L'engagement des IHU pour accélérer l'innovation médicale en France

FÉVRIER 2022

iHU FRANCE
Instituts Hospitalo-Universitaires

IHU
ican
Fondation pour l'Innovation
en Cardiométabolisme
et Nutrition

ICM
Institut
du Cerveau

imagine
INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

ihu
STRASBOURG
INSTITUT DE CHIRURGIE
GUIDÉE PAR L'IMAGE

FORESIGHT

liryc
L'INSTITUT DE RYTHMOLOGIE
ET MODÉLISATION CARDIAQUE
BORDEAUX

Préambule

« Faire de la France la première nation européenne innovante et souveraine en santé »[1].

L'ambition est affichée et la méthode est claire : intégrer une recherche biomédicale d'excellence à visée translationnelle pour inventer la santé de demain et développer une filière industrielle en France. Ces objectifs constituent le fondement même du fonctionnement des Instituts Hospitalo-Universitaires (IHU). Créés il y a 10 ans, ils ont été les pionniers d'une méthode d'innovation originale mêlant comme jamais avant, la recherche fondamentale et clinique, la formation et la valorisation, dans des domaines de santé spécifiques. L'essai a été transformé grâce à leur souplesse d'action et à l'implication de leurs fondateurs et partenaires, publics et privés. Les IHU ont su démontrer la valeur d'un modèle qui envisage la santé non plus comme un surcoût mais comme un investissement pour l'avenir, profitant aux patients et encourageant la création d'emplois et d'entreprises. Pour aller plus loin, 6 IHU se sont réunis au sein de l'Alliance IHU France afin de mutualiser savoir-faire et outils. Fruit de leurs réflexions, ce document présente les axes de leurs futures collaborations et détaille plusieurs propositions destinées à augmenter encore leur performance et à accompagner la création de nouveaux IHU. C'est aussi un acte d'engagement de contribuer, d'une manière très opérationnelle, à réaliser la vision d'une France championne européenne de l'innovation en santé.

1- Ambition du Plan Innovation Santé 2030, présenté par le Président de la République le 29 juin 2021

Sommaire

p. 6 Editorial

p. 8 Chiffres clés

p. 10 Les enjeux de l'innovation en santé en France

PARTIE 1

p. 14 **Des modèles originaux pour dynamiser l'innovation en santé en France**

- Décloisonner et fédérer les énergies pour un objectif commun
- Une alliance pour répondre aux grands enjeux de santé publique

PARTIE 2

p. 22 **10 ans d'actions : une expérimentation qui a fait ses preuves**

- De l'audace pour accélérer l'innovation
- Des réussites majeures
- Un modèle suivi de près et validé à l'international

PARTIE 3

p. 44 **Inventer la médecine de demain**

- IHU France, une alliance au service de l'innovation en santé
- Renforcer les synergies au service de projets d'envergure
- Des projets d'envergure communs...
- ... soutenus par une démarche continue d'innovation au sein des IHU de l'alliance

PARTIE 4

p. 56 **Les défis à relever pour aller plus loin**

- Simplifier pour accélérer le développement et la diffusion des innovations
- Renforcer le rôle des IHU en tant que tiers-lieux d'expérimentation
- Ancrer le modèle économique pour une stratégie de long terme

p. 66 Cartes d'identité des IHU

p. 68 Synthèse et conclusion

Editorial

L'engagement des IHU pour accélérer l'innovation médicale en France

Créations emblématiques du Programme d'Investissements d'Avenir, les IHU ont reçu pour mission d'intégrer et d'accélérer les processus d'actions de la recherche hospitalo-universitaire pour diffuser plus rapidement les innovations biomédicales vers les patients et le tissu économique. Sélectionnés puis régulièrement évalués par des jurys internationaux indépendants, les IHU ont démontré la puissance d'un modèle d'excellence réunissant en un même lieu toutes les expertises qui permettent de transformer la recherche médicale en innovation et lui donner ainsi de la valeur : excellence dans les soins et dans une recherche centrée sur des patients impliqués dans la définition des besoins, collaboration constitutive entre chercheurs et experts médicaux autour de thématiques communes et de plateformes technologiques de pointe, agilité, flexibilité et autonomie relative par rapport aux organismes publics de recherche et de soins, capacité d'attraction et de négociation avec l'industrie.

> ***Vous avez été pionniers dans la capacité à trouver de la souplesse et de la réactivité, à casser les barrières et décloisonner au service de la santé. Ce modèle est à consolider et riche en enseignements.***
>
> ***Emmanuel Macron***, *Président de la République, en visite à Imagine le 4 décembre 2020.*

En moins de 10 ans, les IHU se sont affirmés comme des acteurs majeurs de la recherche biomédicale française. Les volumes de publications, de recommandations internationales pour la prise en charge des patients, de brevets, en font des références internationales. Les IHU participent aussi au développement économique en démontrant une attractivité financière auprès des industriels, des donateurs privés, et une forte capacité à obtenir des financements compétitifs de recherche, nationaux et internationaux. Les IHU ont su accélérer le transfert des innovations vers la recherche clinique. Véritables pépinières de talents entrepreneuriaux, ils contribuent enfin à la dynamique nationale de création de start-up, confirmant qu'elle est souvent le meilleur outil pour accélérer la mise sur le marché de produits au bénéfice des patients, tout comme un puissant vivier d'emplois.

Cette réussite ne doit cependant pas masquer les défis qui restent à relever, parmi lesquels la levée de certaines entraves notamment administratives qui freinent encore l'agilité d'action et la consolidation du modèle économique. Comme la plupart des instituts de recherche dans le monde, les IHU, en quête d'autonomie financière et d'intégration socio-économique, ont besoin d'un engagement récurrent de l'Etat, assurant le lien au tissu national de science et de soins, adossé aux financements de recherche marquant la compétitivité, et aux revenus de l'innovation vecteurs de l'accélération. Le garant de cet alliage, mais aussi de la qualité du label IHU, étant une évaluation internationale stringente.

Les IHU sont désormais ancrés dans le paysage de la recherche biomédicale française et leur fonctionnement unique est envié à l'international. Afin d'aller plus loin, 6 IHU se réunissent aujourd'hui au sein de l'alliance IHU France, mettant à profit leurs expériences respectives pour consolider, améliorer, et rendre reproductible le succès du modèle. Cela passera par des ajustements réglementaires et organisationnels pour lesquels IHU France est force de proposition. Les IHU souhaitent être en pleine capacité de contribuer à la construction d'un environnement capable de favoriser l'émergence des champions industriels nationaux et européens qui nous font défaut. En cela, les IHU restent fidèles à la mission qui leur a été confiée de catalyser un changement culturel de la recherche biomédicale française et d'être des acteurs importants du développement économique et industriel dans ce secteur.

Alexis Brice,
IHU Institut du Cerveau

Pierre Jaïs,
IHU Liryc

Stanislas Lyonnet,
IHU Imagine

José-Alain Sahel,
IHU FOReSIGHT

Stéphane Hatem,
IHU ICAN

Benoît Gallix,
IHU Strasbourg

Chiffres clés

2012

277 millions €*

D'INVESTISSEMENTS PAR L'ÉTAT
Programme d'Investissements d'Avenir (PIA)

* En 2018, l'IHU FOReSIGHT a obtenu 50 millions d'euros de financement dans le cadre de l'appel à projets IHU du PIA3. En 2019, les 5 autres IHU de l'alliance IHU France ont obtenu 63 millions d'euros supplémentaires, après évaluation par un jury international.

2020

+ d' 1 milliard €

DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUE AUTOUR DES IHU
(levées de fonds des start-up, emplois créés, apports en industrie...)

+ de 600 millions €

COLLECTÉS auprès des agences de financement régionales, nationales et internationales, des industriels et des donateurs privés

45 **START-UP CRÉÉES**

320
BREVETS DÉPOSÉS DEPUIS 2012

+ de 20%
de **CHERCHEURS INTERNATIONAUX**

+ de
18 000
PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES EN 10 ANS
dont 4% dans le TOP 1% des citations et 17% dans le TOP 10% des citations

+ de
1 000
ESSAIS CLINIQUES EN COURS

450
DOCTORANTS
formés par an

Les enjeux de l’innovation en santé en France

« Excellence-Innovation-Coopération » tels sont les maîtres-mots des Investissements d'Avenir et c'est ainsi que les IHU les ont appliqués : faire coopérer en un même lieu des cliniciens, des chercheurs, des entrepreneurs, avec les patients, pour une innovation en santé soutenue par une science d'excellence et des moyens techniques et humains d'exception.
Ces écosystèmes, uniques et porteurs, revendiquent un rôle majeur dans l'innovation en santé en France.

Pierre Jaïs,
Institut Liryc

La France a une recherche médicale de grande qualité, des chercheurs et des ingénieurs reconnus dans le monde entier. L'innovation médicale devrait donc être un fleuron national. Les IHU, en favorisant les synergies et la translation nous en rapprochent. Si la création de start-up en santé bénéficie d'un environnement favorable, nous ne savons pas franchir les étapes suivantes et l'industrialisation. Nos plus belles réussites partent à l'étranger. Les études apportant les preuves cliniques d'efficacité et de sécurité de nos innovations doivent être regardées comme une chance nationale et favorisées (elles sont souvent faites ailleurs, parfois chez nos voisins européens qui proposent des conditions plus favorables). L'émergence de sociétés de plus grande taille, jusqu'au géants mondiaux est un enjeu majeur pour la France et l'Europe qui doit être pensé globalement, avec des fonds d'investissements pertinents, des industriels talentueux encouragés par un environnement administratif et financier favorables. L'IHU Liryc souhaite relever ce défi d'innovation médicale au service des maladies du rythme cardiaque.

Stéphane Hatem,
IHU ICAN

Les maladies cardiovasculaires liées au diabète, à l'obésité ou à la stéatose du foie sont l'exemple du passage d'une médecine centrée sur un organe à une médecine systémique et multidisciplinaire. Pour la recherche il s'agit d'un changement d'échelle afin d'intégrer des données de plus en plus complexes. Pour la médecine c'est la nécessité de réinventer les parcours de soins et de développer les outils d'une médecine de précision. Le programme IHU est la réponse à ces enjeux. A la fois structuration forte d'un écosystème composé des acteurs de la recherche et du soin et fondation de recherche publique réactive, l'IHU est aujourd'hui un acteur national incontournable pour les plans de relance dans le domaine de la santé.

.../...

Alexis Brice,
Institut du Cerveau

L'écosystème créé et développé par l'Institut du Cerveau a pour objectif de mettre en œuvre des approches multidisciplinaires et multi-échelles pour générer des connaissances exploitables sur les fonctions cérébrales à tous les âges de la vie, afin d'ouvrir la voie à :
- des diagnostics plus précoces et individualisés,
- des thérapies et prises en charge plus efficaces (biotech & medtech),
- des approches préventives ou de réhabilitation,
- des programmes éducatifs inspirés des neurosciences cognitives.

La participation active des patients au processus d'innovation est privilégiée. La totale intégration de l'Institut du Cerveau au sein de l'hôpital, les allers-retours permanents du lit du patient au laboratoire et l'accès à des cohortes de patients uniques sont des atouts clés, moteurs d'innovation.

Stanislas Lyonnet,
Institut Imagine

Ancré dans la tradition d'excellence du plus ancien hôpital pédiatrique du monde, alliant clinique, biologie et recherche, fédérant public et privé, l'Institut *Imagine* doit porter encore plus haut l'innovation sur trois fronts : diagnostique, thérapeutique et humaniste. Innover pour accélérer, véritable urgence de santé pour les patients atteints de maladies génétiques, souvent rares : 50% sont encore non diagnostiqués et 90% sans thérapeutique ciblée. Innover pour comprendre, et décupler les capacités de modélisations cellulaires et animales. Innover pour traiter, identifier et repositionner des molécules, pousser plus loin thérapies géniques et cellulaires, mais aussi l'édition du génome. Innover pour intégrer, enrichir et explorer, ensemble, les données de santé et de recherche, phénotypiques, génomiques et multiomiques. Innover pour dépasser la variabilité entre maladies, entre malades, entre données individuelles et données familiales. Innover pour déployer une réelle médecine génomique personnalisée, et encore plus humaine, accompagnant l'enfant et sa famille dans la globalité de leur parcours de vie. Innover, enfin, pour transposer ces découvertes du domaine des maladies génétiques à celui de maladies plus fréquentes, y compris aux infections.

Benoît Gallix,
IHU Strasbourg

L'innovation dans le domaine de la médecine se doit d'être pragmatique. Elle se nourrit de la rencontre de compétences médicales avec des équipes de recherche pour répondre à des besoins critiques de nos patients. L'identification d'un besoin médical non satisfait germe souvent de la pratique quotidienne de cliniciens experts capables d'identifier ensuite avec les chercheurs des solutions originales qui peuvent être technologiques, organisationnelles, ou de service. La diffusion large vers les patients définit le succès de nos innovations et elle passe nécessairement par l'intermédiaire de l'industrie médicale. L'accès au marché doit donc être interrogé très tôt dans le processus d'innovation. Spécialisé dans la chirurgie mini-invasive guidée par l'image, l'IHU Strasbourg intègre parfaitement ce triptyque : besoin médical, découvertes scientifiques et compréhension des attentes du marché. Pour accélérer la maturation de nos découvertes, qu'elles soient diagnostiques ou thérapeutiques, nous privilégions une évaluation clinique rapide qui augmentera les chances de succès d'un transfert industriel et d'une utilisation réelle pour les patients. Inspirée de la dynamique entrepreneuriale, notre flexibilité d'action nous permet d'être réactifs et de saisir au mieux les opportunités, et le nombre croissant de start-up que nous participons à créer sont autant de relais pour démultiplier notre capacité de transfert.

José-Alain Sahel,
Institut FOReSIGHT

La logique des Instituts Hospitalo-Universitaires est de proposer sur un site unique une prise en charge des patients au meilleur niveau des soins courants et surtout de l'intégrer dans un continuum d'innovations permettant de développer des approches diagnostiques où thérapeutiques de rupture. Cette intégration a été réalisée dans l'IHU FOReSIGHT sur le site du centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts par la construction de l'institut de la vision. La continuité des activités de recherche et développements vers la recherche clinique s'est imposée par la multiplication de partenariats industriels permettant de transformer un nouveau concept ou une nouvelle piste de recherche en un produit susceptible de bénéficier à de nombreux patients. La concrétisation de ce modèle s'illustre par plusieurs premières mondiales telles qu'une rétine artificielle photo-activée sans fil, la première démonstration d'une thérapie optogénétique chez l'homme, ainsi que des essais de thérapie génique ou cellulaire.

PARTIE 1

Des modèles originaux pour dynamiser l'innovation en santé en France

Décloisonner et fédérer les énergies pour un objectif commun

Créés par l'Etat français dans le cadre du Premier Programme d'Investissements d'Avenir (PIA), les IHU sont conçus pour accélérer l'innovation en santé au service des patients en favorisant une recherche biomédicale d'excellence et en maximisant son transfert vers le monde économique.

L'expertise de l'ICAN a été sollicitée dans le cadre du PSP CALYPSO. Il a un rôle central dans la mise sur pied d'études cliniques qui doivent nous donner des informations importantes pour optimiser au mieux notre produit avant qu'il soit mis à disposition des patients. L'enjeu est à terme de sauver les patients en insuffisance cardiaque avancée et de leur offrir la vie la plus normale possible.

Louis de Lillers
Directeur général de CorWave

La force du modèle des IHU réside dans la concentration de financements et de moyens humains significatifs sur des priorités de santé publique ciblées, portées par des structures agiles réunissant en un site unique des chercheurs et des médecins de renommée internationale.

- **Déployer, renforcer et valoriser l'excellence des équipes scientifiques et médicales des fondateurs**

Les IHU sont un exemple d'intégration de toutes les forces publiques en présence, associées aux compétences du secteur privé, pour structurer des pôles d'excellence, capables de rivaliser avec les meilleurs centres de recherche translationnelle internationaux.

- **Une unité de lieu, d'action et d'ambition**

Les IHU ont su construire un environnement propice à l'interconnexion de la science, de la médecine et du marché, et ainsi favoriser, grâce à un processus itératif et pluridisciplinaire, les innovations qui sont vraiment, au service du patient.

.../...

- ***Excellence et attractivité*** internationale en attirant les meilleurs talents qu'ils soient chercheurs, médecins, ingénieurs, techniciens ou entrepreneurs.

- ***Multidisciplinarité*** en fédérant des experts de disciplines variées médicales et scientifiques qui apportent des visions complémentaires et une approche holistique autour de projets scientifiques d'excellence.

- ***Translationnalité*** en répondant sur une même thématique aux missions de recherche, d'innovation, de soins et de formation.

- ***Synergie*** en favorisant les partenariats de toutes natures qu'ils soient académiques (nationaux ou internationaux) ou avec les acteurs du secteur privé (industries de santé, sociétés de biotechnologie ou de technologie médicale) pour accélérer le processus d'innovation et permettre le co-développement de nouvelles solutions thérapeutiques.

Des équipes agiles et réactives

Les IHU sont portés par des fondations de droit privé, garantissant l'agilité indispensable pour optimiser le processus d'innovation médicale et être compétitif au niveau international. La souplesse de leur gouvernance est un atout pour développer des collaborations avec le secteur privé et ainsi réussir à valoriser les innovations de façon optimale.

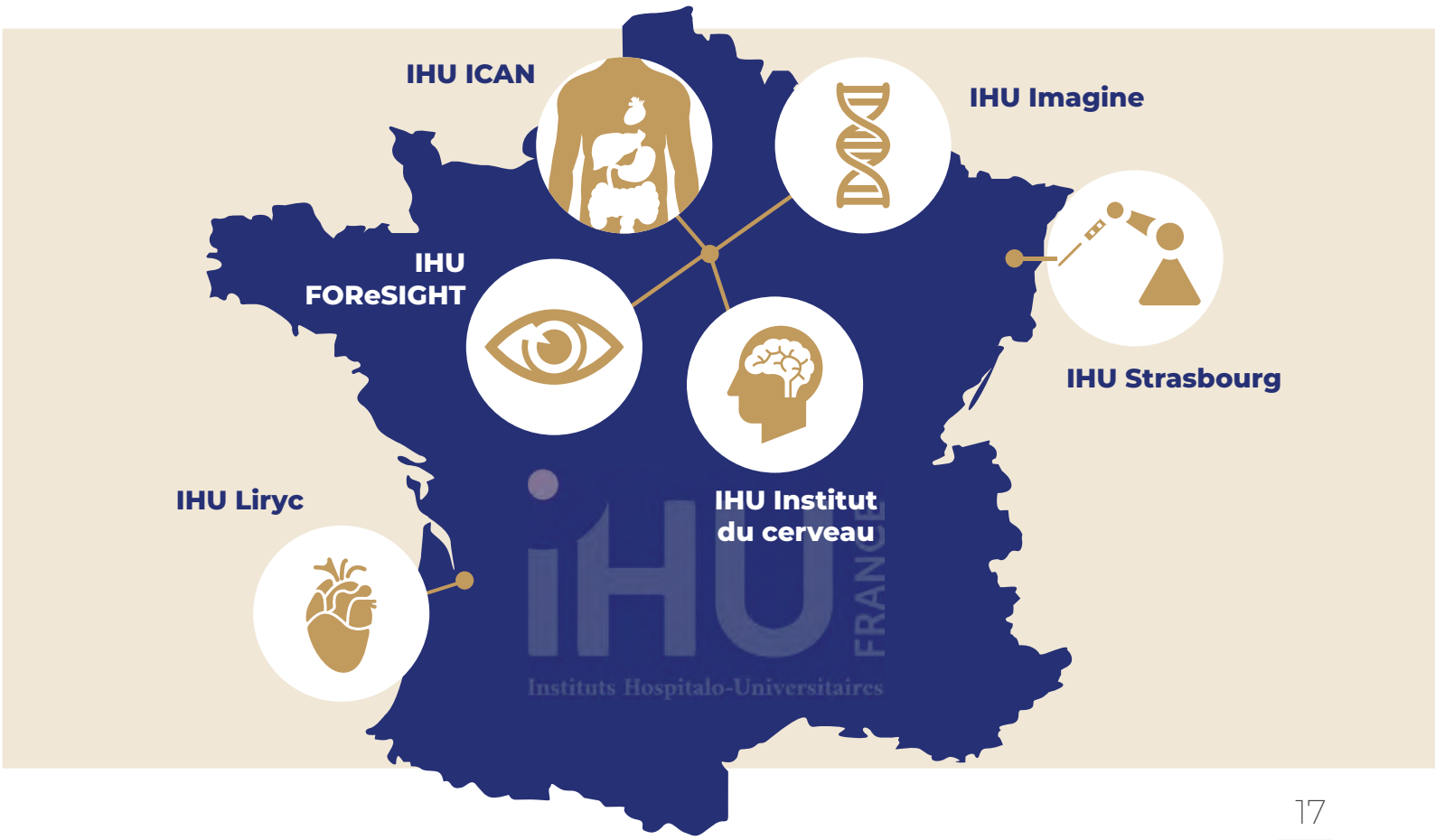
> ***The programs of IHU Strasbourg are blasting ahead in alignment with the expectations and spirit of the IHU program- a remarkable and inspiring concept to generate and apply innovation in healthcare. Totally aligned with the IHU mission, research has now matured, allowing clinical technology transfer in both the short (realized) and longer term perspective. Those of us in Silicon Valley have taken note of French entrepreneurship - BRAVO***
>
> ***Pr Thomas Krummel***
> *MD, Co-Director at the Byers Center for Biodesign and Emile Holman Professor Emeritus for the Department of Surgery in Stanford University's School of Medicine, Chairman - Scientific Committee of IHU Strasbourg*

Une alliance pour répondre aux grands enjeux de santé publique

L'objectif initialement fixé aux IHU a été atteint : valider un modèle performant pour catalyser un changement de paradigme dans l'innovation médicale en France.
Ils ont incontestablement réussi à décloisonner les forces et talents dans la recherche publique et privée, mais aussi à mieux connecter patients, médecins, chercheurs, start-up et grands groupes. Ils n'ont eu de cesse d'optimiser les performances de leurs outils accélérateurs d'innovation (cf page 25) en osant s'affranchir, autant que possible, des pesanteurs structurelles classiques. Tirant le plus grand bénéfice de leur diversité thématique et d'environnement, ils ont cultivé une intelligence collective résolument originale. En se réunissant au sein de l'alliance IHU France, six d'entre eux ouvrent un espace de coopération sans précédent dans le paysage de la recherche biomédicale française pour mener à bien des projets d'envergure internationale au service des patients et de la compétitivité de notre économie nationale.

L'alliance IHU France regroupe parmi les 7 IHU labellisés les 6 IHU qui ont fait le choix de s'engager à allier leurs forces, leurs initiatives et leurs propositions au bénéfice de l'accélération de l'innovation médicale en France.

Les 6 IHU participant à l'alliance IHU France



6 IHU pour 6 projets d'innovation, et une ambition commune : répondre aux enjeux de santé publique en préparant la médecine de demain.

Liryc

Les maladies du rythme cardiaque touchent des millions de personnes à travers le monde, et leur prévalence est en forte hausse avec le vieillissement de la population.

La vocation de l'IHU Liryc est d'apporter de nouvelles réponses dans les domaines de :

- la fibrillation auriculaire, le plus fréquent des troubles du rythme, qui touche près de 33 millions d'individus dans le monde, et multiplie par 5 le risque d'AVC,
- la fibrillation ventriculaire, principale responsable de 4,25 millions de morts subites cardiaques par an dans le monde, soit 10% des décès dans les sociétés occidentales,
- l'insuffisance cardiaque qui touche 26 millions de personnes dans le monde, 1ère cause d'hospitalisation en France.

Pour répondre à l'enjeu de santé publique que représentent les maladies du rythme cardiaque, au regard non seulement de leur incidence mais également de l'impact socio-économique pour les systèmes de santé, les équipes de Liryc concentrent leurs expertises pour mettre au point de nouveaux outils diagnostiques et thérapeutiques personnalisés pour les patients souffrant de troubles du rythme cardiaque.

FOReSIGHT

Avec la croissance et le vieillissement de la population mondiale, d'ici 2050, il est prédit un triplement du nombre de personnes non voyantes (de 40 à 120 millions) et affectées de déficience visuelle (de 200 à 600 millions). Les maladies visuelles font partie des pathologies ayant le plus d'impact dans la vie quotidienne et se placent au premier rang des maladies les plus craintes.

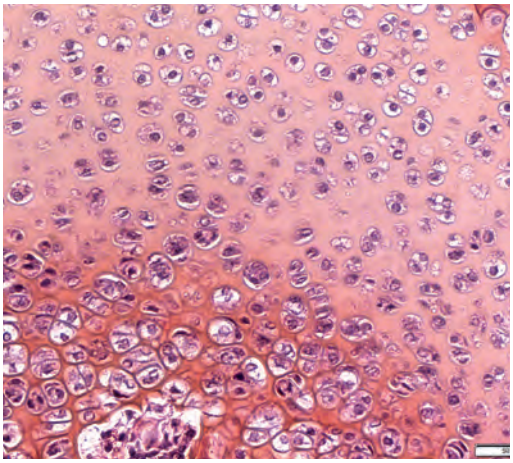
Partant de ce constat, l'objectif de FOReSIGHT est de prévenir la perte de vision, de contribuer à restaurer une vision utile chez les patients aveugles ou malvoyants et d'améliorer les soins ophtalmologiques globaux et ce, par une approche holistique centrée sur le patient qui est acteur de sa propre santé. Par la souplesse de sa gouvernance, l'excellence des chercheurs et cliniciens et la qualité des comités sur lesquels il peut s'appuyer, le modèle de FOReSIGHT représente un véritable espoir pour dessiner la médecine de demain.

Institut du Cerveau

Les pathologies du système nerveux (maladies neurologiques et psychiatriques) affectent près d'un milliard de personnes dans le monde. Avec le vieillissement de la population, ce chiffre va en augmentant. Depuis des années, l'industrie est confrontée à des taux d'échec toujours croissants dans le développement de médicaments innovants pour ces pathologies. L'étape à franchir est de passer de la découverte scientifique ou médicale à la réalisation de solutions thérapeutiques efficaces pour prévenir et réparer les maladies du système nerveux.

Le premier défi est celui de la connaissance du système nerveux normal et pathologique. Comment traiter ce que l'on ne comprend pas ? Le cerveau est un système d'une extrême complexité, il est donc primordial de développer une recherche fondamentale d'excellence pour en comprendre toutes les subtilités. Le second défi est celui de la compréhension en profondeur des maladies du système nerveux pour proposer de nouvelles stratégies de médecine de précision pour prévenir ces pathologies ou permettre un diagnostic précoce associé des thérapies innovantes afin de ralentir ou stopper la progression des maladies et de réparer les lésions.

Institut Imagine



Pour changer la vie des patients atteints de maladies génétiques et de leur famille, *Imagine* s'est donné pour mission d'accélérer les recherches et de transformer leurs résultats en innovations diagnostiques et thérapeutiques au bénéfice de tous. L'objectif à l'horizon 2028 est de permettre le diagnostic de 80% des enfants pour ces pathologies (50% le sont aujourd'hui) et de doubler le nombre de thérapeutiques ciblées (aujourd'hui

.../...

proposées dans un cas sur dix). *Imagine* mobilise autour des patients près de 1000 experts - chercheurs, médecins, ingénieurs, professionnels de la santé et de l'innovation. Cet ensemble de 28 laboratoires, 31 centres de référence maladies rares, 8 services cliniques et 18 plateformes technologiques constitue un écosystème unique, très attractif pour les partenaires privés – relais de l'innovation thérapeutique, international à 30% et résolument ouvert sur la société et les sciences humaines.

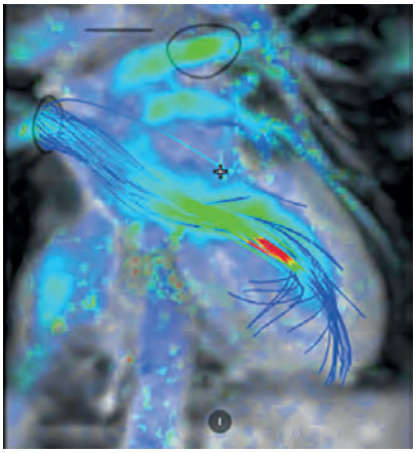
En mobilisant un écosystème d'exception sur l'ensemble de la chaîne de création de valeur, *Imagine* vise à produire une accélération sans précédent des avancées diagnostiques et thérapeutiques mais aussi à améliorer le parcours de vie des patients et de leurs familles, depuis la recherche de diagnostic et de traitements jusqu'à la prise en charge et le suivi, pour atténuer le fardeau de la maladie.

ICAN

L'IHU ICAN a pour ambition d'inventer la médecine du futur pour faire reculer les maladies du cardio-métabolisme et de la nutrition. L'ICAN a su développer une recherche translationnelle puissante et compétitive, s'appuyant sur des collaborations interdisciplinaires pour accélérer la lutte contre l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires et les maladies du foie, dont la NASH (stéatose hépatique non alcoolique).

Véritable pandémie silencieuse, ces maladies chroniques représentent la première cause de mortalité en France et sont une des principales causes de décès dans le monde. Elles bouleversent considérablement la vie quotidienne de millions de personnes. L'ICAN relève les défis majeurs que représentent la prévention, le diagnostic précoce, la prise en charge et le suivi des maladies du cardiométabolisme, véritables enjeux de santé publique. Pour accomplir sa mission l'ICAN s'appuie sur les expertises médicales et scientifiques des médecins et des chercheurs de l'AP-HP, de l'Inserm

> ***Les sujets à risque cardiométabolique doivent être mieux dépistés au niveau hépatique. Les sujets atteints de stéatose métabolique doivent être explorés de manière pluridisciplinaire pour détecter des comorbidités associées. Les patients doivent être mieux informés sur le risque hépatique encouru et les mesures thérapeutiques à prendre.***
>
> ***Pr Vlad Ratziu***, *Hépatologue/gastro-entérologue, responsable de la Clinique NASH*



et de Sorbonne-Université et développe des partenariats public/privé pour accélérer le transfert des innovations au bénéfice des patients. Parcours de soins novateurs, imagerie, e-santé, Big Data, intelligence artificielle sont les domaines de pointe portés par les équipes de l'ICAN.

IHU Strasbourg

L'IHU Strasbourg relève les défis de la chirurgie du futur en développant les interventions mini-invasives guidées par l'image pour garantir à chaque patient des interventions plus précises et sûres. L'ambition est d'établir un nouveau modèle de soins qui combine le diagnostic précoce, la chirurgie ambulatoire ou à séjour hospitalier réduit avec la réhabilitation précoce, pour offrir la meilleure qualité de vie avec un coût acceptable pour le système de santé. L'IHU applique en priorité ses innovations au traitement des cancers digestifs, avec :
1) le développement d'une chirurgie digitale augmentée par la réalité virtuelle, la robotique et l'analyse de données par l'intelligence artificielle ;
2) la mise au point de parcours innovants personnalisés, qui exploitent tout le potentiel des outils de la e-santé.

PARTIE 2

10 ans d’actions : une expérimentation qui a fait ses preuves

De l'audace pour accélérer l'innovation

Ce partenariat avec l'Institut Imagine *illustre parfaitement notre vision commune sur la nécessité d'accélérer la découverte d'outils diagnostiques et nouveaux traitements, notamment en créant plus de liens entre les différents écosystèmes. La notoriété, l'expertise et l'engagement des équipes de l'Institut* Imagine *sont un indéniable facteur de succès de ce projet, pour lequel nous avons, de notre côté, mobilisé toutes nos expertises. Si l'épidémie favorise la course à l'innovation, elle souligne plus que jamais l'indispensable coopération entre acteurs publics et privés.*

Jérôme Sallette,
Directeur Scientifique de Cerba HealthCare, à propos de la collaboration sur le test de dépistage COVID-19

Le pragmatisme et l'audace pour accélérer l'innovation

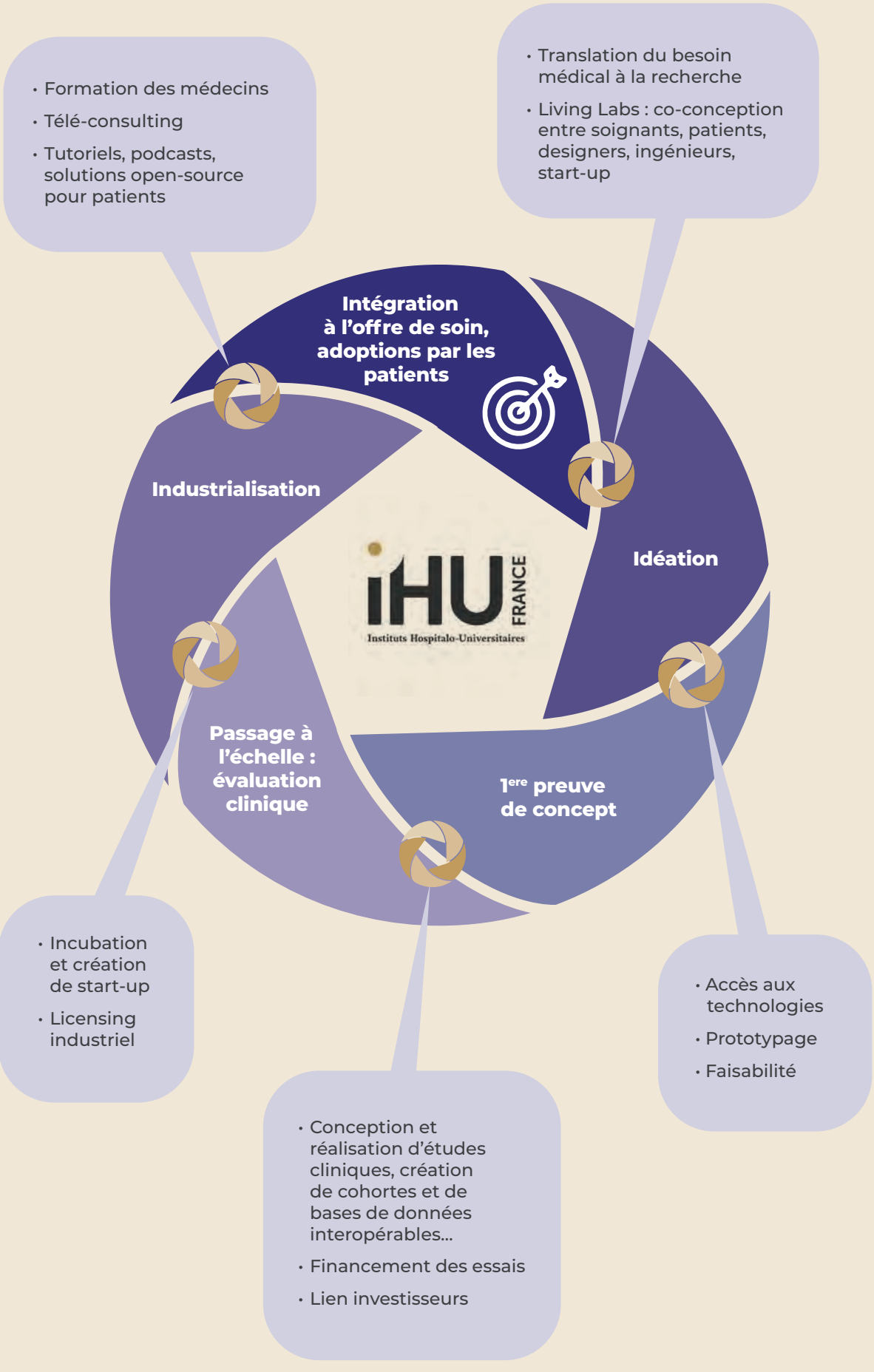
Les rapports gouvernementaux sur l'innovation en France font inlassablement le diagnostic de multiples « vallées de la mort » entravant le passage de la recherche à l'application : le faible lien entre recherche fondamentale et translationnelle, la difficulté à financer les preuves de concept, les verrous réglementaires, l'absence d'innovations co-conçues avec les patients, le trop faible terreau industriel pour passer à l'échelle et mettre sur le marché…

En complément des dispositifs créés sur le territoire pour mieux franchir ces étapes, les IHU ont rôdé des outils « de terrain » pour cranter entre elles les différentes étapes du processus d'innovation. Ils ont mobilisé pour cela aussi bien les financements IHU que les abondements Carnot ou leurs fonds levés, en visant deux cibles prioritaires :

1. Créer de la proximité et de la porosité entre les acteurs de la chaîne de l'innovation.

2. « Dérisquer » les innovations par des outils rapidement activables et à l'efficacité mesurable.

Dans toute la chaine d'innovation, les IHU agissent en opérateurs autant qu'en connecteurs.

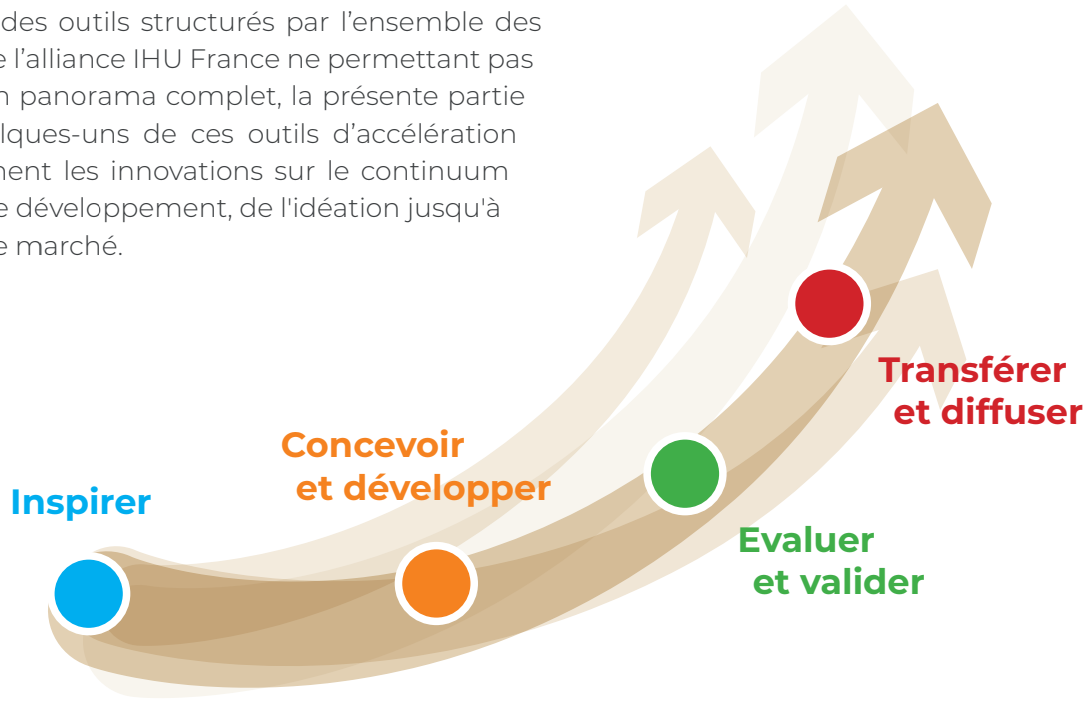

• Formation des médecins
• Télé-consulting
• Tutoriels, podcasts, solutions open-source pour patients
• Translation du besoin médical à la recherche
• Living Labs : co-conception entre soignants, patients, designers, ingénieurs, start-up
Intégration à l'offre de soin, adoptions par les patients
Idéation
1ere preuve de concept
Passage à l'échelle : évaluation clinique
Industrialisation
iHU FRANCE
Instituts Hospitalo-Universitaires
• Incubation et création de start-up
• Licensing industriel
• Conception et réalisation d'études cliniques, création de cohortes et de bases de données interopérables...
• Financement des essais
• Lien investisseurs
• Accès aux technologies
• Prototypage
• Faisabilité

Quelques outils d'accélération emblématiques de l'alliance IHU France

La vocation première des IHU, qui est de favoriser une recherche translationnelle d'excellence, revient aussi à accompagner l'invention vers l'innovation qui *in fine* pourra devenir accessible au patient. Il reste que le parcours d'une innovation en santé est particulièrement complexe et risqué, avec un taux d'échec significatif. Ainsi, la probabilité qu'un médicament en phase préclinique passe avec succès l'ensemble des étapes du développement et obtienne une autorisation de mise sur le marché ne dépasse pas les 7%[2].

C'est en réponse à ce fort taux d'échec que les IHU ont su développer un panel d'outils pour accélérer et réduire le risque de l'innovation, ciblant les différentes phases critiques du développement de produits de santé. Pour la plupart, ces outils intègrent une dimension partenariale avec des acteurs économiques (start-up, PME, grands groupes), qui sont bien souvent les mieux à même d'amener l'innovation vers le marché. En ce sens, la démarche portée par les IHU s'inscrit naturellement en synergie avec le dispositif Carnot, dédié à la promotion de cette recherche partenariale, ce qui a permis à plusieurs IHU de structurer, en leur sein, des instituts Carnot, se dotant dès lors de moyens nouveaux au service de la recherche translationnelle.

La diversité des outils structurés par l'ensemble des membres de l'alliance IHU France ne permettant pas d'en offrir un panorama complet, la présente partie détaille quelques-uns de ces outils d'accélération qui soutiennent les innovations sur le continuum processus de développement, de l'idéation jusqu'à la mise sur le marché.



IHU Strasbourg XP

IHU Strasbourg XP est une plateforme de chirurgie hybride avec une équipe pluridisciplinaire dédiée à la formation et à l'expérimentation de pointe. Elle permet la mise au point de nouvelles techniques de chirurgie mini-invasive guidée par l'image et elle permet l'évaluation préclinique de nouveaux dispositifs médicaux dans des conditions comparables à la réalité hospitalière, selon les normes de Bonne Pratique de Laboratoire. IHU Strasbourg XP a déjà été choisi par plus de 50 entreprises (industriels, PME et start-up) et laboratoires académiques pour mener des études de R&D ou des formations.

2- Mestre-Ferrandiz et al, The R&D cost of a new medicine, OHE, décembre 2012 – cité par le LEEM

Streetlab Institut de la Vision

Streetlab, filiale de l'Institut de la Vision, a été créé en 2012. Sa mission est d'évaluer des produits et services pour améliorer l'autonomie des personnes déficientes visuelles. Plusieurs plates-formes technologiques ont été développées pour évaluer le bénéfice thérapeutique des médicaments, des actes chirurgicaux, etc. Un simulateur de conduite, une salle immersive de réalité virtuelle, un appartement et une rue "Indoor" sont autant d'espaces bardés de capteurs qui permettent de mesurer de manière objective l'évolution du comportement post-traitement (mobilité, sensibilité aux contrastes, appréhension d'objets, reconnaissance de visages, etc.). Des parcours de mobilité, des scénarii de conduites, des jeux dans des casques de réalité virtuelle sont le genre de situations proposées aux malades dans le cadre des études cliniques. Une équipe de 25 experts (ingénieurs, docteurs en psychophysiques, ergonomie, biophysique, orthoptistes) sont au service des industriels et des hôpitaux pour valider ces nouvelles solutions qui pourront changer la vie des malvoyants.

ICAN Booster

ICAN Booster est une offre d'accompagnement permettant aux jeunes entreprises innovantes d'accélérer la validation clinique de leurs solutions digitales. A la carte ou via une offre globale, du simple avis d'experts cliniques et/ou réglementaire jusqu'à la réalisation de l'étude et le rapport d'analyse biostatistique, les start-up et PME trouvent en un même lieu le conseil des meilleurs Key Opinion Leader et d'équipes opérationnelles spécialisées. Les expertises disponibles couvrent : la bibliographie par un expert clinique, le retour d'expert clinique médicaux et paramédicaux sur le prototype y compris dès le design, des enquêtes satisfaction-produits auprès des patients, une stratégie réglementaire, l'aide au design d'études cliniques et à la rédaction du protocole, le dimensionnement et la réalisation de l'étude dans un centre de renommée internationale, qui peut mobiliser un réseau de centres recruteurs permettant d'atteindre le nombre de patients correctement caractérisés et stratifiés, dans des délais compatibles avec le business plan des entreprises.

De nombreuses start-up sont concentrées sur une brique technique unique alors que BioSerenity est aujourd'hui capable de fournir une solution complète allant de la capture des données patients jusqu'à l'analyse, cela nous place comme l'une des seules entreprises de notre domaine capable de fournir les résultats médicaux attendus. Nous avons développé un portefeuille de propriété intellectuelle important et une équipe d'excellence qui travaille en lien avec un écosystème étendu. BioSerenity est née dans l'environnement hospitalier de l'Institut du Cerveau dans l'hôpital de la Pitié Salpêtrière (AP-HP) et les laboratoires pharmaceutiques apprécient notre bonne compréhension des enjeux médicaux.

Pierre-Yves Frouin,
Président et fondateur de BioSerenity

Neurotrials Institut du Cerveau : structurer au niveau national la recherche clinique précoce en neurologie et psychiatrie

Neurotrials est une CRO (Clinical Research Organization) experte en phases précoces au service des industriels du médicament et des dispositifs médicaux. Les modèles précliniques sont peu prédictifs et la conception standard des études cliniques est peu pertinente sur le plan sémiologique. Les premières études sur les patients représentent une opportunité unique d'enrichir les ensembles de données précliniques. Il peut éclairer le développement clinique jusqu'à la fin de la phase III et suggérer de nouvelles indications thérapeutiques chez les patients atteints de troubles neuro-psychiatriques. L'évaluation de nouveaux médicaments en phase de développement précoce (0 à 2) est d'un intérêt majeur pour les patients qui peuvent bénéficier précocement d'une indication thérapeutique potentiellement efficace.

DIAMS

Labellisé BE-EST Filière d'avenir, DIAMS (Données et Intelligence Artificielle pour la Médecine et la Santé) est une plateforme de ressources et d'expertises pour accompagner les entreprises dans la définition et la réalisation de leur stratégie d'innovation en adressant l'ensemble des enjeux d'un projet d'application IA/données de santé : technologiques : sciences des données et apprentissage machine ; dimensions légales, réglementaires et éthiques : RGPD & protection des données, acceptabilité ; gestion de l'innovation : conception créative, protections de la propriété intellectuelle, analyse du potentiel commercial ; accès à l'expertise médicale, aux patients, aux hôpitaux et validation scientifique ; formation et montée en compétences. Outre un accompagnement technique et serviciel, le projet promeut une fédération des acteurs industriels et académiques ainsi qu'une aide à l'intégration de sous-traitants IA souhaitant se rapprocher du marché prometteur de la santé.

.../...

IHU-Strasbourg Innovation Program

Pour l'IHU Strasbourg, la création de start-up est un vecteur puissant pour accélérer le transfert des résultats de la recherche et créer des emplois qualifiés. Elle permet d'identifier de jeunes entrepreneurs et d'attirer des managers aguerris ainsi que des investissements extérieurs. ISIP (IHU-Strasbourg Innovation Program) est une structure d'incubation originale inspirée du programme Biodesign de l'Université Stanford. ISIP s'appuie sur une approche multidisciplinaire pour identifier les besoins cliniques non satisfaits et développer des solutions, selon un processus de maturation basé sur la brevetabilité, la taille du marché potentiel, la faisabilité technique et le potentiel commercial.

Incubateur IPEPS

L'hébergement de start-up est intégré dans l'écosystème Institut du Cerveau dès sa création. L'incubateur iPEPS (l'Incubateur et Pépinière d'Entreprises Paris-Salpêtrière) - The Healthtech Hub a ainsi accueilli depuis 2012 plus de 50 start-up auxquelles il offre un environnement décloisonné unique pour accélérer la concrétisation d'idées en produits : accès aux cliniciens-chercheurs de l'Institut, à ses plateformes technologiques de pointe, au Centre d'Investigation Clinique, aux patients, au living lab et bien sûr aux services support de l'incubateur qu'il s'agisse de networking, de formation à l'entrepreneuriat, d'accompagnement à l'élaboration du business plan ou de demandes de subventions publiques. Depuis 2017, iPEPS s'est étendu au sein de Station F dont l'Institut du Cerveau est le premier partenaire santé, puis en 2021 sur un troisième site parisien, dédié aux Medtech et à l'intelligence artificielle.

Projet DARE : DAta hub and REsearch network in cardiology

Une infrastructure de gestion et exploitation des données cliniques développée par les équipes de Liryc pour :

- optimiser la prise en charge patient : faire bénéficier aux patients de technologies médicales émergentes issues de la recherche (IA, segmentation avancée, analyse automatique), ouvrir la voie à la télé-expertise et à la téléconsultation, améliorer le suivi des patients (reconvocations automatisées), archiver de manière pérenne les données de cardiologie comme la loi l'exige.
- augmenter la production scientifique : optimiser l'exploitation des données cardiologiques pour la recherche, permettre une exploitation transversale et encadrée des données d'autres services du CHU, permettre l'accès au big data en associant d'autre centres en France.
- développer un modèle de gestion de big data intégré, made in Bordeaux, exportable dans les autres centres.

L'IHU-ICAN et Siemens Healthineers souhaitent établir ensemble un véritable partenariat clinico-scientifique. Basé sur la complémentarité de l'expertise médicale de l'IHU ICAN et de la compétence technologique de Siemens Healthineers, ce partenariat s'est concrétisé en 2020 au travers de deux candidatures couronnées de succès à deux appels à projets européens : EIT Health et Horizon 2020. Le premier projet, CMRAI (EIT HEALTH) est dédié aux pathologies de l'aorte, qui sont aujourd'hui sous-diagnostiquées, pour lequel Siemens Healthineers va développer des techniques d'acquisition de données IRM ultra-rapides. Le second projet, MAESTRIA (Horizon 2020), vise à construire et à valider la première plateforme numérique de diagnostic intégrative pour la cardiomyopathie auriculaire. Il impliquera la construction et la mise au point par Siemens Healthineers du jumeau numérique (Digital Twin) des oreillettes cardiaques. Ces travaux feront suite aux développements d'ores et déjà opérationnels de jumeau numérique des ventricules. Siemens Healthineers est fier de travailler aux côtés du Pr Stéphane Hatem et du Pr Alban Redheuil dans un contexte aussi innovant et prometteur.

AGNÈS MALGOUYRES,
Responsable intelligence artificielle, Siemens Healthineers France

Plateforme de bio-ingénierie pour le prototypage de dispositifs médicaux

La plateforme de bio-ingénierie de Liryc, à l'interface entre la recherche et le soin, permettra à l'horizon 2022 d'internaliser l'étape du prototypage des innovations médicales, jusqu'à présent réalisée par des acteurs industriels extérieurs.

Composée de laboratoires de bio-ingénierie comprenant les équipements nécessaires pour la fabrication de prototypes (moulage, soudure, assemblage…), elle sera également équipée d'un banc de test pour les nouveaux cathéters. Cette plateforme ouverte répond à plusieurs enjeux, dont le premier est de positionner l'institut comme acteur de référence, pour innover et attirer les industriels dans d'ambitieux partenariats. Elle devrait permettre de multiplier les projets innovants et d'accélérer la mise sur le marché d'innovations technologiques au service d'une meilleure prise en charge des patients.

Programme Bioentrepreneurs *Imagine*

Imagine Bioentrepreneurs Launchpad est un programme pionnier de formation d'entrepreneurs dans le domaine biomédical. Il s'adresse à des étudiants de profils complémentaires : scientifiques, médecins, pharmaciens, ingénieurs ou managers. Dirigé par le Pr O. Hermine, il s'appuie sur une pédagogie terrain de type « learning by doing » et orientée projets. Après une phase d'appariement des profils, des projets et des investigateurs en équipes, le programme prend la forme d'un bootcamp de 12 semaines, où les équipes montent leur projet de start-up en bénéficiant d'interventions de spécialistes et d'un coaching personnalisé associant Deeptech Founders. Le programme est partenaire du MSc X-HEC Entrepreneurs de l'Ecole polytechnique et

.../...

d'HEC Paris et du Master 2 « Approches Interdisciplinaires en Recherche et en Education » (AIRE) de l'Université de Paris. Il est également ouvert à la formation continue des jeunes chercheurs. En 5 éditions, 68 bioentrepreneurs ont été mobilisés sur 24 projets ayant donné lieu à la création de 5 start-up. Ouvert à d'autres instituts, en premier lieu les IHU et Instituts Carnot en santé, il a rejoint le programme MGA (Medtech Generator & Accelerator), porté par l'Institut du Cerveau et distingué par Bpifrance.

Programme Springboard *Imagine*

Springboard@Imagine est un dispositif pionnier d'accélération de projets amont du domaine des maladies génétiques rares destinés à une création de start-up à l'horizon 12 à 24 mois. Fondé sur l'excellence de projets à fort potentiel de transfert au bénéfice des patients et sur l'expertise entrepreneuriale et industrielle d'un comité d'investissement de très haut niveau, il permet d'accompagner par des financements significatifs et une équipe experte dédiée le développement de preuves de concept à même de porter le projet d'innovation au stade de maturité nécessaire à sa mise sur le marché en sécurisant son rationnel scientifique, clinique, économique et réglementaire. Au-delà de la transformation des résultats de recherche en solutions diagnostiques et thérapeutiques, l'accélérateur est source de création d'emplois et de valeur économique, réinvestie dans les activités de recherche de l'Institut. Depuis sa création en 2020, trois projets sont actuellement soutenus, dans les domaines des biotechnologies et des technologies médicales. Conçu pour investir dans les projets les plus prometteurs, Springboard est déployé en complémentarité des principaux programmes de maturation existants (notamment SATT et Inserm Transfert), et du programme Imagine Bioentrepreneurs Launchpad, conçu pour investir dans les talents.

B.E.S.T.

Depuis 10 ans, l'IHU Strasbourg organise B.E.S.T. (Business Engineering and Surgical Technologies, un programme d'enseignement original qui s'adresse aux étudiants de premier, second et troisième cycle universitaire en médecine, ingénierie et management. L'objectif de B.E.S.T. est d'inspirer des vocations d'innovateurs et d'entrepreneurs dans le domaine des technologies médicales. Ce programme propose un enseignement gratuit en e-learning, ainsi qu'une formation pratique d'une semaine sur le site de l'IHU. Ce « boot camp » comprend des ateliers d'ingénierie et d'entrepreneuriat, ainsi que des expériences pratiques en chirurgie laparoscopique et robotique, ainsi qu'en endoscopie flexible. Il mobilise les experts de l'IHU et des entrepreneurs internationaux qui viennent partager leur expérience. Organisés en équipes, les étudiants ont pour mission de développer un dispositif médical innovant répondant à un besoin médical non satisfait et de présenter un plan d'affaires pour son transfert industriel. Depuis sa création en 2011, 1500 étudiants de tous les continents ont suivi la formation en ligne et 300 étudiants ont participé aux formations pratiques à Strasbourg.

Plateforme EVE

Désigné programme phare de l'ANR en 2019, EVE est une plateforme unique qui réunit tous les acteurs de l'innovation médicale pour offrir une expérience de formation personnalisée et l'accès à un réseau étendu d'expertises. En collaboration avec la Faculté de médecine de Strasbourg, EVE propose trois masters internationaux, avec des Diplômes universitaires associés, en endoscopie chirurgicale, thérapie guidée par l'image et management de l'innovation en santé. EVE intègre des formations en ligne dispensées par des experts de renommée mondiale et des ateliers pratiques. Il est ouvert aux chirurgiens, ingénieurs, scientifiques ou jeunes diplômés en commerce et en économie qui sont intéressées par l'innovation en médecine. Depuis leur création, les masters et diplômes universitaires d'EVE ont accueilli plus de 500 étudiants.

Des réussites majeures

Avec l'appui de leurs fondateurs, les IHU ont su mutualiser toutes les énergies pour mener à bien de nombreux projets à fort impact afin de répondre à des besoins médicaux non satisfaits. En voici quelques exemples, qui illustrent tout autant la grande diversité des thématiques d'excellence des IHU que leurs points communs : capacité à réunir autour d'une même vision, celle du bénéfice des patients, des équipes de recherche fondamentale, appliquée et clinique; multidisciplinarité qui couvre tous les champs de l'innovation en santé, génétique, biologie moléculaire et cellulaire, ingénierie, électronique et informatique; reconnaissance internationale au travers de premières mondiales et/ou de publications dans de prestigieuses revues ; constance d'une complémentarité d'actions qui associe systématiquement le soin, la recherche, la formation et la valorisation.

inHEART, le google map des interventions cardiaques

Créée en juillet 2017 à partir des travaux de recherche de l'institut Liryc et d'INRIA, la start-up développe une technologie de modélisation de cœur virtuel en 3D pour permettre des interventions cardiaques plus simples, plus rapides et plus efficaces.

Tel un « Google Maps » des interventions cardiaques sur les troubles du rythme, inHEART aide à planifier les interventions et à guider les cliniciens en recréant un jumeau numérique du cœur en 3D à partir d'images médicales du patient. La solution destinée aux cardiologues interventionnels a été utilisée sur plus de 3 000 patients dans 40 centres à travers le monde et a été incluse dans les dernières recommandations internationales d'experts.

En permettant le transfert des recherches et la création de start-up, l'institut accélère l'innovation au service d'une meilleure prise en charge des patients. inHEART a vocation à se positionner en leader mondial de l'aide au diagnostic, de la planification thérapeutique et de la navigation interventionnelle en électrophysiologie cardiaque.

SIMRIC, l'innovation au service de la formation médicale

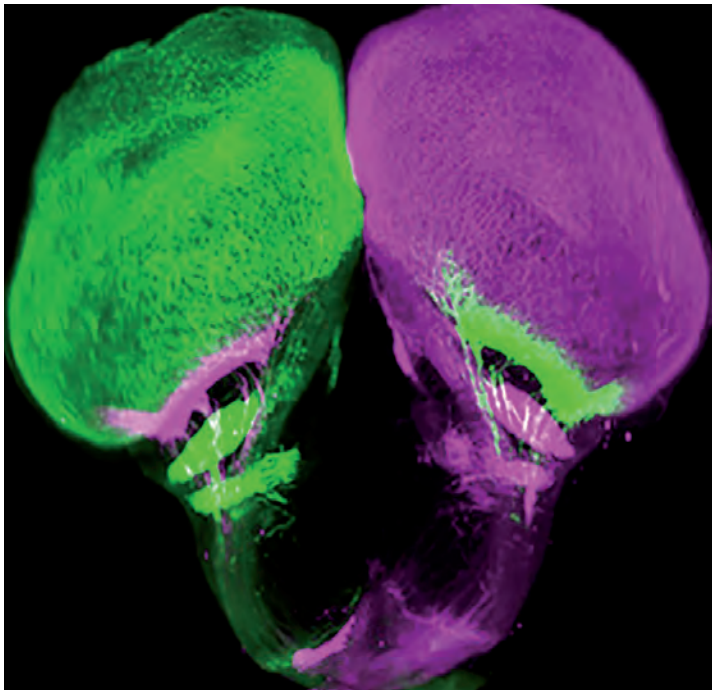
Développé par les chercheurs et les ingénieurs pluridisciplinaires de Liryc, SIMRIC – SIMulateur d'appRentissage aux Interventions par Cathétérisme Cardiaque, est un dispositif innovant d'apprentissage à la manipulation de cathéters pour le traitement des maladies du rythme cardiaque.

Il permet la manipulation de cathéters dans un modèle de patient virtuel, tout en reproduisant l'environnement technologique des salles d'intervention, permettant une visualisation sur écran d'une reconstruction des signaux électriques et de l'imagerie spatiale du cœur.

Ce simulateur, unique au monde dans sa technicité, permet de décupler l'offre de formation médicale aux procédures d'électrophysiologie cardiaque des plus simples aux plus complexes. SIMRIC est également utilisé à visée d'innovation par les industriels leaders du secteur pour évaluer leurs derniers prototypes de cathéters en couplant l'outil technologique à expertise clinique des membres de l'institut.

Un centre de formation sur simulateurs SIMRIC sera prochainement ouvert au sein de Liryc pour former aux procédures d'ablation par cathéter les médecins débutants et confirmés.

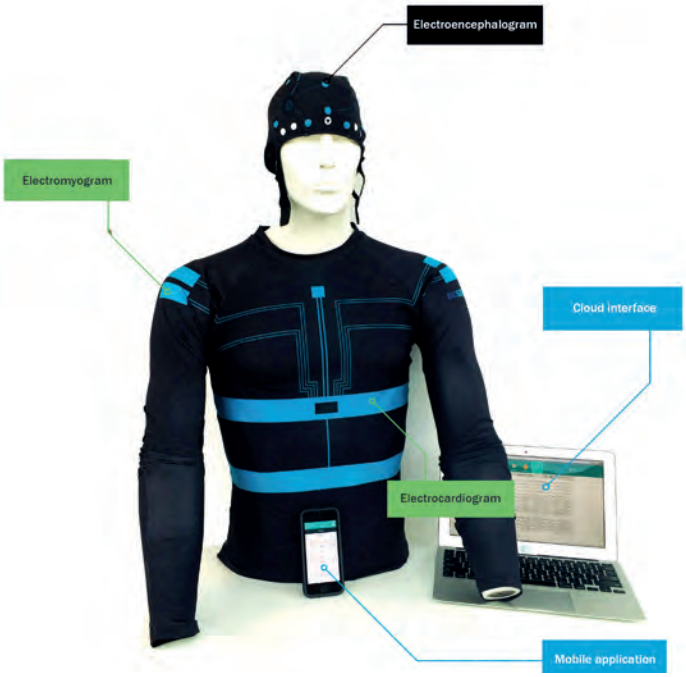
> ***Liryc est un centre d'excellence qui permet une intégration unique entre des cliniciens et des chercheurs passionnés et dévoués. Ce fut un réel plaisir de découvrir un environnement qui encourage un tel de niveau de sciences clinique et fondamentale.***
>
> ***Pr Barbara Casadei**, Présidente de la Société Européenne de Cardiologie, British Heart Foundation, membre du Conseil Scientifique International de Liryc, à l'occasion d'une visite lors du workshop scientifique annuel*



Une découverte qui va changer les manuels scolaires

Les travaux menés par les équipes de Filippo Del Bene et de Alain Chédotal au sein de l'IHU FOReSIGHT en collaboration avec des chercheurs australiens, américains et espagnols, et publiés dans la prestigieuse revue Science en avril 2021 ont révélé que l'organisation des connexions œil-cerveau qui permettent de voir en 3D, sont apparues chez les poissons, 100 millions d'années avant la sortie des eaux, bouleversant ainsi les modèles actuels. Il était jusqu'alors admis que ces connexions étaient nées avec les vertébrés terrestres et, de là s'étaient transmises à l'homme. Les chercheurs ont également montré que les mécanismes moléculaires qui contrôlent la mise en place des projections visuelles bilatérales diffèrent entre les tétrapodes et les poissons anciens. D'autres travaux sont en cours pour mieux comprendre l'origine et la fonction de la latéralité des projections visuelles et découvrir les mécanismes moléculaires sous-jacents. Ces travaux permettent de mieux comprendre comment les yeux se connectent au cerveau, ce qui pourrait permettre à terme de découvrir de nouvelles pistes thérapeutiques pour reconnecter l'œil au cerveau chez des patients ayant des atteintes du nerf optique (comme c'est le cas dans le glaucome).

> ***La réussite du modèle construit autour de l'Institut de la Vision depuis 2008, finalement labellisé IHU FOReSIGHT en 2019, n'est plus à débattre. Ce modèle, centré sur le patient, regroupe une recherche scientifique mondialement reconnue, la qualité de la recherche clinique et des soins du Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des XV-XX ainsi que le tissu industriel nécessaire à la diffusion de leurs innovations. Le regroupement sur un site unique de tous les acteurs de l'innovation scientifique et médicale est un véritable accélérateur du développement et de la diffusion de thérapies innovantes (prothèses rétiniennes, thérapies géniques) et de nouvelles solutions pour améliorer l'autonomie et la qualité de vie des personnes déficientes visuelles.***
>
> ***Philippe Tillous-Borde**,*
> *Président de la Fondation Avril, co-fondateur et ancien Directeur Général du groupe Sofiprotéol, membre du Conseil d'Administration de la Fondation Voir et Entendre*



BIOSERENITY™

BioSerenity, la télé-expertise au cœur du parcours de soin pour l'épilepsie

Fondée à l'Institut du Cerveau en 2014, au sein de l'incubateur iPEPS, la société développe des outils numériques pour suivre le parcours du patient dans des pathologies comme l'épilepsie ou les troubles du sommeil. Elle a construit avec l'Institut du Cerveau et ses chercheurs deux laboratoires communs dédiés à l'identification de biomarqueurs de l'épilepsie et à la construction d'une filière nationale de télé-expertise.

Intégrée depuis février 2020 dans le Next40, le classement des 40 start-up les plus prometteuses, BioSerenity est régulièrement impliquée dans des initiatives gouvernementales pour son expertise sur les technologies médicales de diagnostic et de la télémédecine.

Cette start-up a conclu deux tours de table de 15 et 50 millions d'euros qui lui ont permis, après avoir développé avec l'Institut ses premiers produits, de se développer à l'international. Elle compte aujourd'hui plus de 500 collaborateurs en France et à l'international (US et Chine) et dispose d'un portefeuille d'une trentaine de brevets. Certifiée ISO 13485 elle commercialise deux dispositifs médicaux marqués CE, le CardioSkin, un tee-shirt réalisant un électrocardiogramme 15 dérivations, et le Neuronaute.

Premières de thérapie : du gène au médicament

Les équipes d'*Imagine* sont à l'origine de plusieurs premières mondiales thérapeutiques.

L'une des plus marquantes, portée par le Pr Cavazzana, a été de traiter par thérapie génique un adolescent atteint de drépanocytose. Cette anémie chronique sévère est la maladie génétique la plus fréquente au monde. En 2017, l'équipe a présenté les résultats positifs d'un essai conduit avec la biotech américaine BlueBirdBio, par greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) corrigées génétiquement. Dans une autre hémoglobinopathie fréquente, la béta-thalassémie, des études publiées en 2018 ont démontré l'efficacité d'un traitement par greffe de CSH transduites par le vecteur lentiviral « LentiGlobin ».

.../...

Dans l'achondroplasie, forme la plus fréquente de nanisme, une jeune patiente a été incluse en avril 2021, pour la première fois en France, dans un essai thérapeutique portant sur un inhibiteur de tyrosine kinase. Le gène responsable avait été découvert en 1994 par le Dr Legeai-Mallet, directrice de recherche à *Imagine*. En 2016, l'équipe publiait des résultats démontrant l'action de cet inhibiteur – développé par Novartis dans le domaine du cancer - sur un mécanisme en jeu dans la croissance anormale observée dans les modèles animaux uniques développés par le laboratoire. Ces résultats ont convaincu l'investisseur américain BridgeBio de créer la start-up QED Therapeutics, engagée dans un partenariat avec *Imagine* ayant abouti au lancement de cet essai à l'Hôpital Necker-Enfants malades, sous la coordination du Dr Baujat et du Pr Cormier-Daire.

Les travaux menés dans les domaines de l'immuno-oncologie et de l'infectiologie ont montré le pouvoir de transposabilité aux maladies fréquentes des découvertes sur les maladies génétiques rares. L'identification par le Dr Latour et le Pr Fischer en 2014 d'une cible thérapeutique nouvelle dans une population très rare de patients immuno-déficients a donné naissance à la start-up Step Pharma (50 m€ levés), qui porte le développement en clinique d'un candidat médicament utile en oncologie et dans les maladies auto-immunes, reconnu « First-in-class » en 2021.

Dans l'urgence de la pandémie, les travaux du Pr Casanova et du Dr Abel ont identifié des anomalies génétiques et immunologiques expliquant 25% des formes sévères chez les patients à risque (partenariat avec Cerba), et des stratégies thérapeutiques adaptées pour contrer l'évolution de l'infection chez ces sujets.

> **Imagine *grandit et confirme sa place de leader international de la génétique médicale et de la génomique humaine. Avec le campus Necker,* Imagine *combine de manière très forte et efficace une recherche scientifique et clinique translationnelle de haut niveau sur les maladies génétiques et leur traitement, permettant d'atteindre des avancées bien ciblées et continues.***

Elisabeth Blackburn
Prix Nobel 2009,
Présidente du
Conseil Scientifique
*International d'*Imagine

Une nouvelle compréhension des bases génétiques de l'insuffisance cardiaque (IC)

Une équipe AP-HP, INSERM, IHU ICAN et Sorbonne Université a publié en mars 2021 dans l'European Heart Journal les résultats de la plus grande étude d'association pangénomique réalisée sur la Cardiomyopathie Dilatée (CMD). Cette étude permet de mieux comprendre les bases génétiques de l'insuffisance cardiaque systolique et ouvre de nouvelles perspectives, à la fois fondamentales par l'identification de nouvelles voies biologiques impliquées dans l'insuffisance cardiaque, et cliniques grâce à l'élaboration d'un score de risque polygénique, réalisé pour la première fois dans la Cardiomyopathie Dilatée (CMD).

Ainsi, en collaboration avec la plateforme de l'IHU ICAN dédiée aux cellules souches, « iPSICAN », l'équipe a identifié deux nouvelles régions du génome associées à la maladie, tout en confirmant deux autres régions précédemment identifiées.

Le score de risque polygénique a été construit à partir du nombre de variants génétiques à risque. Il permet de relier le nombre cumulé de variants génétiques au sur-risque, ou sous-risque, de développer la maladie.

> ***Cette étude représente une grande avancée dans la compréhension de l'architecture génétique de la cardiomyopathie dilatée et met en lumière de nouvelles voies biologiques impliquées dans le mécanisme de l'insuffisance cardiaque, avec des applications thérapeutiques potentielles, ainsi que la possibilité d'une meilleure stratification du risque.***
>
> ***Pr Stéphane Hatem**, Directeur général IHU ICAN*

Clinique NASH, un parcours de soin innovant unique en France

Le premier parcours de soins en France de diagnostic et de prise en charge multidisciplinaire sur la stéatose hépatique non alcoolique ou « clinique NASH » a été mis en place en 2019 par des équipes de l'AP-HP et de l'IHU ICAN afin d'optimiser le diagnostic et la prise en charge des patients; mieux contrôler leur maladie et ralentir voire freiner son évolution vers des formes graves (cirrhose, cancer du foie) nécessitant des interventions lourdes comme la greffe du foie.

La prise en charge du patient est simplifiée et unifiée par une évaluation pluridisciplinaire réalisée dans le cadre d'une hospitalisation de jour au sein de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. De nombreuses spécialités médicales

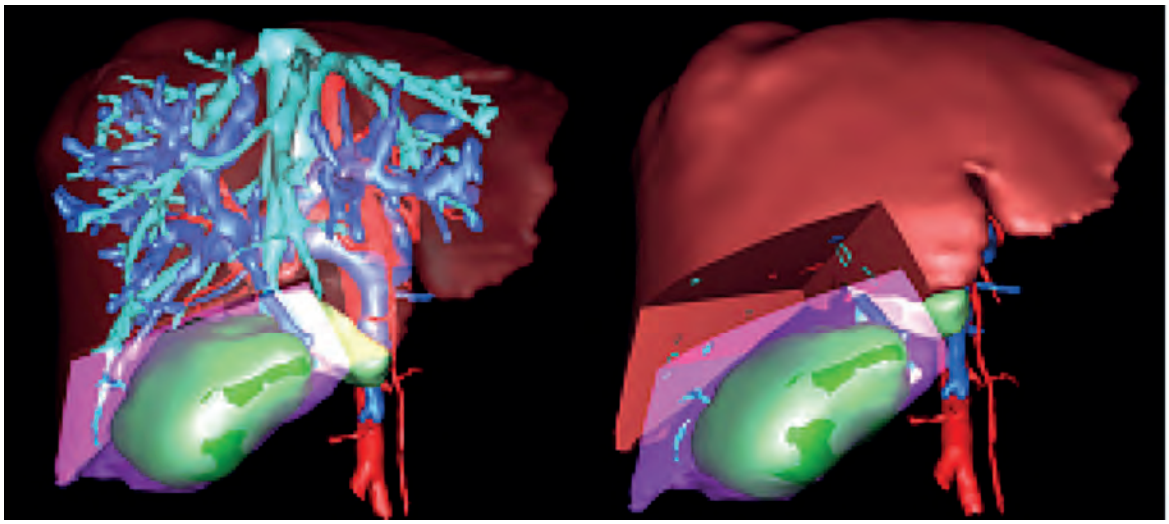
.../...

et soignantes (hépatologue, radiologue, cardiologue, diététicien, diabétologue, chirurgien...) sont mobilisées afin de réaliser les examens nécessaires à l'établissement d'un phénotype et d'un diagnostic de précision avec une évaluation du risque hépatique et cardiométabolique. Le circuit propose également une consultation d'éducation thérapeutique, pour favoriser une adhésion et une implication du patient à son traitement.

> ***Les patients réalisent, en un seul jour, tous les examens indispensables au diagnostic de leur pathologie et à l'évaluation de leur risque personnel d'évolution vers des formes plus graves ou de développer d'autres pathologies associées.***
>
> ***Dr Raluca Pais**, Hépatologue/gastro-entérologue – médecin référent de la clinique NASH.*

TheraHCC : un projet multidisciplinaire pour lutter contre le carcinome hépatocellulaire (CHC)

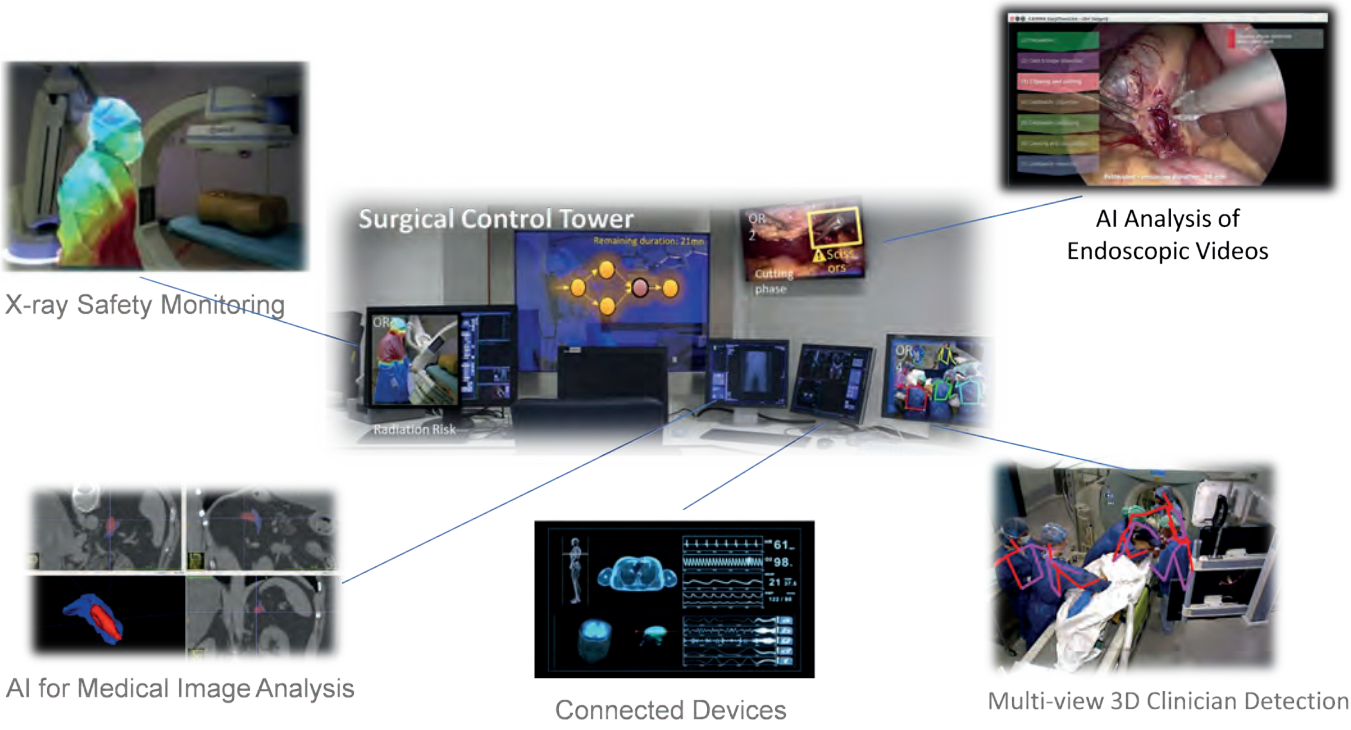
En raison d'une prévalence élevée, d'un diagnostic souvent tardif et d'un arsenal thérapeutique insuffisant, le CHC est la deuxième cause de décès par cancer dans le monde. Soutenu par la Fondation ARC, et porté par le Pr Thomas Baumert (hépatologie) en collaboration avec le Pr Patrick Pessaux (chirurgie hépato-bilio-pancréatique), TheraHCC a mobilisé cliniciens, scientifiques et ingénieurs pour jeter les bases de nouveaux traitements du CHC. L'équipe strasbourgeoise a établi le premier atlas des cellules du foie humain, mis au point un modèle pour l'évaluation de nouvelles cibles thérapeutiques à partir des résections chirurgicales de patients et tester de nouveaux outils de



réalité virtuelle pour améliorer la chirurgie du CHC. Les travaux ont permis de découvrir un candidat médicament avec un mode d'action original et d'évaluer l'apport des modèles virtuels d'organe pour une chirurgie mini-invasive de précision. Les résultats de TheraHCC ont été publiés dans des revues scientifiques parmi les plus prestigieuses (Nature, Nature Biotechnology...). Quatre brevets ont été déposés et une société innovante a été créée pour le développement pharmaceutique du nouveau composé.

Une chaire nationale en Intelligence Artificielle dédiée à la chirurgie numérique

Le bloc opératoire est un environnement de haute technologie qui fait intervenir des dispositifs médicaux, des systèmes d'information et des équipements d'imagerie, qui échangent, traitent ou affichent des signaux contenant des données clés sur le déroulé de processus chirurgical. L'équipe mixte IHU-Université de Strasbourg dirigée par le Professeur Nicolas Padoy, titulaire d'une Chaire nationale de l'ANR en IA, mène des recherches à l'intersection de la vision par ordinateur, de la robotique médicale, de la réalité augmentée et de l'apprentissage automatique. Elle développe la nouvelle génération de bloc opératoire entièrement numérisé, robotisé piloté par les données pour des interventions mini-invasives personnalisées, ciblées et sécurisées. Le cœur du système est une tour de contrôle automatisée qui exploite en temps réel par l'IA, les données massives captées à partir du patient, des équipements et de l'environnement opératoire. Les premières applications portent sur la surveillance des rayonnements pendant les interventions guidées par l'image aux rayons X et l'analyse automatique des images de chirurgies endoscopiques pour un contrôle de sécurité en temps réel.



Un modèle suivi de près et validé à l'international

Considérés maintenant comme l'une des plus grandes réussites du PIA, les IHU ont toujours été soumis, depuis leurs créations, à un suivi constant et des évaluations sans compromis.

Dès 2016, le rapport du comité d'examen à mi-parcours du PIA présidé par Philippe Maystadt avait avancé le constat suivant : « Divers indicateurs montrent que la création des IHU a déjà entrainé un effet d'amélioration tant d'un point de vue quantitatif que qualitatif (notamment en termes de publications scientifiques, de nombre d'essais cliniques, d'attraction de chercheurs étrangers, de nombre de brevets déposés). Ceci confirme que la procédure de sélection a été efficace, avec une approche ciblée et un jury d'experts indépendants. La pertinence du modèle des IHU fait aujourd'hui l'objet d'un consensus, ce qui n'était pas assuré lors de leur création ». Une des recommandations de ce rapport était déjà « d'assurer la pérennisation des IHU qui seront acceptés par un jury international au terme de leur période probatoire et examiner le potentiel pour la création de deux ou trois IHU supplémentaires ».

> ***It has been a pleasure to see how the Paris Brain Institute has grown from an idea into a leading research center by simplifying complicated bases. All people involved in this journey are to be congratulated.*** [8]
>
> ***Pr Michael Shelanski***
> *Président du Conseil scientifique international de l'Institut du Cerveau de 2013 à 2021*

Organisée à l'initiative du Commissariat Général à l'Investissement (CGI) et de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR), l'évaluation scientifique à mi-parcours réalisée en 2016 par un jury indépendant étranger présidé par Richard Frackowiak a ainsi saluée « l'énergie, l'enthousiasme et le progrès » des IHU. Suite à cette appréciation, les IHU se sont vu demander par le comité de pilotage une feuille de route présentant leur trajectoire jusqu'en 2020.

Cette évaluation positive a été partagée par les inspecteurs de l'IGAENR et de l'IGAS dans leur rapport[4] sur le modèle économique des IHU qui note que les IHU font état de réalisations prometteuses et de premiers résultats encourageants. Ce rapport a émis 16 recommandations, dont celle de prolonger le soutien public sur la période 2020-2030, conforté par le rapport[5] du Comité de surveillance des Investissements d'Avenir, présidé par Patricia Barbizet, et note que, « au-delà de leur cohérence en matière de recherche, les IHU ont aussi été choisis pour leur capacité à s'insérer dans le tissu économique, avec

Je suis inspiré par les progrès de l'institut, la diversité et le rayonnement international de Liryc qui rassemble les meilleurs de la discipline, venus du monde entier et unis par une mission commune pour faire naître de grandes idées et innovations.

Michel Vounatsos
CEO monde de Biogen, Président du Conseil d'Administration de Liryc

l'idée que cette insertion pourrait les conduire à une autonomie financière. En premier lieu, les collectivités locales, et en particulier les régions, marquent un vif intérêt pour les IHU qui sont considérés comme de véritables points d'appui dans leurs stratégies de recherche, de développement économique et de communication ».

La logique féconde de rapprochement des univers hospitaliers et universitaires par la création des CHU a été renforcée par la création des IHU selon l'Institut Montaigne dans son rapport[6] sur l'innovation en santé de mars 2018. Selon ce rapport, « les IHU poussent la logique hospitalo-universitaire de façon significative, en assumant une mission de valorisation économique des innovations portées par les équipes qui les composent [...] Malgré une crainte de saupoudrage de l'argent public, force est de constater que le bilan des IHU démontre qu'ils remplissent leur mission de manière satisfaisante, qu'ils contribuent à l'attractivité de la recherche et de l'innovation française et qu'ils ont su acquérir une réelle visibilité nationale et internationale ».

Positivement évalués par les instances nationales, les IHU sont aussi considérés comme des outils transformants à fort impact et validés à l'international. En effet, le rapport[7] d'évaluation des IHU du jury international indépendant présidé par Marianne Verhaar rendu en 2019 souligne le fait que le programme IHU peut être considéré comme un succès en termes d'innovation et de qualité scientifique. Ainsi, le jury a souligné « l'impact positif indiscutable du programme IHU à la structuration de centres d'excellence, avec une valeur ajoutée claire comparée aux activités des équipes prises isolément. Le modèle intégré des IHU, agissant comme un véritable accélérateur, permet d'attirer des équipes de recherche et des experts internationaux. » En effet, le nombre de chercheurs et d'enseignants chercheurs internationaux accueillis au sein des IHU a quadruplé entre 2012 (démarrage opérationnel des IHU) et 2019. Cette reconnaissance internationale est aussi visible par l'augmentation de financements prestigieux internationaux (ERC, H2020, NIH, DARPA) démontrant l'efficience de la politique scientifique menée par les IHU.

3- Rapport du comité d'examen à mi-parcours sur le Programme d'investissements d'avenir, présidé par Philippe Maystadt, mars 2016

4- Rapport IGAENR et IGAS "Le "modèle économique" des instituts hospitalo-universitaires (IHU)", mars 2016"

5- Rapport du comité de surveillance des investissements d'avenir « Le programme Investissements d'avenir, un outil à préserver, une ambition à refonder », présidée par Patricia BARBIZET, novembre 2019

6- Rapport de l'Institut Montaigne « Innovation en santé : soignons nos talents », mars 2018

7- Evaluation ANR des Instituts Hospitalo-Universitaires (IHU), novembre 2019

8- Traduction : C'est un plaisir de voir comment l'Institut du cerveau de Paris est passé d'un concept à un centre de recherche de premier plan en simplifiant des bases compliquées. Toutes les personnes impliquées dans ce parcours doivent être félicitées

LES IHU : DES OUTILS TRANSFORMANTS À FORT IMPACT AU BÉNÉFICE DES PATIENTS

CRÉER DU LIEN
entre les patients, les cliniciens, les chercheurs, les start-up et les industriels, pour accélérer l'innovation

- *Transposer le besoin médical en projet de recherche*
- *Transformer les découvertes en prototypes de produits ou service*
- *Maitriser la recherche clinique précoce*
- *Exploiter efficacement le potentiel des données cliniques et de recherche*

DERISQUER
l'innovation par la création d'outils technologiques, serviciels et financiers, en synergie avec les dispositifs de soutien nationaux

- *Des plateformes technologiques de pointe pour développer, évaluer et valider les prototypes*
- *Des écosystèmes riches en expertises médicales, industrielles et entrepreneuriales pour concrétiser les idées en innovations*
- *Des ressources directes et indirectes apportées aux start-up pour réussir le transfert de technologie*

PARTIE 3

Inventer la médecine de demain

IHU France, une alliance au service de l'innovation en santé

Les Instituts Hospitalo-Universitaires Foresight, Institut du Cerveau, ICAN, Imagine, Liryc et Strasbourg ont choisi de se constituer en une alliance IHU France afin de pouvoir s'engager collectivement dans les stratégies nationales d'accélération de l'innovation en santé.

Constitution et exploration de cohortes et de données complexes, modélisations prédictives et personnalisées des parcours de soins, simulation diagnostique, thérapeutique et préventive par un jumeau digital, révolutions technologiques qu'emportent les atlas cellulaires comme les thérapies géniques et innovantes : ces sujets stratégiques sont prioritaires pour nos instituts. L'alliage de leurs champs d'expertises spécifiques permet d'offrir une couverture étendue d'organes, de pathologies et d'applications au bénéfice des patients.

Par leur ancrage hospitalo-universitaire, les IHU garantissent un continuum d'activités de recherche et de soins, de valorisation industrielle et de développement d'innovations diagnostiques et thérapeutiques. Leur expertise et leur visibilité internationale permettent d'attirer des cliniciens et chercheurs de rang international et des partenaires industriels du monde entier.

Par leur modèle combinant le public et le privé, les IHU peuvent impulser une accélération unique de la chaîne de valeur jusqu'à l'accès au marché et aux patients.

Par l'alliance de leurs forces complémentaires, les IHU doivent avoir un impact structurant majeur en stimulant la compétitivité de la recherche en santé et en visant l'excellence mondiale en matière de recherche, de soins et d'applications industrielles.

Par leur capacité fédératrice, les IHU France souhaitent se positionner ensemble et avec leurs fondateurs et partenaires publics et privés, sur les enjeux majeurs d'innovation qui préparent la médecine de demain.

L'alliance IHU France ambitionne de développer une santé digitale fédératrice, à même de réduire les errances diagnostiques, d'aider les décisions médicales et chirurgicales, de développer les capacités de diagnostic précoce, de suivi à distance et d'innovations thérapeutiques, d'œuvrer pour la pertinence des soins et des parcours patients.

.../...

Les IHU France souhaitent tenir ensemble un rôle majeur dans l'entrepreneuriat en France, forts de leurs capacités à former les bioentrepreneurs ainsi qu'à porter la création et l'accélération du développement des start-up françaises par un réseau d'experts scientifiques, de valorisation et d'investisseurs à même de dérisquer les étapes du développement puis d'accompagner les premières levées de fond.

Après dix ans d'expérimentation, les IHU France ont atteint des stades de maturité différents selon les domaines, éminemment complémentaires. Leurs synergies sont effectives et de nombreuses collaborations existent entre les 6 IHU. Elles doivent pouvoir être démultipliées pour investir ensemble les grandes stratégies d'innovation en santé et identifier les leviers communs à même de maximiser leurs potentiels d'innovation.

Ensemble, les 6 IHU France ambitionnent de porter des collaborations scientifiques communes au plus haut niveau européen et international, de fédérer leurs ressources et expertises pour offrir des services communs et des plateformes collaboratives, ouvertes aux industriels. Ils ambitionnent également de structurer une politique harmonisée de partenariat avec le monde socio-économique, de valorisation et de transfert de technologie, et d'identifier les leviers d'amélioration de deux enjeux fondamentaux que sont l'accessibilité aux données et la rapidité de mise en place des essais cliniques. L'ambition est enfin de rassembler leurs écosystèmes académiques et privés respectifs au bénéfice du plus grand nombre et de l'innovation française en matière de santé.

Renforcer les synergies au service de projets d'envergure

En présentant la stratégie Innovation Santé 2030 issue des travaux du Conseil stratégique des industries de santé, le Président de la République Emmanuel Macron a fixé l'objectif que la France devienne la 1ère nation européenne innovante et souveraine en santé, en soulignant qu'« entre nos universités, nos organismes de recherche, nos laboratoires, nos hôpitaux, médecins et personnels, industriels, start-up, nous avons des atouts considérables qu'il nous faut exploiter ». Déployés aux avant-postes de l'innovation, les 6 IHU de l'alliance IHU France ont démontré l'impact structurant majeur de leur modèle d'organisation en centres d'excellence mondiale, associés chacun à des spécialités thérapeutiques et capables de connecter efficacement le soin, la recherche, la formation, l'industrie et la création d'entreprises. Aujourd'hui, ils franchissent un nouveau cap en fédérant leurs capacités d'expérimentation et d'application à grande échelle dans des projets structurants à vocation internationale avec la conviction que ces initiatives s'inscrivent dans la démarche

et la volonté de l'Etat et l'espoir qu'elles trouveront leur soutien dans les actions du PIA4 et du Plan Innovation Santé 2030.

Au-delà des alliances déjà engagées et évoquées ci-après sur la santé numérique, l'innovation des parcours de soin et le développement des compétences, l'alliance IHU France ambitionne avec force d'être facteur de réussite des futurs clusters mondiaux, du développement des infrastructures de recherche biomédicale, des cohortes et des biobanques, de l'attractivité et la formation des talents de demain, de l'accélération de l'innovation de rupture, de l'élévation de la France au rang de leader européen des essais cliniques et pourquoi pas, d'être intégrée dans la nouvelle agence de l'innovation en santé, préfiguratrice d'une BARDA à la française.

Des projets d'envergure communs...

Santé numérique : jumeau virtuel et parcours de soin innovant

La crise sanitaire internationale liée à la COVID-19 a mis en lumière l'importance des outils de santé numérique dans le contexte de la pandémie. Cet exemple d'actualité est une illustration parmi d'autres de la transformation numérique qui s'avère incontournable pour répondre aux grands défis auxquels notre système de santé est confronté : vieillissement de la population, explosion des maladies chroniques, et exigence d'un système de santé plus collaboratif et agile, en particulier pour répondre aux disparités entre territoires. L'enjeu est énorme et c'est une véritable course à l'innovation qui s'est engagée pour réaliser les promesses de la médecine du 21e siècle « 5P » : Personnalisée, Prédictive, Préventive et Participative, dans laquelle les patients sont acteurs à part entière de leur santé et qui doit être fondée sur les Preuves du service médical qui leur est véritablement rendu.

Le recueil et l'utilisation responsable des données sont au cœur de la santé de demain. Produites de façon exponentielle, ces big data sont disparates : médico-administratives, cliniques, données de vie... Elles proviennent de sources multiples : dossiers médicaux, comptes rendus d'examens, blocs opératoires, imagerie médicale, registres d'essais cliniques, applications mobiles et objets connectés... Si le recueil des données s'est considérablement amélioré grâce aux outils d'e-santé, leur accumulation n'est pas une fin en soi. Seule leur exploitation structurée et encadrée, par différents outils comme l'intelligence artificielle, peut générer des informations qui soient utiles. L'utilisation efficace et responsable des données de santé est en plein développement, mais se heurte aujourd'hui à des problèmes de qualité, d'exhaustivité et d'interopérabilité. Elle impose de mener une réflexion éthique approfondie

.../...

pour garantir une santé numérique de confiance pour les médecins et les patients, mais aussi d'imaginer des modèles de valorisation intelligents qui favorisent l'innovation et permettent d'assurer une soutenabilité économique à long terme.

Dans leurs différents domaines, les IHU France se sont très tôt engagés dans le développement et l'évaluation clinique d'outils de santé numérique couvrant la grande majorité des applications potentielles au sein et en dehors de l'hôpital. Aujourd'hui, ils ambitionnent d'être les chefs de file d'une santé digitale fédératrice, à même de réduire les errances diagnostiques, d'aider les décisions médicales et chirurgicales, de développer les capacités de diagnostic précoce, de suivi à distance et d'innovations thérapeutiques, d'œuvrer pour la pertinence des soins et des parcours patients.

Jumeau numérique

Le jumeau numérique est un axe majeur de ralliement des IHU car il s'agit d'une technologie de rupture et d'un enjeu stratégique de compétitivité, en raison des applications multiples qui peuvent être envisagées, parmi lesquelles : l'aide à la décision pour la prévention, le dépistage, le diagnostic et le traitement, la surveillance des patients, la simulation d'actes chirurgicaux, le développement de traitements personnalisés et l'optimisation des parcours de soins. Le jumeau numérique tire parti des avancées des technologies d'intelligence artificielle et de sciences des données pour modéliser la complexité de chaque patient et les pathologies qui l'affectent. Un tel programme nécessite une coordination forte entre les établissements de soins, les équipes de recherche et de développement industriel. **C'est ce défi immense que souhaitent relever les IHU France en s'associant à Dassault Systèmes et Inria au sein d'un consortium, avec**

l'ambition de faire de la France un champion mondial de la modélisation médicale. L'objectif est de développer un jumeau numérique multi-disciplines et multi-systèmes physiologiques, avec des données cliniques réelles, au niveau moléculaire, génétique, cellulaire, tissulaire et jusqu'à l'organe, l'individu, le système de santé, les populations, en s'appuyant sur des données structurées et interopérables, des infrastructures souveraines.

Innovation dans les parcours des patients

Avec une mission centrée sur les patients, les IHU ont développé avec succès dans leurs différentes spécialités des parcours de soins optimisés, permettant un diagnostic plus rapide, avec une approche pluridisciplinaire unifiée pour proposer aux patients les meilleures solutions de traitements et d'accompagnement. **En mutualisant leurs savoir-faire les 6 IHU de l'alliance IHU France proposent d'établir une plateforme de référence, tiers lieu d'expérimentation, pour évaluer la pertinence de nouvelles solutions technologiques d'e-santé pour améliorer les parcours de soins.** Il s'agit là encore d'un vaste chantier, d'autant plus qu'il n'existe pas encore de cadre d'évaluation adapté pour ces solutions numériques qui couvrent de nombreuses applications : patients rendus plus autonomes, meilleure circulation des informations médicales, télémédecine, amélioration de l'expérience patient et décision médicale et paramédicale plus fiable et sûre avec l'aide de l'intelligence artificielle.

IHU France Academy

La formation est un élément majeur de la mission des IHU qui veulent contribuer à l'émergence d'une nouvelle génération de talents dans le domaine de l'innovation en santé. Plusieurs formations originales ont déjà été développées qui s'adressent tout à la fois à un public de médecins, de chercheurs, d'ingénieurs et de managers, étudiants ou professionnels, pour ouvrir le plus largement possible les esprits et donner l'envie de sortir des sentiers battus pour innover. Deux grands axes de formation se dégagent qui constitueront les fers de lance de la nouvelle IHU France Academy : entrepreneuriat et santé digitale.

Ensemble, **les IHU souhaitent jouer un rôle majeur dans l'entrepreneuriat en France**, forts de leurs capacités à former les entrepreneurs en innovation médicale ainsi qu'à porter la création et l'accélération du développement des start-up grâce à leur réseau étendu de leaders d'opinion médicaux, d'experts industriels et d'investisseurs avisés à même de dérisquer les développements puis d'accompagner les premières levées de fonds.

Il y a un besoin urgent à former les acteurs du système de santé aux technologies numériques et à l'intelligence artificielle. L'acquisition et la mise à jour de compétences aussi singulières ne peut pas reposer sur le seul partage de bonnes pratiques ou l'échange d'information. Les IHU disposent de toutes les ressources pour mettre en place rapidement des formations spécifiques en associant des formats e-learning et des projets concrets en prise directe avec des utilisations en cliniques. Destinées en priorité aux professions médicales et paramédicales, ces formations permettront de comprendre les enjeux d'innovation et d'éthique et favoriseront l'acculturation aux outils de santé numérique qui feront demain partie intégrante de leur quotidien.

… soutenus par une démarche continue d'innovation au sein des IHU de l'alliance

Maestria un projet, innovant et audacieux, d'envergure internationale pour construire la médecine du futur

Le projet de recherche MAESTRIA (Machine Learning and Artificial Intelligence for Early Detection of Stroke and Atrial Fibrillation), coordonné par le Pr Stéphane Hatem, directeur de l'IHU ICAN et de l'unité de recherche Inserm UMR S1166, vise à développer une approche innovante pour favoriser la détection rapide de la cardiomyopathie atriale. En s'appuyant notamment sur l'imagerie médicale associée à l'intelligence artificielle, MAESTRIA doit permettre d'identifier une nouvelle génération de biomarqueurs grâce à des outils numériques multiparamétriques, dans le but de relever le grand défi que représente l'intégration de données médicales complexes pour permettre une médecine personnalisée dans la prévention, la détection et le traitement de la cardiomyopathie auriculaire et de ses complications, telles que la fibrillation auriculaire et l'AVC.

Ce projet de grande envergure regroupe un consortium de 18 partenaires internationaux, en Europe, aux Etats-Unis et au Canada, et a remporté un appel à projet H2020 (13.9 millions d'euros) sur le diagnostic numérique. Il illustre parfaitement l'intérêt de l'imagerie dans la médecine du futur et les nouvelles perspectives qu'elle offre.

La notion nouvelle de « biomarqueur » d'imagerie s'installe avec force, et le phénotypage avancé permis par les techniques telles que l'IRM, le scanner, les ultrasons ou l'imagerie optique permettent aujourd'hui d'ouvrir des fenêtres d'exploration inédites chez l'homme notamment dans le champ des maladies cardiométaboliques qui définiront demain la prise en charge des patients.

MAESTRIA va permettre la constitution d'une immense base de données patients sur la cardiomyopathie auriculaire, conforme à la réglementation européenne, et qui sera exploitée pour intensifier l'activité de recherche sur la cardiomyopathie atriale, signe clinique

> ***En associant des données d'imagerie aux données physiologiques (OMICS, cliniques…) des patients, la plateforme d'imagerie de l'ICAN sera capable d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, afin d'obtenir une précision de diagnostic améliorée et augmentera l'efficacité et l'efficience des traitements en permettant une meilleure prévention des complications de la cardiomyopathie auriculaire, telles que la fibrillation auriculaire et les accidents vasculaires cérébraux.***
>
> ***Pr Stéphane Hatem***
> *Directeur général, IHU ICAN*

précurseur de la fibrillation auriculaire et des accidents vasculaires emboliques. Il s'agit d'un projet tremplin, s'appuyant sur une synergie d'expertises des secteurs publics et privés, et faisant appel à des données de santé très sensibles, dont l'approche pourra par la suite être étendue à d'autres pathologies. MAESTRIA ouvre la voie pour inventer la médecine du futur.

Maestria en chiffres : 18 partenaires internationaux, 13.9 millions de budget, 200 IRM, 5 études cliniques dont 3 sur le site de la Pitié-Salpêtrière à Paris.

Un patient aveugle récupère partiellement la vue

Les chercheurs de l'IHU FOReSIGHT, en collaboration l'Institut d'ophtalmologie de Bâle et GenSight Biologics, spin-off de l'Institut de la Vision, ont travaillé au développement de la thérapie optogénétique pour restaurer la vue de patients devenus aveugles. L'innovation repose sur une protéine d'algue pour réintroduire une sensibilité à la lumière dans la rétine aveugle. Si la thérapie optogénétique basée sur la protéine d'algue a révolutionné la recherche en neurosciences, c'est la première fois au niveau international que cette approche innovante est utilisée chez l'homme avec succès. La perception visuelle non-subjective du patient a été démontrée avec des enregistrements par électro-encélographie à la surface de son cerveau révélant l'activation des aires visuelles lorsque le patient perçoit des objets grâce aux lunettes. Ces tests fonctionnels ont été réalisés par l'entreprise Streetlab, qui développe des protocoles pour évaluer la vision des patients malvoyants et ainsi le bénéfice thérapeutique de thérapies innovantes comme la thérapie optogénétique. Cette approche thérapeutique cible toutes les pathologies avec perte des photorécepteurs comme la rétinopathie pigmentaire, qui affecte le patient inclus dans l'essai clinique et ayant retrouvé la vue, et pourrait s'appliquer à d'autres pathologies de la rétine comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Prédiction individualisée de l'évolution des malades d'Alzheimer

À l'heure actuelle, nous ne disposons que de très peu de médicaments pour contrer des pathologies comme Alzheimer. Beaucoup d'essais ont échoué et les rares traitements disponibles sont essentiellement symptomatiques. On peut bien sûr penser que les bonnes molécules n'ont simplement pas encore été trouvées. Mais l'équipe-projet INRIA ARAMIS de l'Institut du Cerveau a une autre hypothèse : « Ces échecs sont aussi dus à une mauvaise conception des essais thérapeutiques, qui partent du postulat que la maladie progresse au même rythme chez tous les patients et à tous ses stades ».

.../...

Or, certains motifs d'atrophie cérébrale, certaines évaluations neurologiques ou certains marqueurs biologiques constituent de véritables « signatures » individuelles qui permettent de placer un patient individuel sur une trajectoire pathologique. « On peut donc sélectionner ceux qui, sur la fonction cible de la molécule testée, se situent juste avant la phase de déclin ». Et donc vérifier si, dans le cours de l'essai thérapeutique, la trajectoire de ceux ayant reçu le candidat médicament a significativement varié par rapport à ceux du groupe témoin.

L'équipe a pu développer un algorithme breveté qui simule l'évolution de la maladie et intègre les différences entre les patients. Celui-ci permet d'anticiper de manière très fiable l'évolution individuelle des malades à 4 ans et permet d'envisager de nouveaux dessins d'essais cliniques, plus efficaces et plus ciblés.

Améliorer le diagnostic précoce du cancer du pancréas

La Fondation ARC et l'IHU Strasbourg inaugurent leur nouveau partenariat avec le programme multidisciplinaire APEUS (Augmented Pancreatic Endoscopic UltraSound) qui vise à augmenter les performances de l'imagerie par endoscopie ultrasonore (EUS) pour mieux diagnostiquer le cancer du pancréas. APEUS porte sur l'adénocarcinome canalaire (90 % des cas diagnostiqués) qui est un cancer redoutable en progression régulière et pour lequel on dénombre chaque année près de 12000 nouveaux cas en France et presque autant de décès. APEUS vise à amplifier les performances, tout en simplifiant l'usage, de l'endoscopie ultrasonore (EUS), qui est aujourd'hui la technique d'imagerie de référence pour le diagnostic précoce du cancer du pancréas. Pour créer une nouvelle génération d'EUS, APEUS vise 1) à développer une solution de navigation innovante et d'en valider les performances à grande échelle et 2) créer des outils d'intelligence artificielle d'aide au diagnostic, permettant une détection anticipée du cancer du pancréas et une meilleure compréhension des facteurs prédictifs associés à la pathologie.

Du phénotype au jumeau numérique

La proximité d'*Imagine* avec l'hôpital Necker-Enfants malades confère aux équipes un accès privilégié à des données de patients, en nombre, de qualité et extrêmement bien annotées. Afin d'en permettre la meilleure exploitation – dans le respect de la réglementation et des bonnes pratiques en vigueur - la plateforme de science des données de l'Institut, dirigée par Nicolas Garcelon, a développé la solution d'entrepôt de données biomédicales Dr Warehouse, conçue par et pour les médecins et chercheurs, permettant d'accéder à leur mémoire

collective. La force et l'ergonomie du moteur de recherche facilite le recrutement de patients dans les études cliniques et permet la formulation voire la validation d'hypothèses scientifiques et médicales nouvelles. Dr Warehouse a aussi déjà démontré et publié la possibilité de poser un diagnostic génétique par similarité après phénotypage profond. Installé sur l'Hôpital Necker, l'entrepôt rassemble à ce jour les informations de 770 000 patients, provenant de 8 millions de documents en texte libre (hospitalisation, consultation, rapports de prescription, etc.) et totalisant 50 millions de données codées (résultats biologiques). Accélérée par le programme Bioentrepreneurs porté par l'Institut *Imagine* en partenariat avec X-HEC et Université de Paris et accompagnée par les experts de valorisation de l'Institut, la solution est proposée en open source pour en permettre une large diffusion, et a donné lieu à la création de la start-up Codoc, qui propose un ensemble de services et de nouvelles fonctionnalités, ayant permis le déploiement dans 11 hôpitaux supplémentaires. Les expertises et outils développés par la plateforme de science des données d'*Imagine* sont complémentaires des approches génotypiques conduites par les autres équipes au sein de l'Institut, en particulier le laboratoire de bioinformatique clinique et la plateforme de bioinformatique. L'ensemble est réuni au sein d'un programme intégré de recherche et de soin facilitant l'intégration des données et le développement de technologies d'intelligence artificielle dans des approches de jumeau numérique - préfigurant un projet de Centre de modélisation et médecine génomique chez l'enfant (projet Fast4Kids, Key Innovative Data Science).

Révolutionner la prise en charge de la fibrillation auriculaire

Touchant 1% à 2% de la population, la fibrillation auriculaire est l'arythmie cardiaque la plus répandue dans le monde. Les cliniciens de Liryc ont identifié dans les années 90 les sources de la fibrillation auriculaire, permettant le développement d'un traitement : une procédure d'ablation par cathéter qui bénéficie aujourd'hui à plus de 700 000 patients par an. Cependant, l'intervention est longue et a un taux de réussite limité nécessitant trop souvent des procédures répétées.

Une approche thérapeutique innovante utilisant une nouvelle source d'énergie, l'électroporation, est aujourd'hui implémentée à l'IHU Liryc. L'électroporation utilise des micro-chocs électriques de haut voltage pour ouvrir des pores à l'échelle nanométrique dans les membranes cellulaires. Cela provoque la mort des cellules cardiaques ciblées sans dommage pour les tissus collatéraux. Les études cliniques confirment l'efficacité de la technologie, avec des interventions plus rapides et plus efficaces au bénéfice des systèmes de santé. L'IHU Liryc coordonne aujourd'hui un consortium qui regroupe 9 centres cliniques européens pour démontrer formellement la supériorité de l'électroporation et contribuer à l'installer comme énergie de référence dans les recommandations internationales. Au cours des 30 dernières années, aucune nouvelle technologie n'a atteint ce niveau d'espoir pour révolutionner la prise en charge des patients souffrant de ce trouble du rythme.

L'ALLIANCE IHU FRANCE, UNE FORCE CRÉATRICE ET FÉDÉRATRICE AU BÉNÉFICE DU PATIENT

FORCE DE PROPOSITIONS

- → *Déployer la force fédératrice des IHU au-delà de l'alliance IHU France*
- → *Exploiter la capacité des IHU à former les bioentrepreneurs, à porter la création et l'accélération du développement de start-ups françaises*
- → *Exploiter la capacité des IHU à connecter efficacement le soin, la recherche, la formation, l'industrie et la création d'entreprises*
- → *Structurer une politique harmonisée de partenariat avec tous les acteurs de la valorisation de la recherche'*
- → *Identifier les leviers d'amélioration pour augmenter l'accessibilité aux données et la rapidité de mise en place des essais cliniques*

TIERS LIEU D'EXPERIMEN-TATION

→ *Allier les champs d'expertises spécifiques d'IHU France au bénéfice du patient par :*

- *la constitution et l'exploration de cohortes, de biobanques et de données complexes*
- *la modélisation prédictive et personnalisée de parcours de soins*
- *la réduction de l'errance diagnostique*
- *l'aide à la décision médicale et chirurgicale notamment par la simulation diagnostique, thérapeutique et préventive*
- *la formation des talents de demain*

→ *Fédérer les ressources et expertises IHU pour offrir des services commmuns et des plateformes collaboratives, ouvertes aux industriels*

L'ALLIANCE EN ACTION

→ *JUMEAUX NUMERIQUES : une Alliance IHU France - INRIA - DASSAULT SYSTEMES pour faire de la France un champion mondial de la modélisation médicale*

→ *OUTILS DE SANTE NUMERIQUE : les savoirs-faire d'IHU France mutualisés au sein d'une plateforme de référence d'évaluation de nouvelles solutions technologiques d'e-santé*

→ *IHU France ACADEMY pour former à l'innovation et à l'entrepreneuriat, notamment en santé numérique, un large public de médecins, chercheurs, ingénieurs, managers et étudiants*

PARTIE 4

Les défis à relever pour aller plus loin

Pérenniser le concept en créant un modèle IHU

Lors de son lancement, en 2010, le Programme d'Investissements d'Avenir a eu pour ambition de créer un modèle novateur, encore jamais tenté en France. S'appuyant sur une organisation de la recherche créant des ponts entre l'université, l'hôpital et le tissu économique de l'innovation en santé, chaque IHU a aussi dû expérimenter pour bâtir son propre modèle. Dix ans après le premier PIA, le constat est clair. Chaque IHU a su développer ses spécificités en fonction de l'environnement dans lequel il a éclos, et des liens tissés avec les organismes publics de recherche, l'université et l'hôpital auxquels il est rattaché, et sur l'excellence desquelles il s'appuie.

Les IHU ont apporté « la preuve du concept », en se libérant des habituels silos et en créant des écosystèmes propices à une recherche fondamentale et applicative performante, liant très directement les chercheurs, les cliniciens, les industriels et les entrepreneurs avec les patients et plus globalement avec la société civile. Les IHU sont ainsi reconnus comme des « pôles d'excellence en matière de recherche, de soin, de formation et de transfert de technologies dans le domaine biomédical », marqueurs des « transformations du monde de la recherche et de l'innovation permises par le PIA[9] ».

Dix ans après, les IHU sont avant tout des « écosystèmes » variées, reflets de soutiens, de prérogatives, de capacités d'action et de moyens divers, constat que soulignait dès 2016 le rapport de l'IGAENR[10] et de l'IGAS sur le « modèle économique » des IHU. Les IHU ont dû chacun emprunter des chemins différents, mais tous en avançant par créativité et agilité, loyauté, conviction, et surtout volonté.

Propositions pour un modèle d'IHU ancré dans un écosystème hospitalo-universitaire qu'il potentialise avec une agilité et une efficacité soutenues par une nécessaire autonomie

Les IHU sont désormais reconnus comme des terrains d'expérimentation privilégiés pour l'innovation en santé. S'ils ont pu être régulièrement remis en cause par le passé, leur pertinence et leur maintien ne font plus débat avec l'annonce de la création de nouveaux IHU dans le cadre du Plan Innovation Santé 2030. Le moment semble dès lors propice à la création d'un modèle commun harmonisé et pérenne pour rendre encore plus efficaces les actions des IHU, actuels et à venir.

Les propositions ci-après suggèrent l'intégration de principes communs, homogènes entre IHU, dans le support juridique propre à chaque IHU. Ces principes généraux visent à optimiser la réalisation d'une ambition commune en augmentant l'effet levier des IHU avec le bénéfice commun, au-delà de l'accélération de l'innovation, de permettre aux IHU de construire une trajectoire financière pérenne.

9- Dossier de presse du Gouvernement, 8 janvier 2021 « 4ème Programme d'Investissements d'Avenir (PIA) », p 8
10- Rapport IGAENR / IGAS, Mars 2016

Ces propositions s'articulent autour de 3 axes afin d'installer sur le long terme le modèle des IHU, de leur permettre de réaliser leur plein potentiel et de tirer le plus grand bénéfice de ces outils au profit de la recherche translationnelle hospitalo-universitaire française.

ACCÉLÉRER et DÉRISQUER le transfert des innovations vers les patients en s'appuyant sur les IHU

- **Proposition n°1 :** *Booster les start-up à la création en facilitant la prise de participations par les IHU*
- **Proposition n°2 :** *Accélérer les négociations avec les partenaires privés en donnant au mandat unique son plein potentiel*

RENFORCER le rôle des IHU en tant que tiers-lieux d'expérimentation et d'attractivité internationale

- **Proposition n°3 :** *Partager les réussites et l'expérience des IHU au profit de l'innovation nationale*
- **Proposition n°4 :** *Positionner les IHU comme terrains privilégiés d'expérimentation en santé digitale, à l'interface entre le soin et la recherche*
- **Proposition n°5 :** *Favoriser la promotion d'essais cliniques par l'ensemble des IHU en complémentarité avec les CHU et les organismes de recherche*

ANCRER de manière pérenne les IHU dans le paysage français de la recherche et de l'innovation

- **Proposition n°6 :** *Assurer aux IHU un financement pérenne via une dotation socle*
- **Proposition n°7 :** *Permettre aux IHU d'exprimer toute la puissance de leur moteur d'innovation*

ACCÉLÉRER et DÉRISQUER le transfert des innovations vers les patients en s'appuyant sur les IHU

Proposition n°1

Booster les start-up à la création en facilitant la prise de participations par les IHU

Les IHU ont un positionnement singulier dans le paysage de la valorisation avec une implantation sur le continuum de l'innovation, de la recherche d'amont à la validation clinique et économique, permettant la mise sur le marché de nouvelles solutions en santé.

Les start-up constituent un maillon critique pour le transfert des découvertes académiques vers les patients et elles sont devenues la voie privilégiée pour développer les innovations médicales. Pour une start-up, le démarrage dans l'incubateur ou le programme de maturation d'un IHU est la garantie d'un accès privilégié à des plateformes, des équipes de recherche et de soins d'excellence, à des leaders d'opinions internationaux et à des cohortes de patients pour les essais cliniques. Du fait de leur potentiel d'innovation, les IHU sont dans le radar des investisseurs et ils concentrent un réseau industriel de partenaires potentiels pour les jeunes sociétés.

Les IHU peuvent encore renforcer leurs actions pour accélérer l'innovation, en prenant des participations dans les start-up incubées en leur sein. Il ne s'agit pas de se transformer en fonds d'investissement mais d'apporter, par ce soutien financier à la création d'entreprise, un signal positif dans le cadre d'une due diligence menée par de potentiels investisseurs. Ce soutien financier s'inscrit dans une vision gagnant-gagnant : d'un côté la start-up bénéficie d'un effet levier puissant pour un premier tour de table, la présence de l'IHU en tant qu'actionnaire apportant un gage de crédibilité au projet d'investissement. De l'autre, les participations de l'IHU pourront être cédées avec une potentielle plus-value lorsque des investisseurs auront pris le relais, contribuant ainsi au ressourcement financier des IHU au bénéfice de nouveaux projets prometteurs.

Les IHU sont un lieu privilégié pour soutenir la création et les premiers développements des start-up issues de leur recherche et de leurs programmes d'innovation. Leur prise de participation au tour de financement fondateur serait un atout pour les entrepreneurs et une garantie supplémentaire pour les futurs investisseurs.

.../...

Proposition n°2

Accélérer les négociations avec les partenaires privés en donnant au mandat unique son plein potentiel

Le mandat unique est un dispositif performant, porté par les pouvoirs publics depuis 2009. C'est un modèle de souplesse pour des partenariats public/privé simplifiés, accélérés et maximisés au bénéfice de tous. Dans la suite des décrets de 2009, 2014 et 2016 relatifs à la gestion de la propriété industrielle issue des travaux de recherche et aux missions des mandataires, le décret n° 2020-24 du 13 janvier 2020 prévoit (i) la désignation d'un mandataire unique chargé de la gestion et de la valorisation de la totalité des résultats d'une unité de recherche et (ii) que le mandataire unique peut être une des personnes publiques partie à l'activité de recherche ou une personne morale de droit privé ou de droit public tierce.

Le choix du mandataire unique entre les partenaires doit répondre à un principe à priori simple : choisir l'organisation qui sera la mieux placée pour accroître le patrimoine collectif des fondateurs. Rien ne s'oppose en l'état des textes à ce que les IHU, fondations privées investies d'une mission de recherche, puissent être mandataires uniques. Cependant, encore trop peu d'IHU ont pu obtenir de leurs fondateurs publics un tel mandat. Cette possibilité doit se concevoir au cas par cas, en bonne intelligence avec les autres partenaires publics, en gardant à l'esprit que les réussites d'un IHU sont avant tout celles, collectives, de ses fondateurs.

Harmoniser des principes simples et précis, sur le modèle du décret de mandataire unique, confiant un mandat de valorisation aux IHU, reconnus en tant qu'acteurs thématiques à même d'accélérer un transfert technologique vers un tissu économique avec lequel ils entretiennent des liens forts.

RENFORCER le rôle des IHU en tant que tiers-lieux d'expérimentation et d'attractivité internationale

Proposition n°3

Partager les réussites et l'expérience des IHU au profit de l'innovation nationale

Depuis leur création, les IHU sont engagés pleinement dans leur mission d'expérimentation, qu'il s'agisse d'innovations thérapeutiques, diagnostiques, ou encore organisationnelles. Ces dix dernières années leur ont permis d'accumuler une expérience unique, fruit de leur nombreux succès mais également de certains échecs. Cette expertise est un bien commun qu'ils veulent partager pour contribuer au renforcement de l'innovation en santé dans notre pays.

Les IHU aspirent à dépasser une politique de site pour se tourner vers une organisation en réseaux. Le modèle initial d'une structure d'excellence de niveau international mais centrée sur un périmètre géographique limité, imposé par les cahiers des charges des deux premières vagues d'IHU, a trouvé ses limites. Les innovations et travaux menés par les IHU en matière de prise en charge, de parcours de soins, de recherche clinique et de structuration des données doivent davantage irriguer l'ensemble de l'écosystème hospitalier et de recherche médicale français. Les IHU doivent dès lors se donner les moyens de créer ou de rejoindre des réseaux nationaux de recherche et de soins dans leurs thématiques pour y jouer un rôle moteur, avec le soutien des politiques publiques.

L'alliance IHU France s'inscrit dans l'ambition du plan « Innovation santé 2030 » de soutenir un décloisonnement et une excellence de la recherche française, qui comprend notamment l'établissement d'une nouvelle Agence de l'innovation en santé. La volonté du Président de la République de soutenir les dispositifs favorisant les synergies et collaborations entre acteurs publics et privés est un message fort pour les IHU car c'est leur vocation première. Il est important qu'ils participent activement aux instances consultatives qui définiront la stratégie et au suivi des actions de la future Agence de l'innovation.

Evaluer les IHU sur leur capacité à être têtes de réseaux et inclure un représentant de l'alliance IHU France dans les organes de gouvernance de la future Agence de l'innovation en Santé.

Proposition n°4

Positionner les IHU comme terrains privilégiés d'expérimentation en santé digitale, à l'interface entre le soin et la recherche

Nous vivons une vraie révolution, celle de la transformation numérique de la santé. Elle se traduit par l'explosion du développement d'outils d'e-santé, pour les professionnels et les patients, qui couvrent un champ très large d'applications, en dehors et dans l'hôpital. Pour répondre aux attentes d'une médecine personnalisée, ces solutions requièrent le recueil et l'exploitation raisonnée de données de santé.

La France s'est engagée dans le projet extrêmement ambitieux de développer une infrastructure (Plateforme des données de santé) pour centraliser et faciliter le partage des données de santé issues de sources très variées afin de favoriser la recherche. Elle vient de se doter d'un comité stratégique des données de santé chargé d'apporter les éléments d'orientation et de décision relatifs à la mise en œuvre et au développement du système national des données de santé. Dans ce paysage institutionnel, les IHU, forts de leur positionnement à l'interface entre le soin et la recherche et de leur expertise dans le développement et l'évaluation clinique dans leurs différents domaines, sont des plateformes idéales **de recherche** et d'expérimentation **au service de leurs réseaux scientifiques, cliniques et industriels** pour tester et proposer des solutions innovantes de santé numérique cohérentes et coordonnées.

Au sein de leur écosystème, les IHU ont été précocement sensibilisés au rôle capital des données massives de santé pour le développement d'une santé digitale innovante reposant sur une médecine à personnalisation croissante. Dans ses domaines spécifiques, chaque IHU a su sans tarder structurer, mener et porter à leur terme des projets de recherche ambitieux exploitant les possibilités offertes par ces nouveaux outils. L'alliance IHU France porte l'ambition d'accélérer, par la force de son expertise croisée et partagée, l'exploitation efficace des données. Pour développer une recherche d'excellence de niveau international, il convient d'aller au-delà des données françaises et favoriser l'interopérabilité européenne, dans le cadre de la recherche, et en s'appuyant sur un Espace Européen des Données de Santé (EEDS) de recherche qui doit désormais constituer une priorité.

S'appuyer sur la capacité des IHU à accueillir et à développer des collaborations pour des expérimentations requérant l'accès et l'exploitation des données de santé issues du soin ou de la recherche, y compris au niveau européen, et prévoir un représentant des IHU au comité stratégique des données de santé.

Proposition n°5

Favoriser la promotion d'essais cliniques par l'ensemble des IHU en complémentarité avec les CHU et les organismes de recherche

L'implantation d'un IHU au cœur d'un Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) est un élément constitutif de sa valeur ajoutée. Elle est indispensable pour permettre une accélération de l'innovation médicale qui doit passer par une validation clinique. Les CHU portent également une mission de recherche clinique et cette activité est une source importante de financements pour ces hôpitaux, par le biais des dotations liées aux Missions d'Enseignement, de Recherche de Recours et d'Innovation (MERRI), dont la partie « socle » valorise les études cliniques pour lesquelles le CHU est promoteur.

Permettre aux IHU d'être promoteurs ou co-promoteurs de certaines études cliniques spécifiques pour lesquelles ils disposent d'une expertise et d'une légitimité fortes se justifie pour répondre aux exigences internationales en termes de réactivité et de compétitivité et ne pas compromettre le transfert de certaines innovations médicales issues de la recherche publique. Certains IHU ont développé une activité d'aide à la promotion, notamment sur les études de cohortes ou les études physiopathologiques qui sont parfois considérées comme moins prioritaires pour les CHU alors même qu'elles peuvent s'avérer simples à mettre en œuvre et porter de nouvelles preuves de concepts issues de la recherche translationnelle. Cet exemple illustre la forte complémentarité – et non la concurrence – qui existe entre les hôpitaux et les IHU sur la recherche clinique.

Afin de permettre aux IHU de pouvoir se porter promoteurs ou co-promoteurs de certaines études cliniques dans l'objectif de garantir leur performance et leur compétitivité sur la scène internationale sans pour autant pénaliser les CHU, il conviendrait de faire évoluer les règles de calcul de la partie socle des dotations MERRI pour que les CHU bénéficient d'un même niveau de dotation, qu'ils soient directement promoteurs d'une étude clinique ou que celle-ci soit portée ou co-portée par un IHU qui leur est rattaché.

Permettre aux IHU d'être promoteurs de recherche clinique, en complémentarité et non en concurrence avec leurs partenaires hospitaliers, en laissant à ces derniers le bénéfice des MERRI, constituerait un levier majeur au service de l'innovation.

ANCRER de manière pérenne les IHU dans le paysage français de la recherche et de l'innovation

Proposition n°6

Assurer aux IHU un financement pérenne via une dotation socle

L'octroi du label IHU et son maintien s'accompagnent d'un haut niveau d'exigence pour chacune des missions qui font l'ADN des IHU : la recherche, le soin, la valorisation et la formation. Ces exigences ont été régulièrement évaluées par des jurys internationaux et elles ont donné lieu à des décisions de prorogation de soutien financier mais également à des suspensions de financement.

Au cours des dix premières années, les IHU se sont progressivement construits dans une vision de long terme, au-delà des financements PIA obtenus lors de leur sélection initiale et autour d'un projet scientifique porté par leurs directeurs successifs avec toute une communauté de chercheurs et de cliniciens. Les IHU de l'alliance IHU France ont démontré leur capacité à générer un effet levier important au financement PIA. Avec collectivement près de 600 M€ de financements compétitifs obtenus auprès d'agences de financement régionales, nationales et internationales, d'industriels et de donateurs privés à fin 2021, les IHU ont démontré leur capacité à construire et faire financer de nouveaux projets.

Cependant, ces financements sont en grande majorité affectés à des activités spécifiques. Ils ne peuvent donc pas être déployés pour assumer les coûts de fonctionnement des IHU, tels que l'emploi d'équipes support, administratives ou de plateformes, les coûts de fonctionnement et d'entretien des bâtiments et des systèmes d'information, la maintenance des plateformes technologiques, ou encore le soutien aux projets parfois trop précoces pour entrer dans le cadre de financement compétitifs ou n'entrant dans aucun cadre existant.

Le PIA4 d'euros prévoit 7,5 milliards € pour « irriguer les écosystèmes » d'Enseignement Supérieur, de Recherche et d'Innovation, dont 3 milliards d'euros seraient destinés aux structures financées par les intérêts des dotations non-consomptibles. La création d'une dotation annuelle pour les IHU répondrait pleinement à l'objectif d'irrigation des écosystèmes et s'inscrirait dans la logique des intérêts des dotations non-consomptibles.

La création de cette dotation annuelle serait particulièrement modeste au regard des moyens du PIA 4. Elle devra cependant répondre aux exigences qui accompagnent le label IHU : excellence, expérimentations, effet d'entraînement ou encore impact sur l'écosystème. C'est pourquoi si une partie de la dotation annuelle pourrait prendre la forme d'une dotation de fonctionnement socle soumise à évaluation régulière, de l'ordre de 3 M€ par IHU, une part complémentaire devrait dépendre des résultats de leurs engagements respectifs en tant que lieux d'expérimentation et d'innovation. Cette part serait variable, soumise à une évaluation ciblée, à même de garantir le niveau attendu d'excellence, indissociable du label IHU.

Une dotation socle permettrait aux IHU une projection à plus long-terme, essentielle pour porter des feuilles de route ambitieuses dans le domaine de l'innovation en santé et déployer de nouvelles actions de structuration de réseaux thématiques de recherche, de soins et économiques, à l'échelle nationale.

Proposition n°7

Permettre aux IHU d'exprimer toute la puissance de leur moteur d'innovation

Dans l'esprit de leurs concepteurs, les IHU se devaient d'expérimenter un modèle disruptif pour générer avec plus d'efficacité des innovations thérapeutiques, diagnostiques ou de prévention à partir de découvertes scientifiques, en amplifiant les liens entre une recherche d'excellence et son environnement clinique et économique pour en accélérer les applications cliniques et sociétales. Dans l'ensemble, les IHU de l'alliance IHU France ont atteint cet objectif dans leurs domaines, grâce à une parfaite connaissance des besoins médicaux et des marchés concernés ainsi qu'à la connexion étroite établie au moyen d'outils d'innovation entre les acteurs de terrain de la santé : patients, soignants, chercheurs et industriels.

Coordinateurs efficaces, les IHU se sont ainsi affirmés comme de véritables opérateurs d'innovation dans leurs différents secteurs d'expertises. Ils ont développé une capacité reconnue pour monter des projets, les conduire de façon efficiente et garantir la performance de leur réalisation au bénéfice des patients. En intervenant de façon très opérationnelle, avec l'agilité et la rapidité d'action qui leur sont propres, les IHU ont trouvé un positionnement très complémentaire avec celui de leurs fondateurs - CHU, universités et organismes de recherche – ou de partenaires comme les SATT, bien adapté aux enjeux des projets d'innovation.

Les fondations support des IHU jouent un rôle majeur dans cette coordination, ce positionnement et cette efficacité collective : s'appuyer sur une structure juridique propre, fondée par les institutions hospitalières, universitaires et académiques qui portent le projet de l'IHU, pouvant associer d'autres membres fondateurs locaux ou nationaux incontournables dans la discipline, est un gage de fédération sans faille autour du projet, de lisibilité univoque de leur force commune, de pérennité par-delà les personnalités, et d'un alliage, au sein de leur conseil d'administration, du public et du privé, à même de garantir le croisement des points de vue, la pluri-représentativité du monde socio-économique, la confrontation aux réalités économiques nationales et locales et l'ambition nécessaire pour relever les défis de l'accélération.

Aujourd'hui, il est possible d'aller plus loin pour augmenter l'effet levier des IHU au profit de la capacité de recherche translationnelle et d'innovation des établissements publics avec lesquels ils interagissent. L'ambition est affichée, celle de mener encore plus de projets avec des transferts réussis, et la solution existe : que les agences de financement nationales incitent tous les IHU, soutenus par leurs établissements partenaires, à candidater aux appels à projets ouverts aux opérateurs de recherche nationaux. Ce changement de paradigme aurait le mérite de transformer en synergie durable la relation de confiance qui existe entre les partenaires et contribuer à nourrir une culture de réussite collective.

Permettre aux IHU d'exprimer toute la puissance de leur moteur d'innovation en reconnaissant leur légitimité à candidater aux appels à projets ouverts aux opérateurs de recherche nationaux et, plus globalement, à porter des projets en leur nom propre.

Cartes d'identité des IHU

IHU Liryc
L'Institut de RYthmologie et modélisation Cardiaque

Spécialité : électrophysiologie

Nombre de personnes : 162

Membres fondateurs

Imagine Paris
Institut des maladies génétiques

Spécialité : maladies génétiques rares

Nombre de personnes : 550

Membres fondateurs

Label Carnot

Autres soutiens

FOReSIGHT Paris

Spécialité : ophtalmologie

Nombre de personnes : 381

Membres fondateurs

Label Carnot

ICAN Paris
Institut de cardiométabolisme et de nutrition

Spécialité : maladies chroniques cardiaques, du métabolisme et de la nutrition

Nombre de personnes : 444

Membres fondateurs

ICM Paris
Institut du Cerveau

Spécialité : neurosciences et maladies du système nerveux

Nombre de personnes : 734

Membres fondateurs

Autres soutiens

Label Carnot

IHU Strasbourg
Institut de chirurgie guidée par l'image

Spécialité : chirurgie mini-invasive guidée par l'image

Nombre de personnes : 258

Membres fondateurs

Autres soutiens

Synthèse et conclusion

« Faire de la France la première nation européenne innovante souveraine en santé » : l'ambition du plan Innovation Santé 2030 appelle l'ensemble de l'écosystème à se mobiliser. Pour participer à cet élan national, six IHU se sont constitués en une Alliance IHU France à même de colliger leurs forces et leurs propositions pour l'avenir. Neurosciences, cardiologie, cardio-métabolisme, maladies génétiques, immunologie, ophtalmologie, chirurgie mini-invasive assistée par ordinateur sont leurs terrains d'excellence académique, en recherche fondamentale, translationnelle et clinique. Ce sont aussi leurs terrains d'intégration de la recherche et du soin, de la formation, de la valorisation et du transfert de technologie, terrains d'alliance du public et du privé, lieux d'expérimentation de modèles agiles et innovants, au service de la médecine de demain, des patients et de la génération d'emplois et de start-up.

Créations emblématiques du Programme d'Investissements d'Avenir lancé par l'Etat en 2010, les Instituts Hospitalo-Universitaires (IHU), portés par leurs membres fondateurs publics et privés, ont reçu pour mission d'accélérer les innovations biomédicales, en synergie avec leurs fondateurs et partenaires, pour diffuser plus largement de nouvelles réponses diagnostiques et thérapeutiques vers les patients et le tissu économique, dans des domaines majeurs de santé publique. En moins de dix ans, ils se sont affirmés comme des acteurs incontournables de l'innovation en santé dans leurs domaines.

Publications, brevets, recommandations, attractivité internationale, partenariats industriels, licences, créations de start-up, levées de fonds privés sont des indicateurs forts de réalisation à tous les stades de la chaîne de valeur.

Le programme d'innovation I-SIP@IHU Strasbourg, l'incubateur iPEPS@Institut du Cerveau, le Data hub and REsearch network in cardiology@ICAN, les programmes Springboard d'accélération de start-up et Bioentrepreneurs@Imagine, le SiMulateur d'appRentissage aux interventions par Cathétérisme Cardiaque@

.../...

Liryc, le Streetlab simulateur immersif et virtuel@Institut de la Vision sont autant d'exemples de leur capacité à mettre en œuvre des outils expérimentaux inédits de fertilisation d'une recherche partenariale intégrant médecins, chercheurs, patients, industriels, étudiants et entrepreneurs.

La prédiction individualisée de l'évolution des maladies d'Alzheimer, le traitement par thérapie génique des drépanocytaires, la thérapie optogénétique chez l'humain, la médecine personnalisée du cancer du foie sont autant d'exemples d'avancées majeures - premières mondiales pour certaines - en diagnostic, thérapeutique, prise en charge, parcours de soin et qualité de vie.

L'alliage de leurs expertises doit permettre d'aller encore plus loin, et plus vite, sur des thématiques prioritaires telles que l'exploration de données complexes, les modélisations personnalisées des parcours de soins, la simulation diagnostique, thérapeutique et préventive par jumeau digital, et les innovations de rupture comme les thérapies géniques et cellulaires, au service d'une santé digitale fédératrice, d'une réduction de l'errance diagnostique, d'une aide augmentée aux décisions médicales et chirurgicales, d'une démultiplication des capacités de diagnostic précoce et de suivi à distance.

En quête de soutenabilité socio-économique, les IHU aspirent à un engagement pérenne de l'Etat à leurs côtés mais aussi à une simplification des pratiques leur permettant de porter encore plus haut, avec leurs fondateurs, les ambitions de partenariats industriels, de création de start-up, de promotion de recherche clinique, de réinvestissement des revenus de la valorisation et de partage des données.

Ils aspirent surtout à être clairement identifiés comme des acteurs privilégiés pour les missions pilotes de l'expérimentation en santé, notamment digitale.

Les IHU fédérés au sein de l'Alliance IHU France souhaitent s'inscrire comme acteurs de premier plan de la stratégie nationale définie pour l'innovation en santé, en parfaite synergie avec les acteurs institutionnels qui les ont créés, dans un esprit fédérateur, au service de l'intelligence collective et du bien commun.

Responsable de la publication :
Le comité des directeurs généraux de l'alliance IHU France :
Alexis Brice, Institut du Cerveau ;
Benoît Gallix, IHU Strasbourg ;
Stéphane Hatem, IHU ICAN ;
Pierre Jaïs, Institut Liryc ;
Stanislas Lyonnet, Imagine ;
José-Alain Sahel, FOReSIGHT

Rédaction :
Le comité des secrétaires généraux de l'alliance IHU France :
Stéphane Barritault, IHU ICAN ;
Laure Boquet, Imagine ;
Julie Boussuge-Rozé, Institut Liryc ;
Jean-Luc Dimarcq, IHU Strasbourg ;
Stephane Duhieu, FOReSIGHT ;
Corinne Fortin, Institut du Cerveau ;
Elodie Pfauwadel Gaillacq, responsable communication IHU Liryc

Crédit photos et visuels :
Grilled cheese, Visible Patient, Sutterstock, inheart, IHU ICAN, IHU Imagine, IHU Institut du Cerveau, IHU FOReSIGHT, IHU Liryc, IHU Strasbourg

Création graphique :
Franck Garcia

Date de publication :
Février 2022

IHU FRANCE
Instituts Hospitalo-Universitaires

www.ihu-france.org

anr agence nationale de la recherche

Numéro d'agrément ANR-10-IAHU & ANR-18-IAHU