré chez 3 % des patients. Toutes les inconnues dues à l'hétérogénéité des patients ont été confinées derrière les données statistiques de manière à pouvoir prendre en charge tous les patients. Petit à petit, les données statistiques vont être complétées par des données biologiques (analyse de la biologie de la tumeur : recherche de mutations, translocations, amplifications, caractérisation des cellules immunitaires infiltrantes), des rapports entre la tumeur et son environnement, afin de

mieux sélectionner les patients éligibles à certains traitements, les doses à administrer et mieux évaluer aussi les risques de rechute.

C'est un changement de prisme qui s'opère en matière de prise en charge du cancer pour écrire des équations intégrant de nouvelles inconnues et fabriquer des médicaments à la carte.

CE QUI EST EN COURS

- **Le bouleversement du déroulé des essais cliniques**

Le paradigme classique de développement de médicament, qui était axé autour de la séquence des phases I, II, et III des essais, se concentre de plus en plus sur le développement précoce de médicament, et la phase I/II. La phase I/II va au-delà de l'évaluation traditionnelle de la sécurité/toxicité du médicament, elle caractérise l'activité et les biomarqueurs de la réponse et peut inclure jusqu'à 1 000 patients sélectionnés. Les phases I/II ont désormais une valeur d'enregistrement et peuvent mener à une approbation conditionnelle des autorités de santé.

- **Le bouleversement de la stratégie thérapeutique**

Le séquençage de la tumeur et son analyse épigénétique sont de plus en plus souvent utilisés pour déterminer une stratégie thérapeutique tenant compte à la fois de l'hôte, de la tumeur et de leurs interrelations.

- **La maîtrise de nouveaux outils**

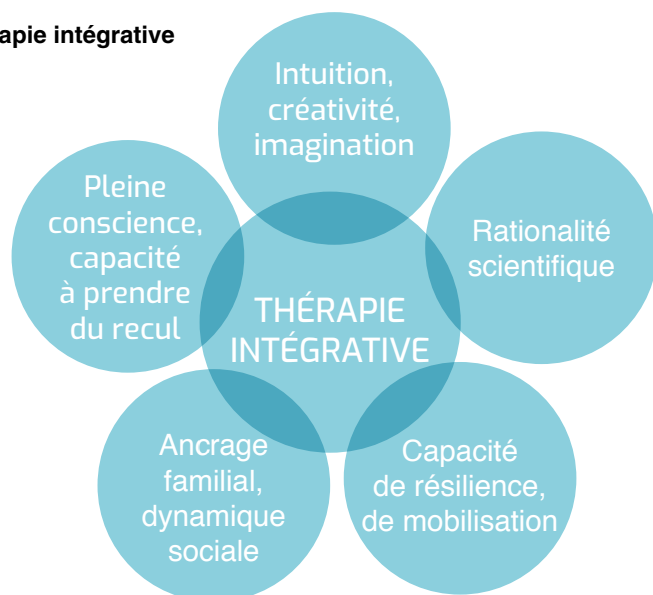
On bascule progressivement vers une médecine plus efficace, et le monde médical apprend à maîtriser de nouveaux outils. Les données et la circulation de ces données (radio, analyse, résultats génétiques...) sont des éléments clés de cette transformation, comme le sera à un peu plus long terme la capacité que nous aurons à collecter cette information, à la stocker et à l'analyser pour pouvoir disposer d'une meilleure connaissance statistique et d'une importante marge de progrès. On pourra ainsi mieux anticiper l'évolution de la maladie, repérer plus tôt les messages d'alerte et intervenir quand il est temps.

CE QU'IL FAUT DÉPASSER

Ne pas opposer l'ancien et le nouveau monde : il faut progresser ensemble vers une médecine plus efficace fondée sur une approche globale. Ainsi, on peut détecter plus tôt ou anticiper une rechute et économiser des soins lourds, et donc dépenser moins. Etre efficace, c'est le meilleur moyen d'être économe. La personnalisation à grande échelle permet d'allouer les ressources suffisamment finement pour limiter les surcoûts. Quelle que soit la stratégie thérapeutique choisie, et aussi fine et précise que puisse être l'analyse en amont de la tumeur et de son environnement, la rémission/guérison d'un cancer dépend aussi de la capacité du patient à faire face à l'annonce et à la cascade d'analyses et de traitements auxquels il va être soumis, à pouvoir compter sur son environnement proche et à être en mesure de réintégrer une vie sociale et professionnelle active après le cancer.

Il faut non seulement considérer la tumeur dans son environnement, mais aussi le patient dans son environnement, avec tous les paramètres qui font sa singularité : sa rationalité, son imagination/intuition, son ancrage familial, sa capacité de résilience et de recul face à la maladie.

- **La thérapie intégrative**



Les grands centres américains de lutte contre le cancer ont pris le tournant de la thérapie intégrative dès la fin des années 1990 avec la création de départements de thérapie intégrative au Dana-Farber Cancer Center (Boston), au MD Anderson Cancer Center (Houston), au Memorial Sloan Kettering Center (New York) et au UCSF Osher Center for Integrative Medicine (San Francisco). Trois centres européens ont été précurseurs, le Karolinska Institutet (Suède), les centres anglais du University College (Londres) et du Christie Hospital (Manchester).

Les centres français (Léon Bérard, Bergonié, Claudius Regaud, Curie, Gustave Roussy, l'AP-HP) ont tous lancé des programmes de thérapie intégrative, que ce soit des ateliers d'art thérapie, de jardinage, de sport, des consultations d'ostéopathie, d'acupuncture, de nutrition... Seuls, les Osher Centers, qui ont essaimé aux Etats-Unis, ont mis en place un programme d'évaluation de ces thérapies intégratives.

L'institut Rafaël, ouvert en 2018, a pour objectif pionnier d'unir en un même lieu les soins de l'après-cancer :

- les thérapies intégratives dispensées par une équipe de 70 soignants ;
- la recherche et l'évaluation, ainsi que la formation pour structurer un écosystème d'innovation humaniste destiné à mieux s'occuper de chaque individu de façon globale et à favoriser le partage des compétences de chacun.

LE PATIENT AUTONOME

DE QUOI PARLE-T-ON ?

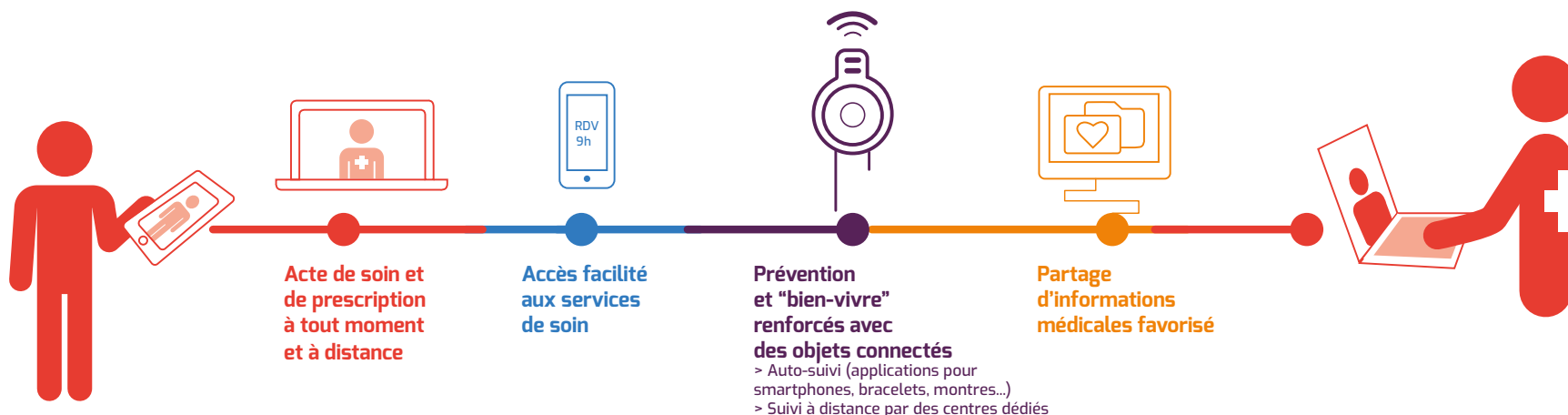
Une prise en charge digitalisée est une prise en charge globale et rapide associant à la fois la téléconsultation et le suivi des patients entre deux consultations par l'utilisation du numérique.
Pour traiter le diabète, par exemple, entre deux consultations, le patient disposera d'un carnet médical électronique qui lui permettra d'organiser son suivi.

CE QUI SE PROFILE D'ICI 2030

- ▶ **La prise en charge digitalisée permettra de repenser et réimaginer la place du patient dans le parcours de soins.**

Les soins de santé s'apparentent souvent à des pratiques cloisonnées, avec des modes de pensée datés et des mentalités dépassées. Nous avons la chance et l'opportunité de modifier cette façon de voir, de reconnaître que nous sommes désormais à l'âge de la médecine connectée, de la connaissance du génome, du numérique. L'occasion nous est donnée de repenser et de réimaginer plus efficacement les soins de santé et de redéfinir simultanément la place du patient au sein de son parcours de soins.

• Les patients et l'e-santé¹



CE QUI EST EN COURS

La médecine actuelle ne s'appuie pas suffisamment sur des données probantes, c'est-à-dire des données en vie réelle. L'utilisation de certaines nouvelles technologies, dont beaucoup sont performantes aujourd'hui, permettra de disposer d'un flux de données continu et d'être davantage proactif pour prévenir les maladies, établir des diagnostics plus judicieux, mieux gérer la prescription de médicaments, les essais cliniques, etc.

La prise de conscience est là : compte tenu de l'explosion des coûts de santé, s'opère une transition d'une logique de volume à une logique de valeur afin de changer le curseur et valoriser la prévention, les traitements mieux adaptés, l'efficacité du système de soins. C'est un défi pour le système de santé, défi qui peut être relevé grâce aux nouvelles technologies avec l'aide d'un patient prêt à participer à cette révolution.

Car, cette révolution va changer la pratique de la médecine.

Est-il vraiment nécessaire de passer une heure dans une salle d'attente pour une consultation de dix minutes ? L'endroit où se dérouleront les soins de santé va changer, grâce notamment à la télémedecine, tandis que d'autres changements induits par la technologie se mettent en place – bague connectée pour mesurer son sommeil, dispositifs implantables pour mesurer le taux d'alcoolémie, le taux de sucre dans le sang, effectuer des enregistrements en temps réel à l'intérieur du corps des patients, mesurer les comportements et leurs répercussions sur de nombreuses maladies, évaluer l'efficacité du médicament. Toutes ces évolutions poussent le patient à être acteur et non victime de cette révolution et à changer de prisme sur son parcours de soins : il en a le pouvoir et l'opportunité.

Il va être, en effet, en possession de ses propres informations de santé, et ne sera plus passif, en attente de sa visite chez le médecin pour être soigné. Il pourra désormais jouer un rôle actif dans ses soins, décider de participer à un essai, s'informer sur les nouveaux protocoles, sur les progrès de la recherche, être coaché, recevoir ses résultats sur son smartphone... Certains smartphones se transforment d'ailleurs littéralement en dispositifs de soins de santé, et leurs capacités ne cessent d'augmenter d'année en année. Le smartphone d'aujourd'hui est environ un milliard de fois plus rapide et plus performant qu'un super ordinateur des années 1970. Les canaux d'information sont là et le patient/individu a déjà basculé dans le digital (77 % des Français¹ possèdent un smartphone). Les conditions sont réunies pour rendre le patient plus autonome et plus participatif.

¹Etude Deloitte, 2017.

CE QU'IL FAUT DÉPASSER

Penser que cette révolution sera réservée à un petit nombre de patients.

L'échange d'informations avec le patient va au contraire permettre de répondre à ses questions, à ses besoins, de fluidifier son parcours de soins, de faciliter les relations avec son médecin et ainsi d'optimiser les coûts de santé.

Un seul exemple : en 2015, sur les 133,6 milliards d'euros de dépenses de la Sécurité sociale, les dépenses liées à la santé mentale sont estimées à 19,3 milliards d'euros. C'est plus que les 14,1 milliards d'euros dédiés à la prise en charge du cancer. Or, les coûts explosent en psychiatrie à cause des problèmes d'observance. Les patients arrêtent puis reprennent leur traitement. Pour remédier à cela, les consultations à distance associées à la thérapie digitale peuvent être une solution. Elles permettent de garder un contact avec le patient entre deux consultations de visu.

Un fonds Patient autonome (Bpifrance) a été constitué en janvier 2018. Il s'intéresse aux nouveaux usages à forte valeur médicale qui vont révolutionner la médecine grâce au digital : le diagnostic (intelligence artificielle, deep/machine learning), le monitoring de la maladie en temps réel, la prise en charge d'un patient (consultation et suivi à distance), et l'efficacité de son parcours de soins. Sa mission est de les détecter, en ayant préalablement identifié les besoins qu'ils couvrent en tant que solutions innovantes, d'accompagner leur lancement rapide et pérenne sur leur marché, après un travail de structuration efficace.

L'innovation en matière d'efficacité des soins résidera aussi dans la convergence et l'agrégation de solutions, afin de proposer la meilleure offre de soins possible pour répondre au maximum de besoins exprimés. La France est particulièrement bien placée pour mettre en place ces innovations "humaines" au croisement de la santé et du numérique. Sa médecine et ses médecins ont une excellente réputation et ses mathématiciens faiseurs d'algorithmes performants sont enviés dans le monde entier. La France est donc la terre d'expérimentation évidente de ce changement et le patient français l'acteur d'un parcours de soins efficace, modélisable et exportable probablement avant 2030.

PARTIE 3

SANTÉ 2030

QUELS PROGRÈS THÉRAPEUTIQUES EN 2030 ?

- Les progrès en matière de diagnostic, de compréhension des maladies, de thérapies et d'accompagnement des patients. Ils sont présentés de manière synthétique pour 12 pathologies ou ensembles de pathologies.

LES GRANDES ÉTAPES DU PROGRÈS THÉRAPEUTIQUE



Le progrès thérapeutique en marche !

Après des années 2000 en demi-teinte, la dernière décennie a apporté un flux quasiment continu d'innovations, bouleversant le pronostic de l'hépatite C, du mélanome, du lymphome de Hodgkin, de certains cancers du poumon...

L'horizon du progrès thérapeutique semble sans limites.

D'ici 2030, nous assisterons à l'arrivée de vagues d'innovations thérapeutiques sans précédent : plus de 4 000 essais cliniques¹ sont actuellement en cours dans le domaine du cancer. Même dans l'hypothèse où seul un dixième de ces développements conduirait effectivement à un nouveau médicament disponible pour les patients, le nombre et le rythme des innovations seront exceptionnels.

Et cette explosion ne sera pas limitée au cancer : 445 essais cliniques sont en cours dans le domaine des maladies cardiovasculaires et 640 dans le domaine des maladies infectieuses. Les traitements seront combinés avec des dispositifs médicaux et des applications connectés.

Ce concept de solution thérapeutique globale et intégrée existe déjà. Dans le diabète, différentes insulines peuvent être associées et administrées par une pompe implantée dans le corps, laquelle est pilotée par un dispositif connecté de mesure du taux de sucre dans le sang. Ce dernier est supervisé à distance par un système expert relié au téléphone du patient, qui s'auto-administre son traitement via une application. Le champ des possibles d'ici à 2030 paraît immense et augmente chaque jour.

La richesse de l'arsenal thérapeutique, la capacité à mieux identifier les gènes ou encore la puissance des algorithmes de l'intelligence artificielle rendront les médicaments encore plus personnalisés, et mieux adaptés. En 2030, il y aura alors peut-être autant de protocoles de traitement que de personnes malades. Et la médecine soignera non pas des maladies mais des personnes, qui pourront imprimer leurs prescriptions de médicaments à la maison, se faire opérer par des robots chirurgiens, se soigner avec des jeux et des dispositifs de réalité virtuelle, acquérir des pouvoirs de super-héros, comme le promettent certains prospectivistes américains.

Investir dans l'innovation

Si la France veut garder une place dans l'innovation en santé qui se prépare, elle doit adopter une vision stratégique de long terme, qui ne peut être limitée aux enjeux réglementaires et financiers de la création et de la diffusion de l'innovation. En effet, dans la recherche de nouveaux médicaments, comme dans les autres domaines de la recherche, il est crucial de faire une place importante aux créateurs. Ainsi que le montre Bernard Meunier, titulaire de la Chaire d'innovation technologique Liliane Bettencourt au Collège de France, dans sa leçon inaugurale, en novembre 2014, *"la création de médicaments est rarement le résultat de larges réseaux ; au contraire, elle se fait très souvent au cœur d'une équipe. Les réseaux interviennent plus tard, dans les phases de développement clinique des candidats médicaments, par la mise en contact des équipes de différents centres hospitaliers, de plusieurs pays, la phase de création proprement dite étant déjà passée"*.

Au moment où la Chine se positionne comme un acteur majeur de l'innovation, avec, en 2016, 426 000 études publiées, contre 409 000 aux Etats-Unis, la France et l'Europe doivent continuer à investir dans la recherche et favoriser la créativité et l'inventivité.

ANTICIPER LES PROGRÈS THÉRAPEUTIQUES : LE SUIVI DES ESSAIS CLINIQUES PHASES I, II, III

Base Innovation du Leem, avril 2018

Le Leem a constitué sa base d'essais cliniques, la base Innovation, afin d'anticiper les innovations thérapeutiques.

AIRE THERAPEUTIQUE	ESSAIS CLINIQUES PHASES I, II, III
CANCER	3 463
MALADIES CARDIOVASCULAIRES	234
DIABÈTE	170
VIH / SIDA	42
MALADIE DE PARKINSON	47
MALADIE D'ALZHEIMER	82
MALADIES DE LA VISION	163

MÉTHODOLOGIE DE CALCUL

La base Innovation du Leem recense les essais interventionnels de phases I,II et III concernant des médicaments chimiques biologiques auxquels participent au moins un sponsor industriel.

Les essais pris en compte ont démarré après janvier 2013.

Sont exclus de la base les essais ayant lieu uniquement en Asie et en Afrique. Les chiffres ont été extraits en avril 2018.

Base Evaluate, juillet 2017

AIRE THERAPEUTIQUE	ESSAIS CLINIQUES PHASES I, II, III
CANCER	4 006
MALADIES CARDIOVASCULAIRES	445
DIABÈTE	264
VIH / SIDA	82
MALADIE DE PARKINSON	65
MALADIE D'ALZHEIMER	143
SCLÉROSE EN PLAQUES	32
MALADIES DU FOIE	132
MALADIES DE LA VISION	288 selon les chiffres PharmaProject de septembre 2018
MALADIES RARES	1362 selon les chiffres de Cortellis database mai 2018

MÉTHODOLOGIE DE CALCUL

La base Evaluate recense tous les essais cliniques interventionnels de phases I,II et III concernant des médicaments et des médicaments biologiques issus de la recherche académique, associative ou industrielle dans le monde entier.

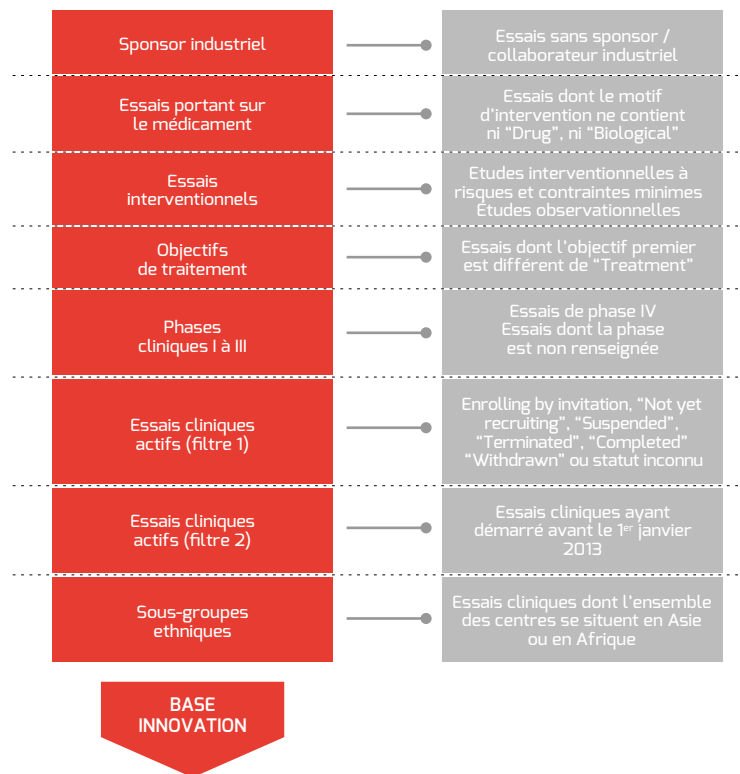
BASE INNOVATION : MÉTHODOLOGIE DE CALCUL

La base Innovation du Leem s'appuie sur l'extraction des données du site internet clinicaltrials.org, un registre des essais cliniques qui centralise les informations relatives aux essais cliniques menés dans près de 200 pays. Ce registre, géré par le NIH (National Institutes of Health) américain, est la base d'essais cliniques la plus complète à ce jour.

Lors de la construction de cette base de données, des règles de gestion ont été établies afin de sélectionner les essais cliniques en cours portant sur des médicaments, et menés directement ou indirectement par des industriels pharmaceutiques. Les filtres utilisés sont les suivants :

- Sélection des essais cliniques industriels ou en partenariat avec un industriel : les essais cliniques n'étant pas menés par un industriel pharmaceutique ont été écartés.
- Sélection des essais cliniques portant sur le médicament uniquement : les essais dont le motif d'intervention ne contient pas "Drug" ou "Biological" ont été écartés. Ce filtre permet notamment d'éliminer les essais portant uniquement sur la chirurgie ou la radiothérapie.
- Sélection des essais interventionnels uniquement : les études interventionnelles à risques et contraintes minimales, ainsi que les études observationnelles ont été retirées du scope de la base Innovation.
- Sélection des essais cliniques dont l'objectif est le traitement : les essais cliniques avec un "Primary purpose" différent de "Treatment" n'ont pas été inclus dans le scope de la base Innovation. Ce filtre permet notamment d'écartier les essais cliniques portant sur le diagnostic.
- Sélection des phases cliniques I à III : seuls les essais cliniques de phase I, phase I/II, phase II, phase II/III et phase III ont été conservés dans le scope de la base de données. Les essais de phases IV ou les études dont la phase n'a pas été renseignée ont été écartés.
- Sélection des essais cliniques actifs (filtre 1) : seuls les essais cliniques actifs ("Active, not recruiting" et "Recruiting") ont été conservés. Les essais "Enrolling by invitation", "Not yet recruiting", "Suspended", "Terminated", "Completed", "Withdrawn" ou dont le statut est inconnu ont été retirés du scope.
- Sélection des essais cliniques actifs (filtre 2) : les essais cliniques ayant démarré avant le 1^{er} janvier 2013 ont été retirés du scope de la base Innovation.
- Sélection des essais ne portant pas sur des sous-groupes ethniques : certaines différences ethniques (notamment génétiques) peuvent être à l'origine de variations en termes d'innocuité, d'efficacité ou de posologie¹. C'est notamment le cas d'essais portant sur certaines populations asiatiques ou africaines. Ainsi, les essais cliniques dont l'ensemble des centres sont présents en Asie ou en Afrique ont été retirés du scope de la base Innovation.

ÉLÉMENTS RETIRÉS DU SCOPE DE LA BASE INNOVATION



Par la suite, les éléments issus de clinicaltrials.gov ont été complétés grâce aux informations puisées dans plusieurs bases de données :

- **Drugbank** : base de données traitant de bio-informatique et de chémoinformatique. Elle est gérée par l'université de l'Alberta au Canada. Drugbank nous a permis d'identifier les synonymes des molécules.
- **FDA** : Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux. Elle répertorie l'ensemble des autorisations de mise sur le marché américaines, ainsi que des fast tracks.
- **ATIH** : Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Elle répertorie des informations sur l'ensemble des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) délivrées en France.
- **ANSM et EMA** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et Agence européenne du médicaments. Elles répertorient des informations concernant l'ensemble des autorisations de mise sur le marché françaises et européennes.

¹<https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/populations-particulieres-dans-les-etudes-cliniques/>

DÉVELOPPEMENT PRÉCLINIQUE ET ESSAIS CLINIQUES PHASES I, II, III

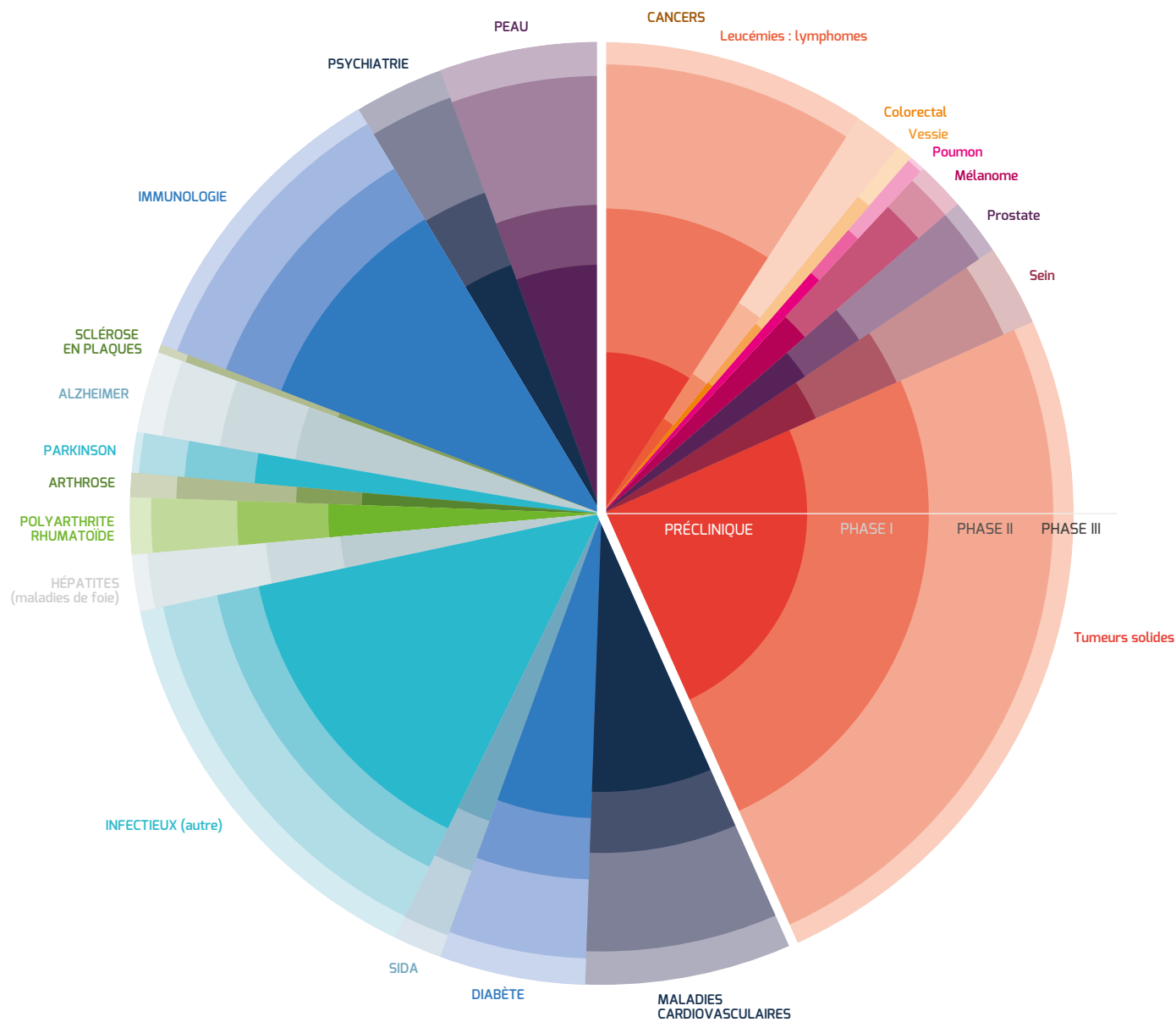
	DÉVELOPPEMENT PRÉCLINIQUE	ESSAIS CLINIQUES			TOTAL
		PHASE I	PHASE II	PHASE III	
CANCERS (TOTAL)	4 621	1 757	1 920	329	4 006
Leucémies, Lymphomes	487	433	434	67	934
Colorectal	98	46	73	19	138
Vessie	29	13	28	11	52
Poumon	73	13	21	1	35
Mélanome	102	57	87	9	153
Prostate	146	39	86	10	135
Sein	212	80	108	27	215
Tumeurs solides	1 648	976	998	164	2 138
MALADIES CARDIOVASCULAIRES	642	141	227	77	445
DIABÈTE	482	97	125	42	264
SIDA	186	30	39	13	82
INFECTIEUX (autre)	1 603	195	252	109	556
HÉPATITES (maladies de foie)	165	47	75	10	132
POLYARTHRITE RHUMATOÏDE	165	55	52	13	120
ARTHROSE	62	17	31	12	60
PARKINSON	183	37	24	4	65
ALZHEIMER	276	68	52	23	143
SCLÉROSE EN PLAQUES	-	19	11	2	32
IMMUNOLOGIE	1 157	200	176	60	436
PSYCHIATRIE	261	76	100	29	205
PEAU	428	103	222	59	384
TOTAL	14 863	3 723	4 424	1 257	9 404

MÉTHODOLOGIE

Les chiffres mondiaux issus de la recherche académique, associative et industrielle cités dans Santé 2030 proviennent du document publié par PhRMA en juillet 2017, *The Biopharmaceutical Pipeline: Innovative Therapies in Clinical Development*.

Ce document donne une photographie du nombre de médicaments en développement dans le monde en juillet 2017 et leur répartition tout au long de la chaîne de recherche et de développement : phases précliniques et cliniques (phases I, II, III). L'analyse de PhRMA se concentre sur les nouveaux médicaments (immunothérapies, thérapies géniques, cellulaires...) et sur les "first-in-class", soit ceux qui utilisent un nouveau mécanisme d'action. Elle recense tous les essais cliniques, qu'ils soient issus de la recherche académique, associative ou industrielle.

DÉVELOPPEMENT PRÉCLINIQUE ET ESSAIS CLINIQUES PHASES I, II, III



LA ROUE DE L'INNOVATION

PENSER GLOBALEMENT LE PROGRÈS ET LA R&D SUR QUATRE PILIERS,
ALLANT DE LA RECHERCHE AMONT AU BIEN-ÊTRE DU PATIENT

Au regard des progrès par pathologie, figure le renouveau d'une approche ancienne intégrant quatre piliers : le progrès de la connaissance et de la compréhension des pathologies ; la prévention et le dépistage (avec des progrès majeurs à accomplir) ; les traitements ciblés ; et l'accompagnement de la qualité de vie du patient (médical, social, psychologique, mise en capacité).

L'innovation doit associer ces différents progrès avec une vue globale : quels sont les points faibles, les leviers... Il s'agit pour les acteurs des écosystèmes d'aller plus loin que les approches translationnelles, et d'intégrer les enjeux et liens vers les autres piliers.

Le choix des maladies abordées dans cette partie a été effectué pour l'essentiel en fonction des attentes des Français en matière de progrès thérapeutique.

Chaque fiche a donc été conçue selon une approche volontairement intégrée, mettant en relation les quatre volets indissociables de l'innovation :

1. les progrès en matière de compréhension de la maladie par la recherche et l'épidémiologie ;
2. les progrès en matière de diagnostic, dépistage et prévention ;
3. les progrès en matière de traitements ;
4. les progrès en matière d'accompagnement des patients.

A partir de l'année 2018, les progrès ont été identifiés - au regard des développements cliniques ou technologiques en cours ; - au regard des analyses, anticipations des experts consultés pour chaque fiche.

DIAGNOSTIC

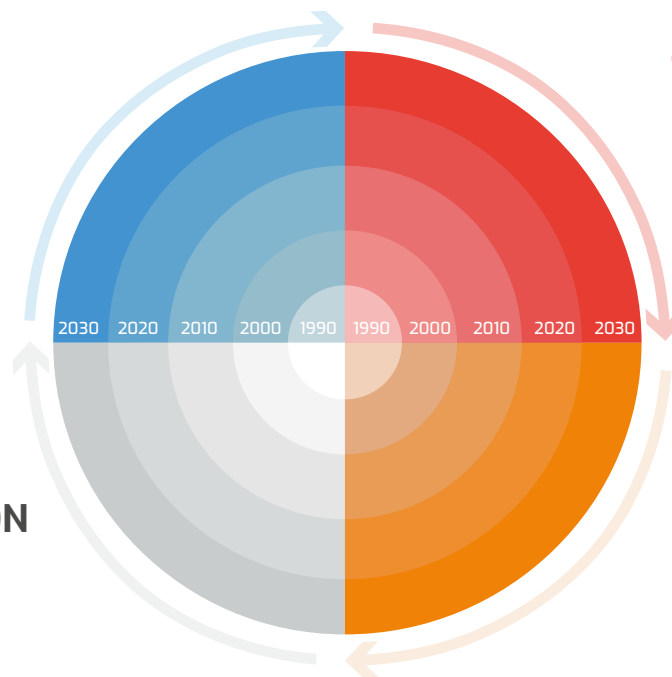
PRÉVENTION
DÉPISTAGE

TRAITEMENT

COMPRÉHENSION

RECHERCHE
ÉPIDÉMIOLOGIE

ACCOMPAGNEMENT



LES PROGRÈS THÉRAPEUTIQUES PAR MALADIE VUS PAR LES EXPERTS ET LES MÉDECINS

- **CANCER** **GILLES VASSAL** Institut Gustave Roussy, Villejuif
- **MALADIES CARDIOVASCULAIRES** **EMMANUEL TEIGER** Hôpital Henri Mondor, Créteil
- **AUTISME** **MARION LEBOYER** Hôpital Henri Mondor, Créteil
- **DÉPRESSION** **LUCILE CAPURON** Inra, Bordeaux
- **DIABÈTE** **CHRISTIAN BOITARD** Hôpital Cochin, Paris
- **MALADIE D'ALZHEIMER** **HERVÉ CHNEIWEISS** Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris
- **MALADIE DE PARKINSON** **STÉPHANE PALFI** Hôpital Henri Mondor, Créteil
- **MALADIES RARES** **MARC PESCHANSKI** I-Stem, Corbeil
- **MALADIES DU FOIE** **GABRIEL PERLEMUTER** Hôpital Antoine-Béclère, Clamart
- **VIH SIDA** **JEAN-FRANÇOIS DELFRAISSY** Comité national d'éthique, Paris
- **SCLÉROSE EN PLAQUES** **DAVID BRASSAT** CHU Toulouse-Purpan, Toulouse
- **MALADIES DE LA VISION** **SERGE RESNIKOFF** Université de Sydney, Australie

CANCER

DE QUOI PARLE-T-ON ?

Le mot cancer englobe un groupe de maladies caractérisées par la multiplication et la propagation anarchique de cellules anormales. Ces cellules cancéreuses peuvent former une tumeur maligne ou se propager à travers le corps. Il existe plusieurs centaines de tumeurs malignes différentes. Les cancers sont des maladies complexes, qui s'observent de la naissance aux âges extrêmes de la vie, le risque de développer un cancer augmentant avec l'âge. Le traitement est par définition multidisciplinaire, associant chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, immunothérapie ou hormonothérapie, en fonction du type de cancer et de son stade de développement (local, locorégional ou disséminé à distance).

ENJEUX



Détecter le cancer le plus précocement possible



Développer la prévention



Élargir l'arsenal thérapeutique



Anticiper les phénomènes de résistance des cellules malignes

PRÉVALENCE ¹



400 000
nouveaux cas chaque année en France



186 000
femmes



161 000²
décès chaque année en France



214 000
hommes

Cancers les plus fréquents :

Côlon-rectum
Poumon
Prostate
Sein



1^{re} cause de décès devant les maladies cardiovasculaires

PRINCIPAUX LEVIERS



Constituer des bases de données structurées, partagées et accessibles



Associer mathématiciens, bio-informaticiens...



Mener une approche génétique rigoureuse et éthique



Modéliser les voies biologiques impliquées dans le cancer

en 2030 ?

Un nouvel atlas du cancer résumera toutes les connaissances dans une perspective thérapeutique et intégrative

MÉDICAMENTS EN DÉVELOPPEMENT



3 463 essais cliniques à promotion industrielle³ en cours en 2018

DIAGNOSTIC

- 2000** - Les scanners et IRM sont largement implantés pour affiner le diagnostic et le bilan d'extension du cancer. Les techniques à haut débit de biologie moléculaire permettent d'explorer l'ensemble des gènes d'une tumeur
- 2010** - Installation d'un réseau académique de 28 plateformes de génétique moléculaire (100 000 tests par an)
- 2020** - Développement de la biopsie liquide
- 2030** - Nouveaux algorithmes décisionnels issus de l'intelligence artificielle

COMPRÉHENSION

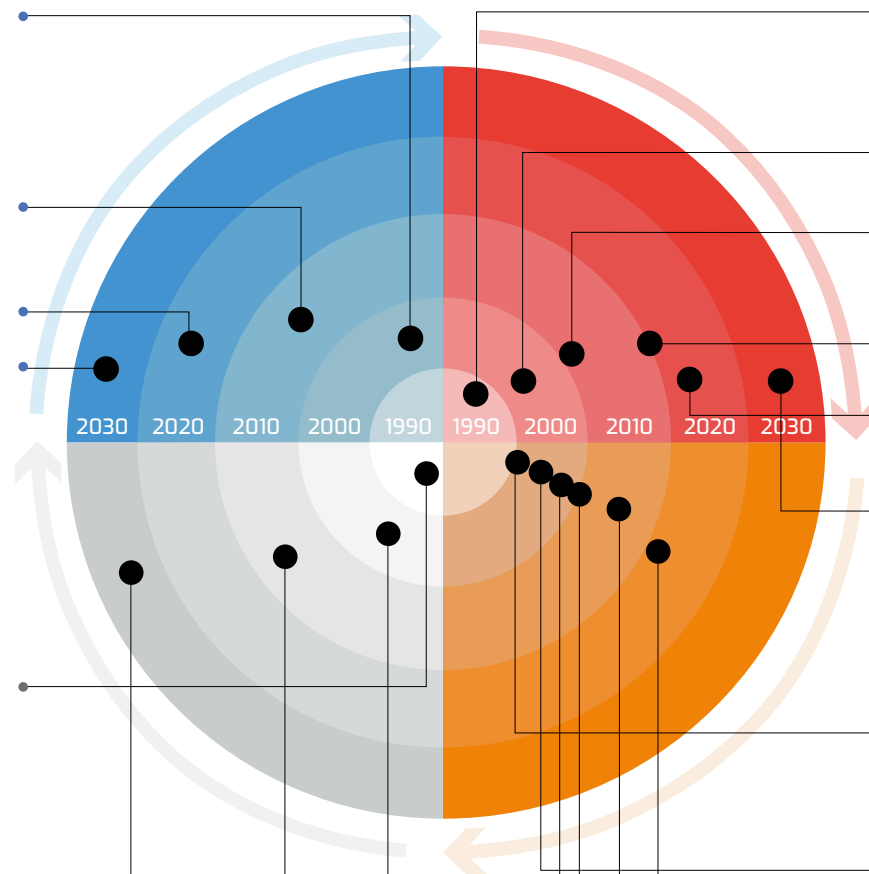
- 1990** - Identification des oncogènes, qui, mutés ou altérés, contribuent à la transformation de cellules normales en cellules cancéreuses
 - Connaissance des gènes de prédisposition au cancer type BCRA (cancer du sein)
- 2000** - Découverte des checkpoint inhibiteurs (inhibiteurs de point de contrôle) CTLA-4, PD-1, PD-L1
- 2012** - CRISPR-Cas9
- 2030** - Atlas immunologique du cancer

TRAITEMENT

- 1990** - Les chimiothérapies tuent les cellules malignes de façon non spécifique avec de nombreux effets secondaires
 - Premiers inhibiteurs de kinases
- 2000** - Premières thérapies ciblées : trastuzumab et imatinib
 - Premiers anti-angiogéniques
- 2010** - Une vingtaine de médicaments ciblés disponibles contre les cancers du rein, du côlon, du poumon, du sein et contre la leucémie myéloïde chronique
- 2016** - Premières immunothérapies (CTLA-4 et PD-1/PD-L1) contre le mélanome métastatique
- 2018** - Efficacité des CAR T-cells dans les leucémies aiguës lymphoblastiques et les lymphomes
- 2030** - Des associations immunothérapies, traitements épigénétiques et traitements ciblés seront les traitements en vigueur

ACCOMPAGNEMENT

- 2000** - Facteurs de croissance hématopoïétiques
 - Nouveaux antiémétiques et anti-douleur pour améliorer la qualité de vie pendant les chimiothérapies
- 2003-2007** - 1^{er} plan Cancer
- 2005** - Création de l'Institut national du cancer (INCa)
- 2009-2013** - 2^e plan Cancer
- 2014-2019** - 3^e plan Cancer
- 2020** - La qualité de la guérison et l'après-cancer deviennent un champ important de recherche et de prise en charge, au même titre que le cancer



MALADIES CARDIOVASCULAIRES

DE QUOI PARLE-T-ON ?

Le terme de maladies cardiovasculaires recouvre différentes maladies, dont les plus fréquentes sont l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les thromboses veineuses...

En France, 100 000 personnes sont soignées chaque année pour un infarctus du myocarde, 130 000 pour un AVC. Ces derniers constituent la première cause de handicap physique de l'adulte, la deuxième cause de décès, la deuxième cause de démence et une cause fréquente de dépression.

ENJEUX



Combattre la montée de la sédentarité, de l'obésité et du diabète



Contrôler l'hypertension artérielle



Anticiper le vieillissement de la population



Contrôler le taux de cholestérol

PRÉVALENCE



1^{re}¹
cause de mortalité dans le monde en 2017



150 000³
décès chaque année en France en 2017



17,7 millions²
de décès dans le monde en 2017



400⁴
décès par jour en France en 2017

PRINCIPAUX LEVIERS



Dépister les sujets à risques



Développer des thérapeutiques innovantes



Préserver et régénérer du capital vasculaire



Transférer des compétences vers le personnel infirmier et les malades

en 2030 ?

L'intelligence artificielle permettra un traitement personnalisé des maladies cardiovasculaires, capable de faire face à la progression des décès dus à ces maladies d'ici 2030⁵



+ 3 %
Augmentation de toutes les maladies du cœur d'ici 2030



+ 8 %
Augmentation des AVC d'ici 2030

MÉDICAMENTS EN DÉVELOPPEMENT



234 essais cliniques à promotion industrielle⁶ en cours en 2018

DIAGNOSTIC

- **2010** - Lien entre athérosclérose et applications digitales pour lutter contre les maladies cardiaques
- **2019** - Utilisation de l'intelligence artificielle pour améliorer la compréhension des signes précurseurs des accidents cardiovasculaires
- **2020** - Coordination entre approches génomiques et traitement des données par l'intelligence artificielle
- **2030** - Nouveaux biomarqueurs de risque

COMPRÉHENSION

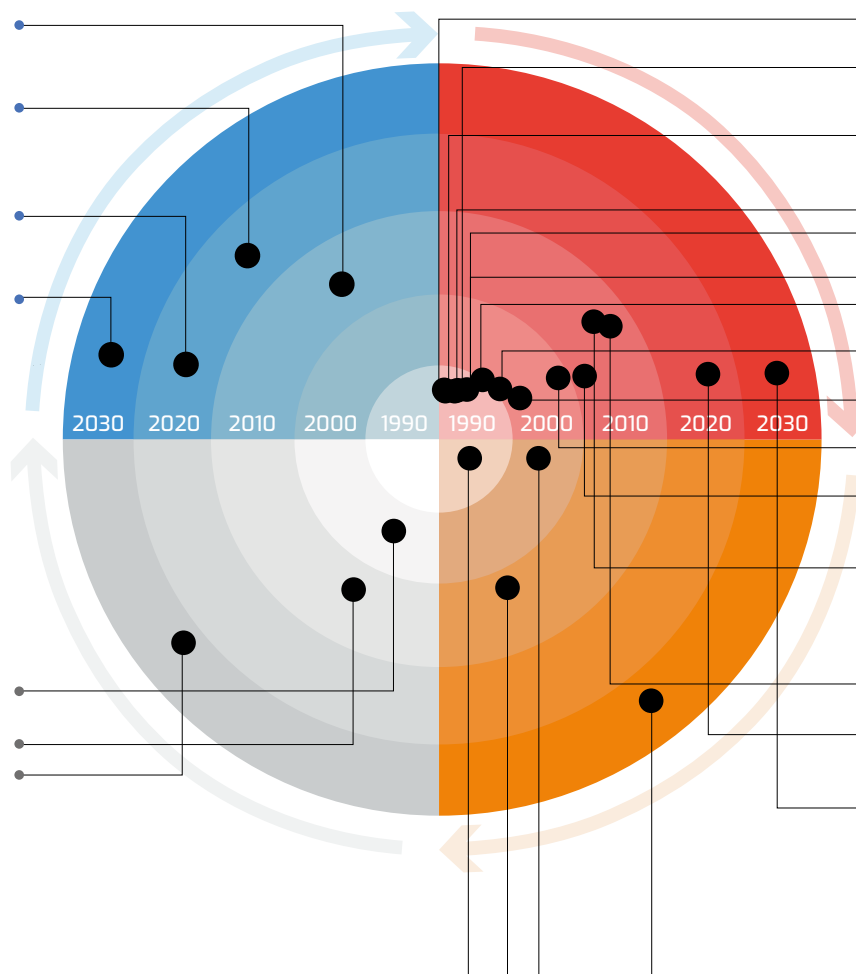
- **2000** - Thérapie cellulaire appliquée à la préservation du myocarde
- **2010** - Caractérisation génétique de nombreuses cardiopathies
- **2030** - Rôle de l'inflammation sur les maladies cardiovasculaires
- Convergence entre l'hypertension, l'obésité et le diabète

TRAITEMENT

- **1956** - Premiers antagonistes de l'aldostérone
- **1975** - Première utilisation des bêtabloquants contre l'insuffisance cardiaque
- **1981** - Premier inhibiteur de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine)
- **1987** - Premières statines
- **1990** - Deuxième génération des inhibiteurs de l'ECA
- **1995** - Premiers sartans
- **1998** - Généralisation des anti-agrégants plaquettaires
- **2000** - Nouvelles classes d'antihypertenseurs
- **2001** - Premier stent actif enrobé d'un médicament
- **2009** - Nouveaux anticoagulants oraux (NACO)
- **2010** - Généralisation des inhibiteurs d'enzymes de conversion et bêtabloquants
- **2014** - Première greffe de cellules souches embryonnaires pour pallier l'insuffisance cardiaque
- Première implantation d'un cœur totalement artificiel
- **2015** - Premiers anticorps monoclonaux anti-PCSK9
- **2020** - Thérapeutiques innovantes pour préserver et régénérer le capital vasculaire et myocardique
- **2030** - Les pacemakers seront réglés sur l'IA et coordonnés avec des systèmes donnant le médicament à la bonne personne au bon moment

ACCOMPAGNEMENT

- **1990** - Identification des facteurs de risque (cholestérol, hypertension, tabagisme, diabète)
- **2000** - Programme national nutrition santé (PNNS)
- **2010** - Programme de prévention primaire lancé par la Caisse nationale de l'Assurance maladie (Cnam)
- **2030** - Politique de prévention intégrative, drivée par l'IA



AUTISME

DE QUOI PARLE-T-ON ?

Les troubles du spectre de l'autisme (TSA) représentent un groupe hétérogène de pathologies du neuro-développement, qui se manifestent très tôt (avant l'âge de 3 ans) et durent toute la vie. Ils sont caractérisés par des altérations des interactions sociales et des comportements stéréotypés, associés, à des degrés variables, à des difficultés de communication, un retard mental, des troubles du sommeil, une hyperactivité avec troubles de l'attention, des troubles de l'humeur, mais aussi des pathologies somatiques, comme l'épilepsie ou les troubles gastro-intestinaux.

Selon les critères du DSM-5, l'autisme se définit selon deux grands axes : les troubles des interactions sociales et les comportements stéréotypés.

ENJEUX



Développer une approche inclusive : améliorer la scolarisation



Eviter l'exclusion des 600 000 adultes autistes



Repérer très tôt les TSA et améliorer le diagnostic



Favoriser la recherche et le traitement des données

PRÉVALENCE



1 personne sur 100¹

est touchée par l'autisme dans le monde, versus **1 personne sur 59**² aux Etats-Unis



3 à 5 ans

Age⁴ où le diagnostic est posé



Identifier les sous-groupes de personnes avec autisme en réalisant une meilleure caractérisation clinico-biologique



Favoriser les approches multidisciplinaires entre psychiatres, médecins généralistes, pédiatres et spécialistes, mais aussi entre chercheurs en génétique, épidémiologie, immunologie, imagerie cérébrale...



1 %

d'autistes en France³ dont 3 garçons pour 1 fille



40 %

des autistes⁵ sont scolarisés



Former les professionnels de santé de première ligne au repérage des personnes avec autisme pour qu'ils puissent bénéficier d'un bilan diagnostique spécialisé et déployer sur le territoire les thérapies psycho-sociales

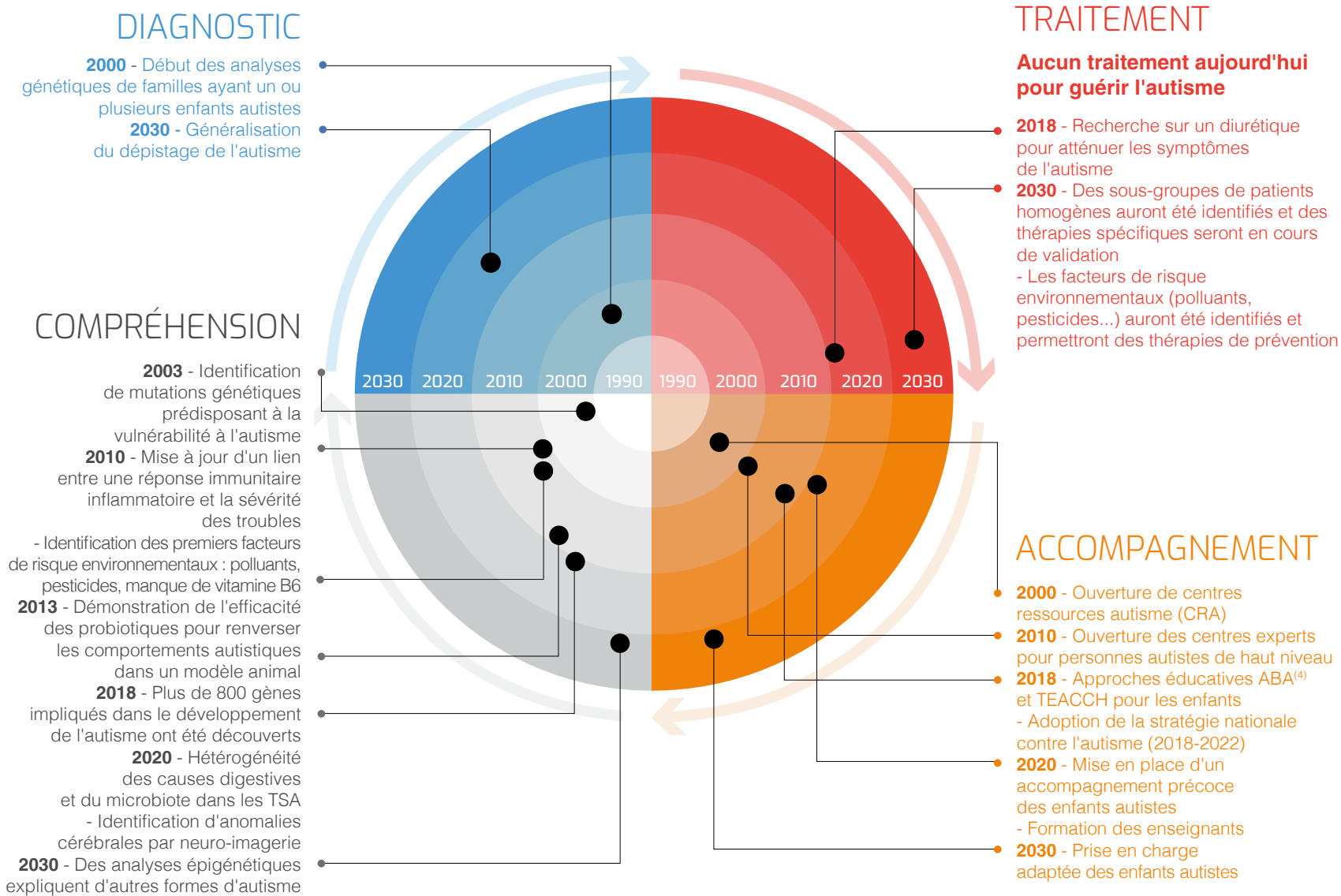


Mieux connaître les facteurs de risque génétiques et environnementaux

en 2030 ?



Des thérapies efficaces seront identifiées pour chaque sous-groupe de patients



⁴ ABA : Applied Behavior Analysis / TEACCH : Treatment and Education of Autistic and Related Communication Handicapped Children.

DÉPRESSION

DE QUOI PARLE-T-ON ?

On parle de dépression lorsque la personne réunit au moins cinq symptômes pendant une période d'au minimum deux semaines. Le patient est en proie à une douleur morale (tristesse inhabituelle) et/ou à une perte de plaisir et à l'incapacité d'accomplir les actions de la vie quotidienne (se lever, aller travailler, se faire à manger). On peut observer également de la fatigue, une perte d'énergie, une baisse d'appétit, des troubles du sommeil, des difficultés d'attention et de concentration, une irritabilité, des pensées suicidaires, une diminution importante de l'estime de soi, un ralentissement psychomoteur.

La dépression résistante se caractérise par la persistance de l'épisode dépressif malgré au moins deux traitements antidépresseurs successifs bien conduits ou qui n'évolue pas suffisamment favorablement sous l'influence de ces traitements. Elle concernerait entre 15 et 30 % des épisodes dépressifs majeurs.

PRÉVALENCE



322 millions¹
dans le monde en 2017



+ 18 %²
Augmentation du nombre de cas entre 2005 et 2015 dans le monde



- de 50 %¹
des dépressions sont traitées



800 000²
Nombre de suicides liés à la dépression chaque année dans le monde



1 Français sur 5²
a souffert ou souffrira d'une dépression au cours de sa vie

en 2030 ?

12 milliards³

de jours de travail seront perdus chaque année, jusqu'à 2030, sans une meilleure prise en charge



Développement et mise en place de stratégies qui permettront une médecine de précision en psychiatrie

ENJEUX



Repenser l'approche de la santé mentale



Mettre au point des traitements plus efficaces (aujourd'hui, ils ne sont efficaces que dans 70 % des cas)



Favoriser une prise en charge globale psychiatrique et physique



Eviter la stigmatisation de la dépression

PRINCIPAUX LEVIERS



Trouver de nouvelles cibles thérapeutiques



Améliorer le diagnostic de la dépression résistante et identifier des formes cliniques homogènes



Bénéficier des avancées de la génétique, de l'imagerie médicale et de l'immuno-psychiatrie



Mettre en place des plateformes de stratification des patients pour favoriser la médecine de précision

MÉDICAMENTS EN DÉVELOPPEMENT



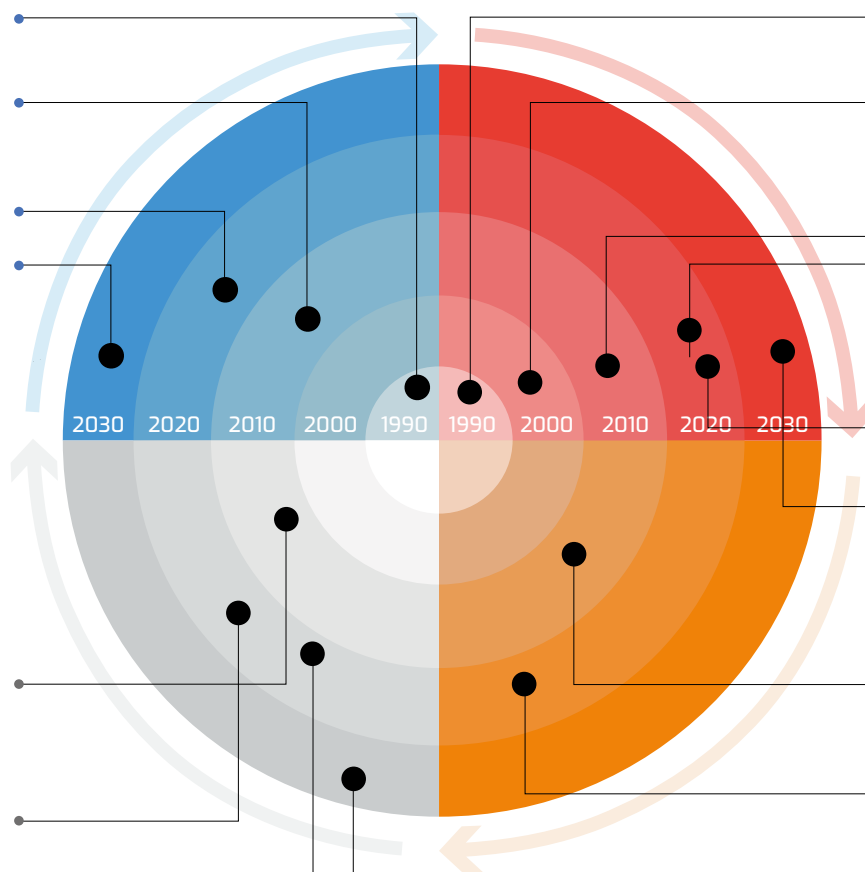
39 médicaments en développement en 2017 dont 2 ciblent spécifiquement la dépression résistante

DIAGNOSTIC

- 1990 - Premier périmètre avec le concept d'épisode dépressif majeur fixé par le DSM-3
- 2010 - Hétérogénéité des dépressions : distinction entre formes récurrentes et non récurrentes
- 2020 - Catégorisation de la dépression et des formes résistantes
- 2030 - Biomarqueurs efficaces de diagnostic et de suivi du traitement : profils pharmacogénétiques, magnéto-encéphalographie

COMPRÉHENSION

- 2010 - Identification de variations génétiques, d'interactions gène-environnement, de facteurs d'inflammation et du rôle du microbiote
- 2018 - Etude lancée : "Comment éviter que l'inflammation perturbe le métabolisme des neurotransmetteurs"
- 2020 - Nouveaux biomarqueurs de réponse aux traitements
- 2030 - Compréhension de la vulnérabilité génétique



TRAITEMENT

- 1990 - Développement des antidépresseurs (IRS)⁴, des IMAO⁵, des ISRS⁶: décennie des antidépresseurs
- 2000 - Innovations thérapeutiques : thérapies comportementales et cognitives (TCC) et modulation d'activité cérébrale ou stimulation profonde
- 2010 - Essai sur la kétamine
- 2018 - Demande de prise en charge au Royaume-Uni de la kétamine pour le traitement de la dépression résistante - Plusieurs essais cliniques en cours sur la dépression résistante ciblant les mécanismes inflammatoires perturbés
- 2020 - Développement de guidelines sur les dépressions résistantes
- 2030 - Stratégies thérapeutiques ciblées et personnalisées (dont immuno-psychiatrie, nutri-psychiatrie...)

ACCOMPAGNEMENT

- 2010 - Création de la fondation FondaMental et du réseau des centres experts pour la dépression résistante (2012)
- 2020 - Meilleur suivi de l'évolution de la maladie (troubles anxieux, alimentaires, TOC...)

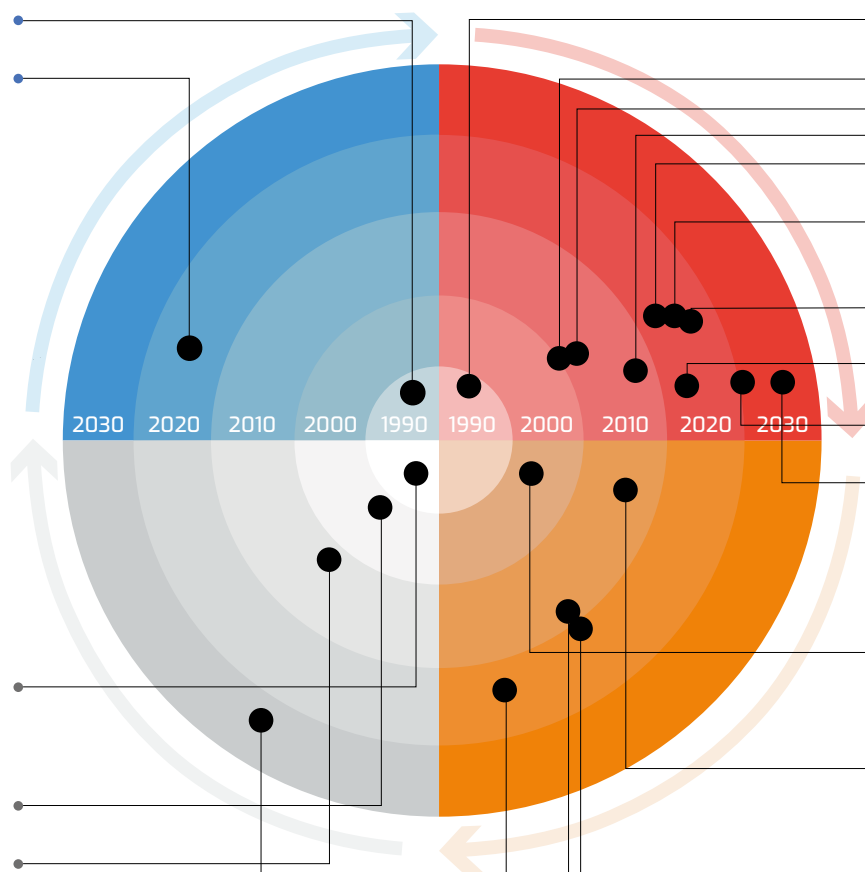
⁴IRS : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine / ⁵IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase.

DIAGNOSTIC

- **1990** - Mesures de la glycémie (taux de sucre) dans le sang
- **2020** - Nécessité d'améliorer le diagnostic du diabète, car 700 000 Français seraient diabétiques sans le savoir

COMPRÉHENSION

- **1990** - Caractérisation des principaux mécanismes de création de l'insuline par le pancréas
- **2000** - Rôle du tissu adipeux
 - Lien avec l'obésité
- **2010** - Identification de marqueurs de démemberement des différentes formes de DT2
- **2030** - Essais thérapeutiques en immunothérapie contre le DT1



TRAITEMENT

- **1990** - Traitements anciens : insuline (1921) et biguanides (1957)
- **2006** - Premiers analogues du GLP-1
- **2007** - Premiers inhibiteurs DPP4
- **2013** - Premiers inhibiteurs SGLT2
- **2016** - Nouveaux GLP-1 de longue durée
- **2017** - Résultats prometteurs des essais cliniques sur le pancréas artificiel
- **2018** - Demande d'autorisation de glucagon nasal
- **2019** - Mise à disposition du pancréas artificiel
- **2025** - Combinaisons GLP-1/GIP et anti-IL21+GLP-1 dans le DT1
- **2030** - Mise au point d'une insuline intelligente, qui s'active lorsque la glycémie augmente

ACCOMPAGNEMENT

- **2000** - Généralisation de l'autosurveillance de la glycémie et des insulines humaines recombinantes
- **2010** - Système de mesure continue du glucose interstitiel/système associant pompe et capteur de glucose
 - Sites dédiés aux diabétiques
- **2017** - Premier capteur de mesure de la glycémie collé sur la peau. Le taux de glycémie apparaît sur un smartphone et ne nécessite plus de prise de sang
- **2018** - Première pompe à insuline en boucle fermée, capable d'interrompre la perfusion d'insuline lorsque la glycémie atteint un niveau critique
- **2020** - Mise à disposition de solutions intégrées combinant technologies numériques et injection d'insuline

MALADIE D'ALZHEIMER

DE QUOI PARLE-T-ON ?

La maladie d'Alzheimer (MA) est une affection neuro-dégénérative liée au vieillissement. Elle se manifeste par un déclin des fonctions cognitives évoluant à terme vers la démence, avec des atteintes de la mémoire, des changements d'humeur et de comportement, de graves confusions concernant les événements, le temps et l'espace...



Un cerveau sain | Un cerveau à un stade avancé de la maladie d'Alzheimer

La progression des lésions et des symptômes

Au cours de la maladie d'Alzheimer, les lésions caractéristiques envahissent progressivement plusieurs régions du cerveau

- 1 L'**hippocampe** impliqué dans les processus de mémorisation
- 2 Le **système limbique** qui gère les émotions
- 3 Le **cortex** impliqué dans la maîtrise de l'espace, le langage, la mémoire et le contrôle des fonctions d'exécution

ENJEUX



Disposer de données et de tendances fiables



Faciliter le rôle des aidants



Comprendre les mécanismes de la maladie



Dépister les difficultés fonctionnelles très en amont des premiers signes de la maladie

PRINCIPAUX LEVIERS



Multiplier les études de cohortes



Maintenir une activité physique, intellectuelle, sociale...



Repérer les populations à risque



Développer des médicaments capables de lutter très en amont contre la MA

PRÉVALENCE



900 000¹

personnes, soit l'équivalent de la population de Marseille, en 2017



Prévalence de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées³

avant 70 ans : < / 100

entre 70 et 79 ans : / 25

entre 80 et 89 ans : / 5

après 90 ans : / 3



50 millions²

dans le monde en 2030

en 2030 ?

75 millions⁴

de malades en 2030

La maladie d'Alzheimer sera beaucoup mieux décrite et comprise. On la traitera très en amont

MÉDICAMENTS EN DÉVELOPPEMENT



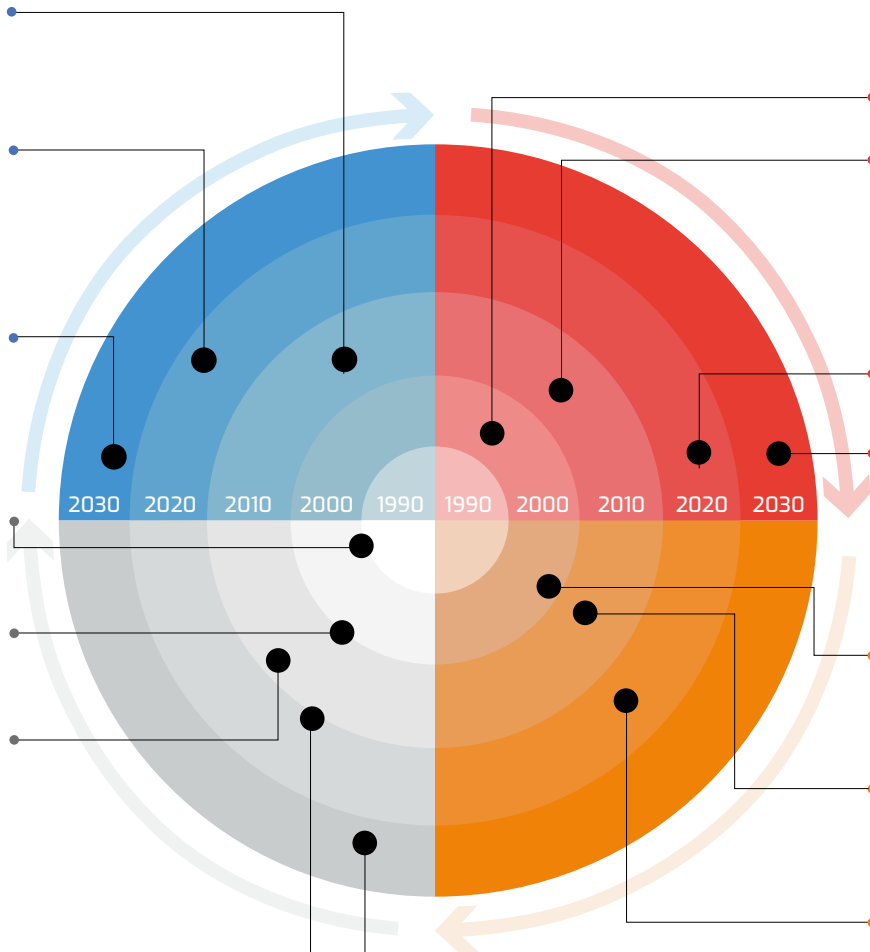
82 essais cliniques à promotion industrielle⁵ en cours en 2018

DIAGNOSTIC

- 2010** - Utilisation de marqueurs biologiques pour un diagnostic précoce (protéine bêta-amyloïde, protéines Tau et Tau phosphorylée)
- 2018-2020** - Un diagnostic prédictif fiable est possible dès aujourd'hui sur la base des biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (rapport β amyloïde sur Tau phosphorylée) et de l'imagerie cérébrale de la plaque amyloïde
- 2030** - Développement et utilisation de biomarqueurs de risque (génétique, métabolique...)

COMPRÉHENSION

- 2000** - Identification des circuits de neurotransmission de la mémoire et de la composition biochimique des lésions
- 2010** - Etude Paquid : découverte de la modification fine des fonctions cognitives dix à quinze ans avant le début de la maladie
- 2018** - Résultats de l'étude Insight qui montre l'existence de mécanismes de compensation chez les personnes atteintes de lésions
 - Des études ont établi qu'avant même l'apparition des premiers symptômes de la maladie d'Alzheimer, le fonctionnement des mitochondries (les usines énergétiques de la cellule) des neurones est perturbé
 - Ce déclin énergétique entraîne une cascade moléculaire qui conduit à la maladie
- 2020** - Vers la détection de la maladie d'Alzheimer des années avant son apparition
- 2030** - Compréhension de la maladie d'Alzheimer



TRAITEMENT

Pas de traitement permettant de guérir la maladie

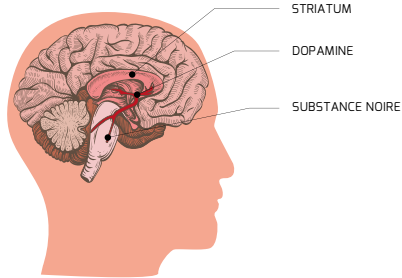
- 2000** - Premiers médicaments à visée symptomatique
- 2010** - De nombreux essais utilisant des anticorps anti-amyloïde ont été menés avec quelques résultats faibles mais encourageants si le traitement est commencé très tôt, d'où les essais en cours chez des patients sans symptômes pour essayer de retarder l'âge d'apparition de la maladie
- 2021/2022** - Un premier traitement efficace contre la MA (un médicament est en phase III d'essais cliniques)
- 2030** - Développement de stratégies préventives

ACCOMPAGNEMENT

- 2008** - Plan Alzheimer
 - Mise en place des consultations mémoire au sein de MAIA (Maisons pour l'autonomie et l'intégration des malades d'Alzheimer)
- 2013** - Travaux du Labex DISTALZ sur la compréhension des enjeux éthiques posés par les possibilités d'un diagnostic ou d'un repérage de plus en plus précoce de la MA
- 2020** - Prévention dite secondaire : posséder une haute réserve cognitive, avoir une activité intellectuelle importante, faire de l'exercice physique, lutter contre des maladies générales (diabète, hypertension, hypercholestérolémie), retardant l'entrée dans la maladie et ralentissant sa progression

MALADIE DE PARKINSON

DE QUOI PARLE-T-ON ?



La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative caractérisée par la destruction d'une population spécifique de neurones : les neurones à dopamine de la substance noire du cerveau. Au fil de son évolution, les malades vont faire face à une augmentation du risque de dépendance, notamment en raison de complications motrices (dyskinésies, fluctuations, chutes) et cognitives (déclin cognitif, hallucinations, démences).

ENJEUX



Diagnostiquer la maladie suffisamment tôt (60 % des neurones sont déjà perdus lors d'un diagnostic tardif)



Comprendre les mécanismes de la maladie



Mieux traiter les déficits



Prendre en charge les patients à différents stades de leur maladie

PRÉVALENCE ¹



6,3 millions
de cas dans le monde
en 2017



150 000
personnes atteinte de la
maladie de Parkinson en
France en 2017



1,2 million
de cas en Europe
en 2017



58 ans
âge moyen du diagnostic
en France

PRINCIPAUX LEVIERS



Identifier les facteurs de risque génétiques et environnementaux



Utiliser les applications digitales pour suivre les patients au quotidien



Identifier des marqueurs pronostiques et prédictifs par une approche intégrée combinant informations génétiques, métaboliques, physiologiques et cliniques



Administer le traitement avant le début des symptômes

en 2030 ?

Traitements plus personnalisés

de la maladie de Parkinson

MÉDICAMENTS EN DÉVELOPPEMENT



47 essais cliniques à promotion industrielle² en cours en 2018

DIAGNOSTIC

**Aucun test sanguin
ou méthode d'imagerie
ne permet de faire
le diagnostic**

L'imagerie nucléaire permet
seulement de suivre l'évolution de la
déplétion dopaminergique

COMPRÉHENSION

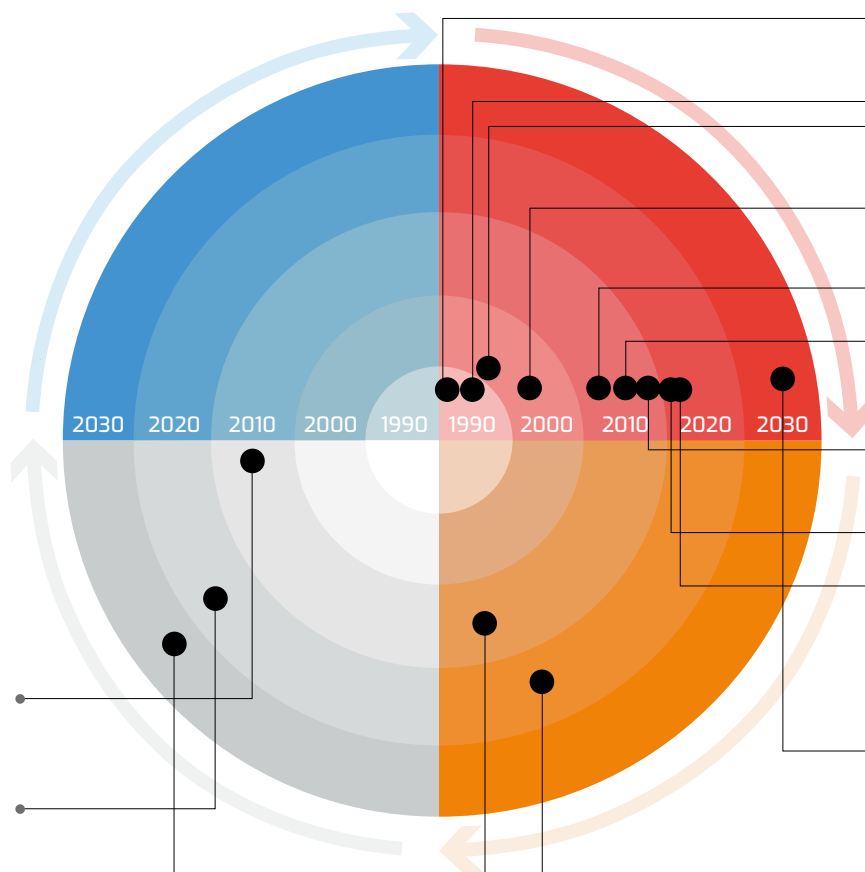
- 2010** - Identification d'un gène impliqué dans une forme précoce de Parkinson
- Etude du rôle des mitochondries
- 2020** - Identification du rôle pathogène de la protéine alpha-synucléine dans sa diffusion dans le cerveau
- 2030** - Identification de sous-groupes de patients

TRAITEMENT

- 1960-1970** - Compensation du déficit en dopamine avec l'apport de son précurseur, la Lévodopa
- 1990** - Essais de thérapie cellulaires
- 1993** - Stimulation cérébrale profonde pour traiter le tremblement, l'akinésie et la rigidité
- 2000** - Essais de thérapie génique, de neuroprotection et de remplacement de la dopamine
- 2007** - Pompe d'administration continue de la dopamine
- 2010** - Forme d'administration continue transdermique des agonistes dopaminergiques et de la Lévodopa
- 2014** - Essais sur l'immunothérapie alpha-synucléine
- Essais de neuroprotection par chélateur de fer
- 2017** - Première électrode de stimulation directionnelle
- 2018** - Essais de neuroprotection par injection d'une homéoprotéine
- Poursuite des essais de thérapie cellulaire avec la greffe de neurones embryonnaires dopaminergiques (faits à partir de cellules IPs ou ES)
- 2030** - Stimulation cérébrale profonde autocontrôlée par le patient
- Traitements de précision personnalisés en fonction du phénotype et du génotype
- Prévention de la propagation de l'alpha-synucléine

ACCOMPAGNEMENT

- 2010** - Serious game pour lutter contre les troubles de l'équilibre et les chutes
- Centres experts Parkinson
- 2020** - Marqueurs pour suivre et prédire l'évolution de la maladie



MALADIES RARES

DE QUOI PARLE-T-ON ?¹

Les 7 000 maladies rares (maladies qui touchent moins d'une personne sur 2 000) répertoriées à ce jour trouvent à plus de 80 % leur origine dans des "bugs" génétiques (erreurs de transcription, de codage...). Erreurs héréditaires ou accidentelles, ces mutations sont responsables de maladies génétiques souvent graves, difficiles à diagnostiquer et à soigner.

Les maladies rares et ultra-rares touchent une très faible proportion de patients. Les maladies rares représentent donc une question majeure de santé publique dont la spécificité est en grande partie liée à leur hétérogénéité et dont la prise en charge est difficile puisqu'elles n'offrent pas de retour sur investissement dans le cadre actuel.

ENJEUX



Adapter le dispositif réglementaire à la spécificité des maladies rares



Constituer une base de données intégrée, interconnectée et internationale



Assurer l'accès des malades aux médicaments innovants



Développer un système incitatif pour la R&D industrielle

PRÉVALENCE²



3 millions

de Français sont atteints d'une maladie rare en 2018



50 %

des cas concernent des enfants de moins de 5 ans



30 millions

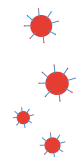
d'Européens sont touchés



90 %

des cas concernent moins d'une personne sur 100 000 (maladies ultra-rares)

PRINCIPAUX LEVIERS



Maîtriser les vecteurs de thérapie génique



Renforcer les compétences en bio-informatique



Assurer les sauts technologiques par une bioproduction performante



Organiser un système d'information à l'échelle nationale et européenne accessible aux médecins et aux acteurs de santé

en 2030 ?



Fin

de l'errance diagnostique

MÉDICAMENTS EN DÉVELOPPEMENT³



1362 essais cliniques en cours en 2018
413 en phase I
737 en phase II
212 en phase III



42 médicaments

en phase de pré-enregistrement (phase précédant l'évaluation par les agences réglementaires)

DIAGNOSTIC

- 2015-2020 - Plateformes de séquençage à haut débit
- 2030 - Diagnostic pour tous

TRAITEMENT

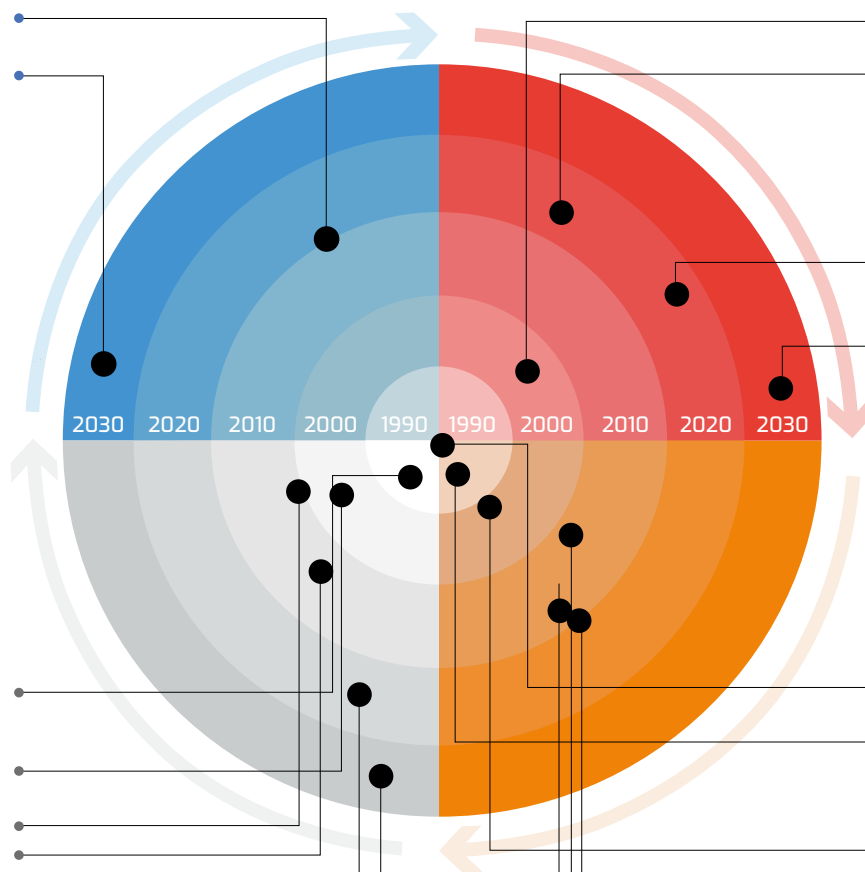
- 2000 - Premier essai de thérapie génique
- 2017 - Premier traitement contre une forme rare de la mucoviscidose
 - Nombre de molécules mises sur le marché pour les maladies rares supérieur au nombre de molécules pour les autres maladies
 - Premier médicament antisens
- 2020 - Entrée en essais cliniques de traitements potentiels pour des centaines de maladies rares
- 2030 - Mise sur le marché de nombreux médicaments

COMPRÉHENSION

- 1990 - Génotypage : début de l'identification des mutations
- 2001 - Déchiffrement de la première carte du génome
- 2007 - Premières iPS humaines
- 2010 - CRISPR-Cas9
- 2020 - Ingénierie du génome
- 2030 - Base de données exhaustive des mécanismes associés aux maladies génétiques

ACCOMPAGNEMENT

- 1958 - Création de l'AFM (Association française contre les myopathies)
- 1983 - Adoption aux Etats-Unis de l'Orphan Drug Act pour faciliter le développement de médicaments orphelins
- 1997 - Création d'Orphanet, le portail des maladies rares et des médicaments orphelins
- 2005-2008 - Règlement européen sur les maladies rares
 - Premier plan national Maladies rares
- 2011-2016 - Deuxième plan national Maladies rares
- 2019 - Troisième plan national Maladies rares

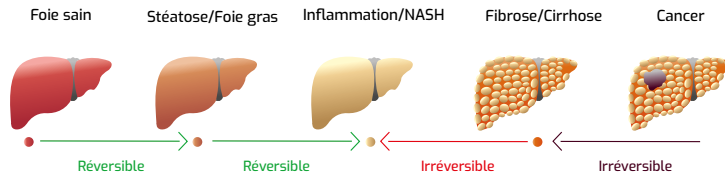


MALADIES DU FOIE

DE QUOI PARLE-T-ON ?

Les maladies du foie sont fréquentes. On considère qu'entre 23 et 45 % de la population française est atteinte d'une stéatose hépatique.¹ L'hépatite C a connu récemment une véritable révolution thérapeutique. D'autres maladies (hépatites B, D, hépatite alcoolique) demeurent des problèmes de santé publique à l'échelle mondiale. Les maladies du foie affectent des personnes de tous âges. Elles ont un impact majeur sur la santé et la qualité de vie des personnes qui en sont affectées.

Maladies du foie liées à une mauvaise alimentation (stéatopathies métaboliques)



ENJEUX



Comprendre l'hépatotoxicité des médicaments



Progresser sur l'atteinte hépatique liée au surpoids, l'hépatite D et les maladies rares du foie



Dépister précocement et éradiquer l'hépatite C



Mieux prendre en charge les facteurs de risque des maladies hépatiques (nutrition, alcool...)

PRÉVALENCE



240 millions de personnes vivent avec une hépatite B dans le monde²



280 000 personnes vivent avec une hépatite B en France³



140 millions de personnes vivent avec une hépatite C dans le monde²



75 000 personnes vivent avec une hépatite C non dépistée³ en France

PRINCIPAUX LEVIERS



Lutter contre l'alcoolisme, la montée de l'obésité, la sédentarité, l'alimentation industrielle



Appliquer les recommandations vaccinales



Faire bénéficier les pays les moins riches des progrès thérapeutiques



Evaluer les meilleures stratégies diagnostiques non invasives et les meilleures stratégies thérapeutiques

en 2030 ?



Éliminer, d'ici 2030, les hépatites virales en tant que grave menace à la santé publique⁴
Accélérer les campagnes de vaccination contre l'hépatite B

MÉDICAMENTS EN DÉVELOPPEMENT



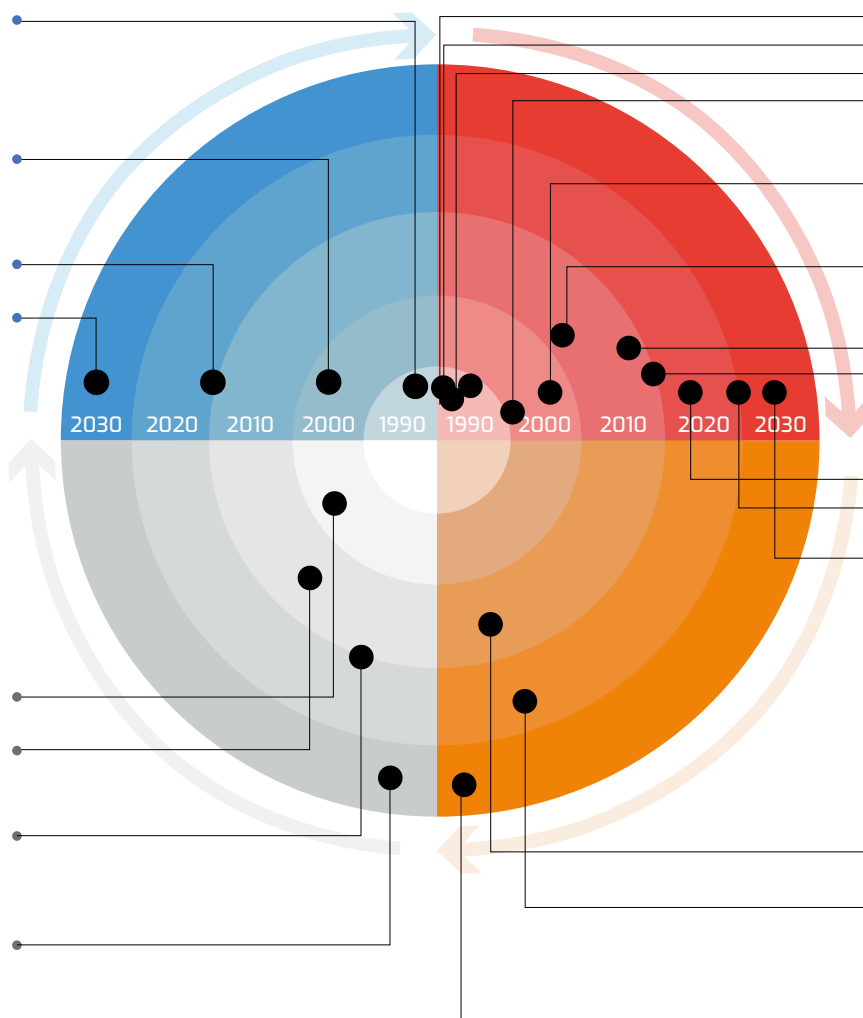
67 essais cliniques à promotion industrielle⁵ en cours en 2018

DIAGNOSTIC

- 1989** - Découverte du virus de l'hépatite C
 - Utilisation des anticorps anti-mitochondrie pour détecter la cholangite biliaire primitive
- 2001-2002** - Premiers essais de dépistage non invasif de la fibrose par élastométrie impulsionnelle (Fibroscan®)
- 2015** - Plus de 3500 Fibroscan® dans le monde
- 2030** - Prédiction du risque hépatique en fonction du microbiome

COMPRÉHENSION

- 2000** - Lien entre la stéatose et l'obésité
- 2010** - Identification de gènes de prédisposition à la fibrose hépatique
- 2015** - Intégration du microbiome intestinal dans la compréhension des mécanismes des maladies du foie
- 2030** - Intégration du métagénome (notre génome et celui de nos micro-organismes) dans la compréhension des mécanismes des maladies du foie



TRAITEMENT

- 1968** - Première greffe du foie
- 1981** - Vaccin contre l'hépatite B
- 1989** - Interféron contre l'hépatite C
- 1998** - L'association ribavirine et de interféron guérit 40 % des hépatites au prix d'effets indésirables majeurs
- 2001** - Nouvel interféron pégylé administré en une injection par semaine au lieu de trois
- 2007** - Sorafénib : première thérapie ciblée contre le cancer du foie
- 2011** - Nouveaux antiviraux oraux contre l'hépatite C qui augmentent les probabilités de succès des traitements avec l'interféron
- 2014** - La "révolution sofosbuvir" contre l'hépatite C
- 2017** - 1 374 greffes du foie en France
- 2025** - Premier médicament contre la NASH (surnommée "maladie de la malbouffe")
- 2030** - Foie bio-artificiel
 - Médecine personnalisée aidée par l'intelligence artificielle fondée sur le métagénome

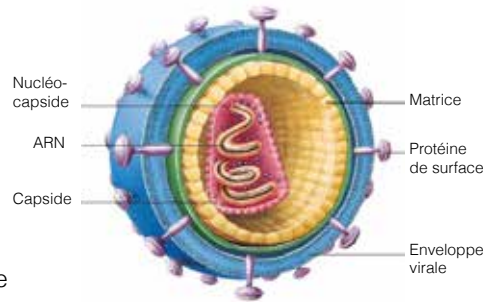
ACCOMPAGNEMENT

- 2010** - Informer sur les hépatites et leur mode de transmission
- 2020** - Alerter sur l'augmentation de l'incidence de la NASH dans le monde
 - Apprendre à mieux manger par des coachings adaptés
- 2030** - Amélioration de la qualité de l'alimentation industrielle

VIH-SIDA

DE QUOI PARLE-T-ON ?

Le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) est transmis par voie sexuelle, sanguine, et de la mère à l'enfant. Il cible les lymphocytes T, cellules essentielles au bon fonctionnement du système immunitaire. Les personnes infectées voient leurs défenses affaiblies et développent de graves maladies. Le sida est le stade ultime de l'infection par le VIH.



ENJEUX



Accélérer la recherche fondamentale et l'application de nouvelles technologies pour prévenir et traiter le VIH



Améliorer le transfert de connaissances entre le VIH et ses co-infections (tuberculose, hépatites virales, paludisme)



Développer une politique de prévention efficace



Développer des médicaments ayant peu d'effets secondaires et développant peu de comorbidités liées au métabolisme

PRÉVALENCE



36,9 millions²
de personnes vivent avec le VIH dans le monde, dont 1,8 million d'enfants en 2017



172 700³
personnes sont porteuses du VIH en France



6 000³
nouvelles contaminations sont recensées chaque année



21,7 millions²
de malades sont sous trithérapies en 2017



24 000³
personnes sont séropositives mais ne le savent pas

PRINCIPAUX LEVIERS



Maintenir la fluidité apportée par la recherche translationnelle



Favoriser l'accès aux médicaments et aux autotests



S'appuyer sur les associations de patients



Administrer les traitements le plus précocement possible

en 2030 ?



Une épidémie contrôlée par des antirétroviraux
90-90-90 : un objectif ambitieux à l'horizon 2020
90 % des personnes vivant avec le VIH connaissent leur statut sérologique
90 % des personnes infectées sont traitées
90 % des personnes recevant un traitement antirétroviral ont une charge virale durablement supprimée
Un vaccin contre le VIH

MÉDICAMENTS EN DÉVELOPPEMENT



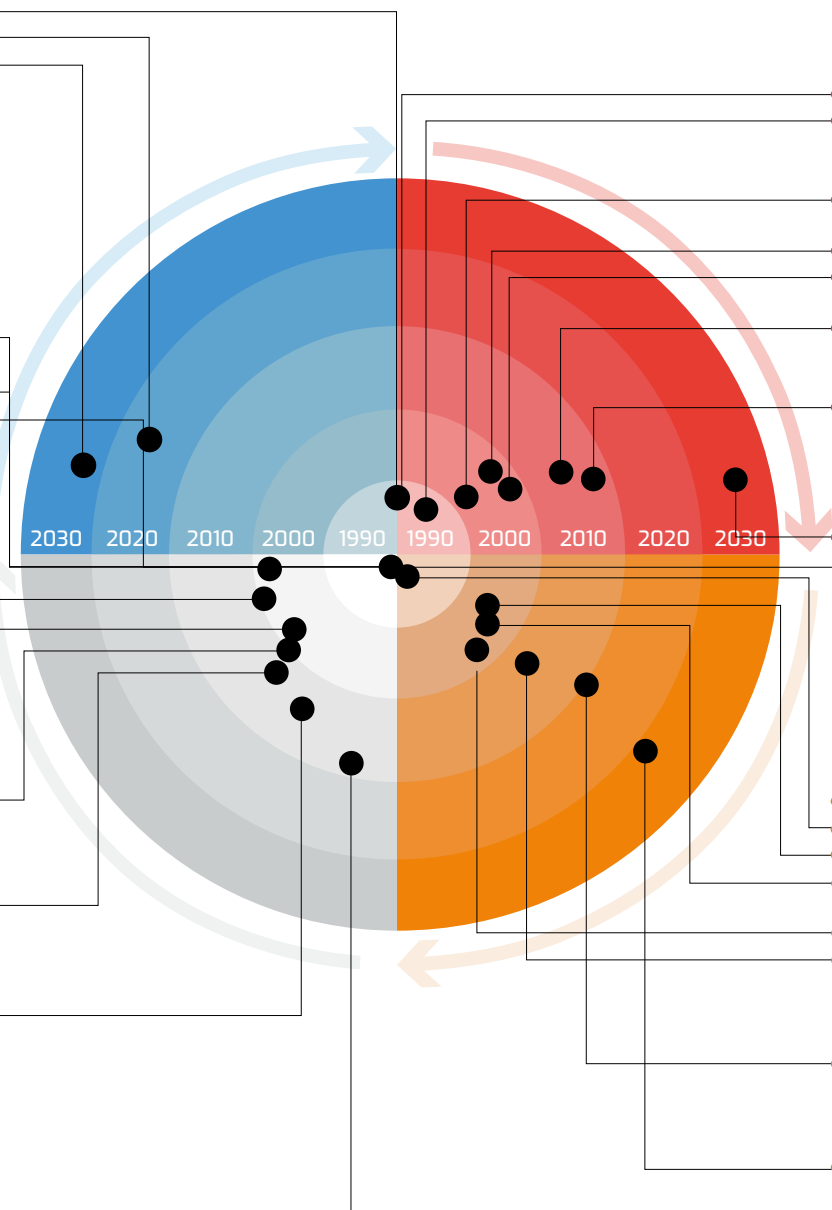
42 essais cliniques à promotion industrielle⁴ en cours en 2018

DIAGNOSTIC

- 1981 - Premiers cas
- 2020 - Généralisation des autotests
- 2030 - Des tests de détection de charge virale pour tous les enfants exposés au virus dans les pays les plus affectés au cours de leurs deux premiers mois

COMPRÉHENSION

- 1983 - Découverte du virus VIH
- 1985 - Séquençage du virus
- 2003 - Rôle de la protéine APOBEC 36, activatrice de la réponse immunitaire
 - Rôle des antagonistes de restriction virale Tetherin, qui préviennent la relâche des particules virales
- 2005 - Identification des HIV controllers (ils contrôlent spontanément l'infection avec une réponse immunitaire très efficace)
- 2006 - Lien entre translocation microbienne et hyperactivation immunitaire
- 2007 - Le "patient de Berlin", un homme séropositif atteint de leucémie, guérit non seulement de son cancer mais aussi du VIH
- 2008 - Prix Nobel à Luc Montagnier et Françoise Barré-Sinoussi pour la découverte du virus du VIH
- 2014 - Avancées dans la compréhension de la résistance spontanée
 - Essais Ipergay (prophylaxie pré-exposition à la demande) et Proud (efficacité des antirétroviraux de prévention)
- 2018 - Compréhension du rôle et de la nature des molécules de CCR5 exprimées à la surface de ses cellules immunitaires pour expliquer la susceptibilité d'un individu au VIH



TRAITEMENT

A ce jour, aucun traitement ne permet d'éliminer complètement le VIH de l'organisme

- 1986 - AZT, premier antirétroviral
- 1996 - Début des trithérapies avec près de 15 prises de médicaments à heure fixe nuit et jour
- 2000 - Premiers génériques (2001) - Premier inhibiteur de fusion (2003)
- 2008 - Premier inhibiteur du CCR5
- 2009 - Essai clinique d'un candidat vaccin RV144
- 2015 - Essais Temprano et Start - Administration de traitements le plus tôt possible après l'infection
- 2018 - De nombreux vaccins en développement - Nouvelle association à prise quotidienne unique (nouvel inhibiteur d'intégrase et inhibiteur de la transcriptase inverse)
- 2030 - Vaccin contre le VIH
 - Deux nouveaux traitements à diffusion de très longue durée
 - Emploi de molécules utilisées en oncologie pour éradiquer le virus localisé dans les cellules réservoirs

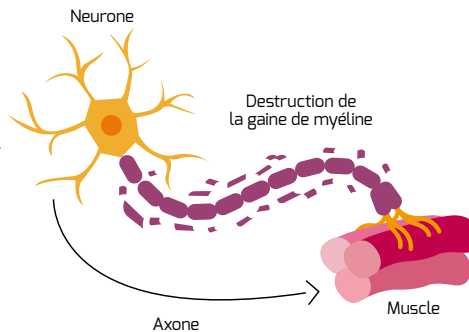
ACCOMPAGNEMENT

- 1984 - Création de Aides
- 1989 - Création d'Act-Up Paris
- 2004 - Ensemble contre le sida devient Sidaction
- 2005 - Création de la taxe sur les billets d'avion
- 2006 - Création d'Unitaid
- 2012 - Première participation de la France au International AIDS Candlelight Memorial (campagne de 1 200 organisations dans 115 pays)
- 2020 - Feuille de route Prévention sous l'égide de l'ONU, focalisée sur les adolescentes, les jeunes femmes et les populations à risque
- 2030 - Programme de développement durable à l'horizon 2030: stratégie de l'ONU pour une approche intégrée visant à mettre fin au VIH par ses liens avec d'autres domaines clés comme le paludisme, la tuberculose, l'accès aux médicaments et la menace croissante de la résistance antimicrobienne

SCLÉROSE EN PLAQUES

DE QUOI PARLE-T-ON ?

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune dans laquelle les défenses immunitaires d'une personne se retournent contre son système nerveux central (cerveau et moelle épinière) et attaquent la gaine de myéline, ainsi que l'axone (prolongement nerveux des neurones qui leur permet de se connecter entre eux). La destruction de la myéline et de l'axone, à force de poussées répétées, perturbe la transmission de l'influx nerveux, pouvant provoquer une baisse de l'acuité visuelle, des difficultés motrices et/ou des troubles de la sensibilité (fourmillements).



ENJEUX



Mieux comprendre les phases précoces de la sclérose en plaques



Protéger les axones (neuroprotection)



Reformer la gaine de myéline et restaurer la conduction électrique des neurones

Modifier le cours évolutif en traitant des formes infra-cliniques (syndrome radiologique isolé)

PRÉVALENCE¹



100 000

malades en France en 2017



3 sur 4

sont des femmes



400 000

malades en Europe en 2017



4 000

nouveaux cas par an en France



2,3 millions

de malades dans le monde en 2017

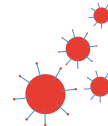
en 2030 ?

L'identité SEP sera découpée en différentes maladies plus homogènes.

Le diagnostic et la surveillance de la maladie seront améliorés grâce aux progrès de l'IRM et à l'arrivée de biomarqueurs sanguins fiables.

Il n'est pas exclu que les techniques d'imagerie (PET-scan) soient utilisées en routine pour les traitements. Il sera possible de modifier ou d'enrayer la forte progression de la maladie et la réparation de celle-ci pourra être effective.

PRINCIPAUX LEVIERS



Immunothérapie : les lymphocytes jouent un rôle majeur dans le processus de démyélinisation



Imagerie moléculaire de pointe pour visualiser les perturbations de l'apport en énergie au niveau des neurones



Intelligence artificielle (algorithme pour suivre la progression de la maladie et les effets des médicaments)



Développement de molécules agissant sur la phase progressive de la maladie. Deux voies :
- supprimer la composante inflammatoire très précocement
- favoriser la remyélinisation et la neuroprotection

MÉDICAMENTS EN DÉVELOPPEMENT²



32 essais cliniques en cours en 2017

DIAGNOSTIC

- **1986** - Apparition de l'IRM, outil essentiel du diagnostic de la SEP
- Démonstration de capacités de remyélinisation spontanée
- **2000** - Etablissement de critères diagnostiques fondés sur l'IRM
- **2010** - Détection de plaques dans le cortex cérébral
- **2020** - Utilisation performante de nouveaux outils d'imagerie (IRM à haut champ, IRM non conventionnelle, PET-scan, MEG...) pour suivre l'évolution de la SEP
- **2030** - Nouveaux outils pronostiques biologiques et radiologiques

TRAITEMENT

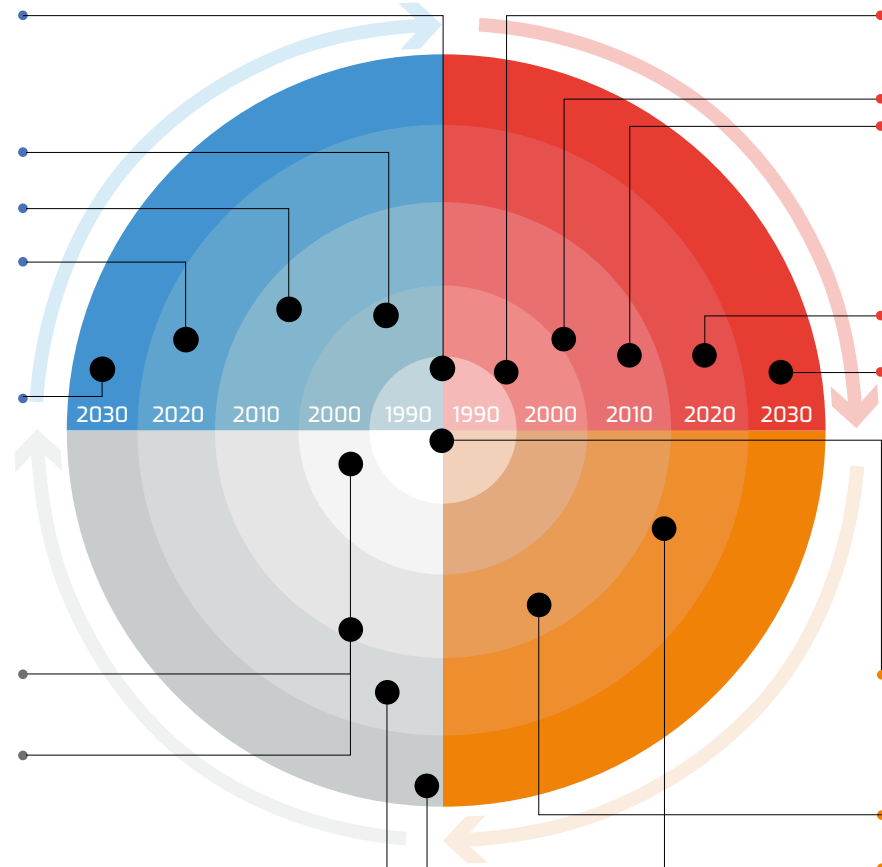
- **1995** - Premiers interférons 2000
- - Premier anticorps monoclonal : copolymère
- **2005** - Premiers interférons bêta
- **2010** - Premiers nouveaux traitements centrés sur l'inflammation (poussées) :
- fingolimod (2012)
- alemtuzumab (2013)
- diméthylfumarate (2015)
- tériflunomide (2015)
- ocrelizumab (2018)
- **2020** - Mavenclad, Qizenday (2018-2020)
- **2030** - La progression de la maladie pourra être modifiée ou enrayée grâce à des traitements plus précis et personnalisés.

COMPRÉHENSION

- **2000** - Compréhension du rôle de différentes sous-populations de lymphocytes
- **2010** - Mise en évidence de nouveaux gènes de susceptibilité
- Identification d'un marqueur spécifique de la neuromyéélite de Devic
- Début du démantèlement de la SEP
- **2020** - Suppression de la composante inflammatoire pour diminuer le handicap à moyen terme
- **2030** - Identification des différentes maladies au sein de l'entité SEP

ACCOMPAGNEMENT

- **1960** - Création des associations de patients
- Constitution de réseaux SEP réunissant neurologues, médecins rééducateurs, infirmières, kinésithérapeutes...
- **2010** - Mise en place de programmes d'éducation thérapeutique
- **2014-2019** - Plan national Maladies neurodégénératives
- Création et labellisation de 23 centres de ressources et compétences de la sclérose en plaques (CRC-SEP)

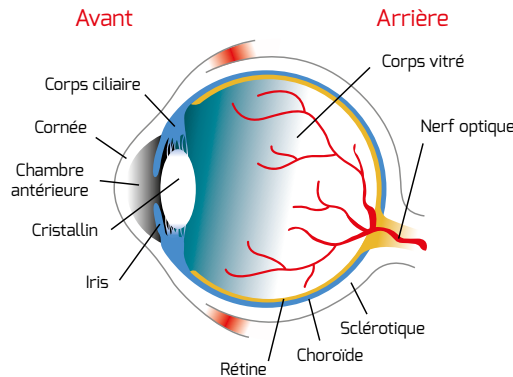


MALADIES DE LA VISION

DE QUOI PARLE-T-ON ?

Les maladies de la vision affectent la perception visuelle : acuité, champ visuel, perception des couleurs et des contrastes.

On distingue les maladies de la partie antérieure de l'œil – opacification du cristallin (cataracte) et atteintes de la surface oculaire – des maladies de la partie postérieure de l'œil : atteinte de la rétine (DMLA, rétinopathie pigmentaire, rétinopathie diabétique, rétinoblastome...), maladies du nerf optique (génétiques, toxiques et surtout glaucomes).



ENJEUX



Diagnostiquer les maladies de la vision au stade précoce et les traiter



Assurer l'accès aux soins aux personnes qui en ont besoin



Utiliser l'intelligence artificielle (notamment dans la rétinopathie diabétique)



Contourner les phénomènes de rejet (thérapies cellulaires)

PRÉVALENCE¹



1,5 million

de Français souffrent d'une déficience visuelle, dont 235 000 aveugles et 1 265 000 malvoyants en 2017



81 %

des aveugles ou déficients visuels modérés ou sévères dans le monde sont âgés de 50 ans et plus



253 millions

de personnes dans le monde sont atteintes d'un trouble de la vision, dont 36 millions d'aveugles et 217 millions avec une déficience visuelle modérée à sévère en 2017



80 %

de l'ensemble des déficiences visuelles sont évitables ou curables

PRINCIPAUX LEVIERS



Coupler l'imagerie morphologique à très haute résolution et l'imagerie fonctionnelle



Développer des solutions thérapeutiques adaptées aux besoins des patients



Modéliser les mécanismes, les équilibres et la plasticité à l'œuvre dans les troubles de la vision



Mettre en place des essais thérapeutiques virtuels

en 2030 ?

Un doublement du nombre de déficients visuels serait à prévoir d'ici 2030, un triplement d'ici 2050. La cécité, la malvoyance et la myopie sévère vont devenir, avec la maladie d'Alzheimer, les fléaux du grand âge. La DMLA est la première cause de cécité chez les personnes âgées et la cataracte non opérée dans les pays en développement.

MÉDICAMENTS EN DÉVELOPPEMENT



163 essais cliniques à promotion industrielle² en cours en 2018

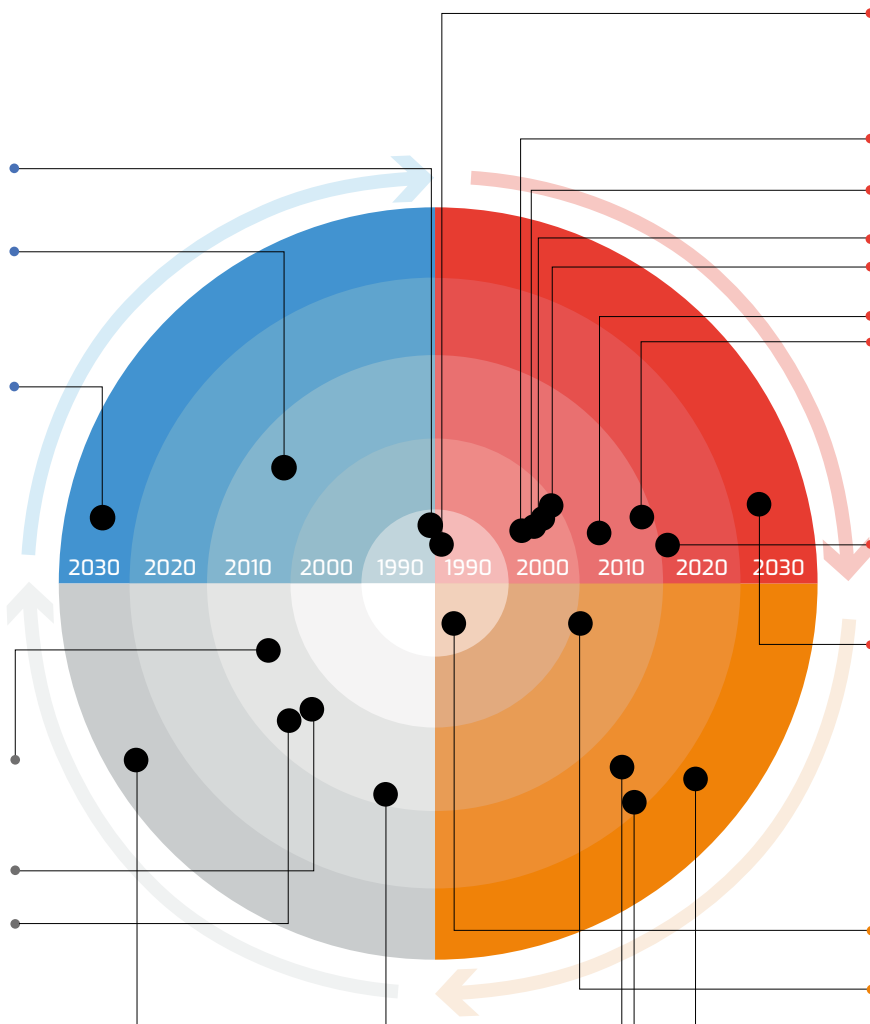
¹"Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis", Rupert R A Bourne, Seth R Flaxman, Tasanee Braithwaite, Maria V Cicinelli, Aditi Das, Jost B Jonas, Jill Keeffe, John H Kempen, Janet Leasher, Hans Limburg, Kavin Naidoo, Konrad Pesudovs, Serge Resnikoff, Alex Silvester, Gretchen A Stevens, Nina Tahhan, Tien Y Wong, Hugh R Taylor, Santé 2030 on behalf of the Vision Loss Expert Group / ² Base Innovation Leem, avril 2018.

DIAGNOSTIC

- 1995** - Révolution de l'imagerie permettant de voir la rétine et le nerf optique en profondeur
- 2010** - L'imagerie de la surface oculaire atteint le niveau cellulaire, celle de la rétine et du nerf optique est en passe d'atteindre la même résolution
- 2030** - Les maladies de la vision seront diagnostiquées pour tous à un stade précoce. La prévention se conjuguera au dépistage et à la thérapie (contrôle du diabète, contrôle systématique de la pression intra-oculaire, contrôle des toxiques de l'environnement et de l'alimentation)

COMPRÉHENSION

- 2010** - Utilisation de l'œil, organe clos aux propriétés spécifiques, comme modèle de nouvelles voies thérapeutiques
- 2014** - Développement de l'optogénétique
- 2016** - La compréhension de la vision, combinée à la microchirurgie, et de la micro-électronique permet la mise au point d'implants rétiniens sans fil
- 2018** - Premier essai de thérapie génique chez la souris (rétinite pigmentaire)
- 2030** - La recherche aura renforcé trois voies indispensables à la thérapeutique :
 - la découverte et la validation de marqueurs thérapeutiques
 - la découverte et la validation de cibles thérapeutiques
 - la compréhension et la modélisation des mécanismes, des équilibres, de la plasticité



TRAITEMENT

- 1978** - La cataracte devient aisément curable
 - Le glaucome est souvent contrôlable par les bêta-bloquants instillés en collyres
- 2000** - Prostaglandines pour le glaucome
- 2001** - Micronutrition pour la prévention de la DMLA
- 2006** - Anti-VEGF (DMLA)
- 2007-2008** - Thérapies géniques (rétinite pigmentaire)
- 2010** - Rétine artificielle
- 2018** - Réussite de la première greffe de cellules de rétine chez l'homme
 - Percée expérimentale dans le traitement du glaucome : l'administration d'insuline par gouttes ophtalmiques rétablit la communication entre les neurones et le fonctionnement de la rétine
- 2020** - Perspectives de thérapies cellulaires pour les patients atteints de dystrophie rétinienne et de DMLA atrophique
- 2030** - La thérapie sera biomoléculaire et ciblée (neuroprotection des tissus, réparation morpho-fonctionnelle des tissus après des implants, des thérapies cellulaires ou géniques)

ACCOMPAGNEMENT

- 1999** - Lancement par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de l'initiative Vision 2020
- 2008** - Création de l'Institut de la vision
- 2017** - Mise en place d'un registre DMLA par 210 centres hospitaliers
- 2019** - Publication du rapport mondial de l'OMS sur les maladies oculaires
- 2030** - La maturation des technologies du handicap décloisonnera la malvoyance (suppléance sensorielle, aménagement de l'environnement, domotique...)

La situation de santé et les performances du système de santé des Français restent tout à fait satisfaisantes en comparaison de celles des autres pays développés, avec des points forts¹ et des points préoccupants².

Le système de santé français s'est construit autour du traitement des épisodes aigus de la maladie et des accidents, alors que les révolutions scientifiques et la chronicisation des pathologies modifient complètement la donne.

Quels sont les défis auxquels nous devons faire face dans les quinze prochaines années ?

Face à ces transformations, les modèles de la recherche et du médicament évoluent rapidement.

Quels sont les chantiers nécessaires d'adaptation pour permettre un accès durable et équitable aux traitements et aux solutions santé qui se dessinent aujourd'hui ?

¹Points forts : le taux de mortalité français, toutes causes de décès confondues, est le deuxième plus bas d'Europe, derrière celui de l'Espagne. Les performances de notre système de soins sont notamment bonnes pour les cancers, alors que leur fréquence est très élevée (la France est au 2^e rang en prévalence sur 28 pays européens, ce qui est mauvais, et elle se place au 7^e rang en taux de mortalité, compte tenu des performances médicales). On retrouve les mêmes constats pour les AVC et les maladies du cœur. Sources : Panorama santé 2016 de l'OCDE. ²Points préoccupants où la France est en net retrait : la mortalité infantile (24^e place des pays industrialisés pour la mortalité prématurée), la mortalité précoce due au tabagisme, à la consommation d'alcool et à l'usage de drogues... L'effort consenti par la France en matière de prévention est très inférieur à celui de pays comparables – l'étude 2016 de l'OCDE place la France au 20^e rang sur 32 –, et implique une grande variété d'acteurs intervenant sans stratégie d'ensemble. Le virage ambulatoire peine à s'organiser : la France est l'un des pays développés où le temps d'hospitalisation est le plus long avec une durée moyenne de séjour de 10 jours.

PARTIE 4

SANTÉ 2030

10 CHANTIERS POUR CONSTRUIRE 2030

- DEVANT L'AMPLEUR DES RÉVOLUTIONS EN COURS ET DES DÉFIS À RELEVER...

DEVANT L'AMPLEUR DES RÉVOLUTIONS EN COURS ET DES DÉFIS À RELEVER...

La chronicisation des pathologies (avec probablement 20 millions de patients chroniques en 2035) constitue une toile de fond essentielle pour qualifier l'ampleur des besoins irrépessibles à venir, l'évolution de leur nature et de leur accompagnement (cf. chapitres précédents).

Le vieillissement de la population va connaître, dans la période qui s'ouvre, une évolution décisive, puisque la proportion des plus de 65 ans va passer de 17 à 26 % en 2030, avec une très forte progression dans les quinze prochaines années liée au vieillissement des générations les plus nombreuses du baby-boom, nées entre 1945 et 1960 (qui seront presque toutes en retraite en 2035).

Le coût des pathologies chroniques, qui touchent 15 millions de Français, s'alourdira d'autant plus vite que les progrès de la médecine permettent une survie durable et en meilleure santé.

Les attentes des Français évoluent sur une longue période. Ils accordent de plus en plus de poids à la qualité de vie, à la réduction des douleurs physiques et psychologiques, à la quête de bien-être. Ce mouvement pluri-décennal définit une transformation des besoins en santé, correspondant à l'expression de la demande sociale, qui ne doit plus être regardée comme une demande complémentaire ou annexe. Au-delà des soins, la question de la valeur de la qualité de vie en santé est ainsi posée par de nombreux acteurs, patients, professionnels de santé, politiques et intellectuels, à la fois dans ses aspects éthiques (notamment en fin de vie), mais aussi fonctionnels (organisation du "care") et économiques (accès et financement).

Au-delà de l'amélioration des indicateurs moyens de santé, la réduction des écarts-types est un objectif primordial en matière d'accès aux soins ou d'espérance de vie en bonne santé. Garantir un accès aux soins "égal pour tous" nécessitera des solutions vraisemblablement plus différenciées par territoires et populations.

Le développement des pathologies chroniques (diabète) et la chronicisation des pathologies (cancer), la recherche de qualité de vie constituent une vague de fond dont on mesure à peine toutes les implications : pour l'évaluation des solutions santé, qui devront intégrer la qualité de vie, la place des patients et de leurs associations, mais aussi pour la définition de l'affection de longue durée et le dispositif de prise en charge... Les dépenses et investissements en santé sont donc amenés à croître.

Les dynamiques socio-économiques et les divergences d'attractivité des territoires génèrent des situations d'inégalités en santé qui ne se sont pas réduites au cours des dix dernières années. Elles pourraient même s'accroître en tendance dans certains territoires et pour les populations en situation de faiblesse, au regard notamment des évolutions de l'offre de santé pour d'autres citoyens et du changement de la demande (du "cure" au "care", accompagnement...).

Les obstacles rencontrés par les usagers pour avoir un accès effectif à des soins sûrs et de qualité se sont accentués¹. On doit relever un paradoxe français : le reste à charge pour les ménages est très réduit (8 % de leurs dépenses de santé, ou 1,4 % de leurs dépenses directes, soit moitié moins que les autres pays développés), mais plus de 30 % des personnes les moins aisées renoncent aux soins pour des raisons financières (soit un niveau très élevé par rapport aux autres pays comparables).

La question de l'accès à la santé est donc certainement première par rapport au financement. Les politiques de santé publique seront donc définies en fonction des situations actuelles, de la variété des comportements et des besoins futurs, non au regard d'une vision homogène du "citoyen, acteur informé, connecté et responsable de sa santé".

1. LE DÉFI DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS ET DES TRAITEMENTS QUI CHANGENT LA VALEUR EN SANTÉ

Une nouvelle approche des solutions santé et du médicament apparaît nécessaire au vu des transformations de la recherche et des innovations. Avec la médecine de précision et l'innovation expérimentale, les "médicaments qui guérissent", la chronicisation des pathologies et les nouvelles approches de la prévention, quelles sont les logiques à l'œuvre et les questions qui se posent ?

• **Avec la médecine de précision**, chercheurs, hôpitaux, industrie et patients sont en interaction continue pour trouver et adapter des traitements toujours plus ciblés et efficaces, s'adressant à des groupes de plus en plus spécifiques de patients, voire à des situations individuelles. Le développement de l'innovation expérimentale et des thérapies ciblées, notamment en oncologie, illustre cette situation particulière.

La richesse de l'arsenal thérapeutique, la capacité à mieux identifier les gènes et la puissance des algorithmes de l'intelligence artificielle rendront les médicaments encore plus personnalisés, donc encore plus efficaces, en 2030. Il y aura alors, peut-être, autant de protocoles de traitement que de personnes malades.

La médecine soignera non pas des maladies mais des personnes. Dans ce cadre, on a vu que la coordination de ces acteurs en écosystème est indispensable, mais elle n'est plus suffisante. Une profonde évolution des processus de qualification des essais cliniques, des dispositifs d'évaluation et de la mise sur le marché des traitements et de leurs modalités d'accès apparaît nécessaire. La première difficulté n'étant pas celle du prix, mais bien de la valeur au regard des besoins et de l'accès pour des traitements rapidement évolutifs.

Dans la logique de l'innovation expérimentale, on constate également que les indications pour un produit s'étendent au fur et à mesure des essais, augmentant donc le nombre de patients pouvant bénéficier du traitement innovant. Précisons enfin que, de plus en plus souvent, c'est la combinaison de plusieurs traitements qui est efficace, soulevant de nouvelles interrogations sur le calcul de la valeur en santé.

• **Les "médicaments qui guérissent"** changent la donne. Une révolution est en cours, potentiellement du même ordre que celle permise par les traitements antibiotiques dans les années 1950. Des traitements curatifs totalement nouveaux, reposant par exemple sur des thérapies géniques ou cellulaires, ou des biomédicaments, permettent d'éradiquer une pathologie ou d'empêcher son développement.

La question de la valeur (et de l'accès) de ces "médicaments qui guérissent" est transformée : certains de ces traitements sont particulièrement coûteux, mais ils réduisent drastiquement les autres coûts supportés par les pathologies soignées. Il conviendrait alors de réfléchir à un prix échelonné, correspondant à la valeur de santé, qui se construit sur plusieurs années.

Les réponses pourraient passer par la mise en place de modalités conventionnelles de type "crédit", afin d'étaler la charge financière dans le temps. La question de l'accès à ces traitements se posera toutefois de manière extrêmement aiguë.

Ces traitements poseront également un défi aux systèmes de santé : celui de la restitution des gains d'efficacité, condition essentielle de la soutenabilité économique et financière de l'organisation des soins et de la prise en charge des patients.

Les approches de la valeur en santé

Comment la société doit-elle répartir ses dépenses consacrées à la santé ? La question se pose à la fois au plan collectif et individuel. La recherche d'un optimum collectif avec une contrainte de budget n'est pas la même chose que la somme des optima individuels, on le comprend facilement. La valeur de la santé (du bien-être, d'une vie humaine...) et l'estimation des risques, voire des probabilités de guérison, est relative à chacun, à son âge, à son environnement.

Les Etats, les économistes de la santé, les éthiciens, ont développés des approches différentes, bien que relevant d'ambitions similaires : l'égalité, la valeur de la vie humaine (prétendue sans prix), la sécurité. On doit relever que plus que l'espérance de vie – la France occupe déjà le premier rang en Europe et pointe dans le groupe de tête au niveau mondial –, c'est l'espérance de vie en bonne santé qui stagne et qui est une source de valeur attendue par les citoyens : *"Ajouter de la vie aux années, plutôt que des années à la vie"*, disait André Malraux.

Combien vaut une vie humaine ? Cette question, que l'on peut considérer comme taboue, est cependant majeure dans les processus implicites de bon nombre de décisions. Elle pourrait faire l'objet de débats plus informés.

- Dans la théorie du capital humain, la valeur est appréciée en fonction de l'apport d'un individu au collectif (vu de manière immédiate). Le résultat peut apparaître choquant : la valeur des inactifs et des retraités est plus modeste que celle des jeunes actifs.
- L'approche par le consentement à payer consiste à apprécier la valeur par un échantillon de la population : combien sommes-nous prêts à verser pour réduire un risque vital ou de santé ? On constate de grandes différences en fonction des pays.
- L'approche empirique consiste à évaluer les dépenses effectivement consacrées, en fonction des risques et des situations. L'idée est de savoir si l'on préserve le maximum de vies à dépense égale. Le résultat est très interpellant : la collectivité dépense beaucoup plus pour un malade atteint d'une infection que pour accompagner un fumeur. La prévention est sous-valorisée.

Les techniques d'évaluation et de mesure de l'efficacité

1. Le QALY (Quality Adjusted Life Year). Il s'agit d'un équivalent d'années de vie en bonne santé, comprenant une dimension qualitative (de 0 : la mort, à 1 : une vie "normale") et une dimension longévité (espérance de survie). La valeur d'un traitement (dialyses, greffes, etc.) est le QALY calculé comme le produit de la qualité de vie par l'espérance de survie (par exemple, un parcours de dialyse qui permet de survivre

quinze ans avec une qualité de vie de 0,4 donne une valeur de 6 QALY).

2. Le HALE (Health Active Life Expectancy), de l'Organisation mondiale de la santé, repose sur l'espérance de vie sans incapacité, et intègre plus fortement la prévention des comportements à risque et l'environnement (polluants, habitats...). Elle permet de comparer, notamment, les différentes formes d'actions collectives au service de la santé (pas seulement du soin). Ces approches, intégrées à des études de coût/efficacité ou de coût/bénéfice, sont utilisées par les Etats pour orienter certains choix. Les Anglais et les Espagnols ont ainsi privilégié la greffe du rein à la dialyse (pour des patients pour lesquels la question se posait), en montrant que la greffe était plus efficace (meilleur QALY par malade), moins coûteuse sur l'espérance de vie totale, et plus efficiente (ratio coût/QALY). La France a été beaucoup plus lente à faire évoluer sa politique et à remettre en question la priorité implicite donnée à la dialyse.

Une tout autre question est celle du passage à la différenciation éventuelle des conditions d'accès aux traitements, non pas d'un point de vue global, mais au regard de chaque patient, de sa situation en santé et de ses attentes. Une inflexion de nature à mettre en question la liberté de prescription du médecin.

• **Les solutions santé d'accompagnement des pathologies chroniques** ou devenues

chroniques, associant médicaments, outils de suivi et services aux personnes, et s'inscrivant sur des périodes longues, se développent très fortement.

La valeur doit être pensée au regard du service global apporté par les solutions de santé au patient, en intégrant la qualité de vie en situation réelle. La logique de parcours de soins et de santé, avec des accès et financements plus forfaitisés pour les différents intervenants, apparaît être la réponse adaptée.

Si l'on s'inscrit durablement dans cette logique (initiée pour les patients diabétiques et insuffisants rénaux en 2018, et qui pourrait s'étendre à l'hypertension artérielle, aux maladies cardiovasculaires, psychiatriques ou neurodégénératives), la question du financement forfaitisé de toutes ces solutions reste ouverte.

Affinement du panier pris en charge au regard des situations individuelles ou des situations par grandes catégories ? Inflexion du dispositif des affections de longue durée (ALD) pour prendre en compte la diversité des situations (entre 10 millions de patients en ALD et 20 millions souffrant d'affections chroniques) ?

Extension à certains aspects du suivi et du "care" non pris en charge aujourd'hui ? Il faudra également intégrer les inerties : dans le secteur des soins de ville, le paiement à l'acte (malgré l'amorce de diversification des rémunérations) représente encore 85 % des revenus des médecins (2015).

La chronicisation des pathologies cancéreuses posera des questions clés pour la transformation du financement et de l'accès aux soins, avec une augmentation de la durée des traitements.

• **Les actions de prévention** (populationnelle et individuelle) connaissent un renouveau. Elles émergent dans les objectifs des professionnels de santé, et sont intégrées dans les indicateurs Ondam (Objectif national des dépenses d'assurance maladie).

La valeur clé est ici la prévention: à côté des parcours de soins, un parcours de prévention associe les acteurs du monde médical et social, mais aussi les entreprises et les collectivités, dans un contexte de contraction de la médecine du travail et scolaire. Il ne s'agit pas seulement de rendre la médecine (et l'activité des médecins) plus préventive, mais d'élaborer une approche collective de la prévention en santé.

Enfin, le développement de la médecine prédictive, dans les prochaines décennies, aura progressivement un impact sur la nature du système fondé sur un paiement à l'acte, ainsi que sur la façon dont les Français perçoivent la solidarité.

La création d'environnements favorables à la santé dans la cité, dans l'entreprise ou encore dans les différents milieux de vie, au premier rang desquels l'école, constitue un enjeu majeur, au-delà des systèmes de santé, pour les sociétés de demain.

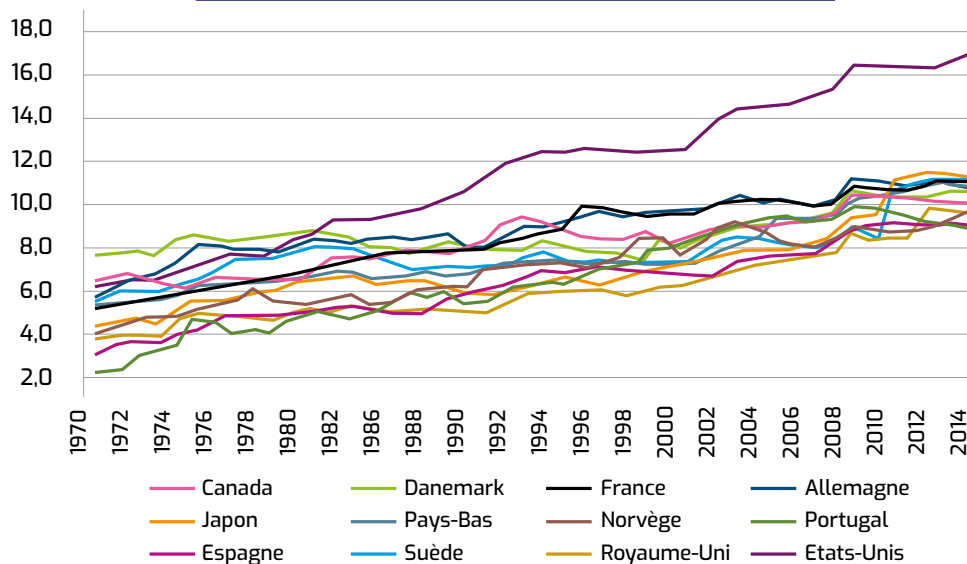
2. LE DÉFI DE L'ACCROISSEMENT DES DÉPENSES ET DES INVESTISSEMENTS EN SANTÉ

Toutes les projections à long terme des dépenses de santé, qu'elles aient été réalisées en France ou par des organisations internationales (UE, Organisation de coopération et de développement économiques, Fonds monétaire international, Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie...) annoncent un net accroissement de leur niveau dans les dix, vingt ou trente ans qui viennent.

Cette évolution doit cependant être relativisée : ramenée en point de PIB à l'horizon 2050, en fonction des simulations, elle représente de 0,9 à 1,5 point, dans la continuité des tendances lourdes des dernières décennies¹. Ces simulations reposent sur l'hypothèse que la hausse des dépenses sera tempérée par l'amélioration de l'état de santé à âge donné, ce que l'on a constaté jusqu'à ces dernières années.

L'inflexion potentielle de l'évolution de l'espérance de vie en bonne santé (cf. chapitre 1) peut toutefois inverser cette tendance. Ces projections ont été menées au début des années 2010, à une période de relative stagnation des innovations en santé. Or, on sait que les solutions santé de demain ne sont pas aussi facilement "générables" que les traitements des années 1980 et 1990.

Evolution du poids des dépenses totales de santé dans le PIB entre 1970 et 2015

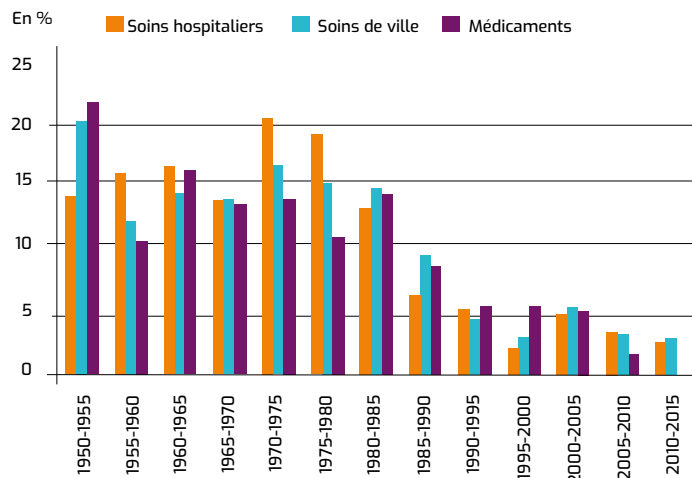


Source schéma : OCDE, Pierre-Yves Cusset, "Les déterminants de long terme des dépenses de santé en France", 2017, déjà cité.

Le cas atypique des Etats-Unis, où le budget santé représente près de 17 % du PIB, rappelle que la nature du système de soins peut profondément affecter le niveau des dépenses. Néanmoins, la convergence des niveaux de dépenses observée en Europe de l'Ouest semble valider l'intuition d'une "fonction de

préférence collective" pour la santé, commune à cet ensemble de pays. Cette convergence se traduit aussi par des rapprochements, des mécanismes de régulation du système de soins adoptés par les uns et par les autres, parfois à des rythmes différents.

Taux de croissance des principaux agrégats de la consommation de soins et de biens médicaux, en valeur



Source schémas : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ve-7.pdf>

La structure de la consommation de soins a profondément évolué. Le poids des dépenses de soins de ville est resté stable, autour de 26 %, sur l'ensemble de la période. Celui des dépenses de médicaments a, en revanche, beaucoup diminué : 28 % en 1950, contre 17 % aujourd'hui.

Le poids des dépenses d'hôpital a, lui, très fortement augmenté entre 1955 et 1980, passant de 37 à 54 %, pour s'établir autour de 47 % au début des années 2000, niveau resté stable depuis. Enfin, le poids des dépenses de transports sanitaires et d'autres biens médicaux a doublé depuis 1990.

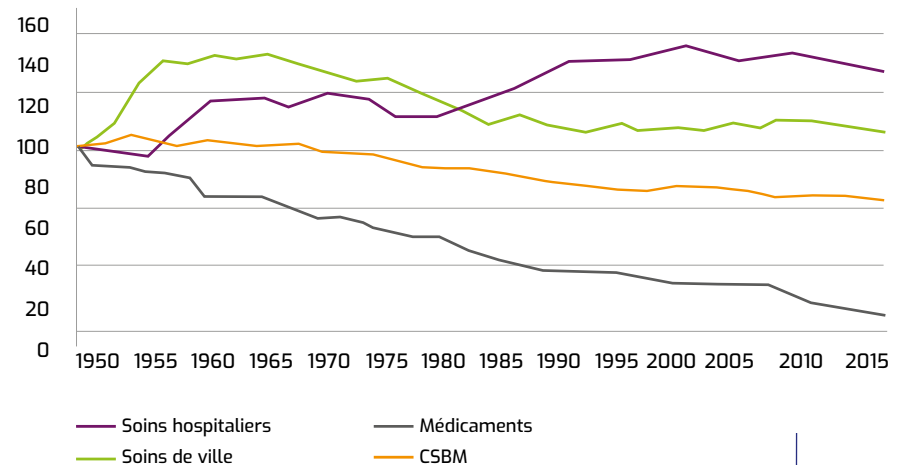
Le coût de l'hôpital est beaucoup plus élevé que celui des autres pays européens, ramené aux dépenses de santé (entre 25 et 30 % en Allemagne, par exemple).

La France n'apparaît pas comme un pays où les prix de la santé sont particulièrement élevés, compte tenu du niveau de vie de ses habitants. Par ailleurs, sur la longue période, l'évolution du prix de la santé semble avoir été particulièrement modérée, sauf dans le domaine hospitalier.

Et demain ?

Les dynamiques et politiques à l'œuvre vues précédemment (déshospitalisation et virage ambulatoire, innovations thérapeutiques, médecine à domicile, parcours de soins...) nécessiteront certainement une évolution de cette structure, accordant davantage de place aux soins de ville (dans une approche étendue des professionnels de santé), ainsi qu'aux médicaments et solutions thérapeutiques nouvelles.

Prix relatif de la consommation de soins et de biens médicaux et de ses composantes, par rapport au prix du PIB



A ce titre, 2018 se démarque par une évolution dans la structure des dépenses de médicaments asymétrique à la décennie précédente : alors qu'il était coutume de constater le passage de l'innovation (et donc de la croissance) en premier lieu à l'hôpital, en 2018, on a un marché ville en croissance (+3,2 %) et un marché hospitalier en décroissance (-6,2 %). L'explication venant de la prise en charge en ville de nouveaux traitements contre le cancer et de la mise à disposition des traitements contre l'hépatite C en officine.

2018 est-elle une année atypique ou annonce-t-elle un renversement de tendance ?

Une politique de contraintes fortes sur les dépenses de médecine de ville et les traitements (dans le cadre du pilotage de l'Ondam) pourrait freiner la transition attendue, telle que présentée par le président de la République dans le plan Ma santé 2022.

Pour certains, les traitements de demain auront des coûts tels que les systèmes de protection sociale ne pourront pas les supporter. Il faut se rappeler que ces derniers ont déjà fait face à des vagues d'innovation et de révolution thérapeutique, et se sont adaptés. La question du financement du coût des traitements innovants (et de leur valeur) apparaît fortement liée aux enjeux de l'accès à ces traitements, et ne doit pas faire oublier le poids majeur des dépenses de santé pour les pathologies chroniques dans la soutenabilité du système de santé.

Les dynamiques tendent vers une globalisation de la prise en charge, avec des modalités différentes et un pilotage sur plusieurs années des engagements. Dans un proche avenir, les besoins de financement pluriannuels et le temps long de la prévention vont percuter le financement annuel de la santé. Il va donc falloir penser de nouveaux modes de financement du système de santé (à besoin de financement court, solution de ressources courtes ou immédiates ; à besoin de financement long, ressources longues). De même, les parcours de soins et la nécessaire collaboration entre acteurs vont remettre en cause le principe des enveloppes de financement séparées et étanches de la ville et de l'hôpital.

Comment tarifier ces innovations ? La logique des autorités sanitaires est de maîtriser l'impact budgétaire pour chaque pathologie.

Le cadre de la régulation, qui permet de budgéter les innovations, est actuellement la loi de financement de la Sécurité sociale (LFSS).

Celle-ci adapte le financement dans une perspective temporelle à un an, ce qui est peu adapté aux innovations thérapeutiques et aux innovations organisationnelles, qui génèrent des coûts à court terme et des économies à long terme. Un élargissement de la focale de la régulation économique avec, par exemple, une approche quinquennale,

La répartition de la prise en charge entre solidarité nationale, complémentaires santé et dépenses individuelles évoluera, selon ce qu'on entend au titre de la santé et selon l'offre de solutions de santé. La solidarité nationale focalisera probablement l'effort de financement sur les "vrais risques", dont le périmètre évolue avec la demande sociale.

Avec les évolutions du contrat responsable en assurance complémentaire santé, tout est déjà en place pour procéder à des transferts de financement entre régime obligatoire et régime complémentaire, ce qui conduira à de nouveaux arbitrages sur les risques couverts par les complémentaires santé. Le couplage entre solidarité nationale et complémentaires santé apparaît de plus en plus fort, au point que certains s'interrogent sur leur différence de nature à terme.

Nécessité d'une vision pluriannuelle pour préparer les transformations

de manière à avoir une vision pluriannuelle des coûts et bénéfiques

de toute innovation, est attendu. Sur ces cinq ans, il doit être possible d'aligner et de mettre en phase politique de santé publique, politique budgétaire et politique d'organisation des soins.

Le cadre offert par le projet du gouvernement Ma santé 2022, de septembre 2018, ouvre ce point, mais la traduction par domaine thérapeutique et vecteurs d'innovation reste cependant à construire.

A l'horizon des douze prochaines années, les inflexions envisageables sont significatives, mais restent dans un cône des possibles resserré et doivent prendre en compte une diversité de situations.

Les scénarios parfois proposés de transformations radicales du système d'accès et de financement à la santé – et aux innovations en santé – tels que le regroupement de l'ensemble des financements au sein de la Sécurité sociale, la généralisation du tout-forfait par parcours de soins, la généralisation du salariat public des professions de santé, ou encore la séparation formelle entre grands et petits risques, doivent être écartés, notamment parce qu'ils ne tiennent pas compte de la diversité des situations, des attentes des acteurs, et du temps nécessaire pour organiser et piloter les changements.

PARTIE 4

SANTÉ 2030

10 CHANTIERS POUR CONSTRUIRE 2030

- Chantier 1.** Permettre l'accès le plus précoce possible des patients à l'innovation, en adoptant une approche plus individualisée de la recherche clinique
- Chantier 2.** Mieux anticiper l'arrivée des innovations pour permettre l'adaptation la plus efficace du système de soins
- Chantier 3.** Transformer les mécanismes d'évaluation et gagner en efficacité administrative pour permettre aux patients d'accéder plus vite aux traitements innovants
- Chantier 4.** Mener la bataille de l'efficacité, indispensable à la pérennité du système de santé
- Chantier 5.** Mesurer la qualité et prendre en compte le retour des patients pour mieux les soigner
- Chantier 6.** Diversifier les mécanismes de fixation des prix des médicaments innovants pour s'adapter aux profils des innovations et concilier accès et efficacité
- Chantier 7.** Créer le modèle du "médicament service" pour placer le patient au cœur du système de santé
- Chantier 8.** Réussir le mariage entre données de santé et intelligence artificielle pour améliorer la qualité du diagnostic et des soins
- Chantier 9.** Mettre les technologies de rupture au service de la production de médicaments innovants issus du vivant pour préserver l'indépendance sanitaire française.
- Chantier 10.** Placer les questionnements éthiques au cœur de l'innovation pour concilier enjeux de recherche et interrogations de la société

Chantier

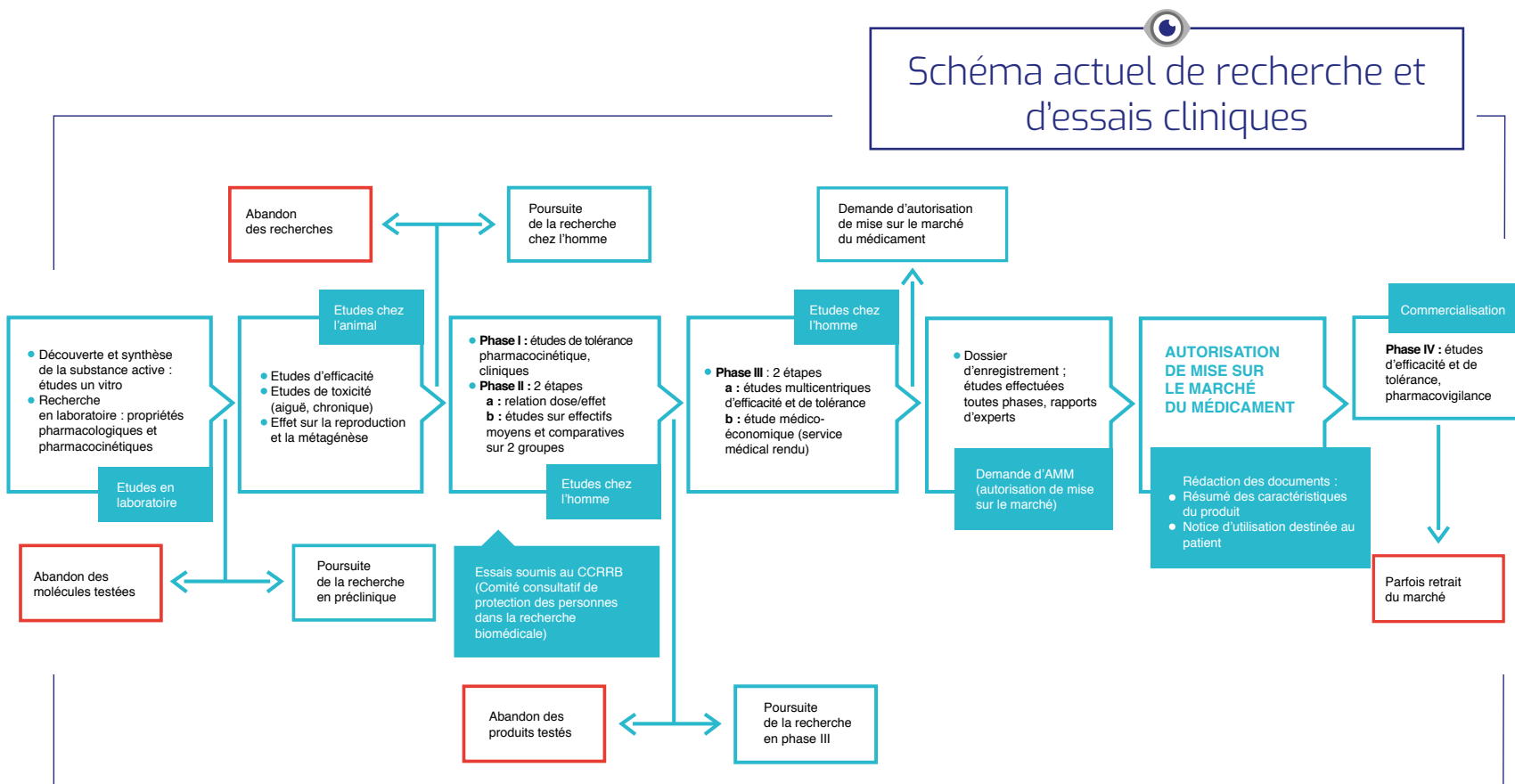
Permettre l'accès le plus précoce possible des patients à l'innovation, en adoptant une approche plus individualisée de la recherche clinique

Vers de nouvelles pratiques de recherche et d'essais cliniques

Avec le retour de l'innovation, les pipelines des entreprises de santé accumulent des quantités phénoménales de nouvelles molécules. Cette multitude de traitements potentiels complexifie également les thérapeutiques possibles.

En oncologie, l'arrivée de l'immunothérapie a ainsi multiplié les approches. La chimiothérapie peut désormais se combiner à la chirurgie, à la radiothérapie, à des thérapies ciblées et à l'immunothérapie. Les progrès sont très rapides dans ce domaine, et certains traitements ou combinaisons peuvent être

qualifiés ou déclassés par rapport à d'autres en l'espace de quelques mois. Or, pour être autorisée, toute nouvelle molécule ou stratégie thérapeutique doit passer par une batterie de tests et d'essais cliniques menés sur l'homme, qui sont longs et coûteux.



Traditionnellement, les essais cliniques se déroulent en trois phases distinctes, consécutives, et dont les modalités décidées à l'avance semblent encore aujourd'hui immuables.

"L'ensemble de ces trois phases prend environ dix ans et coûte entre 1 et 2 milliards de dollars", souligne Aurélien Marabelle, directeur clinique du programme d'immunothérapie de l'Institut Gustave Roussy, investigateur principal du Département d'innovation thérapeutique et d'essais précoces.

Les acteurs, chercheurs et industriels savent que ce schéma n'est pas adapté à l'innovation expérimentale : il faut davantage de souplesse, de rapidité (à quoi servirait un essai clinique nécessitant plusieurs années pour un traitement qui apparaîtrait déjà déclassé par une innovation ?).

Il faut permettre l'accès aux traitements rapidement (pour les patients en situation critique), et faciliter l'usage des connaissances développées au cours de l'essai, de manière continue, car celles-ci participent directement de l'évaluation de la performance de la solution.


De plus, la multiplication des essais cliniques en cours et à venir est liée aux progrès en oncologie, avec, notamment, l'avènement des thérapies ciblées (qui ciblent les cellules tumorales) et de l'immunothérapie (qui cherche à améliorer la réponse globale du système immunitaire, de façon à ce que les défenses immunitaires éliminent elles-mêmes toute cellule cancéreuse).

Dans un cas comme dans l'autre, il n'est plus question de classer les cancers par l'organe qu'ils touchent. Les essais peuvent donc inclure des patients présentant des cancers distincts les uns des autres.

"C'est la cartographie génétique de la tumeur, et non le diagnostic histologique, qui va permettre de décider de l'inclusion d'un patient. Certains agents d'immunothérapie sont

efficaces sur une trentaine de cancers, mais n'ont l'autorisation de mise sur le marché que dans cinq d'entre eux", témoigne Aurélien Marabelle.

Or, les essais cliniques traditionnels se concentrent sur une seule molécule dans une seule maladie (on parle d'indication), et ne sont donc plus compatibles avec la logique des innovations expérimentales.


Typologie des essais cliniques

Pour mémoire	Nombre de patients requis	Durée	But
• Phase I	20 à 100	Plusieurs mois	Evaluer la sécurité du médicament et estimer sa dose maximale
• Phase II	100 à 200	Plusieurs mois à 2 ans	Tolérance à court terme et surtout efficacité
• Phase III	500 à 1000	1 à 4 ans	Evaluation et comparaison des bénéfices / risques du nouveau traitement à ceux apportés par un médicament précédemment homologué dans la pathologie
• Phase IV	Plusieurs milliers	1 à 4 ans	Tolérance et recherche des effets indésirables

Un nouveau dispositif à développer : les essais adaptatifs

Il s'agit de développer des essais adaptés à l'exploration de ces nouvelles thérapies (et demain d'un nombre croissant de solutions santé).

L'objectif : accumuler de l'information au fur et à mesure et réagir aussitôt pour redresser la situation et améliorer la précision.

Les modifications de l'essai sont possibles, alors que l'inclusion des patients se poursuit encore. *"On peut modifier le design de l'étude en fonction des signaux d'efficacité et de tolérance qui apparaissent au cours de l'essai"*, indique Frédéric Fleury, spécialiste des essais cliniques en oncologie chez Roche Pharma France.

La cohorte de patients testés étant elle aussi mieux définie, sa taille peut être réduite.

"Globalement, on divise par trois le nombre de patients qu'il est nécessaire d'inclure dans l'essai", précise-t-il.



Vision 2030

On s'achemine vers une modification des grandes étapes de la recherche clinique grâce à l'entrée en force de l'intelligence artificielle et le développement de schémas thérapeutiques ciblés, avec une valeur ajoutée forte mais sur une population plus restreinte.

Cette modification passe par :

- des designs adaptatifs pour les phases précoces (essais randomisés limités en taille et restreints à des populations de patients homogènes avec la possibilité d'une AMM conditionnelle précoce) ;
- une phase post-AMM et de pré-remboursement d'expérimentation en situation semi-réelle de prescription.

Cette phase reposera sur des études observationnelles évaluant des schémas thérapeutiques adaptés à chaque patient

(pharmaco-génomique) réalisées en centres spécialisés de type CHU ou IHU ;

- une phase post-AMM et de post-remboursement reposant en grande partie sur des bases de données publiques voire privées ;
- des patients impliqués dans la recherche clinique à travers les associations de patients ;
- un recrutement et un monitoring des essais simplifiés par l'accès direct aux dossiers électroniques des patients.

Il s'agira également de prioriser la recherche clinique sur des médicaments innovants, ou sur des besoins thérapeutiques non couverts.

Il faudra aussi accélérer la mise à disposition de traitements innovants tout en garantissant leur sécurité d'emploi et en assurant des équilibres de financement pérenne des innovations à venir.

Une plus grande visibilité des innovations à venir devient indispensable, à la fois pour les patients et leur juste information, et pour en anticiper les coûts et les conditions d'accès.

Ce que font les autres pays

Plusieurs pays ont mis en place des mécanismes de détection précoce des médicaments innovants, afin que l'ensemble des acteurs du système de santé disposent d'une vision anticipée du marché en amont des autorisations de mise en marché, en général entre un et trois ans avant l'arrivée sur le marché des médicaments.

Comme le souligne une récente étude de l'Institut national du cancer (INCa), ces dispositifs "*partagent l'ambition (...) d'une part d'apprécier et anticiper la charge d'évaluation attendue pour les agences de régulation, et, d'autre part, d'évaluer l'impact potentiel, voire économique, de ces nouveaux médicaments sur le système de santé des pays*".

Ils existent, sous des formes différentes, en Italie (projet Horizon Scanning), au Royaume-Uni, au Canada ou aux Etats-Unis.

Penser globalement le progrès et la R&D sur quatre piliers, allant de la recherche amont au bien-être du patient

Au regard des progrès par pathologie, figure aussi le renouveau d'une approche ancienne intégrant quatre piliers : le progrès de la connaissance et de la compréhension des pathologies ; la prévention, le dépistage et l'épidémiologie (avec des progrès majeurs à accomplir) ; des traitements ciblés ; et l'accompagnement de la qualité de vie du patient (médical, social, psychologique, mise en capacité).

L'innovation doit associer ces différents progrès avec une vue globale : quels sont les points faibles, les leviers... Il s'agit pour les acteurs des écosystèmes d'aller plus loin que les approches translationnelles, et d'intégrer les enjeux et liens vers les autres piliers.

Créer un cadre pérenne de dialogue sur les innovations

Associant les industriels et le régulateur (administrations et organismes concernés, Assurance maladie...), il offrirait une meilleure visibilité pour anticiper l'innovation plutôt que la subir, permettrait de développer une vision partagée des enjeux.

Le principal manque est un véritable dispositif d'"Horizon scanning" partagé afin d'anticiper le dépôt des dossiers et l'impact sur les systèmes de soins.

Chantier 3

Transformer les mécanismes d'évaluation et gagner en efficacité administrative pour permettre aux patients d'accéder plus vite aux traitements innovants

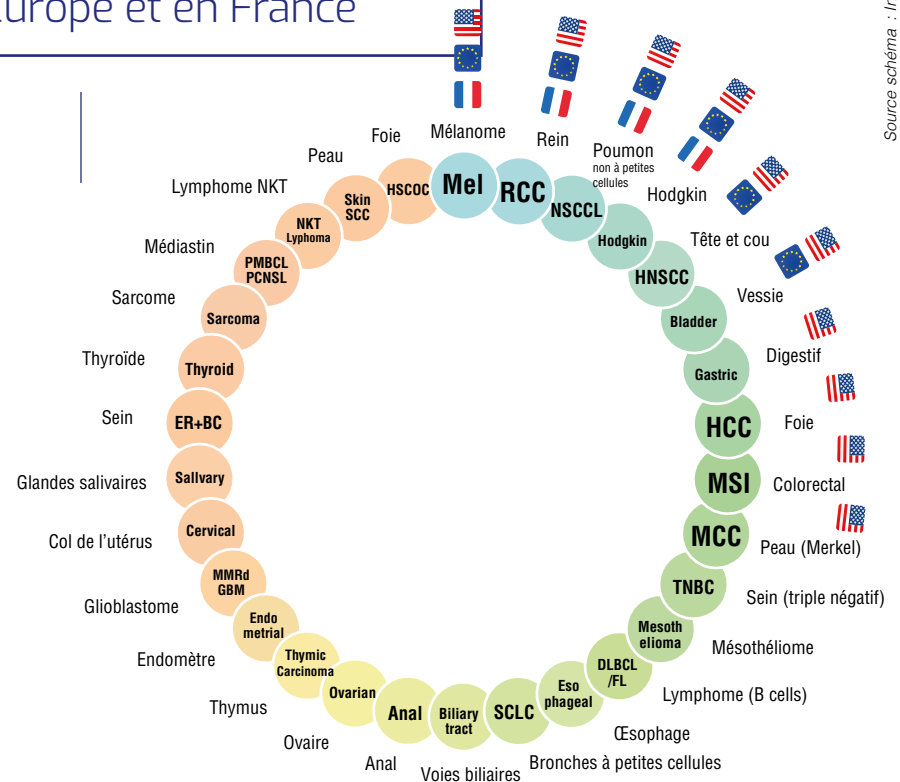
Alors que la France est à la pointe des biotechnologies médicales, grâce à l'excellence mondiale de l'Inserm, de l'AP-HP, d'Imagine, de l'Institut Gustave Roussy, de l'Institut Curie et d'entreprises du médicament investissant dans l'immunothérapie et la thérapie génique, tout se passe comme si l'accès des citoyens à ces traitements étaient ralenti en France.

Pourquoi ? L'innovation de rupture peine à être reconnue dans le système d'évaluation et de fixation du prix des médicaments, qui a été conçu pour accompagner les innovations progressives, non les innovations de rupture.

Or, l'innovation expérimentale, avec l'évolution de la recherche clinique issue des biotechnologies, l'immunothérapie ou encore l'essor des thérapies géniques dans les maladies rares, bouleverse ce modèle.

Le système de santé ne peut donc plus faire l'économie d'une refondation de la doctrine d'évaluation de l'innovation en santé pour s'adapter au rythme des révolutions médicales des biotechnologies et de la thérapie génique. Il ne s'agit pas seulement de faire évoluer les critères d'évaluation pour qu'ils coïncident avec le potentiel de progrès thérapeutique : il s'agit aussi de simplifier la mise à disposition de médicaments innovants auprès des patients avant la fin de leur évaluation.

Nouvelles immunothérapies anticancéreuses par indication : état des autorisations de mise en marché et des inscriptions au remboursement aux Etats-Unis, en Europe et en France



Le retard français

Après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) – au niveau européen pour les produits innovants –, la commercialisation des médicaments suit en France une procédure séquencée en vue de leur admission au remboursement. Les produits sont d'abord évalués par la Haute Autorité de santé (HAS), puis par le CEPS où leur prix est fixé dans un cadre conventionnel.

En France, le délai entre l'obtention d'une AMM et l'arrivée d'un nouveau médicament s'élève en moyenne à 500 jours, contre 100 jours en Allemagne, au-delà des 180 jours prescrits par la directive européenne en vigueur.

L'oncologie aggrave cette tendance (656 jours pour les anticancéreux délivrés en ville, 543 jours pour les anticancéreux de la liste en sus¹). Il convient de remarquer que cette situation n'intègre pas le dispositif des ATU (autorisations temporaires d'utilisation), ce qui minore quelque peu les délais beaucoup trop longs.

Les ATU : une solution pertinente pour un accès précoce aux traitements innovants, mais qui ne peut être généralisée

La France a construit un système de recherche clinique et d'accès précoce aux avancées thérapeutiques avec les autorisations temporaires d'utilisation. Il offre la possibilité aux patients de bénéficier de traitements en cours de développement.

Quasiment unique en Europe, le dispositif des ATU a permis, depuis 1994, de mettre un grand nombre de médicaments innovants à la disposition des malades atteints de pathologies graves ou rares et en situation d'impasse thérapeutique, parfois plus d'un an avant la délivrance de l'AMM. Avec l'arrivée de traitements de précision très innovants, le coût des ATU a fortement augmenté, atteignant 1 milliard d'euros en 2016, contre 110 millions d'euros en 2013 – 80 % de la charge étant représentée par quatre traitements anticancéreux.

Le risque est que ce système, conçu comme temporaire et dérogatoire, se développe considérablement en tant que dispositif structuré d'accès précoce au marché pour un nombre important de patients, au risque de déséquilibrer les logiques d'accès. Les médicaments ayant bénéficié d'une ATU ont été disponibles pour les patients 210 jours avant l'AMM (c'est-à-dire 318 jours avant l'Allemagne et le Royaume-Uni), mais ils ne l'ont été pour seulement 10 % de la population concernée.

Autrement dit, l'ATU est loin de permettre d'atteindre l'intégralité de la population éligible aux innovations thérapeutiques. Par ailleurs, les lois successives de financement de la Sécurité sociale ont modifié profondément ce régime le rendant très compliqué voire inopérant.

Les enjeux relatifs au financement des actes de biologie innovants

Les tests dits "compagnons" sont indispensables au développement de la médecine de précision en oncologie.

L'enjeu est majeur en termes de pertinence des soins et pour la qualité de vie des patients, en permettant les adaptations thérapeutiques. Toutefois, le mode de prise en charge de ces tests est un frein à leur développement : l'enveloppe annuelle de 380 millions d'euros (en 2017) ne permet pas de financer l'ensemble des actes réalisés par les établissements de santé, d'où des pratiques inégales.

Le sentiment des différentes parties prenantes, même si leurs préoccupations et solutions sont différentes, est celui d'un système qui subit l'innovation et son coût, et dont les procédures standardisées sont devenues inadaptées au contexte actuel de l'innovation.

Un scénario inquiétant se profile pour certains : les patients informés des traitements innovants difficilement accessibles engageront des dépenses à l'étranger, certains n'y accéderont pas, soit pour des raisons d'informations, ou parce que l'hôpital de leur région n'est pas en situation de les délivrer (cas de l'Avastin® pris en charge dans les CHU de Lyon, mais pas dans les hôpitaux de taille moyenne, ou du Dacogen® pris en charge à Paris et dans l'Ouest, mais peu ailleurs...). Les débats de société sur l'accès aux soins conduisent à des tensions entre citoyens.

¹ La liste en sus à l'hôpital permet une prise en charge à 100 % des médicaments onéreux, facturés en sus des prestations hospitalières. Essentiel à la diffusion des innovations à l'hôpital, cet outil représentait une dépense de 3 milliards d'euros en 2016, soit 23 % de plus qu'en 2009.

Chantier 4

Mener la bataille de l'efficacité, indispensable à la pérennité du système de santé

Piloter innovations thérapeutiques et organisationnelles de concert

L'efficacité a une définition économique : le rapport du coût à l'efficacité. Avec cette notion, il y a optimisation possible de l'efficacité et/ou optimisation des coûts. L'idéal étant de produire du soin de façon plus efficace et idéalement moins chère. Le propre des innovations thérapeutiques est d'être capable de produire les deux, en étant à la fois plus efficace et, à terme, plus économique.

Le retour en force des innovations thérapeutiques majeures ne pourra vraisemblablement pas être financé avec une "généralisation" progressive, comme dans le passé.

En effet, d'une part, la quantité de médicaments qui vont perdre leur brevet s'amenuise ; d'autre part, les médicaments chimiques sont remplacés par des médicaments biologiques et des biosimilaires (copie des précédents), mais les coûts de production de ces derniers restent élevés. Il en est de même avec les traitements en thérapies géniques et moléculaires.

Ces sujets sont très discutés : ils méritent une analyse concertée entre parties prenantes sur le long terme. Ce que tous reconnaissent, c'est qu'il faut être capable de capturer les économies générées par les innovations dans l'organisation des soins.

C'est la vraie poche d'économies dans les années à venir. Quand on dit qu'en oncologie on va essentiellement transformer des maladies mortelles en maladies chroniques, cela veut dire, d'un point de vue économique, que l'on va chroniciser des coûts.

Et la seule manière de générer des économies dans un système chronicisant des dépenses est d'aller chercher des économies dans l'organisation des soins. Il apparaît indispensable de parvenir à capturer les économies générées par les innovations technologiques.

Or, on reconnaît globalement une certaine difficulté française à tirer les conséquences organisationnelles des innovations scientifiques, qui ont pourtant un impact potentiellement considérable sur l'organisation des soins et sur les enjeux de financements et d'accès. Si un nouveau médicament n'était pas apparu pour transformer le pronostic de l'hépatite C en guérison, on n'aurait pas besoin de réorganiser en urgence les services hospitaliers qui s'occupaient de cette pathologie !

Quand certaines chimiothérapies anticancéreuses injectables en hospitalisation de jour se transforment en chimiothérapies orales qui se prennent à la maison, on bouleverse significativement la qualité de vie des patients et tout aussi profondément l'organisation des soins.

Il faut une volonté politique et une organisation administrative permettant que ces réformes de structure (modes de tarifications, organisation ville-hôpital) aient effectivement lieu. Si elles ne se font pas, la diffusion et l'accès aux solutions santé seront compromis.

La bonne nouvelle est que cette situation de sous-efficacité résulte directement du système actuel : pas de fongibilité des enveloppes de dépenses, pas de dossier patient partagé, des actes de soins réalisés en silos, des spécialistes qui proposent chacun dans leur domaine les traitements et prennent encore peu en compte le patient dans sa globalité.

Les solutions sont donc faciles à identifier

La pertinence, et donc le progrès d'efficacité des soins en 2030, sera celui d'un système qui aura corrigé et ajusté chacun de ces points.



Expérimentation, intégration, agilité : comprendre au plus tôt les conséquences organisationnelles des innovations médicales pour en tirer parti

Partons d'un exemple. Il y a dix ans, des médicaments révolutionnaires dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (une maladie chronique très grave, très douloureuse, très handicapante), les anti-TNF alpha, ont été mis sur le marché en Allemagne et en France. Comparons ce qui s'est passé dans les deux pays. Quatre ans après l'introduction de ces médicaments, les coûts de prise en charge de la maladie ont baissé

de 5 points en Allemagne, de 0,6 point seulement en France. Pourquoi ? L'Allemagne a réorganisé la prise en charge de cette pathologie grâce à l'introduction de ces médicaments, en la transférant rapidement de l'hôpital vers la ville : aujourd'hui, 60 % des patients

atteints sont suivis en ville, contre 40 % sur le territoire national. Outre-Rhin, on a fermé un lit de rhumatologie sur trois, en France, pas un seul ! En un mot, l'Allemagne a su tirer les conséquences organisationnelles d'une innovation médicale, quand la France n'en a tiré aucune. Nous avons introduit un progrès thérapeutique qui aurait permis de bouleverser des organisations et de générer des économies importantes, mais nous n'avons pas été jusqu'au bout.

Il faut une volonté politique et une organisation administrative permettant que ces réformes de structure soient effectivement menées.

Cette politique doit autoriser un suivi et un pilotage de concert des innovations thérapeutiques et des innovations organisationnelles.

Les industriels et les chercheurs doivent être en mesure d'éclairer les pouvoirs publics le plus en amont possible des révolutions technologiques qui se préparent. Il est, à cet égard, nécessaire d'augmenter les capacités d'anticipation et d'accompagnement des conséquences de la révolution technologique.

Vers un pilotage de l'efficience en santé

Il manque, en France, un organe de pilotage exécutif de l'efficience ainsi qu'une bonne coordination entre administrations.

Un organe de gouvernance partagée devrait être instauré et être capable, comme le HTAP (Health Technologies Adoption Programme) au Royaume-Uni, de détecter les technologies de santé à haut potentiel de changement organisationnel, d'en évaluer l'impact sur les organisations, d'en capturer l'efficience, de provoquer les réformes et, enfin, de redistribuer les économies générées dans le système.

Tout cela n'est pas fait en France. Deux pays aussi différents que le nôtre du point de vue de la protection sociale et de l'organisation du système de santé – le Royaume-Uni et l'Allemagne – réussissent à détecter, évaluer et intégrer ces gains d'efficience.

Chantier

5

Mesurer la qualité et prendre en compte le retour des patients pour mieux les soigner

La mesure de la qualité deviendra décisive dans le pilotage des organisations et des pratiques : qualité des soins, des prises en charge, des parcours, qualité des actes et des produits de santé, qualité de vie des patients. Dans la dernière loi de finance de la Sécurité sociale (LFSS), 0,1 % du financement total de l'hôpital (près 90 milliards d'euros) est lié et conditionné par des indicateurs de qualité. Il faut attendre et espérer une proportion nettement plus importante en 2030.

Le pilotage par la qualité et l'évaluation continue des résultats des soins en vie réelle apporteront, en outre, des réponses pragmatiques pour appréhender le flux des innovations à venir. Seules ces approches permettront aux autorités sanitaires de repérer, valider et financer les innovations qui le mériteront.

Enfin, la qualité deviendra également l'affaire des patients. Que leurs avis sur leurs soins et leur parcours soient directement sollicités par les professionnels et les établissements de santé, ou qu'ils s'imposent via les communautés de patients et les réseaux sociaux, l'évaluation de la qualité, la mesure de la satisfaction et l'identification des pistes d'amélioration auprès des patients deviendront fondamentales... et redoutables. Il serait très surprenant que le système de santé soit le seul à ne pas connaître cette évolution au cœur des attentes et des pratiques des Français.

Des modes de rémunérations plus incitatifs et permettant un suivi de l'efficience

Les modes de rémunération des professionnels de santé libéraux n'intègrent pas suffisamment l'innovation et les évolutions des techniques et des bonnes pratiques (faute, entre autres, d'une actualisation satisfaisante des nomenclatures). Des réformes reposent notamment sur le développement des financements au parcours, qui permet de résoudre les pertes liées au caractère fragmenté des prestations et d'intégrer les meilleures pratiques. Aujourd'hui, la rémunération à l'acte en médecine de ville ou à l'hôpital constitue une barrière au développement de la médecine de parcours, mais aussi à l'évaluation de l'efficience.

Elle conduit, en effet, à une rémunération fondée principalement sur une quantité d'actes isolés, rendant impossible une évaluation de la performance. La rémunération à l'acte génère également une inflation d'actes, une insuffisante coordination des parcours et une asphyxie générale (trop d'actes, mal payés, dans un contexte toujours plus tendu en termes de disponibilité).

En 2030, le mode de rémunération des professionnels de santé et des établissements encouragera leur coordination dans le cadre de parcours.

La rémunération au parcours du patient devra intégrer le temps nécessaire au colloque singulier, au suivi et à l'accompagnement du patient. Elle devrait également comporter une composante sur résultats : objectifs de santé publique, objectifs mesurables de qualité. Par exemple, la rémunération générée par la prise en charge d'un patient diabétique ne sera plus liée uniquement au nombre total de consultations ou d'actes dans l'année, mais plutôt à la stabilisation de son taux de sucre dans le sang et à l'absence de complications.

Il faut le reconnaître, cela encadrera la liberté de choix du patient et la liberté des professionnels dans leurs pratiques. Sur la base de l'exemple allemand, des enveloppes limitatives pourraient être mises en place pour les médecins libéraux en fonction des caractéristiques des patients suivis.

La révolution internationale des PROMs et des PREMs : recueillir l'opinion des patients pour piloter le système de santé¹

L'ICHOM (consortium international) est en train de définir des standards internationaux sur la mesure des résultats en santé rapportés par les patients (standardisation des outils de mesure pour 24 pathologies).

Pour le Professeur René Amalberti, *"le manque de standardisation et l'inadéquation des moyens déployés sur le terrain, y compris la formation des acteurs, sont les points les plus critiques. Reste aussi un point plus politique, encore en difficulté dans tous les pays, parce que le sujet touche à l'acceptation des professionnels : il faudrait que les autorités se prononcent plus clairement sur la volonté de remplacer – ou en tout cas de rééquilibrer – le système actuel d'évaluation de la qualité (centré historiquement sur les médecins et les professionnels) et faisant une place importante à l'efficacité thérapeutique et aux soins ici et maintenant (souvent dans des conditions dégradées pour le patient, trop d'attentes, qualité perçue médiocre dans la disponibilité, l'écoute), par un système (centré client) qui ferait une place plus importante à l'accueil, l'écoute, la disponibilité, la confiance et le bien être sur un parcours long dépassant largement l'acte thérapeutique de départ"*.

Pour aller plus loin :
Rotenstein L., Huckman R., Wagle N. *Making Patients and Doctors Happier — The Potential of Patient-Reported Outcomes* N Engl J Med 2017; 377:1211-1213 September 28, 2017.
Measuring patient experiences (PREMs): Progress made by the OECD and its member countries between 2006 and 2016. OECD Health Working Papers, (102), 0_1-59L.
Y. Yang, D. S. Manhas, A. F. Howard and R. A. Olson, *Patient-reported outcome use in oncology: a systematic review of the impact on patient-clinician communication, Supportive Care in Cancer*, 26, 1, (41), (2018).

De quoi s'agit-il ?

Il s'agit de questionnaires courts (10 à 20 questions), remplis par le patient à plusieurs étapes de sa prise en charge, incluant des recueils à distance, et quand il est rentré à domicile.

Les **PROMs** (Patient-reported outcomes mesures) évaluent les résultats des soins. Les PROMs génériques sont des questionnaires qui explorent des questions importantes pour l'ensemble des patients, quel que soit leur problème de santé. Les questions portent sur la qualité de vie ou sur des dimensions plus spécifiques comme le fonctionnement physique. Les PROMs spécifiques complètent le dispositif et mesurent les résultats touchant à une pathologie particulière (le diabète), un domaine (la douleur), une population (enfants), ou une partie du corps (les yeux).

Les **PREMs** (Patient-reported experience mesures) s'intéressent à la manière dont le patient vit l'expérience des soins : satisfaction, information reçue, vécu subjectif, attention portée à la douleur, et objectif (délais d'attente...), relations avec les prestataires de soins.

Pour quels objectifs ?

Avec les PROMs et les PREMs, les patients sont capables de décrire en détail leur vécu du soin et leurs symptômes, ce qui améliore la relation médecin-patient et la stratégie thérapeutique. La collecte systématique, via des registres ou autres, peut servir à améliorer l'efficacité du système médical et sa qualité. PROMs et PREMs peuvent donc être utilisés au niveau individuel pour améliorer les traitements, la relation médecin-patients, la détection de complications, au niveau de l'établissement (amélioration de la qualité des soins, feedback soignants), et au niveau global (politique,

monitoring de santé publique, paiement à la performance). Les institutions qui ont mis en place une évaluation systématique du résultat médical par les patients, particulièrement dans le domaine chirurgical, sont aujourd'hui les grandes bénéficiaires de cette innovation : elles constatent de plus en plus de retours positifs et valorisants vers les médecins, des améliorations significatives de la relation avec le patient et une amélioration très sensible de la confiance mutuelle et des décisions partagées.

Où cela est-il mis en place ?

Le Royaume Uni et plus récemment les USA font figure de précurseurs dans l'emploi des PROMs/PREMs dans le réglage national du système de santé et de la qualité des soins, puisqu'il existe plusieurs systèmes de paiement à la performance à l'hôpital et en médecine générale mis en place depuis 2010. La Suède et la Hollande sont des acteurs historiques de l'usage des PROMs et PREMs dans l'amélioration des traitements cliniques. En France, outre des développements déjà actifs dans certaines spécialités (comme la cancérologie), la Haute Autorité de Santé développe des indicateurs de qualité et de sécurité des soins (IQSS), et particulièrement des PROMs et PREMs avec l'indicateur I-SATIS sur la satisfaction du patient et son expérience des soins.

L'OCDE réalise un monitoring des PREMs en soins ambulatoires dans 19 pays dont les résultats sont publiés tous les deux ans dans 'Health at a glance'. L'OCDE a aussi lancé l'initiative PaRIS (Patient-reported Indicators Survey) sur les PROMs et les PREMs à des fins de comparaison internationale.

¹Source : analyses et travaux du Professeur René Amalberti, HAS. Voir notamment : Vincent C., Amalberti R. (2016), *Safer Healthcare*. Springer, Cham.

Chantier 6

Diversifier les mécanismes de fixation des prix des médicaments innovants pour s'adapter aux profils des innovations et concilier accès et efficience

Le modèle économique du médicament est celui d'un long, coûteux et très risqué parcours de recherche et développement.

Il faut en moyenne onze ans pour rechercher et développer un médicament, il en coûte 1,5 milliard de dollars, et la probabilité pour une molécule en phase I de son développement d'être un jour en moyenne, commercialisée est de seulement 7 %¹. En oncologie, les coûts de développement sont encore plus élevés, et le taux d'échec en fin d'étude de phase III est de 50 %. Plusieurs acteurs suggèrent une construction du prix du traitement à partir des coûts de recherche et développement, auxquels serait ajoutée une marge assurant aux industriels un niveau de rentabilité acceptable.

Cette approche se heurte à plusieurs difficultés : il est très complexe d'individualiser les coûts de recherche et développement par molécule, l'individualisation des coûts par pays est également problématique, et, surtout, dans le prix du médicament qu'il négocie aujourd'hui, l'industriel cherche avant tout à pérenniser ses capacités de financement des innovations de demain (logique de valeur d'option et de non de rentabilisation de décisions passées, prises parfois douze ans auparavant).

Vers une approche transactionnelle entre acteurs ?

A défaut de pouvoir construire de manière analytique le prix du médicament, à partir des coûts de production ou des coûts de R&D, l'approche transactionnelle par la négociation est de plus en plus souvent évoquée. Un prix résultant de la prise en compte des considérants de toutes les parties jugées légitimes à le négocier apparaît "juste" au sens de l'équité.

Quelles parties prenantes ?

La question première est celle des parties prenantes à associer. Le "fournisseur" (le laboratoire pharmaceutique) et "l'acheteur" – en France, le Comité économique des produits de santé (CEPS), en tant que régulateur – sont indispensables. Une représentation des patients du système de santé dans la négociation au sein du CEPS aurait l'avantage de répondre aux critiques d'opacité. Elle aurait pour intérêt de faire valoir l'exigence d'accès des innovations à tous les patients qui en ont besoin.

Le chantier de la réforme de l'évaluation médico-économique des médicaments à travers la Valeur Thérapeutique Relative (VTR)

Considérant qu'il était temps de faire évoluer le processus de l'évaluation menée par la commission de la transparence de la Haute Autorité de santé (HAS), de manière "à rendre le mécanisme de remboursement plus prévisible pour les industriels, sans aucune conséquence négative pour les patients"², le gouvernement souhaite que les indicateurs doubles du service médical rendu (SMR) et de son amélioration (ASMR) – qui se succèdent – soient remplacés par un seul indicateur, la Valeur Thérapeutique Relative (VTR), ainsi que le préconisait Dominique Polton dans son rapport rendu en 2015. Le Conseil stratégique des industries de santé (Csis) du 10 juillet 2018 a décidé de créer un groupe de travail qui devra "permettre à terme d'évaluer les médicaments selon l'indicateur unique de la VTR."

Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale. Le SMR permet également de définir un taux de remboursement. L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. L'ASMR est un élément important de fixation du prix.

Quels critères ?

Du point de vue du régulateur, la valeur thérapeutique apportée par le médicament pour le patient et la société est la première attente. Celle-ci est aujourd'hui prise en compte dans le critère ASMR (amélioration du service médical rendu), qui est le déterminant majeur des règles actuelles de fixation du prix des médicaments. Essentiellement orientée vers l'objectif de réduction de la morbidité ou mortalité, l'évaluation de la valeur thérapeutique ajoutée devrait être enrichie par celle de la qualité de vie et d'une prise en compte en situation de vie réelle (ce que les associations de patients appellent de leurs vœux).

La soutenabilité financière pour l'Assurance maladie est généralement ignorée des règles de la négociation, alors qu'elle apparaît comme un enjeu majeur pour le régulateur au regard de l'accélération des progrès thérapeutiques attendus au cours des prochaines années. Pour certains traitements innovants et coûteux, il pourrait être utile de rendre compte des coûts

et des économies prévus dans un horizon de trois à cinq ans, et d'inscrire ceux-ci dans une lecture pluriannuelle des ressources de l'Assurance maladie. Mentionnons également l'idée consistant à créer une enveloppe globale et pluriannuelle par pathologie proposée par l'Institut Montaigne dans son récent rapport sur l'innovation en santé¹ : cela consiste à intégrer les thérapies innovantes dans l'enveloppe historiquement allouée au traitement d'une pathologie.

Vers des prix modulaires ?

La valeur d'un traitement ou d'une solution santé varie dans le temps et selon l'indication, en fonction des résultats observés. La modulation des prix dans le temps et selon les indications apparaît incontournable à terme. Le prix du médicament pourrait, de la sorte, fluctuer, en étant indexé sur la performance constatée en vie réelle. Une révision plus dynamique des prix et leur ajustement plus fin seraient, pour certains, susceptibles de faciliter et d'accélérer les accords de prix, et donc la mise à disposition aux patients.

Cette approche est, depuis quelques années, au centre de nombreuses réflexions. L'idée de prix révisés selon l'efficacité des produits en vie réelle a été avancée par le directeur général de la Caisse nationale de l'assurance maladie (Cnam), afin de disposer d'un levier de régulation après l'admission d'un médicament au remboursement.

Elle l'a également été par des professionnels de santé ou des représentants des patients, partant du constat que l'efficacité d'un traitement, lorsqu'il est prescrit à l'ensemble de la population cible, n'est pas toujours aussi favorable que celle constatée lors des essais cliniques.

¹ <https://www.institutmontaigne.org/publications/innovation-en-sante-soignons-nos-talents>

Chantier

Créer le modèle du "médicament service" pour placer le patient au cœur du système de santé

Les progrès de la médecine pour la prise en charge des maladies aiguës sont significatifs. Il convient désormais d'investir massivement dans le diagnostic à un stade précoce des affections (prédire pour prévenir), de proposer des thérapies et un accompagnement ciblés, de faire participer les malades à leur propre prise en charge. L'industrie du médicament n'est plus isolée mais intégrée dans un chaînage de services. Le numérique renforce cette intégration de la chaîne du médicament et du traitement.

Le "médicament service" émerge. Il repose sur la fusion de la thérapie et du médicament biologique ou chimique avec ce qui permet, par exemple, de l'injecter ou de l'administrer, et avec ce qui permet ensuite de mesurer et suivre son efficacité.

Le patient sera toujours plus connecté en amont, pendant et en aval de son traitement. La combinaison des technologies médicales (incluant diagnostic, dispositifs médicaux et médicaments) rend possible la réalisation de parcours de soins intégrés, et nécessite ainsi l'évolution de la réglementation (évaluation et accès au marché), de l'organisation du système de santé et de la pratique collaborative au sein de la filière.

Le modèle du "médicament service" reste à construire : fonctionnel pour le patient, économique pour les acteurs industriels et de services, collectif pour sa prise en charge. Il dépasse les frontières des métiers existants, soulève des questions éthiques (usage des datas), réglementaires (avec des approches aujourd'hui spécifiques pour les médicaments, les dispositifs médicaux, les logiciels...), et de partage de la valeur entre les acteurs économiques.

Quatre leviers devront être utilisés :

- celui de la collaboration et de l'apprentissage entre acteurs très différents dans leurs approches, modèles économiques, horizons temporels ;
- celui de l'intégration des comportements du patient utilisateur dans la construction des solutions santé intégrées (approche de type "design-thinking") ;
- celui de la recherche d'une amélioration très importante de l'efficacité thérapeutique, pour une approche personnalisée ;
- celui de l'implémentation et de la prise en charge demain de ces solutions "au long cours" par les professionnels de santé (et les impacts associés pour la formation des intervenants, le rôle des pharmaciens...).

Les données de santé qualifiées couplées à l'intelligence artificielle (IA) permettront d'améliorer les diagnostics et les choix de traitement, l'utilisation de données de vie réelle pour transformer le développement, l'évaluation et le suivi des innovations. Les dispositifs liés à la surveillance des patients en temps réel connaîtront une croissance rapide, notamment les capteurs implantés.

L'automatisation de certaines tâches et la robotique se développent, permettant la délivrance de soins conformes aux meilleures pratiques, avec une moindre variabilité (chirurgie de pointe, par exemple), ou encore l'automatisation des tâches manuelles pour améliorer la qualité, la cohérence des soins et aider le personnel clinique à être plus efficace.

Une accélération de la recherche se dessine : traitement d'images (apprendre aux machines à voir), traitement du langage (apprendre aux machines à lire), connexion entre les acteurs de la santé, suivi des patients en temps réel... D'ici à 2030, l'intelligence artificielle devrait être présente sur tous les fronts de la santé, s'appuyant sur la production continue de données nouvelles.

Les débouchés potentiels sont multiples

En matière de prévention : les analyses menées sur les données multidimensionnelles récoltées à long terme sur de larges cohortes de population permettront d'identifier des facteurs de risque pour certaines maladies comme le cancer, le diabète ou les maladies neurodégénératives.

Elles permettront aussi de caractériser plus rapidement les maladies rares, grâce à une analyse plus rapide et plus efficace des images (scanners, échographies) et de construire des systèmes performants d'aide au diagnostic.

En matière de prise en charge : l'intelligence artificielle participera à la personnalisation des traitements, en particulier dans le cas de certains cancers, de mieux en mieux caractérisés en fonction de données génétiques, car l'enjeu est d'établir des choix thérapeutiques de plus en plus individualisés.

En matière de pharmacovigilance et d'efficience pharmacologique : l'accroissement de l'assise d'analyse des données, issues de cohortes, de bases médico-économiques et de données en vie réelle sur le long terme, autorisera des réactions rapides en cas de réaction indésirable aux médicaments, jusqu'à permettre des réflexions sur de nouveaux modèles économiques et sociétaux de parcours du soin, rémunérés à l'efficacité.

En matière de recherche clinique : l'utilisation des données permettra de créer un environnement d'accès unifié aux cohortes pour accélérer la sélection des patients selon des critères plus précis, permettant de mieux tester des hypothèses médicales.

Trois leviers devront être utilisés :

- le défi de penser en amont la collecte et la capitalisation des données ;
- la gestion de la propriété, de la protection, de l'anonymisation et de l'usage des données en fonction des acteurs ;
- le défi de l'appropriation de l'IA par les professionnels de santé (notamment pour l'aide au diagnostic).

Chantier 9

Mettre les technologies de rupture au service de la production de médicaments innovants issus du vivant

Pour un écosystème performant associant acteurs publics et privés

Les innovations thérapeutiques reposent de moins en moins souvent sur les molécules issues de la synthèse chimique : elles sont désormais majoritairement d'origine biologique. En 2017 déjà, quatre médicaments nouveaux sur dix sont des médicaments biologiques, et ce ratio ne cessera de croître dans les années à venir. La production des futures thérapies innovantes biologiques représente donc un enjeu compétitif majeur.

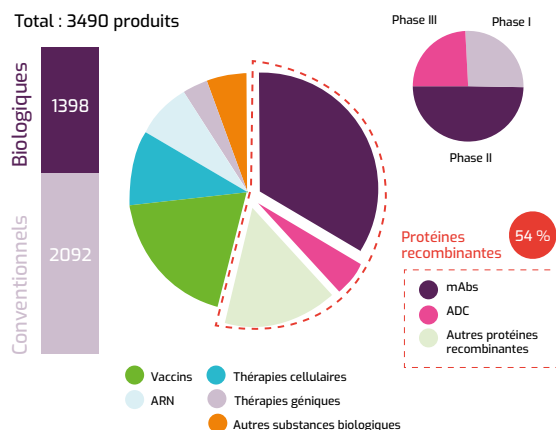
Pour promouvoir son développement en bioproduction, la France peut et doit assurer sa compétitivité dans les thérapies cellulaires et géniques, principales innovations attendues des prochaines années. La France a manqué au début des années 2000 le virage de la synthèse des premiers anticorps thérapeutiques, aujourd'hui matures d'un point de vue commercial.

Sur les 3 490 produits aujourd'hui en développement clinique en Europe, 1 398 sont des substances biologiques, dont 54 % de protéines recombinantes (incluant les anticorps)

Pour accompagner au mieux ces prochaines thérapies innovantes et rester compétitive pour attirer la production de lots commerciaux, la France doit s'assurer d'adapter ses capacités de production à l'évolution des besoins du marché, notamment en favorisant le développement des acteurs existants et en contribuant à leur visibilité.

La valorisation des atouts français dans le domaine de la bioproduction appelle à la mise en place d'une politique coordonnée, notamment pour encourager et canaliser les synergies entre des acteurs positionnés sur des technologies innovantes proches (thérapies géniques et cellulaires) ou promouvoir l'offre de bioproduction française via un guichet unique permettant de stimuler son attractivité et son activité. Un changement radical de paradigme dans les processus de bioproduction est indispensable pour garantir un meilleur accès aux innovations futures et permettre ainsi notre indépendance sanitaire.

Répartition des produits biologiques en développement clinique par technologie et phase en Europe



Les protéines recombinantes (incluant les différents types d'anticorps) représentent la majorité (54 %) des produits en développement en Europe devant les vaccins (19 %) et les produits de thérapies cellulaires (10 %)

La production et la disponibilité en France de médicaments de thérapies innovantes sont étroitement dépendantes d'une amélioration en profondeur des technologies de production.

Les nouvelles technologies de rupture (nouveaux capteurs intelligents, nano-électronique, microfluidique, robotique, jumeaux numériques, etc.) permettent d'envisager des approches disruptives pour une bioproduction intelligente et à un niveau de productivité nécessaire pour répondre aux besoins (médecine de précision, séries courtes, flexibilité des productions...).

A ces fins, cinq leviers devront être utilisés :

- améliorer les processus de bioproduction, afin d'accroître les rendements de l'expression des molécules par la cellule et de la purification ;
- réduire la variabilité des étapes de production par le contrôle en ligne des productions, en associant capteurs et technologies numériques ;
- maîtriser la production "à façon" au même titre que la bioproduction à plus large échelle ;
- développer les outils de simulation et d'intelligence artificielle pour coconcevoir le produit et son procédé de fabrication ;
- créer de vraies filières de formations, afin de garantir la transformation des métiers dans le domaine de la production.

Vers des "solutions santé" développées de manière éthique

Les questions éthiques évoluent sous l'effet des transformations technico-économiques et scientifiques, des modifications des attentes des citoyens et des comportements des parties prenantes.

Ainsi, les questions "traditionnelles", portant sur la relation patient-soignant (fin de vie, procréation médicalement assistée, information, etc.) ou sur les interactions entre acteurs (conflits d'intérêts entre industriels, experts, professionnels de santé, etc.) se posent de manière nouvelle, notamment au regard du développement de l'innovation expérimentale. Cette dernière permet, en effet, la production de dispositifs de soins innovants, nécessitant de nouveaux liens étroits, translationnels, entre acteurs, et une nouvelle gestion et information des patients impliqués.

En outre, de nouvelles questions éthiques émergent, conduisant à un élargissement considérable des territoires de la bioéthique ou de l'éthique en santé, et ce, dorénavant, sur l'ensemble des chaînes d'intervention des acteurs (épidémiologie, recherche clinique, essais thérapeutiques, accès, usages...).

La part de plus en plus essentielle que vont prendre les questions éthiques et leurs différentes composantes dans les décisions et réflexions des acteurs concernés, de la recherche aux soignants en passant par les associations de patients, les acteurs de l'industrie et des services, va dans le sens d'une plus grande reconnaissance de leur importance. Sans cette prise de conscience, les questions éthiques ne pourront pas être intégrées dans le développement de l'innovation.

Or, cette intégration est indispensable pour envisager les meilleures combinaisons possibles entre vecteurs d'innovations, aspirations et progrès en santé.

Les critères éthiques seront alors déterminants, car touchant directement à la confiance et à la réputation des parties prenantes¹.

Le mouvement d'innovation, version XXI^e siècle, rêve de tout transformer.

Tout ?

L'humain lui-même, dans son cerveau comme dans son corps, dans son mode de reproduction comme dans son code génétique, dans son environnement comme dans ses relations aux autres. Face à cette éventualité de créer des alphabets inédits du vivant, la seule question qui importe est celle des limites.

A quoi dire oui ? Que refuser ? Au nom de quoi ? Qu'est-ce qui serait intolérable ?

¹ Dans "Traité de bioéthique IV – Les nouveaux territoires de la bioéthique", paru aux éditions Erès en 2018, sous la direction d'Emmanuel et François Hirsch, 49 chapitres sont consacrés aux enjeux bioéthiques liés à l'innovation, et 18 dans le tome 2, paru en 2010.

SYNTHÈSE SANTÉ 2030

DÉFIS 2030

BESOINS

- Vieillessement de la population
- Perte d'autonomie
- Polypathologies

ATTENTES

- Progrès thérapeutique
- Information
- Participation
- Bien-être

ENJEUX DE SANTÉ PUBLIQUE

- Obésité
- Addictions
- Pollution
- Suicide
- Allergies
- Antibiorésistance
- Vaccination

POINTS CRITIQUES

- Fractures territoriales
- Inégalités de santé
- Inégalités d'accès
- Ressources contraintes

DYNAMIQUES À L'OEUVRE

L'INNOVATION EXPÉRIMENTALE

LA MÉDECINE À DOMICILE

LE "MÉDICAMENT SERVICE"

DE L'OFFRE DE SOINS AU PARCOURS DE SANTÉ

NOUVELLE ARTICULATION MÉDECINE DE VILLE / HÔPITAL SECTEUR MÉDICO-SOCIAL,

LE QUESTIONNEMENT ÉTHIQUE

LEVIERS DU PROGRÈS THÉRAPEUTIQUE



LES LEVIERS SCIENTIFIQUES

CRISPR-Cas9, microbiote, microfluidique, vaccination, immunothérapie, épigénétique, nanomédecine, médecine régénérative...



LES AVANCÉES THÉRAPEUTIQUES

CAR T-cells, thérapies géniques, nouvel atlas du cancer, fin de l'errance diagnostique dans les maladies rares, compréhension de la vulnérabilité génétique à la dépression, immunothérapies contre le diabète de type I...



L'INGÉNIERIE ET LES PROCESS

données et intelligence artificielle, médecine intégrative, approche intégrée de technologies de pointe, patient connecté et autonome...

SYNTHÈSE SANTÉ 2030

VISION 2030

Nouveaux traitements

- Médecine de précision
- Solutions santé pour les maladies chroniques
- Médicaments qui guérissent
- Parcours de prévention

Le patient au cœur du système de santé

Parcours de soins, parcours de santé, parcours de vie

Croissance des investissements nécessaires en santé

Territorialisation des politiques de santé

CHANTIERS



Permettre l'accès le plus précoce possible des patients à l'innovation en adoptant une approche plus individualisée de la recherche clinique



Mieux anticiper l'arrivée des innovations, pour permettre l'adaptation la plus efficace du système de soins



Transformer les mécanismes d'évaluation et gagner en efficacité administrative pour permettre aux patients d'accéder plus vite aux traitements innovants



Mener la bataille de l'efficience, indispensable à la pérennité du système de santé



Mesurer la qualité et prendre en compte le retour des patients pour mieux les soigner



Diversifier les mécanismes de fixation des prix des médicaments innovants pour s'adapter aux profils des innovations et concilier accès et efficience



Créer le modèle du "médicament service" pour placer le patient au cœur du système de santé



Réussir le mariage entre données de santé et intelligence artificielle pour améliorer la qualité du diagnostic et des soins



Mettre les technologies de rupture au service de la production de médicaments innovants issus du vivant pour préserver l'indépendance sanitaire française



Placer les questionnements éthiques au cœur de l'innovation pour concilier enjeux de recherche et interrogations de la société

Experts ayant contribué à l'analyse prospective Santé 2030

Geneviève Almouzni	<i>Directrice de recherche au CNRS, directrice Centre de recherche de l'Institut Curie, co-coordinatrice de LifeTime</i>
Jean-Pierre Armand	<i>Oncologue, conseiller scientifique Institut Gustave Roussy</i>
Patricia Blanc	<i>Présidente et co-fondatrice de l'association Imagine for Margo</i>
Christian Boitard	<i>PU-PH. Chef du service de diabétologie et immunologie clinique. Hôtel Dieu-Cochin.</i>
Marc Bonneville	<i>Directeur des Affaires Médicales et Scientifiques de l'Institut Mérieux. Directeur de recherche CNRS.</i>
David Brassat	<i>PU-PH. Responsable de l'unité de neurologie inflammatoire et neuro-oncologie. CHU Toulouse.</i>
Lucile Capuron	<i>Directrice de recherche INRA. Chercheur Co-responsable d'Equipe Psychoneuroimmunologie et nutrition.</i>
Nadine Cerf-Bensussan	<i>Directrice de recherche INSERM. UMR S1163 Laboratoire d'Immunité Intestinale. Institut Imagine.</i>
Hervé Chneiweiss	<i>Directeur de recherche au CNRS, praticien hospitalier attaché (neuro-oncologie, Pitié-Salpêtrière, Paris), directeur du centre de recherche Neuroscience Paris Seine. Président du comité d'éthique de l'Inserm.</i>
Jean-François Delfraissy	<i>PU-PH. Directeur du Comité national d'éthique et ex-directeur de l'ANRS.</i>
Marco Fiorini	<i>Secrétaire générale d'ARIIS. Ex-data analyst et pilote de l'action dédiée à l'intelligence artificielle au Comité Stratégique de Filière des industries de santé.</i>
Nicolas Girard	<i>Cancérologue. Médecin pneumologue avec une spécialisation dans la prise en charge des patients atteints de cancer du poumon ou de tumeurs rares thoraciques à l'Institut Curie.</i>
Carine Giovannangeli	<i>Directrice de recherche CNRS. Directrice adjointe de l'institut Bases moléculaires et structurales du vivant</i>
Nicholas Jackson	<i>VP, Head of Global research / Sanofi Pasteur</i>
Jean Lang	<i>Associate VP Global health & Partnerships Head. Sanofi Pasteur</i>

Marion Leboyer	<i>PU-PH. Responsable du pôle de psychiatrie et d'addictologie du Centre hospitalier universitaire Henri-Mondor</i>
Alain Livartowski	<i>Cancérologue. Directeur des data de l'Ensemble hospitalier, rattaché à la Direction des Data de l'Institut Curie.</i>
Chahra Louafi	<i>Directrice d'Investissements Senior et Responsable du Fonds Biothérapies. Innovantes et Maladies Rares chez Bpifrance</i>
Nathalie Mignet	<i>Directrice de recherche CNRS. Présidente de la société française de nanomédecine.</i>
Stéphane Palfi	<i>PU-PH. Neurochirurgien. Chef d'équipe IMRB – Inserm U955 Thérapies innovantes des maladies neurologiques et psychiatriques. .</i>
Raymond Pamphile	<i>Conseiller scientifique Partenariats, direction du Centre de recherche de l'Institut Curie</i>
Gabriel Perlemuter	<i>PU-PH. Chef du service d'hépatogastro-entérologie et nutrition à l'hôpital Antoine-Béclère, à Clamart (AP-HP).</i>
Marc Peschanski	<i>Neurobiologiste. Directeur scientifique I-Stem, Institut des cellules souches pour le traitement et l'étude des maladies monogéniques</i>
Serge Resnikoff	<i>Professeur d'ophtalmologie à l'Université de Sydney. Président de l'organisation pour la prévention de la cécité.</i>
Patrick Tabeling	<i>Directeur de recherche CNRS. Professeur à l'ESPCI, et directeur de l'Institut Carnot Institut Pierre-Gilles de Gennes.</i>
Emmanuel Teiger	<i>PU-PH. Pôle médico-chirurgical cardiovasculaire/anesthésie/réanimation, AP-HP, CHU Henri-Mondor, Créteil.</i>
Alain Toledano	<i>Cancérologue. Président du conseil médical de l'Institut d'Oncologie des Hauts de Seine et de l'institut Rafaël.</i>
Gilles Vassal	<i>PU-PH. Directeur de la recherche clinique. Institut Gustave Roussy.</i>
Marie Vidal	<i>chef de projets européen au Berlin Institute for Medical Systems Biology, Max Delbrück Center for Molecular Medicine</i>
Jonathan Weitzman	<i>Professeur de génétique à l'université Paris-Diderot et directeur fondateur du Centre Épigénétique et Destin Cellulaire.</i>

leem

les entreprises
du médicament

58, boulevard Gouvion-Saint-Cyr
CS 70073
75858 Paris Cedex 17
T. : 33 (0)1 45 03 88 88

 facebook.com/lemedicamentetmoi  [@LeemFrance](https://twitter.com/LeemFrance)

 [Leem](https://www.linkedin.com/company/leem)

www.leem.org