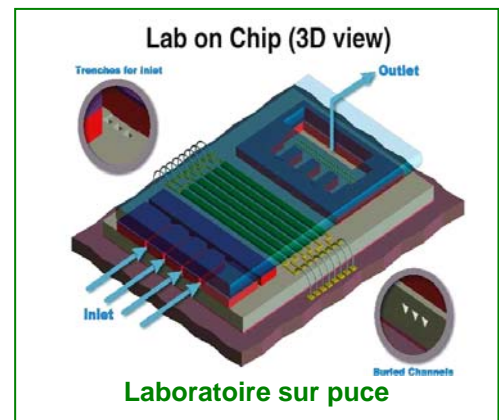
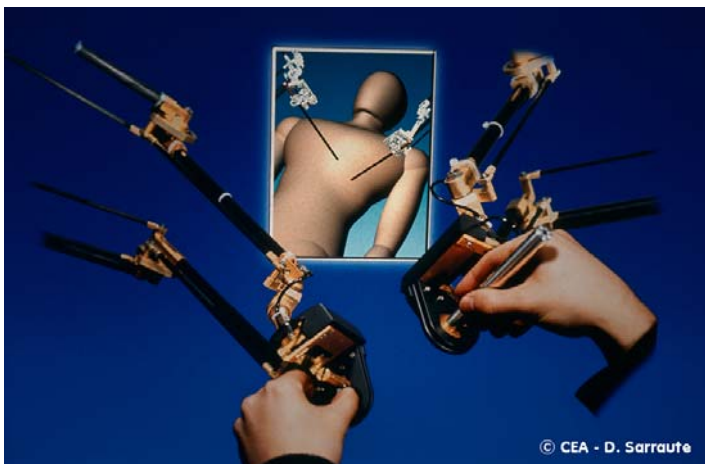
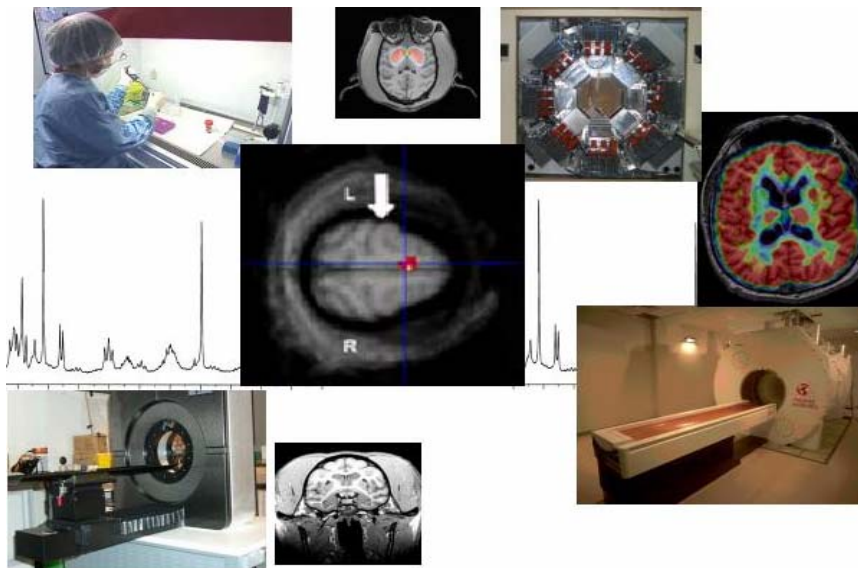




Les technologies pour la santé au CEA

MEDEC

Paris, du 15 au 18 mars 2005



Contacts presse :

Delphine Nicolas : ☎ 01 40 56 14 88 – email : delphine.nicolas@cea.fr

Anne-Gabrielle Dauba-Pantanacce : ☎ 01 40 56 20 97 – email : anne-gabrielle.dauba-pantanacce@cea.fr



SOMMAIRE

- ❖ *L'imagerie biomédicale au CEA*
- ❖ *L'analyse biologique et le diagnostic médical avec les biopuces*
- ❖ *La biologie structurale au CEA : des outils au service de la santé*
- ❖ *La recherche technologique au CEA*
- ❖ *La robotique chirurgicale au CEA*
- ❖ *Microsystèmes pour la santé*
- ❖ *Les microsources d'énergie pour les applications santé*
- ❖ *Les technologies de la santé dans le 6^{ème} programme cadre de la recherche et développement de la Commission européenne*



MEDEC 2005

Paris, du 15 au 18 mars 2005

Organisme de recherche à vocation principalement technologique, le CEA, dont l'un des axes fort porte sur les technologies pour la santé, s'attache, depuis sa création en 1945, à faire bénéficier le secteur de la santé des avancées fondées sur les technologies nucléaires.

Aujourd'hui, l'attente des professionnels de la santé et des patients s'oriente vers une demande de soin de qualité maximum avec un risque minimum. Il s'agit de réaliser un diagnostic de plus en plus fin et précoce, de suivre et d'adapter les traitements en fonction de leur efficacité au moindre coût, de suppléer les fonctions altérées ou perdues, de diminuer les risques d'effets secondaires ou d'affections nosocomiales, ou encore d'adapter au mieux à la personne et à son mode de vie le système de soin.

En partenariat étroit avec les organismes de recherche nationaux (Inserm, CNRS, AP-HP, Institut Pasteur, Institut Curie, Institut Gustave Roussy, universités,...) et les industriels du domaine, associant biologistes, médecins, pharmaciens, mathématiciens, physiciens et informaticiens, le CEA concentre ses compétences autour des domaines suivants :

- **L'imagerie fonctionnelle des systèmes vivants** qui associe aujourd'hui image anatomique et fonction des organes, permet le développement d'outils et de méthodes pour la conception, la mise en œuvre et la validation d'approches diagnostics et thérapeutiques innovantes (thérapie génique, suivi de l'efficacité thérapeutique) dans des domaines tels que les maladies cérébrovasculaires, l'épilepsie, ou encore les maladies neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer, Huntington). L'imagerie fonctionnelle offre la possibilité de caractériser finement les tissus ou encore de réaliser des suivis quantifiés en réaction à des agents chimiques ou pharmacologiques. Ce qui, appliqué à la cancérologie, permet d'accroître l'efficacité clinique et de diminuer le coût global de la maladie. Dans le domaine de l'innovation thérapeutique, elle contribue à une réduction considérable des coûts de développement de nouveaux médicaments ;
- **L'ingénierie et la structure des biomolécules** qui trouvent leur application dans le développement de biomarqueurs, la création de mini-protéines, d'enzymes ou d'anticorps, utiles dans le domaine du diagnostic, l'étude des interactions des complexes protéiques et l'analyse de la structure ;
- **Le développement de nouveaux outils et méthodes d'analyse globale** comme la bio-informatique et les outils de calcul ;

- **Les micro et nano-technologies** permettent le développement de biopuces (puces à ADN, « laboratoire sur puce », « cellule sur puce » ...) et de biocapteurs. Les domaines d'application sont très larges et intéressent de nombreux secteurs tels que la recherche biologique (et notamment la **génomique¹ fonctionnelle**), la recherche pharmaceutique, le génotypage, le diagnostic, les contrôles agro-alimentaires et industriels ;
- **Les systèmes interactifs** qui comprennent notamment la robotique pour la santé (assistance au geste chirurgical, assistance technique aux personnes âgées et au handicap, téléchirurgie, microtélémanipulation) et dont les développements portent sur les interactions homme-machine ; la réalité virtuelle ; l'amélioration de la convivialité des systèmes interactifs ; les techniques de recherche et d'interprétation de l'information ; le développement de techniques de communication naturelle utilisant l'image et la voix ;
- **Les systèmes embarqués** visent à proposer de nouveaux outils intégrés au vivant, de façon la moins invasive possible, en associant le développement de matériaux susceptibles d'être en contact avec le vivant et des microsystèmes implantables comprenant microélectronique, capteurs et traitement numérique associé (fibres optiques pour des mesures de températures, chimiques, biochimiques, de vibration ou de chocs).

¹ La génomique est l'étude de l'ensemble des gènes de organismes vivants, de leur disposition sur les chromosomes, de leur séquence et de leur fonction. L'objectif est de réaliser l'inventaire des gènes qui s'expriment dans un type cellulaire donné, à un instant donné et dans un environnement donné.



L'imagerie biomédicale au CEA

L'imagerie biomédicale est apparue au CEA, avec la volonté de promouvoir et de développer les applications du nucléaire aux domaines de la biologie et de la santé.

C'est une méthode unique, non invasive, qui permet de visualiser des processus biologiques au sein même des organismes vivants. Essentielle à la compréhension des mécanismes physiologiques intervenant dans la survenue des pathologies, elle permet de mieux les diagnostiquer, les pronostiquer et les soigner. L'imagerie constitue donc un outil d'investigation de choix à l'interface entre la médecine et la biologie.

Initiée avec la radiographie par rayons X, l'imagerie médicale a bénéficié de la découverte de la radioactivité artificielle et des méthodes de détection associées, pour se développer. Par la suite, la découverte de la Résonance Magnétique Nucléaire, puis l'utilisation des aimants supraconducteurs, ont permis des avancées technologiques significatives dans le domaine de l'imagerie par résonance magnétique.

Les recherches menées au CEA

Les recherches conduites dans le domaine de l'imagerie au CEA portent sur le développement **de nouveaux outils et de nouvelles méthodes**, donnant accès à des informations essentielles pour **l'étude fonctionnelle des organes**. Elles s'appuient sur des compétences particulières en radiochimie, traitement du signal, traitement et reconstruction d'images, analyses statistiques, modélisations mathématiques, aimants supraconducteurs et cryogénie associée ou encore micro-technologies.

Les méthodologies d'imagerie offrent des outils performants pour l'étude et la compréhension des **maladies cérébrovasculaires**, de **l'épilepsie**, des **affections psychiatriques** (autisme, schizophrénie, dépression,...) ou encore des **maladies neurodégénératives**, telles que les maladies de Parkinson, d'Alzheimer ou de Huntington.

Dans le domaine de la cardiologie, les recherches s'attachent à la **compréhension des mécanismes des diverses pathologies myocardiques** qui permettront d'identifier des facteurs pronostiques.

L'activité clinique en médecine nucléaire aborde, en outre, l'oncologie, la cardiologie et la pneumologie.

Recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques

Les moyens d'investigation développés sont mis au service de la recherche et du **développement de nouvelles stratégies thérapeutiques** pour les différentes pathologies étudiées.

Le CEA est ainsi à l'origine de résultats prometteurs concernant le traitement de la maladie de Huntington par la réalisation de **greffes neuronales**. Egalement, en collaboration avec d'autres équipes, la possibilité d'un traitement de la maladie de Parkinson par thérapie génique a pu être montrée. Enfin, le CEA a collaboré à la réalisation d'une thérapie de l'insuffisance cardiaque par autogreffe de cellules musculaires pour la première fois chez l'homme.

Suivi de l'efficacité thérapeutique

L'imagerie offre, par ailleurs, la possibilité d'un suivi quantifié de l'efficacité thérapeutique en cours de traitement. Ce qui, appliqué à la **cancérologie**, permet d'accroître l'efficacité clinique et de diminuer le coût global de la maladie.

Outre ces développements, le CEA évalue, en partenariat avec **l'industrie pharmaceutique**, l'efficacité et la sécurité des médicaments (toxicité, capacité à diffuser vers les tissus, à franchir les membranes plus ou moins étanches et à agir sur les cibles prédéterminées).

L'imagerie génique

Une autre avancée méthodologique importante a pu être apportée par le développement d'une **imagerie génique** offrant la possibilité de visualiser *in vivo* le cheminement des brins d'ADN par tomographie à émission de positons (voir annexe). À l'échelle moléculaire, le développement **d'une imagerie de l'expression des gènes** permettra de traduire *in vivo* en information fonctionnelle les données du génome.

Moyens technologiques

Pour répondre aux demandes croissantes et prévisibles des chercheurs, cliniciens et de l'industrie pharmaceutique, le CEA met en œuvre les moyens technologiques indispensables aux recherches actuelles et à leur développement. Il réunit compétences et savoir-faire autour de plateaux techniques performants afin de concevoir, de tester et d'optimiser les stratégies thérapeutiques de l'avenir, mais aussi, afin de permettre des développements technologiques de pointe qui donneront accès à des informations biologiques essentielles.

Le Service hospitalier Frédéric Joliot du CEA (SHFJ), créé il y a près de 50 ans à Orsay, est aujourd'hui encore **la seule unité de recherche en Europe à regrouper la plupart des méthodes d'exploration fonctionnelle et atraumatique chez l'homme** (tomographie par émission de simple photons, tomographie par émission de positons, imagerie et spectroscopie par résonance magnétique nucléaire, voir annexe...), tout en possédant à la fois des laboratoires de recherche fondamentale et une unité clinique en médecine nucléaire.

En complément de ce service hospitalier, le CEA installe à Fontenay-aux-Roses, en partenariat avec l'Inserm, **une plate-forme pré-clinique d'imagerie pour la thérapie génique et cellulaire, ImaGene**, dédiée notamment aux traitements des maladies neurodégénératives. Bénéficiant du savoir-faire du CEA tant en matière de production de radiopharmaceutiques qu'en matière d'imagerie neurochimique, fonctionnelle et métabolique, le plateau technologique ImaGene permettra de réaliser l'ensemble des évaluations comportementales mais aussi les tests d'innocuité et d'efficacité indispensables à la préparation d'essais cliniques.

Enfin, la quête de la connaissance du cerveau a poussé le CEA à proposer **un centre d'imagerie par résonance magnétique nucléaire en champ intense, NeuroSpin**, à Saint-Aubin (Essonne). Soutenu par le Conseil Régional d'Ile-de-France et le Conseil Général de l'Essonne, ce centre a pour objectif de repousser les limites actuelles de l'imagerie dans l'exploration du cerveau de façon à obtenir une résolution plus fine, plus rapide et plus représentative de certains paramètres biologiques. Ce projet ambitieux implique la construction d'un aimant à très haut champ magnétique unique au monde. Il constituera un « grand instrument en biologie » offrant à la communauté scientifique la combinaison nécessaire d'instruments, de matériels et d'expertises, pour leur permettre de comprendre le fonctionnement du cerveau.

Pôle de compétitivité

L'ensemble de ces projets et thématiques est abordé de manière coordonnée avec les **autres organismes de recherche** (CNRS, Inserm), les **universités** et les **CHU** (Assistance Publique -Hôpitaux de Paris) au travers d'un réseau de chercheurs, médecins, techniciens, cliniciens assurant ainsi **un continuum entre recherche fondamentale et recherche clinique vers la valorisation industrielle**.

Au niveau européen, le CEA coordonne le réseau d'excellence portant sur l'imagerie moléculaire réunissant 58 partenaires de 13 pays européens. Ce regroupement unique au monde, en moyens et compétences en région parisienne, participe à la constitution d'un **pôle de compétitivité santé en région Ile-de-France** dans le domaine de l'imagerie.



L'analyse biologique et le diagnostic médical avec les biopuces

Depuis une trentaine d'années, le développement des micro-technologies a permis l'extraordinaire évolution de l'électronique dont les performances ont été démultipliées et les coûts diminués. De la même façon que les puces électroniques sont fabriquées collectivement sur un wafer de silicium pour en diminuer les coûts, on a appliqué plus récemment ce concept de fabrication collective à d'autres objets plus ou moins complexes : les micro-systèmes. C'est ainsi qu'apparaissent, dans les années 90, **les micro-technologies appliquées à la biologie : les biopuces.**

Les biopuces sont des technologies multidisciplinaires nées de la fusion de compétences en biologie et également en microélectronique, microsystèmes et microfluidique, fonctionnalisation de surface (greffage de molécules spécifiques sur une surface donnée), miniaturisation de protocoles, analyse d'images et bioinformatique², ainsi qu'en modélisation. Le CEA, dont un des atouts est de savoir mettre en commun des compétences scientifiques pluridisciplinaires, exploite son expertise dans différents domaines de recherche et met en place des programmes transversaux de recherches technologiques pour la biologie.

Les biopuces, microsystèmes dédiés à l'analyse biologique, ont pour objectif d'automatiser, miniaturiser et paralléliser les différentes étapes utilisées lors d'analyses en biologie, jusqu'à présent longues et fastidieuses. Elles peuvent permettre, sur une surface de quelques cm², de réaliser en quelques heures les expériences qui nécessitaient plusieurs mois de travail auparavant. En raison de leur large champ d'application, les biopuces ouvrent d'immenses perspectives scientifiques et industrielles. De nombreux secteurs sont concernés tels que la recherche en biologie (et notamment la **génomique³ fonctionnelle**), la recherche pharmaceutique, le génotypage, le diagnostic, les contrôles agro-alimentaires et industriels... Le marché des biopuces est estimé à 2 milliards d'euros en 2005.

Au CEA, 3 directions opérationnelles sont impliquées :

- La Direction de la Recherche Technologique, essentiellement le Léti (Laboratoire d'Électronique et des Technologies de l'Information) où se concentrent les compétences en microtechnologies ;
- La Direction des Sciences du Vivant et la Direction des Sciences de la Matière en tant qu'utilisateurs de ces nouveaux objets, et également en tant que partenaires dans leur développement.

² Les analyses rapides et massivement parallèles conduites depuis l'avènement des biopuces, produisent d'énormes quantités de données, qui croissent exponentiellement. La bioinformatique fournit aux chercheurs les outils informatiques nécessaires pour traiter, organiser, analyser et présenter ces données.

³ La génomique est l'étude de l'ensemble des gènes de organismes vivants, de leur disposition sur les chromosomes, de leur séquence et de leur fonction. L'objectif est de réaliser l'inventaire des gènes qui s'expriment dans un type cellulaire donné, à un instant donné et dans un environnement donné.

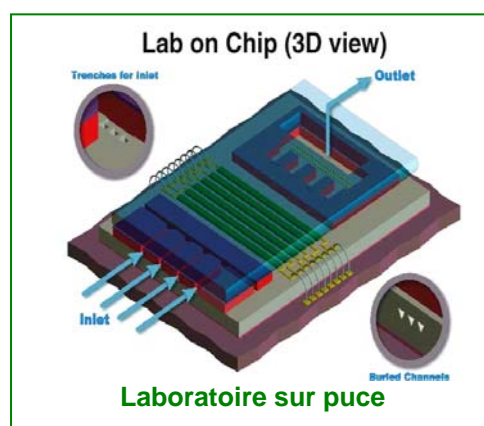
Différentes catégories de biopuces

Les biopuces peuvent se répartir en 3 catégories : les « microarrays » (puces à ADN et puces à protéines), les laboratoires sur puce (Lab-On-Chip) et les puces à cellules (Cell-On-Chip)

Les puces à ADN portent, greffées sur leur surface, des « sondes » (molécules d'ADN) susceptibles de s'apparier à des brins complémentaires d'ADN dans une solution biologique. Elles permettent ainsi, par exemple, de visualiser et mesurer très rapidement des différences d'expression entre les gènes pour le génome complet d'un organisme. C'est ainsi que sur une seule puce, l'ensemble du génome humain (~33 000 gènes) peut être analysé en une seule étape.

Les laboratoires sur puce intègrent les différentes étapes successives d'analyse d'un échantillon. Ce sont des laboratoires miniaturisés destinés à la réalisation d'analyse automatisée, sur de petits volumes, et dans certains cas, à très haut débit. Ils permettront aussi souvent d'abaisser le coût de l'analyse. Ils incorporent des transports de fluides ainsi que des étapes de réactions enzymatiques.

Les puces à cellules sont des microsystèmes qui hébergent des cellules vivantes entières. Elles sont destinées à analyser et manipuler de manière individualisée des cellules vivantes.



Une forte mobilisation

Les activités « biopuces » du CEA se répartissent principalement sur deux sites : Evry, où le CEA a créé une plate-forme de production de puces à ADN – où une quarantaine de chercheurs et ingénieurs collaborent pour fournir plus de 15 000 puces aux équipes de recherche académique et aux industriels - et Grenoble, où sont regroupés 75 ingénieurs, chercheurs et techniciens de la Direction des Sciences du Vivant et du Légi, compétents dans les disciplines nécessaires à la conception et au développement des biopuces.

Le portefeuille du CEA dans le domaine des biopuces atteint à ce jour plus de 130 brevets.



La biologie structurale au CEA : des outils au service de la santé

Marquage et ingénierie des biomolécules

Réaliser de nouveaux outils indispensables aux progrès de notre compréhension de la complexité du vivant, tels sont les objectifs des recherches menées au CEA dans le domaine du marquage, de la structure, de la dynamique et de l'ingénierie des biomolécules. Ce secteur d'activité à l'interface de la chimie, physique et de la biologie est source **d'avancées déterminantes dans les domaines de la santé, du diagnostic et des biotechnologies**. Agir efficacement sur les pathologies nécessite de bien connaître le rôle des protéines qui y sont impliquées et de bien comprendre les liens entre structure et fonction pour mettre au point des médicaments régulant leur activité et pour concevoir par ingénierie des biomolécules aux propriétés nouvelles.

Historiquement, la mission de marquage des molécules biologiques par des isotopes stables ou radioactifs a été confiée au CEA il y a plus de 50 ans. Ces activités sont menées par des personnels spécifiquement formés à la manipulation des radio-isotopes et dans des laboratoires aux normes de sécurité appropriées. Aujourd'hui, de nouvelles stratégies et de nouveaux concepts de marquage des biomolécules, utiles pour la détermination de la structure des biomolécules ou l'investigation fonctionnelle (*in vivo* et *in vitro*) sont développés. Le marquage est devenu plus précis, ciblé vers des sites moléculaires prédéterminés, et les étiquettes ne sont plus seulement des isotopes mais aussi des groupes chimiques émettant un signal mesurable.

Par ailleurs, le marquage spécifique des protéines non plus avec des isotopes mais avec des enzymes ou des groupes fonctionnels permet la réalisation de protéines dotées de propriétés nouvelles. Ces recherches en ingénierie des protéines se focalisent sur la conception d'outils (mini-protéines, enzymes et anticorps) utiles dans les domaines de la santé et du diagnostic. Ces activités se traduisent notamment par le dépôt régulier de brevets et par une représentation nationale, assurée par le CEA, dans le Réseau International des Centres d'Ingénierie des Protéines.

Cependant, la réalisation et l'optimisation de tels outils supposent une parfaite connaissance de la structure et de la dynamique des biomolécules. Cela suppose que les objets biologiques soient placés dans un contexte tridimensionnel. Le site fonctionnel par lequel les protéines exercent leur fonction est complexe, il est constitué de nombreux résidus localisés en différents endroits de la séquence protéique qui, lors de son repliement, se retrouvent à proximité les uns des autres de façon à former une surface homogène dotée d'une fonction particulière. Comment alors recréer une surface aussi complexe ? C'est là tout l'objet des recherches en biologie structurale qui peuvent se décrire comme la définition à l'échelle atomique et/ou moléculaire de structures et de mécanismes biologiques. Elles étudient la structure tridimensionnelle de macromolécules et le lien entre cette structure et la fonction biologique.

L'analyse systématique des génomes, dont le génome humain, a révolutionné la biologie moléculaire en constituant une base de données inestimable. Aujourd'hui, la biologie structurale procède à des développements lui permettant d'identifier la structure tridimensionnelle des protéines à haut débit et tend à son tour vers la génomique structurale.

Son développement suppose un accès à des plateaux techniques de haut niveau, des interfaces actives et vivantes entre disciplines telles que la physique, la chimie, la biologie et la bio-informatique. La biologie structurale nécessite le développement d'outils et de technologies de pointe. C'est pourquoi le CEA, au travers l'Institut de Biologie Structurale (IBS), entité mixte de recherche CEA-CNRS-Université Joseph Fourier, avec l'Installation européenne de rayonnement synchrotron (ESRF), le Laboratoire européen de biologie moléculaire (EMBL) et l'Institut Laue-Langevin (ILL), ont décidé en 2002 de réunir leurs moyens et leurs compétences pour construire une plate-forme intégrée des sciences, techniques et connaissances pour la biologie structurale européenne, dans le cadre d'un partenariat pour la Biologie Structurale à Grenoble. Plusieurs compagnies pharmaceutiques internationales ont exprimé le souhait de rejoindre ce Partenariat afin que le projet bénéficie aussi à l'industrie.

Le partenariat pour la Biologie Structurale soutient et renforce les différentes initiatives nationales et européennes en voie de réalisation. L'ensemble des informations issues de ce partenariat permettra de mieux comprendre le fonctionnement du corps humain au niveau moléculaire ainsi que le développement de nouvelles approches dans le traitement des maladies. Il est porteur d'un projet intégré européen en génomique structurale ayant pour objectif l'étude de protéines sélectionnées pour leur intérêt médical.



La Recherche Technologique au CEA

Aujourd'hui, de nombreuses techniques utilisées dans le domaine médical à des fins diagnostiques ou à des fins thérapeutiques, sont issues des travaux menés à la Direction de la Recherche Technologique. Au Léti (Laboratoire d'Electronique et des Technologies de l'Information du CEA), un département complet est dédié aux microtechnologies pour la biologie et la santé dont certaines activités font appel à des matériaux et caractérisations issus du Liten (Laboratoire d'Innovation pour les Technologies des Energies nouvelles et les Nanomatériaux du CEA). Dans le domaine des micro-sources d'énergie pour les implants médicaux, le Liten dispose également de compétences, comme les accumulateurs au lithium, à longue durée de vie et temps de recharge très courts. Pour sa part, le List (Laboratoire d'Intégration des Systèmes et des Technologies) maîtrise depuis longtemps les techniques de métrologie, radiothérapie, spectrométrie... appliquées au domaine médical, auxquelles sont venues s'ajouter depuis quelques années les applications de la robotique pour des enjeux de santé : aide au geste chirurgical, amélioration des conditions de vie des handicapés...

Microsystèmes pour la santé

Le Léti propose des solutions innovantes en microsystèmes et instrumentation à partir des micronanotechnologies. En partant d'une approche « système », le Léti mène de front deux axes de recherche :

- une approche « in vivo » pour l'imagerie médicale, imagerie pré-clinique optique, microsystèmes embarqués (capture de mouvement et actimétrie – projets ActiDOM, MY HEART) ou implantés en neurologie (projets SMART in VIVO et NEUROCOM);
- une approche « in vitro » pour les recherches sur les composants, le diagnostic à travers les biopuces et les laboratoires d'analyses.

Robotique et intervention médicale

Le List mène depuis quelques années des études pour les applications des robots dans le domaine de la kinésithérapie. Plus récemment, ces robots sont entrés dans les blocs opératoires pour aider les chirurgiens. Deux projets ont été développés :

- EndoXirob : robot destiné à la chirurgie mini-invasive comportant deux bras porte-instruments en un bras porte-endoscope ;
- Surgicobot : application d'un bras robotisé Virtuose pour la chirurgie maxillo-faciale. Le bras robotisé couplé à l'imagerie médicale assiste le geste du chirurgien et grâce au retour d'effort, le chirurgien réalise son intervention en minimisant les risques.

Microsources d'énergie pour la santé

Le développement des implants (stimulateurs musculaires, auditifs, capteurs de pression...) fait appel à une autre technologie issue du CEA, celle des sources d'énergie implantables et portables.

Le Liten travaille depuis longtemps sur les nouvelles solutions de stockage énergétique pour les besoins des énergies renouvelables. Depuis une dizaine d'années, le développement des appareils portables a donné une forte impulsion aux batteries Lithium.

Grâce à ce savoir-faire, le Liten est partenaire du projet européen « Healthy Aims ». Dans le cadre de ce projet, il est chargé de proposer des batteries miniatures capables d'alimenter des implants auditifs et des stimulateurs musculaires. Les contraintes technologiques à franchir sont nombreuses : la température corporelle, la durée de vie (similaire à celle de l'implant) et la réduction du volume et du coût.

La robotique chirurgicale au CEA

EndoXirob

EndoXirob est un robot de chirurgie mini-invasive comportant deux bras porte-instruments et un bras porte-endoscope, réalisé dans le cadre d'un projet national RNTS (Réseau National Technologies pour la Santé).

Les réalisations du List portent sur la spécification du système, la fourniture du contrôleur télé-robotique et de l'organe de commande à retour d'effort Virtuose 6D, et la conception de l'analyse de sûreté.

Dans le cadre de ce projet, le List a conclu des partenariats avec des entreprises telles que Sinters, Siqualis, LAAS, Onera, LIRMM, des institutions comme l'Inria Sophia, le CHU Toulouse – Faculté de Médecine de Toulouse Rangueil et l'Institut Européen de Télémedecine.



Bras maître chirurgical

Simulation de l'opération endoscopique



SURGICOBOT

Assistant au geste chirurgical COBOT pour interventions maxillo-faciales

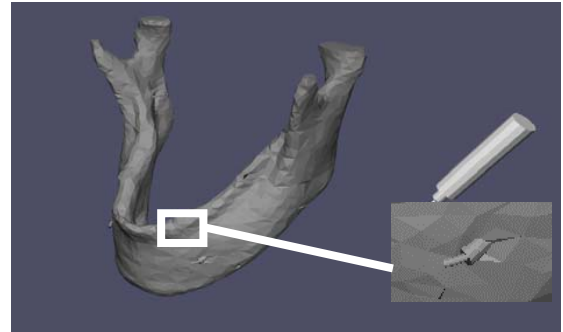
Ce robot permet de réaliser des gestes astreignants impliquant simultanément l'assistance par image et l'habileté chirurgicale manuelle. Il est utilisé pour l'ostéotomie mandibulaire et la protection du nerf maxillaire.

Le concept de ce robot est un concept COBOT (Collaborative roBOT). Il consiste en un instrument chirurgical standard, fixé au bout du bras haptique⁴ et est également tenu par le chirurgien comme dans des conditions normales d'intervention. La plupart du temps, le chirurgien manipule librement l'instrument. Dans certaines conditions pré-définies, le COBOT génère des forces contraignantes pour guider le geste du chirurgien.

⁴ Relatif au sens du toucher, qui concerne les perceptions tactiles

Etapes de démonstration :

- Créer les modèles numériques des objets suivants : fraise chirurgicale, mâchoire, nerf et son enveloppe protectrice.
- Optimiser ces modèles en tenant compte de leur utilisation haptique en temps réel.
- Fixer les paramètres des interactions haptiques.
- Calibrer le système en "touchant" un ensemble de caractéristiques anatomiques virtuelles et réelles.



Le modèle de mandibule montrant le nerf et son enveloppe de protection

Architecture du système

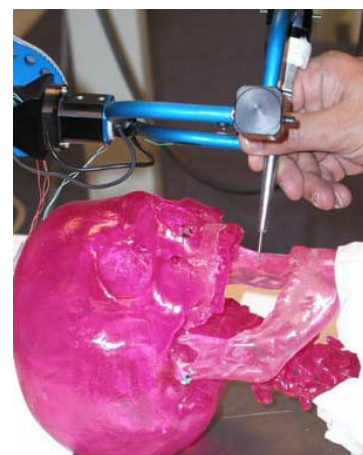
- L'interface haptique (bras Virtuose) capture les mouvements de l'opérateur et génère des forces dans sa main ;
- Le contrôleur haptique maintient en temps réel (fréquence 1 KHz) un couplage bilatéral entre l'interface haptique et un objet virtuel (typiquement un outil).
- Le moteur de simulation dynamique gère les interactions entre l'objet virtuel couplé à l'interface haptique et son environnement simulé. Il utilise un logiciel de simulation physique standard tournant sur un autre PC en temps réel. Sa conception utilise l'outil de développement Virtools VR et requiert un PC dédié.

Expérimentations du SURGICOBOT

- Le système interagit d'une part avec la mâchoire réelle et d'autre part avec un modèle virtuel de cette mâchoire et calibré pour coïncider avec la position et l'orientation de la mâchoire réelle. La mâchoire virtuelle est alors utilisée pour guider les gestes du chirurgien dans le monde réel ;
- La transparence du système et l'efficacité du guidage haptique lors du perçage d'un matériau « mou » sont les requêtes principales des chirurgiens. La précision statique du SURGICOBOT (sans application de force) est proche de 1 mm.



Expériences effectuées sur un matériau reproduisant la consistance de la mâchoire



La fraise chirurgicale opérant sur un crâne en résine

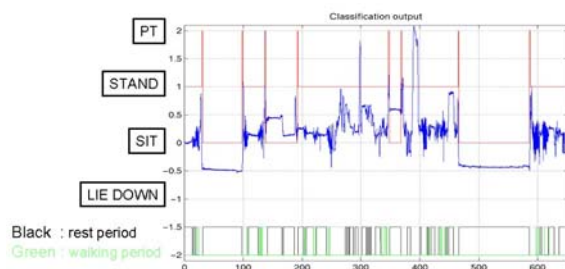
Capture du mouvement et actimétrie

Dans le domaine de la santé, le besoin augmente de jour en jour de disposer de systèmes personnalisés de contrôle et de mesure des paramètres physiologiques afin d'alerter ou d'offrir de nouvelles fonctionnalités. Des microsystèmes pourront s'interconnecter avec le vivant et intégrer des fonctions de traitement local dans le but d'analyser, de diagnostiquer, de monitorer, jusqu'à une action de bouclage avec le vivant (stimulation, prothèse).

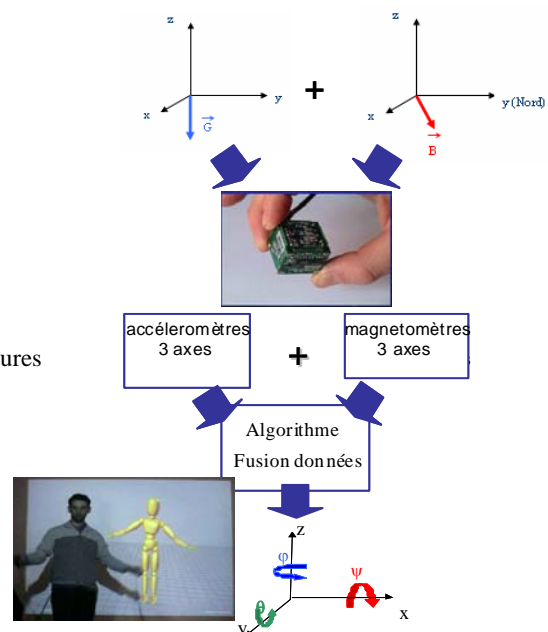
L'objectif des recherches menées sur les microsystèmes pour la santé au CEA est de concevoir de **nouveaux dispositifs qui peuvent être embarqués sur la personne** (« wearable devices »), permettant la quantification du mouvement.

Les développements actuels au CEA

- **Le projet ACTIDOM** (ACTimétrie à DOMicile), financé par France Télécom R&D en partenariat avec le Laboratoire interuniversitaire de Gérontologie de Grenoble (LI2G), le laboratoire de traitement de l'information de la faculté de médecine de Grenoble (TIMC), a pour objectif de **mesurer l'activité des personnes âgées fragiles dans leur vie quotidienne afin de détecter une évolution de leur état de dépendance.**



Classification d'activité (marche, repos) de *postures* (debout, assis, couché) et de *transferts* inter postures



- **Le projet intégré européen MY HEART** (34 partenaires dont Philips, 11 pays) permettra le développement de dispositifs portés par la personne (vêtement, montre ...) pour aider le citoyen à **combattre les risques des maladies cardio-vasculaires grâce à la prévention (mode de vie) et des diagnostics précoces.**

Centrale
d'attitude
3D



Système
d'acquisition



Projets en cours de montage

Ils ont pour objectif de concevoir des systèmes permettant la détection de chute, le dépistage et la prévention des crises d'épilepsie, l'aide au pilotage de prothèses pour le handicap moteur...

La **micro-centrale d'attitude du Léti, combinant micro-accéléromètres et micro-magnétomètres**, fournissent des informations de mouvements 3D riches et discriminantes, utilisables en complément de l'équipement du lieu de vie. Ce dispositif embarqué offre un champ d'applications très large : mesure du corps entier, analyse d'activité avec mouvements complets et analyses de pathologies.

Perspectives

À plus long terme, les microsystèmes pour la capture du mouvement permettront d'intégrer de nouvelles fonctionnalités, et de miniaturiser le dispositif portable développé dans MY HEART. Les générations suivantes de systèmes seront un dispositif de diagnostic au domicile pour une durée de l'ordre de 3 jours et un dispositif de détection de chute. À terme, l'ambition est de réaliser un « **patch** » incluant capteurs, traitements embarqués, batterie et lien radio. Le « patch » pourrait être fixé sur différentes parties du corps en fonction des applications (dispositif pour diagnostic en cabinet médical avec lien radio).

Microsystèmes pour la neurologie

Les microsystèmes destinés à l'implantation constituent une voie d'avenir pour le traitement des maladies neuro-dégénératives. Les difficultés résident aujourd'hui dans la conception de microsystèmes comportant simultanément une interface avec le vivant (type électrodes), une électronique d'enregistrement et de stimulation, une électronique de traitement pour extraire les informations pertinentes et des moyens d'alimentation et de transmission radio.

L'objectif des recherches menées à la Direction de la Recherche Technologique au CEA est de développer des **micro-systèmes implantables de mesure et de stimulation orientés vers la neurologie.**

Les développements actuels au CEA

Le projet SIV (Smart In Vivo Parkinson) vise à développer un commutateur implantable programmable pour améliorer le traitement et diminuer les effets secondaires, par stimulation électrique des noyaux sous-thalamiques. Un microconnecteur est placé entre le stimulateur et les cinq sondes implantées (comportant chacune 4 électrodes), permettant la commutation des électrodes. Les avantages de cette approche sont la possibilité d'une stimulation spatiale, la réduction du temps d'opération et la reconfiguration de la stimulation. Le Léti s'attache particulièrement aux aspects miniaturisation, consommation électrique, biocompatibilité et satisfaction aux normes d'implantabilité.

Le projet « NEUROCOM » a pour objectif de réaliser un système de microélectrodes « haute densité » (1000-2000 voies) permettant d'enregistrer et de stimuler de manière focale et bien contrôlée spatialement des réseaux de neurones vivants. Les verrous technologiques résident dans :

la **gestion de l'interface entre les tissus vivants et le monde minéral de l'électronique.**

Les contraintes sont multiples: biocompatibilité, qualité des contacts pour les mesures ou stimulations, stabilité dans le temps ;

la **gestion des flux de données et la connectique:** difficulté qui peut devenir majeure lorsque le nombre d'électrodes devient important (plusieurs milliers).

Perspectives

À plus long terme, les microsystèmes pour la neurologie permettront de développer un **implant d'interface avec le système nerveux central ou le cerveau.** Ils permettront également d'identifier des sources d'énergies intégrées pour rendre les dispositifs implantés plus autonomes et généraliser les échanges via la transmission RadioFréquence. Enfin, les recherches menées s'attacheront à essayer d'associer **acquisition du mouvement (centrale d'attitude) et matrice d'électrodes** pour réaliser des **systèmes en bouclage avec le vivant**, afin de réhabiliter les fonctions motrices : stimulation fonctionnelle électrique de paralysés et contrôle de prothèses.

Partenariats

Académiques : INSERM U318 (Pr Benabid), Laboratoire de Neurobiologie des Réseaux CNRS UMR 5816 (P. Meyrand), ESIEE, Laboratoire de Physiologie Cérébrale CNRS, INSA-CREATIS, INSA-LPM.

Industriels : MEMSCAP, BIO-LOGIC.

Les microsources d'énergie pour les applications santé

Implants auditifs, capteurs rétiniens, stimulateurs musculaires... Autant de défis à relever pour l'alimentation des futurs équipements médicaux : le CEA met au point une nouvelle génération de batteries lithium-ion (Li-ion) en collaboration avec le groupe SAFT, spécialisé dans les systèmes de batterie haute technologie. .

L'objectif est de concevoir des batteries répondant à de nombreuses contraintes - encombrement réduit, fonctionnement à 37°C et autonomie de 10 ans minimum – en réalisant un prototype d'ici un an.

Dans la cadre du projet européen Healthy Aims, un premier prototype pourrait être prêt d'ici un an.

Les axes de recherche qui s'inscrivent dans ce programme européen sont les suivants :

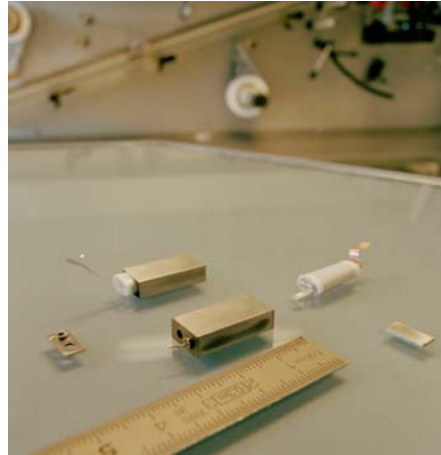
- **Taille** : le volume des futurs accumulateurs ne devra pas dépasser 1 cm³. La miniaturisation et l'assemblage du système nécessitent de travailler sur de nouvelles techniques d'intégration des éléments de l'accumulateur dans le boîtier, ainsi que sur de nouveaux designs d'électrodes. La plate-forme d'assemblage du CEA de Grenoble peut assurer toutes les étapes de fabrication des batteries lithium, depuis la synthèse des matériaux jusqu'à l'assemblage final en passant par la réalisation de l'électrode.



- **Durée de vie** : les accumulateurs devront afficher une longévité d'au moins dix ans pour un fonctionnement à 37°C. Or, l'élévation de la température altère les performances des accumulateurs. La sélection des matériaux les plus adaptés, s'appuie sur le savoir-faire de SAFT, notamment dans les applications spatiales (pour lesquelles la durée de vie et la fiabilité sont les principaux critères). L'optimisation des performances doit permettre de trouver les meilleures conditions de charge et décharge, et limiter ainsi les pertes d'énergie au cours des cycles d'utilisation.

- **Réduction du coût des batteries Li-ion** : le remplacement des oxydes métalliques des électrodes positives par du phosphate de fer lithié est nettement moins coûteux que l'oxyde de cobalt.

Prototype de batterie Li-ion développée dans le cadre du projet Healthy Aims





Les technologies de la santé du CEA dans le 6^{ème} programme cadre de la recherche et développement de la Commission européenne

Aujourd'hui, la recherche scientifique se construit dans l'espace européen à travers la constitution de pôles d'excellence qui assurent une mise en réseau des compétences et une optimisation des moyens. Les équipes du CEA engagées dans les sciences du vivant participent à la construction de la recherche européenne.

À l'issue du premier appel à propositions du 6^{ème} programme cadre de recherche et développement (PCRD), le CEA est présent, en tant que coordonnateur, dans 9 projets « nouveaux instruments » (projets intégrés, réseaux d'excellence, et initiatives intégrées d'infrastructures), et, en tant que partenaire, dans 42 projets.

Parmi ces projets, les **sciences du vivant et les technologies pour la santé sont très présentes**, puisque cinq de ces neuf grands projets « nouveaux instruments » relèvent de ce domaine.

Radiobiologie et radioprotection

Le projet RISC-RAD pour les lésions et la réparation de l'ADN

RISC-RAD (Radiosensitivity of Individuals and Susceptibility to Cancer induced by ionizing RADiations) est le premier projet intégré retenu par la Commission européenne dans le cadre du 6^{ème} PCRD. Coordonné par le CEA, ce projet a pour objectif de quantifier les risques associés aux expositions prolongées à de faibles doses.

L'évaluation actuelle des risques de radiation est fondée sur l'extrapolation des effets à haute dose. La radioprotection exige cependant une compréhension approfondie des radiations à faible dose.

De plus, les résultats obtenus s'appuient sur la moyenne observée pour une population exposée. Les observations cliniques des différentes réactions à la radiothérapie démontrent pourtant que la radiosensibilité des individus est hétérogène. Il s'avère donc primordial de pouvoir évaluer les particularités individuelles en réponse aux radiations.

Une estimation plus fine des risques n'est envisageable qu'au travers de nouveaux paramètres prenant en compte la diversité des réponses aux radiations. Pour ce faire, une connaissance pointue des mécanismes de déclenchement du cancer induit par irradiation est indispensable.

Regroupant 29 organisations de 11 pays de l'Union Européenne, le projet RISC-RAD fédère les laboratoires de recherche les plus en pointe dans les domaines de l'étude des lésions de l'ADN, du cancer radio-induit et de la modélisation informatique des résultats afin de caractériser les facteurs de risques individuels.

Les 29 partenaires sont répartis en 5 groupes thématiques de travail (ou Work packages). Les compétences de ces groupes vont donc être mises au service de questions majeures :

- Qui fait partie de la population à risque ?
- Quels sont les mécanismes responsables de la sensibilité aux irradiations ?
- Quand et pourquoi ces mécanismes sont-ils déclenchés ?
- Y a-t-il un lien de causalité entre la radiosensibilité individuelle et le risque de cancer à terme ?

Les résultats seront essentiels pour l'évolution de la radio-protection ainsi que le développement de nouvelles thérapies.

Les principales thématiques de chaque Work package sont :

- Work package 1 : les mécanismes de réponse aux dommages de l'ADN : induction, réparation, mort cellulaire programmée ;
- Work package 2 : rôle du vieillissement dans l'initialisation du processus tumoral : instabilité génomique, effets épigénétiques ;
- Work package 3 : mécanismes de tumorigénèse : lésions pré-cancéreuses ;
- Work package 4 : mécanismes de tumorigénèse : facteurs génétiques impliqués dans les cancers radio-induits ;
- Work package 5 : modèles mathématiques de l'évaluation des risques à faible dose.

Cancer

Sur la thématique « cancer », sur un total de 15 projets retenus par la Commission européenne après évaluation, **les deux projets coordonnés par des équipes françaises sont des projets coordonnés par le CEA.**

Le réseau d'excellence européen EMIL pour l'imagerie médicale pour le cancer

Le réseau d'excellence EMIL (European Molecular Imaging Laboratories) est le seul réseau d'excellence européen en imagerie moléculaire du cancer à être coordonné par des équipes françaises. Il a été initié et coordonné par le groupe « Imagerie *in vivo* de l'expression des gènes » du CEA à Orsay.

Sélectionné dans le cadre du 6^{ème} PCRD, doté d'un budget de 5,8 M€ pour une durée de 6 ans (2004-2009), ce réseau a pour objectif de fédérer les laboratoires européens leaders en imagerie moléculaire (universités, centres de recherches et PME), avec pour ambition de hisser au plus haut niveau le diagnostic précoce, le pronostic et l'évaluation thérapeutique du cancer. Le réseau EMIL regroupe 58 partenaires, représentant 43 organismes de 13 pays européens, et intègre 6 plates-formes technologiques: Orsay (France), Turin (Italie), Cologne (Allemagne), Leyde (Pays-Bas), Milan (Italie) et Anvers (Belgique).

En permettant de visualiser les molécules à l'intérieur des cellules et d'appréhender leurs rôles dans le fonctionnement cellulaire, l'imagerie moléculaire est la méthode clé pour le diagnostic mais aussi le traitement ciblé et personnalisé du cancer.

Dans le cadre d'Emil, les chercheurs du CEA se placent dans une double perspective :

- **concevoir de nouveaux agents de contraste** capables « d'étiqueter » des médicaments connus afin de localiser les organes où ils se fixent et cibler les cellules cancéreuses ;
- **tester de nouvelles molécules thérapeutiques** grâce aux techniques d'imagerie moléculaire et aux agents de contraste capables de mettre en évidence les cellules cancéreuses.

Les activités de recherche et de formation du réseau EMIL s'articulent autour de 9 groupes de travail thématique et forment un programme commun d'activités comportant :

- **des activités d'intégration** : création d'un réseau de plateformes technologiques et de formation en imagerie moléculaire pour favoriser la mobilité des chercheurs et l'intégration des PME au sein du réseau EMIL ;
- **des activités de diffusion de l'excellence** : formation, communication, gestion commune des connaissances et des droits de propriété intellectuelle ;
- **un programme commun de recherche** présentant une dimension horizontale axée sur les outils méthodologiques en physique, biologie et chimie, nécessaires à l'essor de l'imagerie moléculaire (techniques instrumentales, sondes moléculaires, ingénierie biologique) et une dimension d'intégration verticale axée sur les applications à l'imagerie du cancer (diagnostic précoce par imagerie, mise au point de nouvelles thérapies, imagerie pour le développement pharmacologique).

Pour plus d'informations : www.emilnet.org.

Maestro pour le développement de logiciels pour la radiothérapie

Le projet intégré européen Maestro, piloté par le Laboratoire d'intégration des systèmes et des technologies de la Direction de la Recherche Technologique (List/DRT) du CEA, a pour objectif d'améliorer la précision des traitements du cancer par irradiation en préparant la prochaine génération d'outils de radiothérapie externe et de proton-thérapie.

Le projet regroupe 24 partenaires, dont 5 industriels, de 9 pays européens. Doté d'un budget de 10 M€ pour une durée de 5 ans, Maestro devrait aboutir à la mise au point de matériels, logiciels et protocoles innovants de radiothérapie, en particulier dans le domaine de la radiothérapie conformationnelle, et d'accélérer l'utilisation de ces outils dans les centres d'oncologie.

Une de ces techniques consiste à moduler l'intensité du faisceau de rayonnements à l'intérieur de la zone à traiter, point par point. Cela exige une parfaite connaissance de la morphologie et de la localisation de la tumeur. Les principaux axes de recherche de Maestro portent sur le positionnement du patient, la fusion des images et la panoplie des détecteurs.

La localisation de la tumeur dans le corps du patient et la connaissance de ses mouvements physiologiques sont indispensables pour éviter toute déviation de trajectoire. Actuellement, le protocole d'irradiation est validé par un modèle numérique du malade. Maestro proposera une nouvelle méthode de visualisation des patients à l'aide de caméras. Parallèlement, un système de suivi des organes en temps réel, est en développement pour anticiper les mouvements physiologiques du patient. Des nouveaux logiciels pour le calcul de la dose seront développés pour les systèmes de plan de traitement (TPS). De nouveaux dosimètres de très grande précision spécifiques aux faisceaux seront conçus pour mieux contrôler l'irradiation. Le dernier challenge de ce projet consistera à valider dans un environnement clinique tous ces développements.

Nanotechnologies et nanosciences

Nano2Life, 1^{er} réseau d'excellence européen dans les nanobiotechnologies

L'objectif de Nano2Life, coordonné par le CEA et premier réseau d'excellence européen en nanobiotechnologies reconnu par la Commission européenne dans le cadre du 6^{ème} PCRD, est d'intégrer l'expertise européenne existante dans le domaine des nanobiotechnologies et de rendre l'Europe plus concurrentielle dans ce domaine, y compris dans le transfert industriel.

À la convergence des nanotechnologies et des biotechnologies, les nanobiotechnologies (biopuces, laboratoires sur puces, biocapteurs...) ont de nombreuses applications: diagnostic médical, développement de nouveaux médicaments, contrôles alimentaires, diagnostic hors laboratoire....

Nano2Life vise à réduire le morcellement des recherches européennes dans ce domaine en intégrant des équipes de 23 organismes de recherche : CEA, CNRS, Inserm, Institut Fraunhofer, Université de Muenster (Allemagne), Ecole polytechnique fédérale de Lausanne (Suisse), Universités de Newcastle (Grande-Bretagne), de Lund (Suède)... Plus de 300 chercheurs sont impliqués dans ce réseau dont la durée de vie est de 4 ans.

Les recherches sont focalisées sur 9 programmes scientifiques stratégiques destinés à lever les obstacles scientifiques et technologiques existants ou futurs qui limitent actuellement les applications industrielles des nanobiotechnologies.

37 sociétés privées, groupes et start-ups (IBM, BASF, Evotec Technologies, Apibio-BioMérieux, Protéin Expert ...) seront également associés afin d'accélérer le transfert de technologies vers l'industrie des applications médicales ou biotechnologiques.

Qualité et sûreté alimentaires

Le réseau d'excellence européen Neuroprion, dédié aux maladies à prions

Le groupe Prions du CEA Fontenay-aux-Roses, à l'origine du test du diagnostic de la maladie de la vache folle majoritairement utilisé dans le monde, est à **l'origine et coordonnateur du seul réseau d'excellence européen consacré aux maladies à prions : NEUROPRION.**

Ce projet, situé dans la priorité 5 (Qualité et sûreté alimentaire) du 6^{ème} PCRD, a pour objectif d'intégrer l'ensemble des équipes de recherche européennes sur les prions afin de proposer des solutions concrètes pour éviter de nouvelles crises liées à l'Encéphalopathie Spongiforme Bovine. Il vise à créer des synergies entre les équipes de recherche et à valoriser les différents programmes de recherche financés aux niveaux national et européen. Ainsi, NeuroPrion réunit 52 laboratoires de 20 pays, ce qui représente près de 90 % des équipes de recherche européennes, et plus de 50 % du potentiel mondial de recherche sur les prions. Il implique des acteurs de la recherche académique, des cliniciens et des vétérinaires.

Le programme de recherche du réseau NeuroPrion sera structuré autour de quatre axes : la prévention, le contrôle, le traitement et l'analyse du risque lié aux maladies à prions.