



ROYAUME DU MAROC

Académie Hassan II des Sciences et Techniques

ACTES DE LA SESSION PLÉNIÈRE SOLENNELLE
Année 2019

Thème

**Ingénierie et médecine au service
du diagnostic, de la prévention
et de la thérapie**

Rabat, 26 - 28 février 2019



**Sa Majesté le Roi Mohammed VI, que Dieu Le garde,
Protecteur de l'Académie Hassan II
des Sciences et Techniques**



ROYAUME DU MAROC
Académie Hassan II des Sciences et Techniques

ACTES DE LA SESSION PLÉNIÈRE SOLENNELLE
Année 2019

Thème :

**Ingénierie et médecine au service
du diagnostic, de la prévention
et de la thérapie**

Rabat, 26 - 28 février 2019

© Académie Hassan II des Sciences et Techniques, Rabat
Km 4, Avenue Mohammed VI (ex Route des Zaers)
Rabat, Royaume du Maroc

Dépôt Légal : 2020 MO 0963
ISBN : 978-9954-716-12-0

Réalisation : **AGRI-BYS S.A.R.L.**

Achevé d'imprimer : février 2020
Imprimerie Lawne : 11, rue Dakar, Océan, 10040-Rabat, Maroc

SOMMAIRE

Avant-propos	9
Forword	11
OUVERTURE DE LA SESSION PLÉNIÈRE SOLENNELLE.....	13
Election du Directeur des séances.....	15
Allocution d'ouverture et présentation générale du thème de la session	
Omar Fassi-Fehri	17
Allocution du Chef du Gouvernement	
Saâdeddine El Othmani.....	23
Allocution de Monsieur le Ministre de l'Education Nationale, de la Formation Professionnelle, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique	
Saïd Amzazi	25
Conférence inaugurale : Étude des maladies humaines aux carrefours de l'ingénierie, des sciences et de la médecine	
Subra Suresh.....	33
SÉANCE I : INGÉNIERIE ET MÉDECINE FACE AUX MALADIES CARDIO-VASCULAIRES.....	43
Accueil des nouveaux membres	45
Apport de l'ingénierie biomédicale à la santé des personnes	
Carlos Martínez Alonso	53
Digital Implantable Gastric Stethoscope for the detection of early signs of acute cardiac decompensation in patients with chronic heart failure	
Philippe Cinquin	87
Collaboration entre cliniciens et ingénieurs : quels enjeux en cardiologie?	
Anas Slaoui	99
SÉANCE II : INGÉNIERIE ET MÉDECINE EN ORTHOPÉDIE ET DANS LES TROUBLES MUSCULO-SQUELETTIQUES	117
Modélisation personnalisée, simulation numérique et progrès en chirurgie orthopédique	
Wafa Skalli.....	119
Pour une meilleure compréhension des anomalies musculo-squelettiques chez le patient paralysé cérébral : apport du binôme clinicien-ingénieur	
Ismat Ghanem	127
Implants orthopédiques fonctionnels à base de bio-composites constitués de bio-polymère et de bio-verre	
Abderrahim Maazouz.....	133

SÉANCE III : INGÉNIERIE ET MÉDECINE DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS 149

Ingénierie et techniques d'irradiation dans le traitement des cancers
Abdellatif Benidder..... 151

Contribution of genomics to a better understanding of cancer
Sellama Nadifi 167

Les radio-isotopes et leurs applications dans le domaine médical, spécialement dans le diagnostic et la thérapie
Kawtar Hafidi..... 179

Recouvrement bioactif de surfaces pour la médecine régénératrice et la thérapie du cancer
Catherine Picard..... 195

SÉANCE IV : INGÉNIERIE ET MÉDECINE DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL 207

Une expérience réussie pour le développement des neurosciences cliniques au Maroc et en Afrique
Abdeslam El Khamlichi..... 209

Le gamma knife, une collaboration entre cliniciens et ingénieurs au service du patient
Jean Régis 223

Les avancées de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et leurs applications cliniques
Mélicha Bakir 265

From computational imaging to brain connectivity mapping: Models and algorithms
Rachid Deriche..... 285

SÉANCE V : TECHNIQUES 3D ET APPLICATIONS EN INGÉNIERIE BIOMÉDICALE 299

Additive manufacturing, the future of human body reconstruction?
Sebastien Vaudreuil..... 301

Collaborative Innovation in Medical Device
Michel Caillibote 315

Plateformes de délivrance à base de Scaffold 3D pour une réparation améliorée des os et des cartillages
Fergal J. O'Brien..... 321

**SÉANCE VI : PANEL
AU MAROC : LA COLLABORATION ENTRE INGÉNIEURS ET CLINICIENS
AU SERVICE DE LA MÉDECINE331**

Modérateur : Mahfoud Ziyad

Rapporteur : Rajae El Aouad

Participants : Adyl Melhaoui, Hamid Abouchadi, Mustapha Fadili, Abdelali Laamarti

SÉANCE VII : SYNTHÈSE DES TRAVAUX ET DÉBAT GÉNÉRAL..... 343

Présentation de la synthèse des travaux et éléments pour le débat général

Modérateur : Claude Griscelli

Rapporteur : Abdelaziz Sefiani

SESSION INTERNE DE L'ACADÉMIE

Rapport d'Activité de l'Académie pour l'année 2018-2019

Omar Fassi-Fehri 351

Compte rendu de la session plénière 2019 (en français) 375

Liste des participants et des orateurs invités..... 385

Compte rendu de la session plénière 2019 (en arabe)

Message adressé à Sa Majesté le Roi Mohammed VI (en arabe).....

Avant-propos (en arabe)

AVANT-PROPOS

Au Maroc, les dépenses en matière de santé représentent en moyenne 5.8% du PIB; ces dépenses, en accroissement régulier (+4,4%), devraient s'accroître avec la croissance des effectifs des populations, et l'amélioration de l'espérance de vie (75 ans) des Marocains.

De nombreux défis médicaux sont liés au vieillissement des populations, aux traumatismes et aux accidents de la route (en particulier dans les pays en développement avec l'augmentation rapide du trafic), et au développement de maladies chroniques associés aux changements de modes de vie (sédentarité, obésité) ou du climat. Les maladies cardiovasculaires et les maladies respiratoires représentent aujourd'hui les plus grandes causes de décès. Les troubles musculo-squelettiques se situent au quatrième rang pour l'impact global sur la santé des populations et constituent la deuxième plus grande cause de l'handicap.

La recherche biomédicale reste prioritaire pour mieux comprendre les mécanismes qui régissent le comportement normal et altéré en vue d'obtenir une meilleure prévention, améliorer la prise en charge thérapeutique et pour atteindre une optimisation en termes de coûts. Le développement de programmes de recherche en ingénierie biomédicale, et une synergie étroite entre scientifiques, ingénieurs et cliniciens est à même de relever les nombreux défis en matière de santé.

A cet égard, le XXI^{ème} siècle se caractérise par des innovations majeures, en lien avec un renforcement de l'interdisciplinarité et une collaboration étroite entre cliniciens et chercheurs en sciences de la vie, chercheurs en mathématiques, physique, sciences de l'ingénieur et industriels en mesure de mettre l'innovation au service du patient. A titre d'exemples, on pourrait citer :

- les avancées considérables en imagerie médicale ayant permis l'amélioration des diagnostics et le développement de la chirurgie mini-invasive;
- le séquençage du génome humain qui permet des tests de diagnostic précoces et d'entrevoir des progrès majeurs en thérapie génique;
- les progrès très rapides en impression 3D qui se traduisent par le développement d'implants personnalisés à faible coût tandis que les recherches en ingénierie tissulaire sont accélérées;
- le développement de la réalité virtuelle, de modèles personnalisés et de la simulation numérique, combinés aux méthodes d'intelligence artificielle, peuvent contribuer de façon déterminante à la décision médicale;

- le développement de bio-capteurs embarqués et de la robotique médicale devraient révolutionner la télémédecine et améliorer pour les patients l'accès au diagnostic, voire aux soins, dans différentes régions.

Dans ce contexte, comment encourager ou renforcer le développement d'une recherche biomédicale de qualité au Maroc, fondée sur un dialogue pluridisciplinaire efficace et réalisant un continuum entre cette recherche et l'innovation technologique? Comment tenir compte des potentialités et des besoins, tout en encourageant la créativité et la prise de risque ? Quelles niches développer pour des progrès rapides de cette recherche, et quelle recherche interdisciplinaire à plus long terme?

Dans ce sens, rappelons les orientations, extraites du message que Sa Majesté le Roi Mohammed VI, que Dieu L'assiste, a adressé aux participants à la 2^{ème} conférence sur la santé, tenue le 1^{er} juillet 2013 à Marrakech :

«Partant de Notre intime conviction quant au rôle central de l'élément humain pour l'aboutissement des chantiers de réforme, Nous vous invitons à entourer la question des ressources humaines dans ce secteur vital, de toute l'attention qu'elle mérite. Il convient donc de leur assurer une formation de qualité et, par conséquent, de garantir leur mise à niveau et leur adaptation à l'évolution scientifique et technologique intervenue en matière de traitements, de prévention, de gestion et de gouvernance sanitaire, et ce, conformément aux normes internationales. Il est également nécessaire d'assurer des effectifs suffisants dans toutes les spécialités et tous les métiers de santé pour répondre à la demande croissante en services de santé, et d'encourager la recherche et l'innovation dans les domaines de la médecine, de la pharmacologie et de l'industrie nationale du médicament».

La quatorzième Session plénière solennelle annuelle de 2019 de l'Académie sur **«Ingénierie et médecine, au service du diagnostic, de la prévention et de la thérapie»** permettra de passer en revue quelques grandes avancées en recherche dans ce domaine et de débattre des perspectives au Maroc. Cette session couvrira plusieurs domaines tels que la biomécanique, les biomatériaux, l'impression 3D et les simulations numériques; elle est aussi une occasion pour renforcer les collaborations entre ingénieurs et cliniciens et entrevoir la mise en place de programmes de recherche conjoints en ingénierie et en médecine.

FOREWORD

In Morocco, health expenditure averages 5.8% of GDP; it is and steadily increasing (4.4%) with population growth and Moroccans' improved life expectancy (75 years).

Many medical challenges exist, due to various factors such as population ageing, injuries and road accidents (particularly in developing countries with increasing traffic), the development of chronic diseases due to lifestyle changes (sedentary lifestyle, obesity) or climate change. Cardiovascular and respiratory diseases are today the largest causes of death. Musculoskeletal disorders are in the fourth rank for their overall impact on populations' health and constitute the second-largest cause of disability.

Biomedical research remains a priority to better understand the mechanisms underlying normal body behaviour, its alteration or remediation, with a view to achieving better prevention; improving therapeutic management; and optimizing costs. The development of research programmes in biomedical engineering and the close synergy between scientists, engineers and clinicians can address the numerous health challenges.

In this respect, the 21st century is characterized by major innovations, in connection with the strengthening of interdisciplinarity and close collaboration between clinicians and researchers in various fields, such as life sciences, mathematics, physics, and engineering, as well as industrialists in order to put innovation at the service of the patient. Various examples illustrate such progress:

- Significant advances in medical imagery, leading to improved diagnosis and the development of minimally invasive surgery;
- Sequencing the human genome, which allows early diagnostic tests and foresees progress in gene therapy;
- Very fast progress in 3D printing, which results in the development of low-cost implants, while tissue- engineering research is accelerated;
- The development of virtual reality, personalized models and digital simulation, combined with artificial intelligence methods, can contribute to medical decision-making;
- The development of embedded bio-sensors and medical robotics should drastically change telemedicine and improve patients' access to diagnosis, and possibly to treatment in different regions.

In this context of fast-moving research, how can we encourage and strengthen the development of high-quality biomedical research in Morocco, based on an efficient multidisciplinary dialogue and achieving a continuum between this research and technological innovation? What strategy should be adopted to take into account potentials and specific needs, while fostering creativity and decision to take risks? What niches should be considered in order to achieve fast progress in this research?

In this regard, it is worth recalling the orientations, extracted from the message of His Majesty King Mohammed VI, may God assist Him, addressed to the participants of the 2nd conference on health, held on July 1st, 2013, in Marrakech:

“Starting from our intimate conviction of the central role of the human element in the success of reform projects, we invite you to surround the issue of human resources in this vital sector with all the attention it deserves. It is therefore necessary to provide them with quality training and, consequently, to ensure their upgrading and adaptation to scientific and technological developments in treatment, prevention, management and health governance, according to international standards. It is also necessary to ensure sufficient staffing in all specialties and all health professions in order to meet the growing demand for health services, and encourage research and innovation in the fields of medicine, pharmacology and the national drug industry.

The fourteenth (2019) solemn plenary session, on “**Engineering and medicine towards improved diagnosis, prevention and therapy**”, of the Hassan II Academy of Sciences and Technology, will briefly review some major advances in the research field, and discuss the prospects for Morocco. Four medical areas have been chosen : cardiovascular diseases, musculoskeletal disorders, cancers and clinical neurosciences. The session is also an opportunity to strengthen collaborations between engineers and clinicians and to foresee the setting up of joint research programmes in biomedical engineering.

**OUVERTURE DE LA SESSION
PLÉNIÈRE SOLENNELLE**

Election du Directeur des séances

- Pr. Abdelilah BENYOUSSEF (Directeur des Séances)

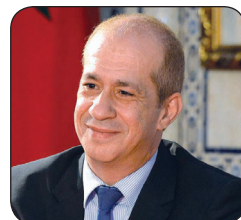
Monsieur le Chef du Gouvernement, Messieurs les Ministres, Excellences, Distingués invités,
Monsieur le Secrétaire Perpétuel de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques,
Monsieur le Chancelier, Mesdames et Messieurs les membres de l'Académie, Honorable assistance,



Bienvenue à l'ouverture de la 14ème Session Plénière Solennelle de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques, et comme à l'accoutumée nous commençons cette séance d'ouverture par l'élection du nouveau Directeur des Séances qui dirigera les travaux de notre Académie pour l'année 2019. Je donne la parole au Pr. BOUSMINA, Chancelier de l'Académie.

- Pr. Mostapha BOUSMINA (Chancelier de l'Académie Hassan II)

Monsieur le Directeur des Séances,
Monsieur le Chef du Gouvernement, Messieurs les Ministres, Mesdames et Messieurs les membres de l'Académie, Honorables invités,



Je voudrais au nom de l'ensemble des membres de l'Académie remercier chaleureusement notre collègue Abdelilah BENYOUSSEF qui a dirigé nos travaux durant l'année écoulée avec brio et abnégation et avec tact et dévouement. Je vous à tous de l'applaudir et de le remercier avant de lui céder la parole pour qu'on puisse élire un nouveau Directeur des Séances.

- Pr. Abdelilah BENYOUSSEF (Directeur des Séances sortant)

Je propose le Pr. Mohamed BERRIANE comme Directeur des Séances.

- Applaudissements d'approbation -

- Pr. Mohamed BERRIANE (Nouveau Directeur des Séances)

Monsieur le Chef du Gouvernement,
Messieurs les Ministres,
Monsieur le Secrétaire Perpétuel de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques,



Chers collègues académiciens, je voudrais tout d'abord vous remercier beaucoup pour votre confiance pour cette tâche qui est une lourde tâche et en même temps c'est un honneur pour moi, et je vais essayer de l'assumer en comptant beaucoup sur vous parce que vous savez que l'un des problèmes majeurs c'est la gestion du temps. J'espère que je pourrai arriver à gérer ce temps là mais avec votre aide bien sûr.

Je donne la parole à Monsieur le Secrétaire Perpétuel.

ALLOCUTION D'OUVERTURE ET PRÉSENTATION GÉNÉRALE DU THÈME DE LA SESSION

Pr. Omar FASSI-FEHRI

***Secrétaire Perpétuel de l'Académie Hassan II
des Sciences et Techniques***



**Monsieur le Chef du Gouvernement,
Messieurs les Ministres,
Mesdames et Messieurs les représentants du corps diplomatique,
Messieurs les Présidents d'Université et Directeurs,
Excellences,
Mesdames et Messieurs les Académiciens, chers collègues,**

Comme stipulé par le Dahir portant loi créant l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques, nous tenons chaque année, à pareille époque, une session plénière solennelle où se retrouvent aux côtés des membres de l'Académie, associés, résidents et correspondants, des personnalités scientifiques invitées représentant l'élite scientifique mondiale et la communauté scientifique nationale.

Cet après-midi, nous sommes particulièrement honorés de la présence parmi nous, à l'occasion de l'ouverture de cette session de personnalités qui ont bien voulu répondre à notre invitation ; Bienvenue à Monsieur le Chef du Gouvernement, Pr Saad Eddine El Otmani, Bienvenue à Monsieur le Ministre de l'Education Nationale, de la Formation Professionnelle, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique, Pr. Saïd Amzazi. Bienvenue à M. le Ministre de la santé Pr. Anas Doukkali ; Bienvenue à toutes les éminentes personnalités qui nous honorent de leur présence ; Bienvenue à tous les membres du corps diplomatique ; Bienvenue à MM. les présidents d'Université.

Honorable assistance,

Avec la Haute Approbation de Son Protecteur Sa Majesté Le Roi Mohammed VI -que Dieu Le protège- l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques tient sa session plénière solennelle 2019 sur le thème scientifique général «**Ingénierie et médecine au service du diagnostic, de la prévention et de la thérapie**». Je voudrais au nom de tous les membres de l'Académie exprimer notre profonde reconnaissance et nos remerciements déferents à Sa Majesté Le Roi Mohammed VI -que Dieu Le garde- pour Sa Sollicitude Attentive et Ses précieux Encouragements.

Honorables invités,

A l'occasion de cette session plénière solennelle, notre Académie a également l'honneur et le plaisir d'accueillir d'illustres nouveaux membres suite à l'agrément donné par Son Tuteur Sa Majesté Le Roi Mohammed VI -que Dieu Le garde-, pour leur nomination en son sein.

Pour les nouveaux associés nous accueillons deux collègues issus de notre Continent, l'Afrique :

- **Pr. Mohamed Hassan** du Soudan, lauréat de l'Université d'Oxford, Ph.D. en mathématiques, Doyen de l'Ecole des Sciences Mathématiques de l'Université de Khartoum, ancien Président du Réseau Mondial des Académies des Sciences l'IAP (InterAcademy Partnership).
- **Pr. Robin Crewe** d'Afrique du Sud, lauréat de l'Université Natal d'Afrique du Sud et de l'Université de Georgie USA où il a obtenu son PhD., Professeur de Zoologie et ancien Président du réseau NASAC des Académies africaines des sciences.

Comme nouveau membre résident nous accueillons notre collègue :

- **Pr. Abdeslem El Khamlichi**, membre correspondant de l'Académie, Professeur de Neurochirurgie, Président honoraire de la Fédération mondiale des sociétés de neurochirurgie.

Enfin sont nommés trois nouveaux membres correspondants :

- **Pr. Omar El Fallah**, mathématicien, Professeur à l'Université Mohammed V de Rabat, titulaire en 2016 du prestigieux Prix «2016 AMMSI Philip Griffiths Prize» délivré par « l'Institut d'études avancées de Princeton ».
- **Pr. Lalla Btissam Drissi**, physicienne, Professeur à l'Université Mohammed V de Rabat.
- **Pr. Zhor Sarah Aboussalam**, géologue, Professeur-chercheur à l'Université de Münster en Allemagne, qui a entamé sa formation supérieure à l'Université Ibn Zohr d'Agadir et l'a finie en Allemagne à Berlin.

A tous j'adresse mes plus chaleureuses félicitations pour la Confiance Royale et leur souhaite la bienvenue au sein de notre Compagnie.

Au nom de tous les collègues membres de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques j'ai l'honneur de réitérer les sentiments de notre profonde gratitude et de nos remerciements respectueux à Sa Majesté Le Roi Mohammed VI -que Dieu perpétue Ses Bienfaits-, pour Sa Bienveillante Sollicitude et la Protection Tutélaire dont Il entoure notre Institution.

**Excellences,
Honorables invités,
Mesdames, Messieurs,**

Le thème scientifique général de cette session nous rappelle l'importance extrême, acquise aujourd'hui, en fait depuis maintenant plus d'un siècle, par la science et la technologie dans les activités humaines. Tout le monde s'accorde pour dire que la recherche-développement et l'innovation, surtout technologique, sont les moteurs de la croissance économique, de la production de nouveaux produits, des soins de santé, de la protection de l'environnement, de l'accroissement de l'espérance de vie (en 250 ans l'espérance de vie a plus que triplé passant de 25 ans à 80 ans), du développement de nouvelles technologies de l'information et de la communication,... Ce sont autant d'exemples et de résultats bénéfiques pour l'humanité réalisés grâce à la science et aux résultats de la recherche scientifique. Dans un monde où les économies des Nations sont de plus en plus fondées sur le savoir et la technologie, le renforcement des capacités nationales dans ces domaines n'est pas un luxe mais une nécessité, qui passe par le développement d'une solide base nationale scientifique et technologique.

La session que nous tenons aujourd'hui est appelée à examiner cette nécessité à travers le champ de la médecine; comment la science et la technologie peuvent-elles être mobilisées pour le traitement de nos maladies? Le programme de la session a été conçu en se concentrant sur un certain nombre de maladies, assez fréquentes au Maroc, notamment les maladies cardiovasculaires, l'orthopédie, les cancers, la neurologie, et l'on se propose d'examiner comment les avancées technologiques et les progrès scientifiques dans différentes disciplines, en sciences physiques, en mathématiques, en sciences chimiques, environnementales peuvent-elles être mobilisées pour le traitement de ces maladies?

On peut aussi partir des grandes avancées scientifiques et technologiques qui ont jalonné l'histoire de l'humanité depuis plus d'un siècle, et voir comment elles sont utilisées pour le traitement de telle ou telle maladie, et ainsi voir l'utilisation qui en a été faite sur le plan médical, depuis le microscope optique jusqu'à l'intelligence artificielle et les big data, en passant par les rayons X et la radiothérapie, la diffraction des rayons X et l'analyse du code génétique, l'invention du sonar (sous-marin) et l'échographie médicale, les nano sciences et nano technologies et la «réparation» aujourd'hui molécule par molécule des tissus et organes défaillants, la dualité onde-particule de la matière et l'invention du microscope électronique où le faisceau de lumière dans le microscope optique est remplacé par un faisceau d'électrons, le laser et le développement de la microchirurgie, l'ordinateur et la tomographie numérique, l'IRM (Imagerie par résonance magnétique) et l'étude du cerveau, etc...

Attardons-nous quelque peu sur l'intelligence artificielle, et tout ce qu'elle ouvre comme perspective.

L'intelligence artificielle est née dans les années 1950-1960 avec l'objectif de faire produire des tâches humaines par des machines mimant l'activité du cerveau ; il s'agit de croiser plusieurs techniques simulant les processus cognitifs humains, l'objectif ultime étant d'arriver à une application de l'intelligence artificielle qui soit «intelligente», et pour cela continuer à progresser dans la compréhension du comportement des neurones et de leurs connexions et être en mesure de mimer le cerveau ; on est encore loin de cet objectif final, mais on peut déjà concevoir et réaliser des machines capables d'aider les humains dans leurs tâches ; en effet les applications de l'intelligence artificielle se sont multipliées, dans le domaine du transport, du commerce, de l'industrie, de l'environnement, de la finance, de la défense..., dans tous les domaines de la vie, et notamment dans le domaine de la santé comme la médecine prédictive, le traitement personnalisé, l'aide à la décision (diagnostic – thérapie), chirurgie assistée par ordinateur, prévention (anticipation d'une épidémie). L'augmentation de la puissance des ordinateurs (qui sera encore démultipliée avec bientôt la mise au point de l'ordinateur quantique qui utilise les propriétés quantiques de la matière), ainsi que le recours aux big data ou données massives, donneront au médecin des moyens encore plus performants pour des traitements personnalisés. L'intelligence artificielle apparaît au cœur de la médecine du futur. Un tel développement n'est certes pas sans poser des risques éthiques; en effet une question se pose : faut-il craindre l'intelligence artificielle et une éventuelle autonomie des machines? l'argument que présente le grand spécialiste français de l'intelligence artificielle Jean Gabriel GANASCIA que nous avons écouté l'année dernière avec beaucoup de plaisir à l'occasion de la conférence qu'il a donnée à l'Académie sur «Renaissance et promesses actuelles de l'intelligence artificielle», est à mon humble avis, je ne suis pas du domaine, assez convaincant; selon lui dans l'évolution de la science il y a des moments de rupture, des moments de changement de paradigme et «ça, dit-il, une machine ne sait pas faire», et il donne les exemples de la relativité d'Einstein et celui de la dérive des continents et la tectonique des plaques, due à Alfred Wegener.

Incontestablement le thème qui va être traité à l'occasion de cette session promet des conférences et des débats particulièrement intéressants. Notre programme commencera tout à l'heure avec la conférence du **Professeur Subra Suresh**, Président de l'Université Nanyang de Singapour sur «**Etude des maladies aux carrefours de l'ingénierie, des sciences et de la médecine**», nous l'écouterons avec le plus grand plaisir et nous le remercions d'avoir bien voulu accepter notre invitation.

Honorables invités,

Chers collègues,

Je voudrais une nouvelle fois remercier toutes les personnalités qui ont bien voulu répondre à notre invitation et qui nous honorent aujourd'hui de leur présence; à toutes et à tous nous souhaitons la bienvenue.

A cette session participent d'éminents scientifiques venant du Maroc et de l'étranger (Singapour, France, Liban, USA, Irlande, Mexique, Sénégal, Brésil), qui donneront des conférences ou présenteront des communications, nous les remercions très sincèrement pour leur participation.

Je remercie chaleureusement mon ami le Professeur Abdeljalil Lahjomri, Secrétaire Perpétuel de l'Académie du Royaume et l'ensemble de son personnel pour l'aide précieuse qu'ils nous apportent, comme à l'accoutumée, dans l'organisation matérielle de cette session.

Mes remerciements vont également à tous les membres de l'Académie, aux membres du Conseil d'Académie, de la Commission des Travaux, des Collèges scientifiques, au personnel administratif, pour leur contribution à la préparation de cette session. Souhaitons-lui tout le succès qu'elle mérite et à notre Académie d'être à la hauteur de l'objectif qui lui a été fixé par Son Protecteur Sa Majesté Le Roi Mohammed VI -que Dieu Le garde- *«Servir le pays et contribuer au développement de la science mondiale»*.
Merci.

- Pr. Mohamed BERRIANE (Directeur des Séances)

Merci Monsieur le Secrétaire Perpétuel. Monsieur le Chef du Gouvernement, Dr. Saâdeddine EL OTHMANI, nous honore par sa présence à l'ouverture de cette session plénière solennelle de 2019.

Monsieur le Chef du Gouvernement, permettez-moi de vous donner la parole.

**ALLOCUTION DU
DR. SAÂDEDDINE EL OTHMANI
Chef du Gouvernement**



**Monsieur le Secrétaire Perpétuel de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques,
Chers confrères,**

Mesdames et Messieurs,

Je suis très honoré et très heureux d'être parmi vous à l'ouverture de cette 14^{ème} session plénière solennelle de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques. C'est un événement capital dont l'intitulé donne déjà la mesure concernant l'importance de créer cette synergie entre les sciences de l'ingénierie et les sciences de la santé. Le programme scientifique aborde plusieurs thématiques qui regroupent autour d'elles des chercheurs différents. Je tiens à remercier tous les femmes et les hommes qui participent aux travaux de cette session. Il s'agit d'une expérience innovante qui témoigne des progrès qui ont été réalisés dans notre pays en matière de recherche.

Je tiens à dire que je sais quelque chose dans cette relation entre ingénierie et médecine, je suis moi-même médecin psychiatre, et en psychiatrie les technologies modernes ont joué un rôle dans le bouleversement de la conception des moyens de diagnostic et de traitement des maladies psychiatriques. C'est donc une occasion sans doute importante pour que notre pays bénéficie de ces avancées des différentes technologies scientifiques dans le domaine médical. La médecine et l'ingénierie constituent un ensemble vertueux qui ouvre la voie à l'innovation et au bien des patients et de l'humanité.

Si la capacité d'innover est un objectif auquel aspire le chercheur, elle doit être la résultante d'une vision claire sur l'évolution de notre système de recherche. Dans beaucoup de domaines, tel celui des maladies cardio-vasculaires, des affections neurologiques et psychiatriques, le cancer pour ne citer que ces exemples, les chercheurs ont réalisé de grandes avancées tant pour le diagnostic que pour le traitement grâce à l'apport des biotechnologies et des sciences de l'ingénierie. De même, les sciences humaines, économiques et sociales ne sont pas en reste car leur potentiel, non encore exploité chez nous, permettra d'opérer un saut qualitatif dans le domaine de la sécurité sanitaire et la sécurité environnementale.

Cette alliance qui devrait regrouper sur le terrain les CHU, les universités et les organismes de recherche aura pour impact de renforcer la transdisciplinarité et de ce fait assurer une recherche de qualité au service des patients et de l'humanité.

Le thème scientifique général de cette session plénière s'inscrit en droite ligne avec les missions de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques, qui veille à la définition des orientations générales de notre système de recherche dans le but de hisser notre pays au rang qui lui sied à l'international.

Vos recommandations seront donc les bienvenues et contribueront à instaurer l'efficience dans notre système de recherche essentiellement. Je suis persuadé que la qualité de l'expertise des participants à cette session, je suis persuadé que la qualité de vos travaux qui seront certainement couronnés de succès et je tiens à remercier tous les participants.

Je vous remercie pour votre attention.

ALLOCUTION DE MONSIEUR SAÏD AMZAZI

**Ministre de l'Education Nationale, de la
Formation Professionnelle, de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche Scientifique**



Mesdames et Messieurs,

Je suis réellement heureux d'assister à l'inauguration de cette Session Plénière Solennelle 2019 de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques, et particulièrement honoré de m'exprimer aujourd'hui en tant que représentant du gouvernement et en charge de la politique gouvernementale d'enseignement supérieur et de recherche scientifique, au sein de cette institution de prestige.

Je tiens à ce titre à remercier vivement Mr le Secrétaire Perpétuel de l'Académie Hassan II, qui me donne ainsi l'occasion de m'adresser à l'élite des scientifiques de notre pays ainsi qu'à des scientifiques de renom de pays étrangers.

Nous ne pouvons que nous féliciter, au Maroc, de disposer d'une telle instance, véritable organe national de promotion et d'évaluation des politiques en matière de recherche, qui a toujours oeuvré à ériger la science et la recherche scientifique et technique au rang de valeurs nationales et aux standards internationaux.

Son éclairage, issu d'un très haut degré d'expertise, nous est en effet précieux lorsqu'il s'agit de définir les orientations à donner à nos stratégies de recherche, afin qu'elles puissent impacter favorablement le développement économique et social de notre pays, ainsi que dans le cadre de la définition des grands axes prioritaires de recherche à cibler.

C'est encore grâce à l'académie Hassan II que notre communauté scientifique peut, à travers une communication dynamique et efficiente, s'arrimer à l'élite scientifique mondiale, notamment à travers les nombreuses rencontres et conférences de grande qualité qui ont vu s'exprimer, en ces lieux, les plus grandes figures scientifiques dans le monde.

Je tiens également à féliciter les organisateurs de cette 14^{ème} session pour le choix de cette thématique de **«l'Ingénierie et Médecine au Service du Diagnostic, de la Prévention et de la Thérapie»** qui s'inscrit parfaitement dans les nouvelles exigences de notre époque, caractérisée par l'omniprésence technologique.

J'ai d'autant plus de plaisir à être parmi vous aujourd'hui que je me sens justement concerné par cette thématique, étant moi-même issu de ce monde de la recherche biomédicale, un domaine au sein duquel j'ai évolué durant de nombreuses années, et qui a forgé ma vocation. Et vous savez ce que l'on dit de la vocation :

«Toute vocation commence par l'admiration»,

c'est pourquoi je me réjouis de me retrouver ici, parmi nombre de mes anciens professeurs et autres scientifiques, qui m'ont beaucoup inspiré et inculqué la passion de la recherche.

Mesdames et messieurs,

Aujourd'hui, nous avons tous pris conscience, en tant que scientifiques, que le cloisonnement des disciplines et l'hyperspécialisation qui président à la recherche scientifique depuis plusieurs décennies, ne permettent plus de saisir les réalités du monde actuel et les défis qui en découlent, lesquels nécessitent, eu égard à leur degré de complexité, d'être appréhendés sous les angles à la fois de l'interdisciplinarité, de la multidisciplinarité et de la transdisciplinarité, autrement dit via une approche résolument holistique.

Interactions et rétroactions entre sciences et techniques, sciences humaines, politique et économie doivent désormais présider à l'élaboration de tous les projets de développement, d'où un besoin crucial de renforcer les compétences de notre corps scientifique, et de lui inculquer, dès l'étape de sa formation, cette culture de l'interdisciplinarité.

Et la médecine en particulier, est un parfait exemple de ce que peut apporter cette ouverture sur les autres disciplines... Elle se nourrit notamment des innovations des nanotechnologies, du nucléaire et de l'informatique....

Elle s'adapte sans complexes à l'ère du big data et des biotechnologies, pour déchiffrer et décoder des pathologies grâce aux innombrables et providentiels outils que les progrès de la technologie mettent à sa disposition. Et les bénéfices pour les patients sont immenses.

C'est à ce croisement très fécond de la médecine avec les sciences de l'ingénieur et les sciences de la vie que nous devons une multitude d'innovations médicales révolutionnaires, allant de l'IRM haute résolution aux robots chirurgicaux en passant par la bio-impression 3D.

Aujourd'hui, il est devenu possible de cibler des cellules cancéreuses avec des nanoparticules, de contrôler des exoprothèses par la pensée ou de fabriquer un pancréas bio-artificiel, mêlant cellules vivantes et matériaux divers.

Et l'ingénierie génétique n'est pas en reste en matière de promesses d'innovations médicales... depuis la mise au point de la révolutionnaire technique CRISPR-CAS9, qualifiée à juste titre de «bistouri génétique», il devient possible de ré-éditer le génome humain à notre convenance, une innovation dont les potentialités ont véritablement de quoi donner le vertige!

Cependant, même les promesses de la génétique nous paraissent dépassées, comparée à celles que nous réserve désormais l'épigénétique... le fait que cette discipline en plein essor ait démontré que notre «destin biologique» est déterminé à seulement 30 % par nos gènes, et à 70% par notre environnement, nous ouvre la voie à une nouvelle voie thérapeutique dont on ne soupçonnait même pas l'existence il y a quelques années : l'épigénétique pourrait nous permettre d'échapper partiellement à une certaine fatalité génétique!

Je vous laisse imaginer les incroyables perspectives que cela nous ouvrirait...

Toutefois....

A la vitesse à laquelle les innovations s'enchaînent, dans un monde dominé par une compétitivité farouche, il faut bien reconnaître que nous autres scientifiques sommes dépassés et n'avons plus le temps de nous interroger sur le bien-fondé et les retombées de certaines technologies.

Les nouvelles techniques de procréation humaine ont totalement bouleversé la notion de parentalité et de filiation, la brevetabilité des gènes creuse davantage la fracture entre le nord et le sud, entre riches et pauvres, et en Chine, les deux premiers bébés OGM humains seraient déjà nés, reléguant aux oubliettes la pléthore de textes bioéthiques internationaux interdisant la modification des lignées germinales chez l'homme, ce qui a valu une condamnation sans appel du chercheur à l'origine de cette expérience par la communauté scientifique mondiale alarmée par cette prouesse biotechnologique réalisée au mépris de toute considération éthique.

Voilà pourquoi l'évolution de la médecine et des sciences de la vie ne saurait faire l'impasse sur les sciences humaines et sociales, et je pense notamment au droit et à la philosophie, car aujourd'hui, plus aucun pays ne peut faire l'économie de lois de bioéthiques, censées encadrer toutes les dérives liées aux progrès scientifiques. Un chantier que le Maroc doit investir au plus vite...

Mesdames et Messieurs,

Il va de soi qu'au regard de la vitesse à laquelle la technologie médicale évolue, les formations médicales telles que dispensées actuellement peuvent, dans certaines disciplines, très rapidement devenir obsolètes, d'autant plus que les praticiens se trouvent constamment aculés à intégrer les nouvelles approches et méthodes diagnostiques et thérapeutiques.

Il est donc de notre devoir, nous autres décideurs, de nous interroger sur l'avenir de nos formations médicales au sein de nos facultés, lesquelles déterminent directement la qualité de l'offre de soins dans notre pays.

La récente réforme LMD des études médicales, qui avait porté sur les deux premiers cycles, en y renforçant notamment l'enseignement des sciences sociales, devra désormais s'atteler à renforcer au niveau du 3ème cycle la voie scientifique pour les étudiants en médecine, en reconsidérant notamment la place du Doctorat scientifique, qui doit incarner la voie royale pour la médecine académique.

Car c'est au niveau de la médecine universitaire que la recherche s'effectue et que les innovations biomédicales peuvent éclore.

De même que les facultés de médecine et les CHU doivent oeuvrer à créer de véritables centres interdisciplinaires de recherche translationnelle et clinique, au sein desquels le transfert du savoir entre les sciences biomédicales et la recherche clinique peut directement avoir des applications concrètes au bénéfice des patients.

J'en veux pour exemple cet édifiant système de détection des cancers du sein, qui a émané d'un laboratoire de recherche de l'EMI, et qui a remporté le 1er Prix du Concours Innovation Africaine en 2017.

Cette technique, récemment brevetée, est réellement très prometteuse en matière

de dépistage du cancer du sein, puisqu'elle permet de détecter des tumeurs infra millimétriques, ce que la mammographie n'arrive pas à faire.

Qui plus est, ce système utilise l'imagerie micro-onde, qui ne présente aucun risque d'irradiation pour les patientes, et enfin il pourrait démocratiser le dépistage du cancer du sein en milieu rural, du fait de sa taille réduite et de sa simplicité d'utilisation, qui le rendent très facilement transportable.

Cette innovation, vous en conviendrez, illustre tout l'intérêt que nous aurions à encourager la création et la multiplication de véritables consortia de recherche, unissant médecins et ingénieurs autour d'une même thématique, avec un objectif d'innovation à la clé.

D'ailleurs, dans de nombreux pays, des facultés de médecine sont de plus en plus intégrées à de grands pôles universitaires technologiques car, qu'on le veuille ou non, la médecine de demain sera d'abord technologique.

Enfin, nous sommes tous conscients de l'hégémonie de l'intelligence artificielle dans notre monde actuel. La médecine ne fait pas exception à cela.

Les innombrables données générées par les progrès médicaux constituent une phénoménale quantité de matière première que l'IA a vite fait d'analyser afin d'accélérer la recherche clinique et, à terme, d'épauler le médecin dans la prise de décision thérapeutique, particulièrement en oncologie où une masse gigantesque de données et d'images radiologiques peuvent être comparées, en un rien de temps, avec des millions d'autres, et contribuer à émettre des hypothèses diagnostiques et thérapeutiques pertinentes.

C'est là une tendance universelle, en passe de révolutionner les pratiques médicales, et le Maroc devra s'y atteler tôt ou tard.

Conscient des enjeux de l'IA pour notre avenir, notre ministère lance dans les prochains jours un appel à projet de 50 millions de dh avec le concours du ministère de l'Industrie, de l'Investissement, du Commerce et de l'Economie numérique sur l'Intelligence artificielle.

Et j'invite le ministère de la santé à en faire autant, avec, pourquoi pas, la contribution de l'académie Hassan II, car il faut bien le reconnaître, notre pays a encore beaucoup de chemin à faire en matière d'IA, alors que celle-ci a déjà largement surpassé l'homme dans les sociétés occidentales, notamment dans le domaine médical.

D'ailleurs, vous en conviendrez, notre stratégie nationale de recherche ne saurait se résumer à l'action d'un seul ministère.

En fait, pour impliquer tous les départements concernés, nous disposons déjà d'une instance qu'il faudrait de toute urgence réactiver.

Je profite d'ailleurs de la présence de Monsieur le Chef de Gouvernement, pour lancer un appel en ce sens : il est urgent que le «Comité Interministériel de la Recherche», fort des 19 Ministères qui le composent, puisse se réunir et élaborer une véritable stratégie pour la recherche nationale, particulièrement en ce qui concerne les mécanismes de sa gouvernance et de son financement, car je vous le rappelle nous sommes toujours en

dessous de 1% du PIB consacré à la RetD.

Une faille que l'OCDE et la Banque mondiale pointent régulièrement du doigt comme étant une entrave à nos ambitions de croissance.

La même instance serait tout à fait désignée pour élaborer une véritable feuille de route destinée à notre diaspora scientifique marocaine, dont l'excellence est reconnue à l'échelle mondiale.

Il va de soi que celle-ci constitue une très précieuse plus-value pour la recherche scientifique marocaine, et je ne doute pas que notre diaspora n'hésiterait pas à nous faire profiter de sa précieuse expertise, pour peu que nous mettions en place des actions concrètes d'incitation et d'encouragement et un environnement propice à développer cette contribution.

C'est d'ailleurs là une stratégie d'autant plus urgente à développer, et qui prend tout son sens à l'heure où notre pays vit une inquiétante fuite de sa matière grise, notamment les médecins et les ingénieurs, qui ne seraient d'ailleurs pas autant appréciés à l'étranger s'ils n'avaient pas bénéficié d'une formation de qualité chez eux.

Mesdames et Messieurs,

Je souhaite, dans mon propos d'aujourd'hui, aborder brièvement certaines questions relatives à la formation des médecins au Maroc, telle qu'elle est dispensée aujourd'hui chez nous.

Notre pays manque de médecins, c'est un fait avéré. Il fait partie des 57 pays du monde identifiés par l'OMS comme présentant une offre médicale insuffisante.

Avec seulement 7 médecins pour 10 000 habitants, quand l'OMS préconise un minimum de 23 médecins pour 10 000 habitants, notre pays est derrière ses voisins Algériens et Tunisiens qui disposent de 12 médecins pour 10 000 habitants (Chiffres OMS).

Dans ce cas, me direz-vous, pourquoi ne pas augmenter tout simplement le nombre d'étudiants en médecine ? Pourquoi nos universités ne forment-elles que 1900 médecins par an ?

La réponse est évidente : parce qu'on ne forme pas un médecin dans un amphithéâtre !

C'est une réalité qui a pris toute son ampleur lorsque le Maroc s'était doté, en 2007, d'une stratégie de formation de 3300 médecins annuellement à l'horizon 2020, un objectif que nous sommes encore loin d'atteindre, malgré la création des facultés de médecine à Tanger et à Agadir, celle de Laayoune étant en construction et celle de Benslimane à l'étude. Car malheureusement, les bassins de stages qui devaient accueillir ces étudiants au-delà de leurs deux premières années de médecine, notamment les CHU, faisaient cruellement défaut. Fort heureusement cette contrainte sera bientôt dépassée sachant que 3 nouveaux CHU sont en cours de construction et qu'une stratégie nationale, émanant du Ministère de la santé, ambitionne de doter chaque région de son propre CHU.

Mesdames et Messieurs,

Notre pays, à l'image de tous les pays du monde, va être de plus en plus confronté à de nombreux défis technologiques car les sociétés de demain seront inéluctablement celles de la connaissance et de la technologie.

Ce qui est véritablement alarmant, c'est que dans un tel contexte, nous voyons nos étudiants se détourner de plus en plus des filières scientifiques qui n'accueillent plus actuellement que 12% des étudiants à l'université.

Comme vous le savez, les étudiants marocains sont depuis plusieurs décennies victimes d'une véritable fracture linguistique qui les pénalise très lourdement lorsqu'ils optent pour des études universitaires scientifiques.

La différence de langue véhiculaire entre le secondaire et le supérieur fait que 30% de nos bacheliers scientifiques qui tournent le dos à leur vocation scientifique, et vont s'inscrire dans des filières de sciences humaines en arabe, comme le droit.

Alors de quelle relève scientifique parle-t-on en matière de défis technologiques à relever par notre pays?

Voilà pourquoi, en attendant que la loi cadre de l'éducation nous permette de restaurer définitivement une cohérence linguistique dans l'enseignement des matières scientifiques depuis le primaire, nous ne pouvons faire autrement que de veiller à dispenser aux générations actuelles d'étudiants un renforcement linguistique en français bien sûr, mais aussi en anglais.

Je serais tenté de dire que le choix de l'anglais se justifie amplement par le fait que c'est la langue scientifique par excellence, puisque 95% des publications scientifiques dans le monde sont en anglais. C'est un processus dans lequel nous nous sommes résolument inscrits, mais qui prendra encore du temps, bien évidemment, à assoir, puisque tributaire de la maîtrise de cette langue par les enseignants.

Mais en réalité, et vous conviendrez avec moi, finalement, la véritable langue de l'avenir, ce n'est ni le français ni l'anglais mais bien la langue de l'informatique, le coding.

D'ici peu, nous vivrons dans un monde d'algorithmes, et ceux qui ne maîtriseront pas le langage informatique ne pourront plus jouer aucun rôle au sein des sociétés de demain, où l'intelligence artificielle règnera en maître absolu.

Je tiens à rendre hommage au passage à cette formidable initiative de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques intitulée.

«Les jeunes et la science au service du développement», qu'elle organise avec le concours de notre ministère et des AREF.

Celle-ci donne l'opportunité aux élèves marocains des différentes régions de découvrir l'univers scientifique à travers des Conférences, des visites, des ateliers et des films et des compétitions.

C'est là une action précieuse et louable pour notre jeunesse, qui gagnerait à être développée davantage et surtout pérennisée, puisqu'elle contribue sans aucun doute à redonner à nos jeunes le goût de la science et à forger leur orientation scientifique.

Mesdames et Messieurs,

Nous vivons actuellement une période de grande incertitude où le changement, sur tous les plans, connaît une vitesse jamais atteinte dans l'histoire de l'humanité.

Nous ne savons pas ce que seront 80% des métiers d'ici 2050, nous ne savons pas ce que sera la place de l'homme quand les machines l'auront peu à peu remplacé. Nous sommes conscients que ce que nous enseignons aujourd'hui sera rapidement obsolète demain...

Quel visage aura l'école de demain? Et que devons-nous donc apprendre à nos enfants?

Notre nouveau challenge est désormais de pouvoir répondre à cette question. Et la voie de l'avenir s'incarne sans aucun doute dans les skills de l'avenir, que l'on peut résumer en une phrase :

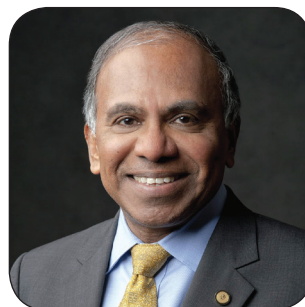
**«RÉUSSIR, C'EST DESORMAIS APPRENDRE A APPRENDRE,
APPRENDRE A DÉSAPPRENDRE ET APPRENDRE A RÉAPPRENDRE».**

Je vous remercie.

CONFÉRENCE INAUGURALE : ÉTUDE DES MALADIES HUMAINES AUX CARREFOURS DE L'INGÉNIERIE, DES SCIENCES ET DE LA MÉDECINE

Subra SURESH

*Président de l'Université technologique de Nanyang,
à Singapour*



**Mister Chief of the Government,
Ministers,
Permanent Secretary of the Academy,
Distinguished Academicians,
Ladies and Gentlemen,**

Thank you very much for inviting me to join here in a session of the annual meeting of the Academy. My conference is devoted to the intersection of Engineering, Sciences and Medicine.

I am an Engineer by training, so that is the disclosure, but I went into science some 25 years ago and, about fifteen years ago, I went into biomedical research that intersects engineering and sciences. What I would like to present in the next half an hour is work that is right at the intersection of Engineering, Sciences and Medicine. As was mentioned by the Permanent Secretary of the Academy, Engineering and Medicine and Sciences have intersected for many centuries: X-rays from physics for medical purposes, implant devices, the fluid mechanics of blood flow in our blood vessels which is engineering, has long been known. But what I am going to talk about is the latest in technology that happened just in the last 20 years.

Let me set the scene for the development. In the late 1990s - early 2000s, at the turn of the century, advances in computer science led into major revolution in genomics and genetics, so today personalized medicine and personalized genomics will not be possible without

computer science and computing. Similarly, in the year 2000, the United States where I spent most of my career launched the National Nanotechnology Initiative at Caltech. President Clinton launched this initiative that created a whole range of opportunities, the intersection of Nanotechnology, Engineering and Medicine. Also, in the last 10 to 15 years, with mobile devices, computing and computers and machine learning, we have a lot of new research that has come about.

What I would like to talk about is intersection of physics, chemistry and biology, intersection of engineering, mechanical engineering, material engineering, imaging, etc. with human diseases. That is essentially the focus of my work, and what I am presenting today is the work of my students, many post-doctoral fellows, many medical doctors and many engineers that I had the fortune to collaborate with; in the United States, primarily at MIT (Massachusetts Institute of Technology in the Boston area), in France at Institute Pasteur and Ecole polytechnique, in Singapore at the Nanyang Technological University. So I benefited from support and collaboration in these institutions.

What is the objective of this work? I am going to take an approach of a scientist or an engineer looking at medical problems and ask the question because today we have the technology that can look at individual biological cells and molecules. Rather than looking at organs or tissues, I am going to focus on cells and molecules using the latest in experimental techniques and tools and add that to computational biology and computational simulation. So we ask a simple question: if you have a biological cell in the human body, what are the properties of the cell when the body is in a healthy state and how do the properties of the cell and the molecules inside the cell systematically change as the body goes from the completely healthy state to a diseased state? On the inverse of that, as if we have a disease for example, if it is malaria it's an infectious disease, if it is sickle cell anemia it's a hereditary disease or if it's a cancer it could be hereditary, it could be environmental or it could be something else of an unknown origin. No matter what the disease is, how does it affect the properties? As a physicist or an engineer I would look at this problem in a quantitative way, so that's the goal of this work. The objective would be to develop mechanistic understanding, diagnostics and therapeutics.

We involve computer simulations, *in vitro*, *in vivo* and *ex vivo* experiments and computer simulations. I am going to focus on three diseases:

- Different types of human cancers (will take one example of these),
- Sickle cell anemia (a hereditary disease that affects people in Africa in a big way),
- Malaria (an infectious disease that affects many parts of Africa).

I will take three very different classes of human diseases and show the connection between cell properties, using engineering and science and the onset progression of the disease.

The first question is: at the cell level, why engineering is important?

Here is a good example of the red blood cell in the human body. The red blood cell has a diameter of about $8\text{ }\mu\text{m}$. To put that into perspective, the thickness of the human hair is about $100\text{ }\mu\text{m}$. The red blood cell diameter is $1/10$ of that of the human hair.

Every second, our bone marrow produces hundreds of thousands of red blood cells and nearly 2% of the volume of blood in our body is the red blood cells volume, and it is very similar from mouse to an elephant to a human being and to birds. The red blood cell lives in our human body for 120 days, during this time it has to go through small vessels to deliver oxygen and to take carbon dioxide back to the lungs. That means it has to go through small tubes in the brain to deliver oxygen to the brain. The 8- μm -diameter red blood cell has to squeeze through 2-3 μm tubes in the brain, so it needs visco-elasticity. When it loses its properties you get a disease or when you get a disease the red blood cell loses its properties. By measuring the properties, you can diagnose the disease in many different ways; so this is one connection between engineering and human disease in a systematic way. Only in the last 20 years, this field has grown quite a bit because the tools we need to measure them are so precise at the Nano scale and in some cases at the Pico scale. This is the reason why this work is relatively new in the last 10-15 years.

First example: how do we diagnose cancer using a technique that will have at the cell level with the whole blood for example? We take few drops of the whole blood and put them in a device with the size of the thumbnail of a finger; this is a new field called liquid biopsy. With this, we can tell if it is a cancer cell or a healthy cell. We decided to use sound waves because we know that for pregnant woman ultrasound is very safe for the baby and the mother. We wanted to use sound waves because they are also safe for the human body. What I am going to demonstrate is how to use sound in a small device with whole blood to separate healthy cell from cancer cell. You can also go down in Nano scale; there are small particles in the blood, in saliva, in placenta in pregnant woman, which contain information about health and disease.

Can we separate these nanoparticles in body fluids using sounds that we can study them to diagnose diseases?

Using sound waves to isolate rare circulating cancer cells & exosomes (from whole blood, saliva, placenta, etc.)

Collaborators:

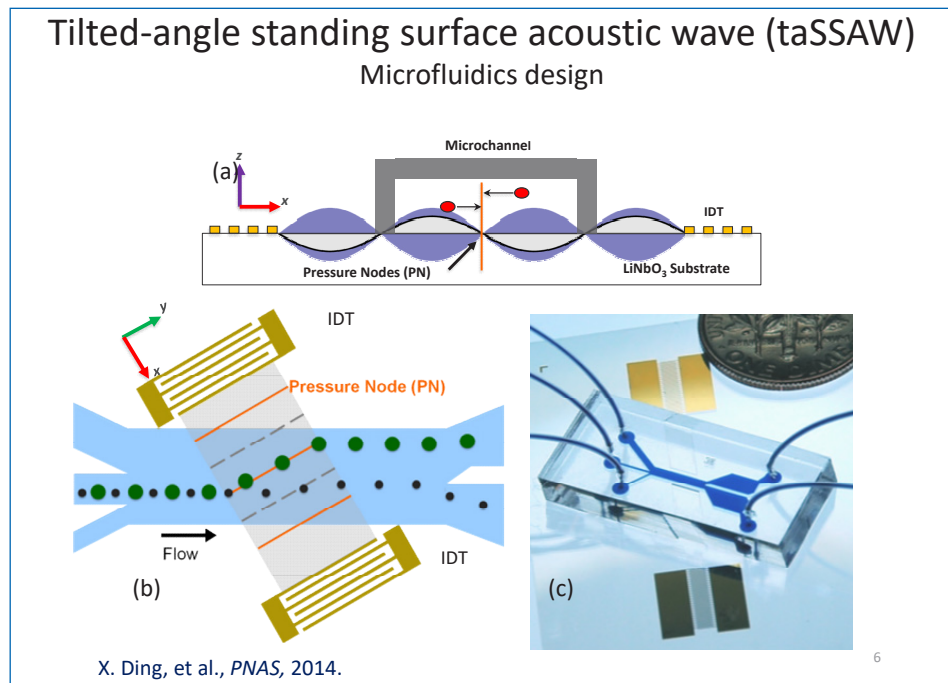
Tony Jun Huang, *et al.*
Yoel Sadovsky, M.D.
Ming Dao

Proc. National Academy of Sciences (2014, 2015, 2016, 2017)
Small (2018)

Currently, there are four techniques to separate cancer cells from healthy cells:

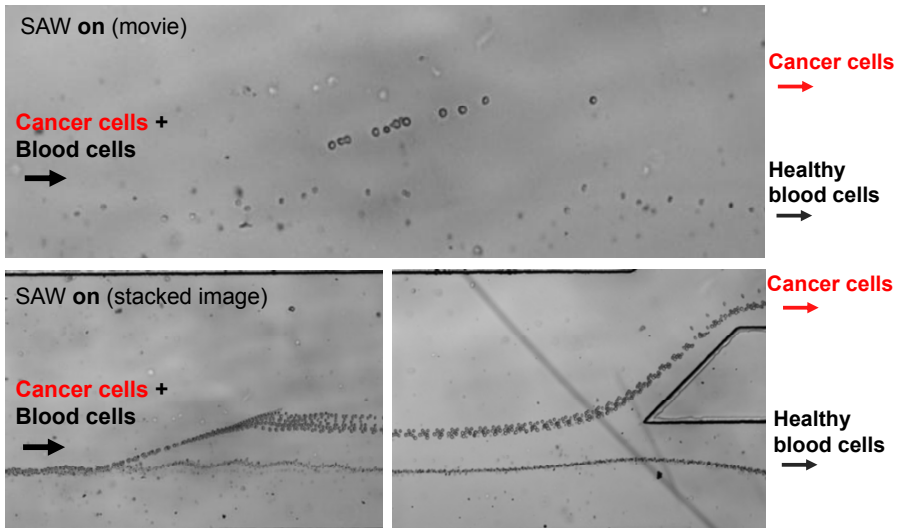
- Spinning at a very high speed called centrifugation
- Fluorescence-activated cell sorting
- Attaching magnetic beads
- Mechanical filtration

The problem with all these techniques is that the way you use the technique will affect the properties of the cell; so if you want to do later analysis, it won't be useful. Therefore we decided to use a technique using sound waves, which is a very simple technique.



If you have two particles of the same size, but with two different properties, these two properties will be separated by the sound waves. We can do this routinely with the resolution of 99%, thus able to separate the cancer cell from the healthy cell. We have done this for cervical and breast cancers. The next slide shows what happens.

Acoustic Separation of Cancer Cells from Blood



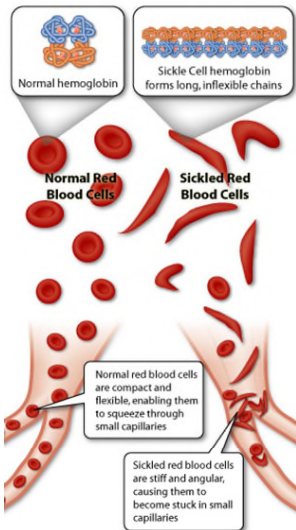
X. Ding, Z. Peng, S. Lin, M. Geri, S. Li, P. Li, Y. Chen, M. Dao, S. Suresh, T. Huang, *PNAS*, 2014

Based on this work, we also did clinical work with women who have been diagnosed with breast cancer. You take blood sample from them and then you try it out on this technique. You can isolate from peripheral blood the cancer cell, which might be a circulating tumour cell, from a healthy cell. This technique allows also for the separation of small particles called exosomes, containing information about health and disease.

Second example deals with a genetic disease: sickle cell anemia.

Sickle cell anemia affects people of African origin and it's a genetic defect that happens because of one genetic change where the 6-position of the amino-acid (valine substitutes with glutamic acid). In several cases of sickle cell disease, you have the vaso-occlusive crisis which causes pain.

Sickle Cell Painful Vaso-Occlusive Crisis



<http://learn.genetics.utah.edu/content/disorders/whataregd/sicklecell/>

SCD may lead to acute and chronic complications

Anemia – the most common symptom

- Complications from vaso-occlusion
 - Recurrent, painful episodes
 - Stroke
 - Organ damage
 - Swelling in hands/feet



<http://www.childrenshospital.org/>

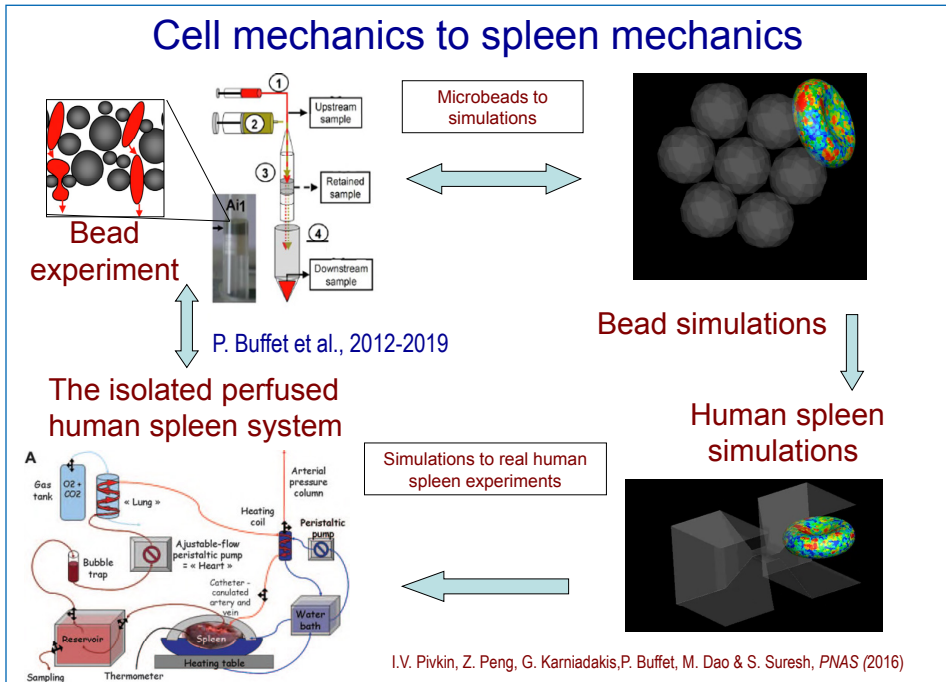
In severe crisis you get anemia and the complications include pain, stroke, organ damage and of course swelling in hands and feet.

What I want to demonstrate is how microfluidic device can, outside the body, create sickling. In this example, we get blood sample from sickle cell patient and put it in the device. We control the oxygen partial pressure in the same way as in the human body. Then slowly the sickle cell disease happens because in the deoxygenated state, with low oxygen pressure, when blood goes back to the lungs, that's when there is sickling. So we want to see if we can make the blood sickle outside the body in a microfluidic device by controlling the oxygen pressure. In blood from a sickle cell patient under normal oxygen pressure, we slowly remove oxygen and blood will start to sickle. Then we reintroduce the oxygen and the blood will unsickle. We quantitatively measure the time to sickle and that to unsickle and connect that to pain crisis and to molecular defect. The time to unsickle is 1/10 of the time to sickle and that's an important application for pain crisis.

The only FDA (US Food and Drug Administration) approved drug for sickle cell anemia today is hydroxy-urea. What cocktail (new drug) you will give, before you try it on the patient body, you can try it on the patient blood outside the body. This becomes diagnostic tool but outside the body without affecting the patient. You also know that malaria and sickle cell anemia are related. Somebody with sickle cell disease has a slight resistance to malaria.

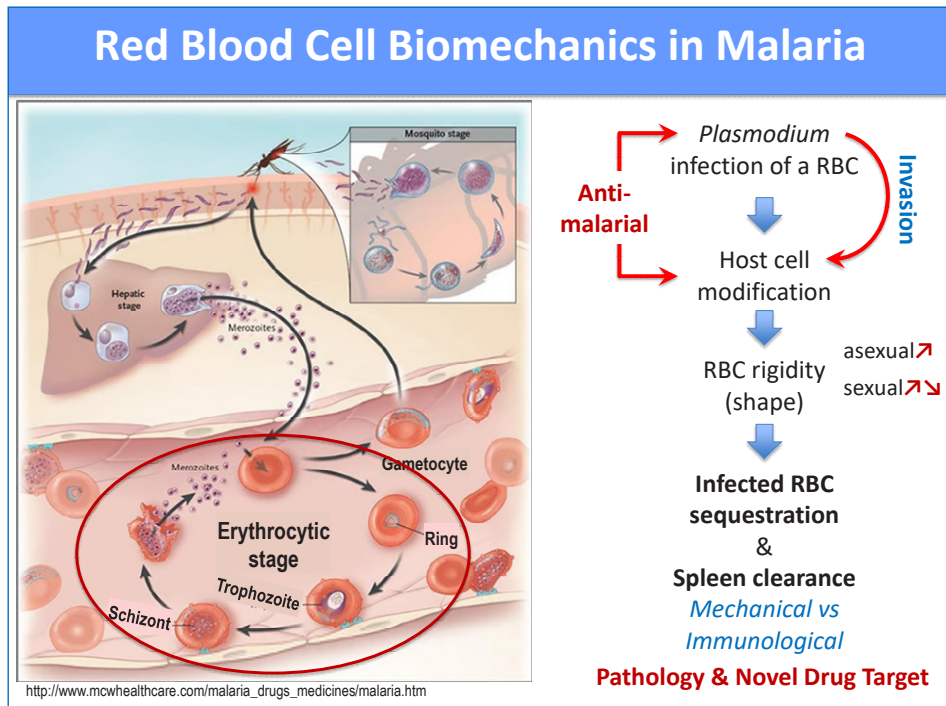
What is the connection between sickling and pain?

Here we go from a cell to an organ. In severe case of sickle cell disease or malaria, one of the organs which is affected is the human spleen.



We can do full computer simulations of how the spleen works, this is an example of using computational biology with experiments, with a real human spleen, with clinical studies and also using engineering and sciences. What can we do with this information? We created a new computer model, that has been around for the last twenty years, called “dissipative particles dynamics”. This model can be used with three human genetic diseases: sickle cell disease, spherocytosis and elliptocytosis.

Sickle cell disease affects primarily people of African origin. Spherocytosis affects primarily people of Scandinavian origin; one out of 5000 people has a red blood cell of spherical shape. A sphere cannot squeeze through a small tube like a disk, so this can lead to severe issues with the functioning of the spleen. Elliptocytosis affects people of Asian origin and shows lysis of the cell.



Malaria is a topic of major interest in Africa and Latin America and parts of Asia. Malaria happens, as you know, following a bite by anopheles mosquito which feed on a human blood. When the person being bitten has the gamete for malaria, it begins a 48 hours cycle in the human body. There are three factors that are responsible for the most severe forms of human malaria, the *Plasmodium falciparum* malaria. Just when the cell goes into the blood stream, it enters the red blood cell and seals to it. The cell becomes very stiff and very sticky. And the single parasite can multiply into many parasites. At the end of the 48 hours, the cell ruptures and the parasites spill into the blood. The immune system tries to fight it by raising the temperature and that's why there is fever during malaria and this is because of cell properties (stiffness and adhesion) according to the parasitologists.

We tried to measure the stiffness of the cell using a technique called optical tweezers from laser physics. In fact, the Nobel Prize in Physics was given to Arthur Ashkin who created optical tweezers. The way we do this is take healthy red blood cell, we put two glass beads at diametrically opposite ends, we apply a force of 68 piconewtons (1000 times smaller than nano), and then 151 piconewtons, to show that is a stretchy cell. When you put a malaria- infected cell, it cannot stretch; it's very stiff because of the protein transferred from the parasite to the cell. Even if you go to 151 piconewtons, the malaria-infected cell doesn't stretch. This is one example of what happens when malaria parasite goes into blood cells. We can measure them very precisely in Physics. Now, because the cell becomes very stiff, we can connect that to clinical symptoms. You have sequestration because of high stiffness and cyto-adherence, the parasite infected-cells get stuck into the blood vessels at endothelial walls.

In the two severe forms of human malaria (cerebral malaria: oxygen can not get through or placental malaria in pregnant women), there is high stiffness and high adherence. In fact, some drugs that are given to stroke patients who have had cardiovascular diseases are also given to malaria patients. One of those drugs is called pentoxifylline that makes blood flow easier in some malaria patients who have *Plasmodium falciparum* malaria. This kind of work has been done in the last 10 years in France, in the US, in Asia and other parts of the world using techniques precisely from physics and biology.

Let me finish with two videos: First a healthy cell, how does a red blood cell go through a blood vessel in the human brain. It's very difficult to visualize at the single cell level because MRI (Magnetic Resonance Imaging) doesn't have the resolution to do it at the single cell level. We created a synthetic device, which have no chemistry but the right geometry and mechanics. This device has a tube in the centre which has the same diameter as a tiny blood vessel in brain, about $3\text{ }\mu\text{m}$. In the case of malaria, infected-cell is very stiff and cannot squeeze through the blood vessel; therefore surrounding tissues cannot get oxygen.

Concluding Remarks

Understanding human diseases at the intersections of
different disciplines with biophysics
through
quantitative experiments, computational simulations,
and connections to clinical relevance

Benefits:

fundamental mechanistic understanding,
diagnostic capabilities, novel therapeutics,
drug efficacy assays

Acknowledgement

USA:

M. Dao

E Du, Sabia Abidi, Dimitrios Papageorgiou, Zhangli Peng,
Jongyoon Han, David J. Quinn, Monica Diez-Silva, Igor Pivkin,
Hansen Bow, Sha Huang, John Mills (MIT)
Tony Huang, Xiaoyun Ding, Peng Li, Feng Guo (Duke U.)
Xuejin Li, George Karniadakis (Brown)
Greg Kato, MD, Yoel Sadovsky, MD (UPMC)

Singapore:

P. R. Preiser (NTU); C.-T. Lim (NUS)

Europe:

Pierre Buffet, MD, Odile Puijalon (Institut Pasteur, Paris, France)

Funding Support: NIH, NRF, A*STAR, NTU, NUS, UPMC, SMART, SMA

SÉANCE I : INGÉNIERIE ET MÉDECINE FACE AUX MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

ACCUEIL DES NOUVEAUX MEMBRES

- Pr. Mostapha BOUSMINA (Chancelier de l'Académie Hassan II)

Monsieur le Secrétaire Perpétuel,
Monsieur le Directeur des séances,
Chers Collègues membres de l'Académie,

Permettez-moi de procéder à la présentation des nouveaux membres admis au sein de notre Compagnie après approbation par Sa Majesté Le Roi Mohammed VI. Il s'agit d'un membre résident, d'un membre associé et de trois membres correspondants.

En premier, le Pr. Abdeslam El Khamlichi, déjà membre correspondant, est nommé membre résident, n'a nullement besoin d'être présenté. Je lui demande de se lever pour être reconnu et de prendre la parole pour deux minutes.

- Pr. Abdeslam El Khamlichi (Membre résident, Maroc)

Monsieur le Secrétaire Perpétuel,
Monsieur le Chancelier,
Monsieur le Directeur des séances,
Chers Collègues Académiciens,
Mesdames et Messieurs,

C'est pour moi un grand plaisir et un honneur d'être nommé aujourd'hui membre résident de cette honorable institution. Je voudrais tout d'abord exprimer ma gratitude et ma reconnaissance à Sa Majesté le Roi Mohammed VI, que Dieu le Garde, d'avoir approuvé ma nomination, suite à votre proposition. Mes profonds remerciements s'adressent également à Monsieur le Secrétaire Perpétuel, Monsieur le Chancelier, Messieurs les membres du Collège des Sciences et Techniques du Vivant et tous les collègues membres de l'Académie d'avoir reconnu mon parcours scientifique et décidé de couronner ma carrière avec cette nomination.

Monsieur le Chancelier vient de me présenter et je l'en remercie vivement. Permettez-moi d'ajouter que ma carrière de médecin enseignant-chercheur en chirurgie cérébrale, ou neurochirurgie, s'étale sur de nombreuses années. En effet, celle-ci a débuté depuis ma nomination en tant que jeune Professeur-Assistant à la Faculté de Médecine de Rabat en 1976, puis Professeur de l'Enseignement Supérieur en 1983, après avoir perfectionné ma formation en techniques neurochirurgicales et conduit plusieurs projets de recherche au cours de plusieurs stages effectués à l'étranger : CHU de Lausanne (Suisse), Hôpital Neurologique de Lyon (France), Cleveland Clinic à Cleveland (USA) et Columbia University à New York (USA).

Dans ma modeste contribution au développement de la neurochirurgie, je souhaiterais mentionner trois innovations qui me paraissent avoir réellement fait avancer la Neurochirurgie et les neurosciences en général aux niveaux national, régional et international:

- Une innovation dans le domaine de la recherche, fondée sur l'utilisation des facilités disponibles, avec l'encouragement de la recherche clinique sur la pathologie neurologique locale et les études de neuro-anatomie qui ont permis d'adopter une meilleure approche épidémiologique des maladies du système nerveux à l'échelle nationale, de classer très tôt la neurochirurgie comme spécialité prioritaire et d'entrevoir l'ampleur des besoins en techniques chirurgicales et en technologie d'exploration pour leur prise en charge. Un exemple édifiant : les études que nous avons menées sur l'anatomie de la circulation cérébrale chez le sujet marocain, entre 1982-87, et la fréquence des anévrysmes cérébraux au Maroc et en Afrique ; ces travaux ont mis définitivement fin à la croyance erronée, sur la rareté, voire l'inexistence des anévrysmes cérébraux au Maroc et en Afrique que les neurochirurgiens de l'époque avaient l'habitude de d'enseigner et ou de rapporter dans les congrès depuis plusieurs décennies.
- Une innovation dans la gestion des ressources allouées au développement de la neurochirurgie. À partir de début des années 1980, les moyens budgétaires de nos CHU commençaient à évoluer dans le sens inverse des besoins, en raison de l'afflux croissant des patients et l'arrivée de plus en plus de jeunes hautement qualifiés dans les spécialités et sous spécialités médicales. Or la neurochirurgie, spécialité de pointe est la plus demandeuse en temps de perfectionnement et en technologie. Nous avons alors procédé, en 1989, à la création d'une fondation, la «Fondation Hassan II pour la prévention et la lutte contre les maladies du système nerveux», qui va permettre, depuis cette date à ce jour, la mise en place d'un programme annuel de formation continue, l'acquisition de nouvelles technologies et la mise en place du «Centre National de Réhabilitation et des Neurosciences». Ce dernier constitue aujourd'hui une icône au Maroc et en Afrique, en matière de prise en charge des maladies du système nerveux et de la recherche en neurosciences.
- Une innovation dans le domaine de la formation, suite à deux enquêtes (1996-98) réalisées sur l'état de la neurochirurgie en Afrique. Ces enquêtes nous ont permis de révéler la pénurie alarmante en nombre de neurochirurgiens en Afrique subsaharienne, résultant d'un système de formation à l'étranger à la fois insuffisant et facilitateur de la fuite des cerveaux. Nous avons ainsi proposé un système de formation original, à établir dans des services régionaux à l'intérieur du continent Africain, dans un environnement de travail similaire à celui des pays d'origine et plus à même de maintenir les neurochirurgiens formés dans leurs pays. Ainsi, en 2002, et en collaboration avec la WFNS (World Federation of Neurosurgical Societies), nous avons créé le WFNS-RTC (Rabat Reference Training Center) pour la formation des neurochirurgiens africains et une convention de coopération fut signée entre la WFNS et l'Université Mohammed V de Rabat pour la gestion de ce Centre. Le bilan de ce Centre, en 16 années d'activité (2002-2018), montre des résultats spectaculaires: 63 neurochirurgiens, provenant de 18 pays africains sub-sahariens sont inscrits au Centre pour une formation de spécialité complète en neurochirurgie (5 ans); 37 d'entre eux, qui ont déjà terminé leur formation, sont rentrés chez eux avec un diplôme universitaire de spécialité et une attestation de spécialité de la WFNS, les autres poursuivent leur formation. En plus de la formation de base, le WFNS-RTC assure une formation continue périodique pour les neurochirurgiens Africains (2-3 workshops et un cours par an).

Aujourd'hui, en tant que Professeur Émérite à l'Université Mohammed V, Enseignant-Chercheur au Centre National de Réhabilitation et des Neurosciences au CHU de Rabat, Président Honoraire de la WFNS et Membre de l'Académie Mondiale de Neurochirurgie, je suis honoré d'être nommé Membre Résident de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques. Je m'engage devant vous tous, Monsieur le Secrétaire Perpétuel, honorables académiciens, à servir notre Institution, dans le cadre de ses objectifs, de ses statuts et dans le cadre des règles de l'éthique et de la morale qu'exige cette prestigieuse Institution.

Je vous remercie pour votre attention.

- Pr. Mostapha BOUSMINA (Chancelier de l'Académie Hassan II)

Merci Pr. EL KHAMLICHI. Je vous présenterai les nouveaux membres associés et je demande au Pr. Mohamed HASSAN de se lever.

Pr. HASSAN est né en 1947 au Soudan. Il a obtenu un Ph.D en Mathématiques de l'Université d'Oxford en 1974. Il travaillait et il travaille sur la fusion nucléaire et sur la modélisation. Il était doyen de l'Ecole des Sciences Mathématiques à l'Université de Khartoum, co-Président de l'IAP (Inter Academy Partnership) qui est un réseau qui regroupe plus de 140 académies des sciences des 5 continents.

Il était Directeur Exécutif de la TWAS (Third World Academy of Sciences) et Président de l'Académie Africaine des Sciences, membre du Conseil d'Administration de l'Université des Nations Unies. Il est actuellement Président de la TWAS, Président de l'Académie Nationale des Sciences du Soudan. Il est le Directeur du Conseil d'Administration, au niveau des Nations Unies, de la Banque qui s'occupe de la mise en œuvre des LTC. Il a eu plusieurs honneurs et distinctions : Commandeur Grande Croix de l'Ordre du Mérite du Brésil, Ordre du Mérite de la République Italienne, membre d'une dizaine d'académies des sciences à travers le monde (Colombie, Pakistan, Belgique, Afrique du Sud, etc. ...), Membre du Conseil d'Administration de Global System for Analysis, Research and Training à Washington, membre du Conseil Consultatif International pour le Développement International en Allemagne.

Il a été très prolifique dans la production de livres et autres publications. De plus, Pr. HASSAN est une figure emblématique de la science africaine. Pr. HASSAN, the floor is yours for two minutes.

- Pr. Mohamed HASSAN (Membre associé, Soudan)

Thank you very much M. Chancellor, I really feel honored to be appointed member of this prestigious Academy. I would like to express my sincere thanks to the Council of the Academy and to His Majesty The King for this prestigious appointment, and I feel that from this position I will do my best to promote partnership between this Academy and Academies of Sciences in Africa, but also between the scientific community of Morocco and the scientific community throughout Africa.

The structure of this Academy (gathering distinguished scientists from Morocco and from all over the world) is very unique. I will try my best and I thank you very much.

- Pr. Mostapha BOUSMINA (Chancelier de l'Académie Hassan II)

Thank you Pr. HASSAN. J'ai omis de mentionner que vous avez été le premier Président du NASAC (Network of African Science Academies).

Le prochain membre associé est le Pr. Robin CREWE de l'Afrique du Sud. Pr. CREWE if you can stand up please.

Pr. CREWE est né à Johannesburg en 1946. Il a eu son doctorat en Zoologie à l'Université de Géorgie – Athens aux USA. Il a occupé les fonctions suivantes : en 1976 il a été professeur principal en zoologie à l'Université de Witwatersrand, Président de l'Ecole de Biologie, Doyen de la Faculté des Sciences, Directeur d'un groupe de recherche en biologie à la même Université, Doyen de la Faculté des Sciences Biologiques et Agricoles à l'Université de Pretoria, Vice-Président de l'Université de Pretoria.

Robin CREWE est professeur en Entomologie. Il a réalisé des travaux de recherche de premier plan. Il est président du Conseil National de Recherche de l'Afrique du Sud. Il était le Président du NASAC. Il est Senior Research Fellow à l'Université de Pretoria. Il a une production scientifique extrêmement prolifique. Il était Président de l'Académie des Sciences de l'Afrique du Sud. Il a eu la Médaille d'or de la Société de Zoologie de l'Afrique du Sud, titulaire de l'Ordre National de Mérite avec rang de Chevalier de la France et titulaire du prestigieux Harry Oppenheimer Fellowship en 2012. Pr. CREWE, the floor is yours two minutes.

- Pr. Robin CREWE (Membre associé, Afrique du Sud)

Thank you very much M. Chancellor for your very kind introduction. I am very grateful to be appointed as Associate Fellow of the Hassan II Academy of Science and Technology and to His Majesty The King for agreeing this appointment. In addition, I had interaction with your Academy through its Chancellor and I certainly will commit myself to the development of interactions between the academies of Africa but also between Morocco and South Africa.

Again, thank you for this honor. I greatly appreciate it. Thank you.

- Pr. Mostapha BOUSMINA (Chancelier de l'Académie Hassan II)

Thank you Pr. CREWE.

Après la présentation des membres résident et associés, nous passons à la présentation des membres correspondants et je demanderai à Madame IDRISSI Lalla Btissam de se lever pour être vue et reconnue par cette assemblée.

Mme DRISSI a eu sa Licence et son DESA sur la Physique Théorique à l'Université Mohammed V de Rabat et le Doctorat en Sciences Physiques de la même Université. Elle est responsable de la Licence professionnelle en Optique et en Optométrie au Département de Physique de la Faculté des Sciences à l'Université Mohammed V de Rabat et Docteur-Chercheur à la Fondation MASCIR (Moroccan Foundation for Advanced Science, Innovation and Research). Pr. DRISSI est très productive sur le plan scientifique avec beaucoup d'articles dans des revues internationales indexées, des recherches de la haute

voltige en physique. Elle a commencé sa carrière par des recherches en physique quantique théorique et durant les dernières années elle a su transposer les connaissances théoriques à la compréhension des propriétés notamment électroniques et relativistes d'un certain nombre de nanomatériaux y compris le graphène, le graphone et le graphane. Elle est très active à l'échelle internationale, notamment dans l'Académie Internationale des jeunes, mais aussi des interactions très soutenues avec le centre de physique de Triest où elle a séjourné à plusieurs reprises. Mme DRISSI, à vous la parole.

- Pr. Lalla Btissam DRISSI (Membre correspondant, Maroc)

Merci beaucoup Monsieur le Chancelier de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques pour cette introduction et pour m'avoir donné la parole.

Permettez-moi tout d'abord de commencer mon mot par présenter mes chaleureux remerciements et exprimer ma très profonde gratitude envers Sa Majesté le Roi MOHAMMED VI que Dieu l'assiste pour la confiance et l'honneur qu'il m'a accordé à travers cette nomination en tant que membre correspondant de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques.

Je tiens également à présenter mes remerciements les plus distingués à Monsieur le Secrétaire Perpétuel de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques Professeur Omar FASSI-FEHRI, à Monsieur le Chancelier de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques Professeur BOUSMINA, ainsi qu'à toutes les instances de cette prestigieuse institution pour la confiance de siéger parmi des éminents chercheurs en sciences et technologies nationaux et internationaux.

Mesdames et Messieurs les académiciens, très consciente de l'ample privilège que m'attribue cette nomination, je tiens à vous assurer que je m'appliquerai à assumer la mission de hisser l'image de marque qu'a atteint cette institution qui ne cesse de rayonner grâce à vos efforts et votre dévouement déployés durant toutes ces années passées. C'est avec beaucoup d'humilité que je m'engage à accomplir toutes les tâches qui me seront confiées et à contribuer à vos côtés avec rigueur et discipline à la prospérité et au rayonnement de cette institution au sein de la communauté scientifique.

Je tiens aussi à saisir cette occasion pour féliciter les autres nouveaux nominés et à exprimer ma fierté et mon bonheur de compter parmi vous tous aujourd'hui espérant vous faire honneur en me montrant à la hauteur des nouvelles responsabilités.

Merci beaucoup pour votre attention.

- Pr. Mostapha BOUSMINA (Chancelier de l'Académie Hassan II)

Merci Mme. DRISSI. Le prochain membre correspondant est le Pr. Omar EL FALLAH. Je lui demande d'être debout.

Pr. EL FALLAH est né à Rabat en 1965. Il a eu une licence et un DESA en Mathématiques fondamentales, successivement à l'Université de Rabat et à l'Université de Bordeaux, et un Doctorat en 1992 de l'Université de Bordeaux. Il a obtenu un Doctorat d'Etat en 1998 à l'Université Mohammed V de Rabat sur les algèbres de Beurling.

Il est actuellement Professeur de l'Enseignement Supérieur à l'Université Mohammed V de Rabat et Directeur du Laboratoire d'Analyses et Applications de la même université.

Pr. EL FALLAH est l'un des mathématiciens marocains les plus brillants. Il a obtenu en 2016 le prix «AMMSI-Phillip Griffiths» pour sa contribution sur les mathématiques et les algèbres de Banach, ce qui est une reconnaissance internationale. A vous la parole Pr. EL FALLAH.

- Pr. Omar EL FALLAH (Membre correspondant, Maroc)

Merci Monsieur le Chancelier. J'exprime ma gratitude à Sa Majesté Le Roi Mohammed VI pour la confiance et l'honneur qu'Il me fait en me nommant membre correspondant de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques.

Je voudrais aussi remercier également mes collègues académiciens. Je mettrai à contribution toutes mes connaissances et mon expérience au service de la recherche scientifique et pour la réussite des nombreuses missions de notre Académie. Merci encore.

- Pr. Mostapha BOUSMINA (Chancelier de l'Académie Hassan II)

Merci Pr. EL FALLAH. Le dernier membre correspondant récemment admis au sein de notre Compagnie est Madame Zhor Sarah ABOUSSALAM à qui je demande de se lever.

Madame ABOUSSALAM a démarré ses études au Maroc à l'Université Ibn Zohr d'Agadir avant de partir en Allemagne pour obtenir en 2001 un Ph.D sur la stratigraphie, sédimentologie et géochimie de l'événement. Elle est actuellement chercheur à l'Université de Münster en Allemagne. Elle travaille de manière très étroite avec des collègues marocains sur le Dévonien au Maroc.

Son admission au sein de l'Académie va renforcer davantage le Collège des Sciences de l'Environnement, de l'Eau, de la Terre et de la Mer. A vous la parole Mme ABOUSSALAM.

- Pr. Zhor Sarah ABOUSSALAM (Membre correspondant, Allemagne)

Monsieur Le Secrétaire Perpétuel, Monsieur Le Chancelier,

Monsieur Le Directeur des séances, Chers Collègues Académiciens,

Mesdames, Messieurs,

Je suis très honorée d'être parmi vous aujourd'hui. C'est pour moi une fierté d'appartenir à cette prestigieuse institution qu'est l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques.

Tout d'abord, je devrais exprimer ma joie et ma fierté pour la bénédiction que Notre Souverain, Sa Majesté le Roi Mohammed VI, que Dieu le garde, a bien voulu accorder à ma candidature. Je suis redevable à Sa Majesté, Tuteur de cette honorable institution, et m'engage devant vous à servir mon pays, selon la devise de l'Académie : «Servir le pays et contribuer au développement de la science mondiale».

Je suis reconnaissante aussi au Conseil de l'Académie qui a bien voulu examiner et approuvé ma candidature en tant que scientifique-femme, issue de la diaspora.

Née au Maroc et poursuivie mes études jusqu'en Licence dans notre cher pays, je me suis ensuite dirigée vers l'Université allemande (plus exactement à Berlin) où j'ai commencé ma carrière de recherche, en géosciences, dans le cadre des travaux de doctorat. Parce que le Maroc est dans mon cœur, j'ai tenu à intégrer un Laboratoire de recherche en Paléontologie qui travaille sur le Maroc et donc mon doctorat avait pour thème les merveilleuses structures géologiques dévoniennes de l'Anti-Atlas (Région de Drâa-Tafilalt). Depuis, j'ai intégré l'équipe de recherche de l'Université de Munster où mon rôle, en outre, est de dater, via l'animal fossile conodonte, une partie des séries dévoniennes du Maroc. Mes collègues géologues savent qu'une bonne interprétation géologique est tributaire d'une connaissance exacte de l'âge des formations géologiques.

Notre Académie étant chargée de promouvoir la recherche scientifique. J'essaierai, donc, d'apporter mon humble contribution, en partenariat avec mes collègues du Collège des Sciences et Techniques de l'Environnement, de la Terre et de la Mer, pour mener à bien l'un des axes prioritaire du collège qu'est : la connaissance, la protection et la valorisation du Patrimoine Naturel en général, géologique en particulier.

Je vous remercie pour votre attention.

- Pr. Mostapha BOUSMINA (Chancelier de l'Académie Hassan II)

Merci Mme ABOUSSALAM. Pour terminer cette séance des présentations, je demanderai aux six membres qui ont été récemment admis de se lever. Je demande à l'ensemble des membres de notre Compagnie de se lever pour les accueillir solennellement au sein de notre Académie.

- Applaudissements -

Chers collègues, vous êtes désormais membres de cette Compagnie, membres de cette famille avec les droits et les devoirs qui s'y rattachent.

- Pr. Mohamed BERRIANE (Directeur des Séances)

Merci M. le Chancelier. A mon tour, je souhaite la bienvenue, parmi nous, aux nouveaux membres. La séance I est dédiée au thème «L'ingénierie et la médecine face aux maladies cardio-vasculaires». Cette séance s'articule autour de trois présentations qui seront délivrées par le Pr. Carlos Martinez-Alonso (membre de notre Académie), le Pr. Philippe Cinquin (Université de Grenoble) et le Pr. Anas Slaoui (Université Internationale des Sciences de la Santé de Rabat). Le programme accorde une vingtaine de minutes à chaque présentation. Je donne tout de suite la parole au Pr. Carlos Martinez-Alonso.

APPORT DE L'INGÉNIERIE BIOMÉDICALE À LA SANTÉ DES PERSONNES

Pr. Carlos MARTÍNEZ-ALONSO

*Membre associé de l'Académie Hassan II
des Sciences et Techniques*



The long arm of biomedical engineering in people's health

by Carlos MARTINEZ-ALONSO

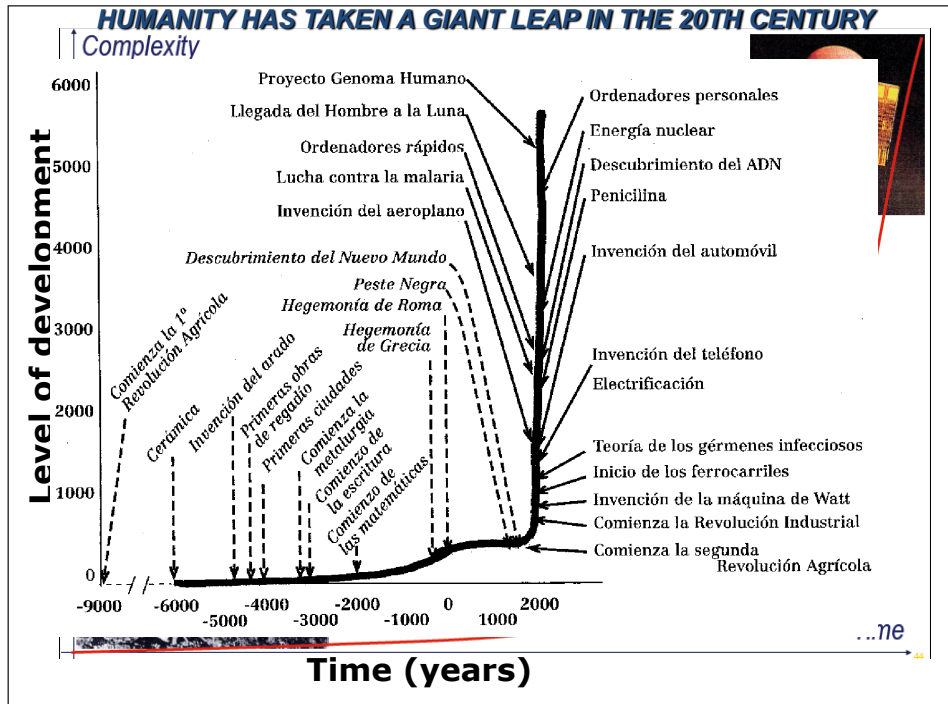
<https://intranet.csic.es/web/stem-cells-and-immunity>



**Fourteenth annual solemn plenary session of the
Hassan II Academy of Science and Technology**

February 26-28, 2019

***Biomedical engineering
Towards improved prevention, diagnosis and therapy***



"The 21st century is going to see a cohesion of biomedicine and disappearance of their borders."

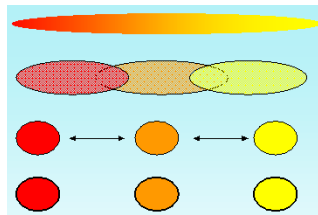
(David Baltimore, Nobel Lauréate, 1975)

TRANS disciplinary

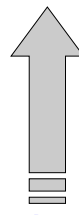
INTER disciplinary

MULTI disciplinary

disciplinary



Future



Past



•We human lack the ability of regeneration but we have the more complex organ, the brain, that will allow us to understand how regeneration is taking place and use the knowledge for the application to the human species

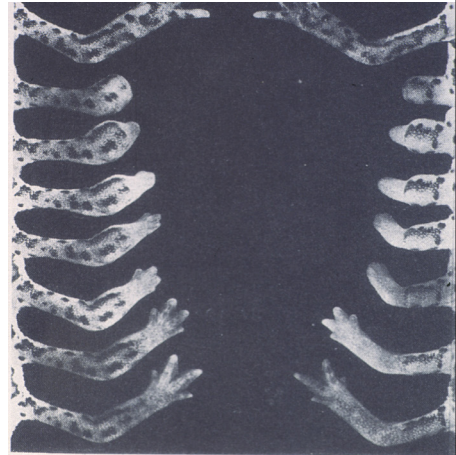
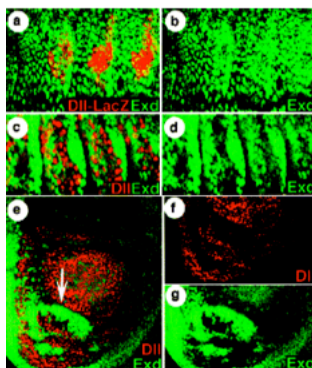


Figure 18.20 Regeneration of a salamander forelimb. On the left, the amputation was made below the elbow; the amputation shown on the right cut through the humerus. In both cases, the correct positional information is respected. (From Goss, 1969, courtesy of R. J. Goss.)

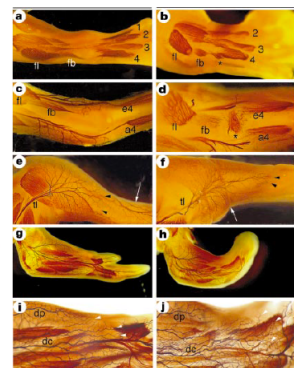
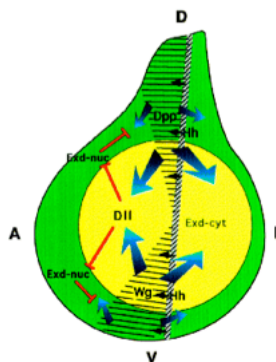
.....1998-1999.....

Antagonism between extradenticle function and Hedgehog signalling in the developing limb

Conserved regulation of proximodistal limb axis development by Meis1/Hth

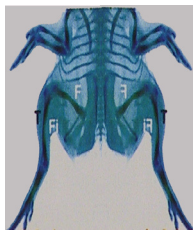


S. González-Crespo et al Nature 394, 196-200

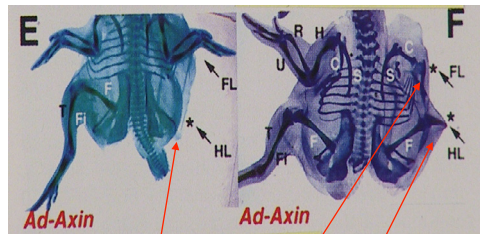


N. Mercader et al. Nature 402, 425-429

During embryo chick development is possible to regulate limb development through the expression of WNT genes

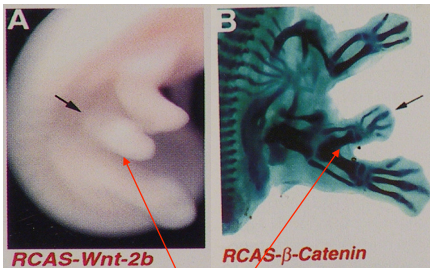


Chicken bones

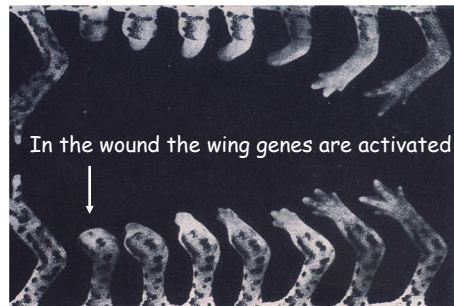


Without leg

Without wing and leg



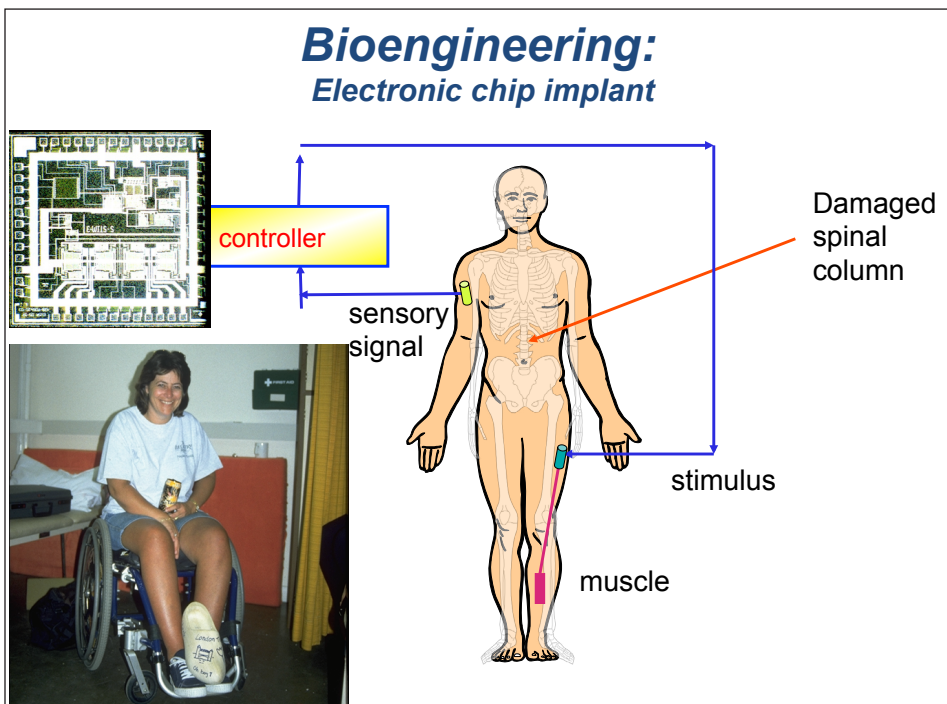
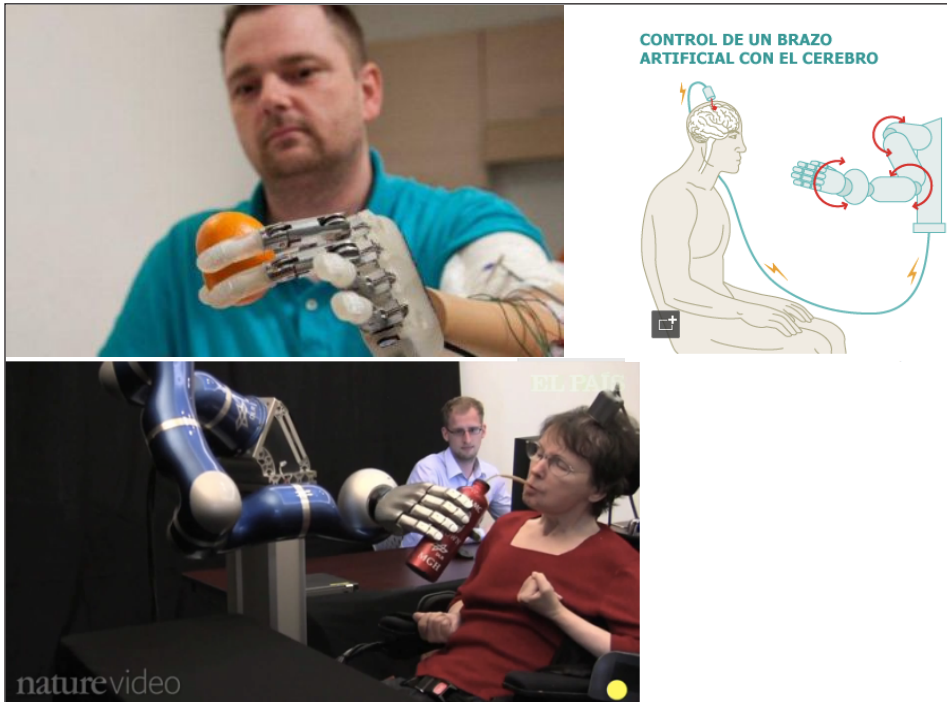
One extra leg



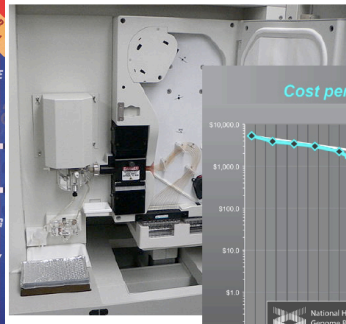
Una mujer recibe el primer trasplante en España de las dos manos y antebrazos



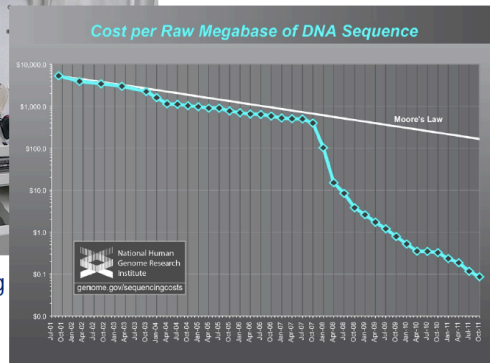
12/12/2006



DNA Sequencing



Instrumentation, Sensing, Imaging

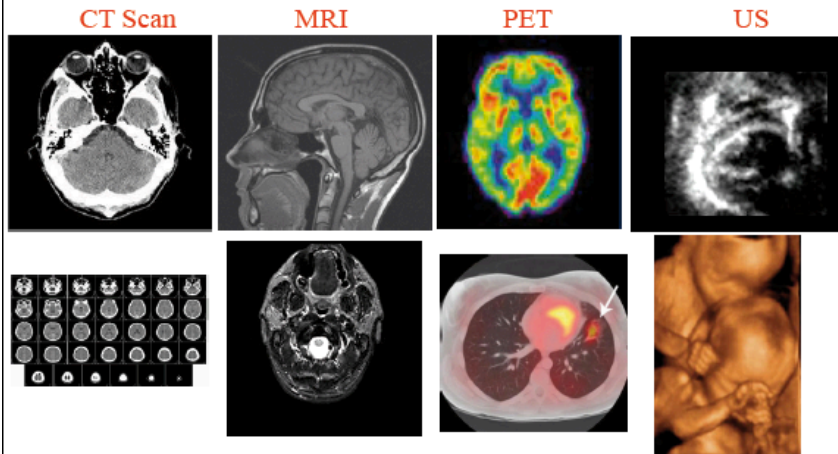


... 1895...

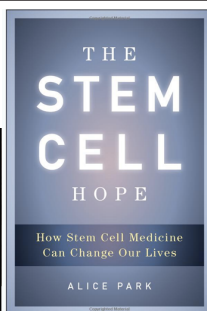


1901 : Willem Roentgen
First Nobel Prize in Physics

The long arms of physics in Medicine



Source: T. Poirier



Precision medicine

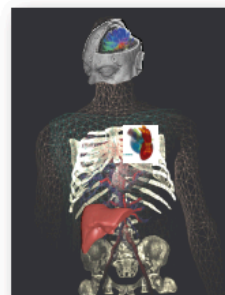
Computational Medical Medicine & Biomedicine

Emerging field which opens new frontiers

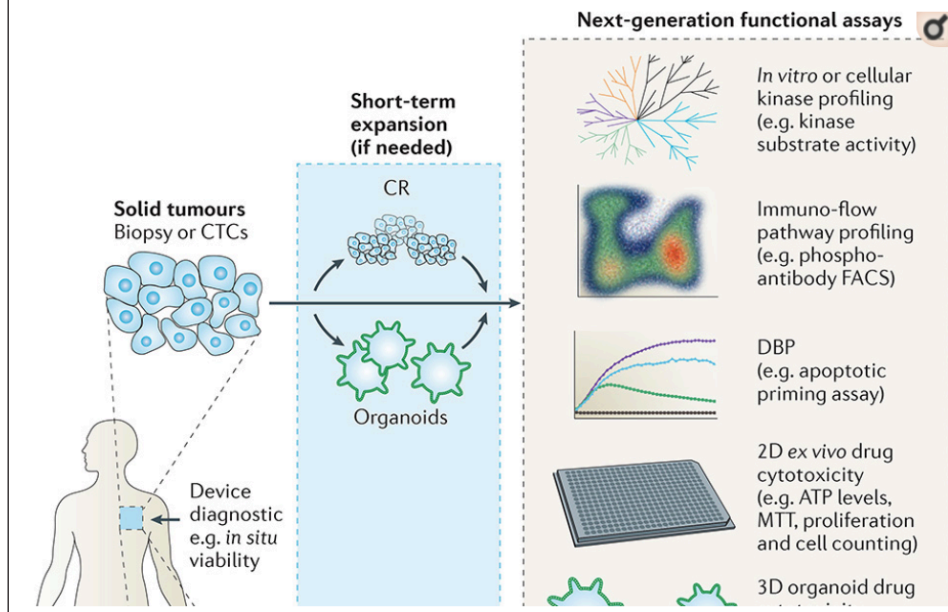
- A paradigm shift from
 - reactive standardized medicine
- Towards
 - preventive predictive personalized



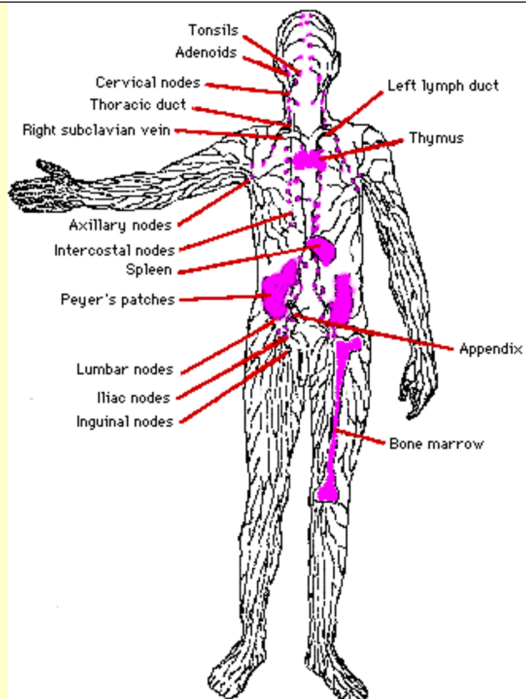
Medicine of 21st century.



Precision Medicine



SPECIFIC BODY DEFENSES: The Lymphatic and Immune System

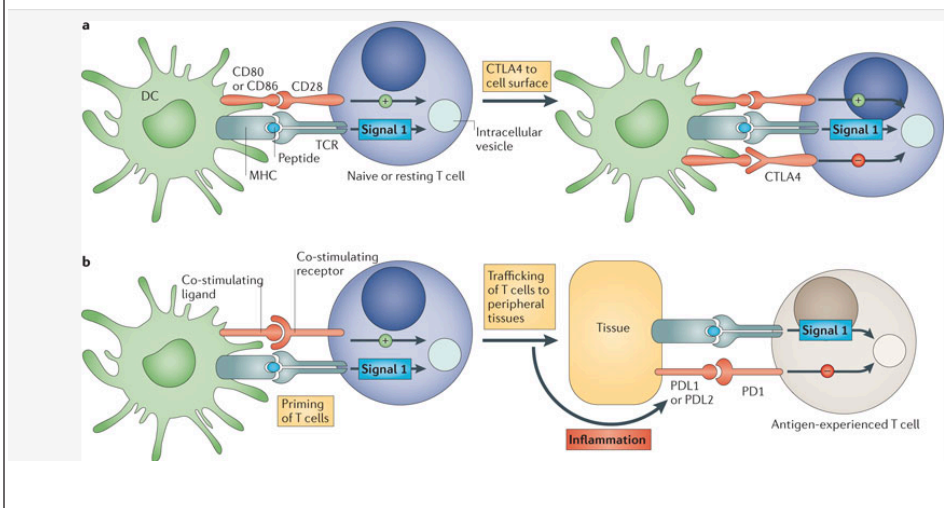


Monoclonal Antibodies

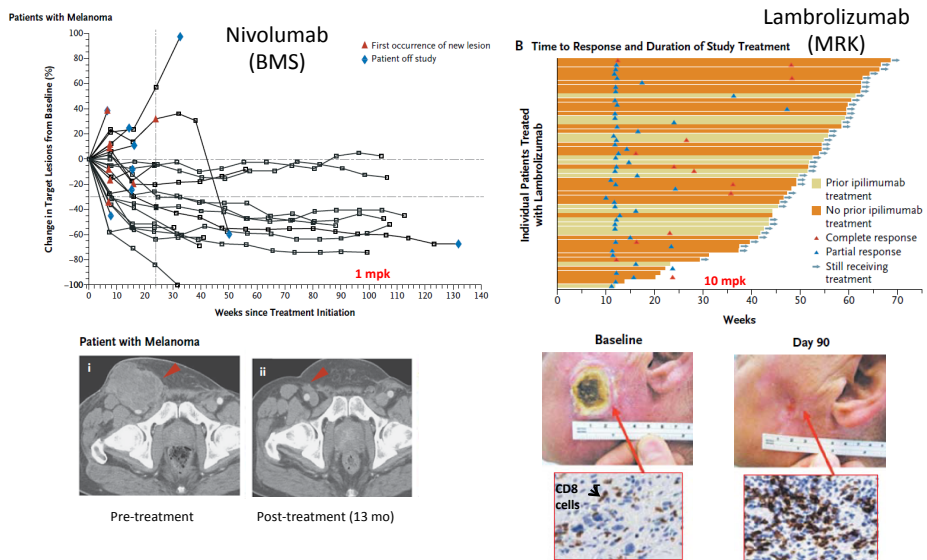
Milstein and Kohler discovered how to make monoclonal antibodies in 1974. Neither of them nor the LMB council were able to see any commercial value in it. (Nobel laureates in 1984)

34 years for people's health and billions of dollars in revenues

CONTROL OF T CELL RESPONSES

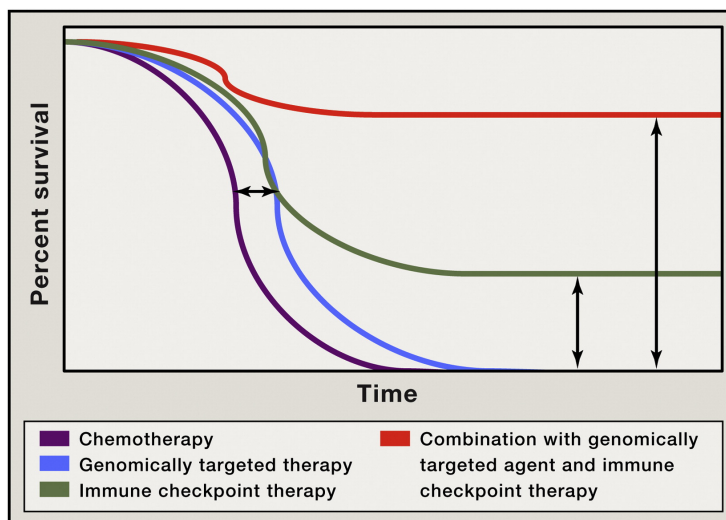


Immunotherapy: Durable activity on “incurable” cancers

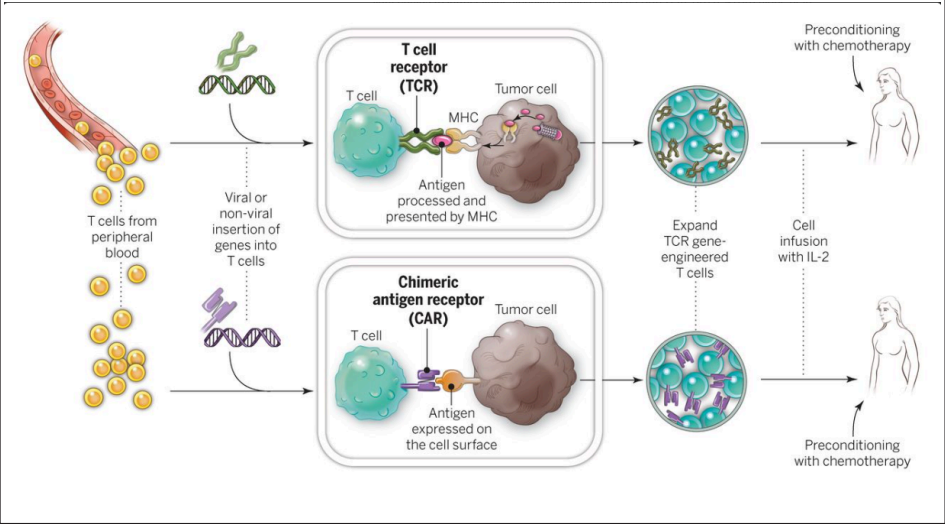


J Allison and T. Honjo, Nobel laureates in 2018)

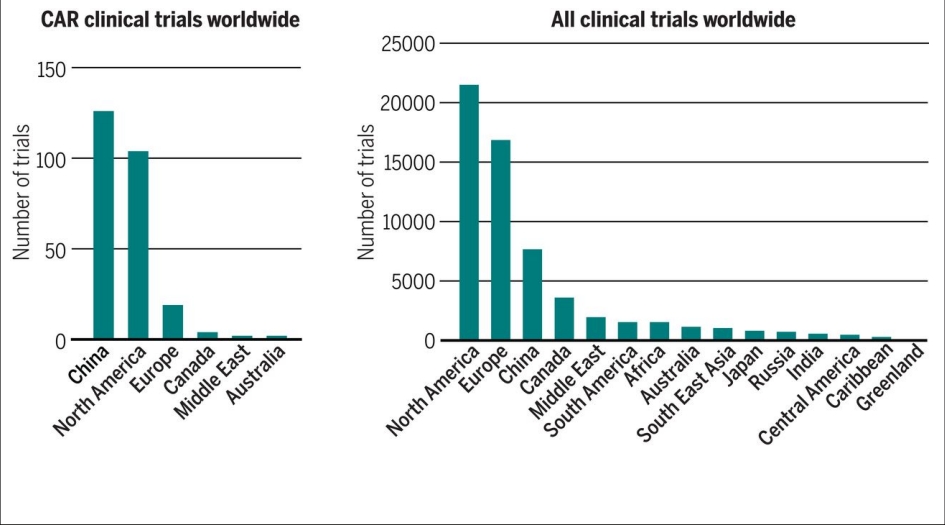
Improving survival with combination therapy



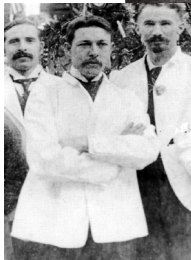
Immunotherapy: Adoptive transfer of Car-T Cells



Studies of CAR T cell therapies.



Macrobiota therapy: A long and tortuous journey



William Coley
(1862-1936)

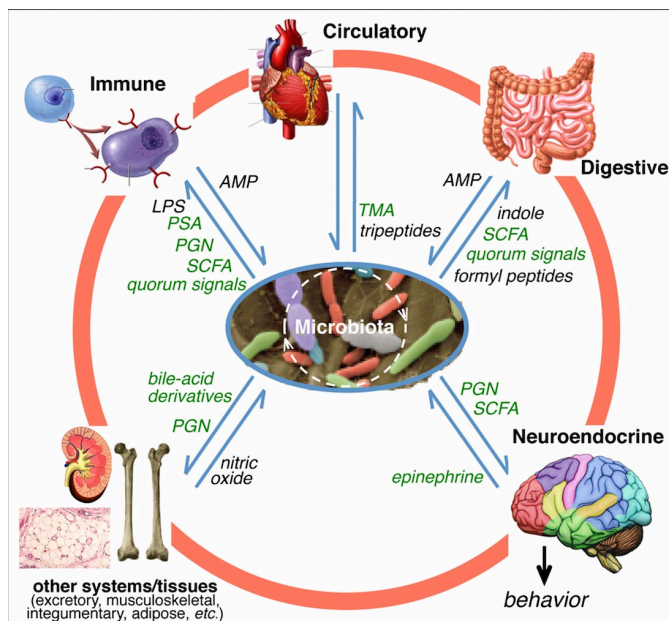


New York City, 1890's

- Survival of some cancer patients with serious infections
- Injected mixtures of dead bacteria directly into inoperable tumors
- Treated hundreds of patients with several degrees of success

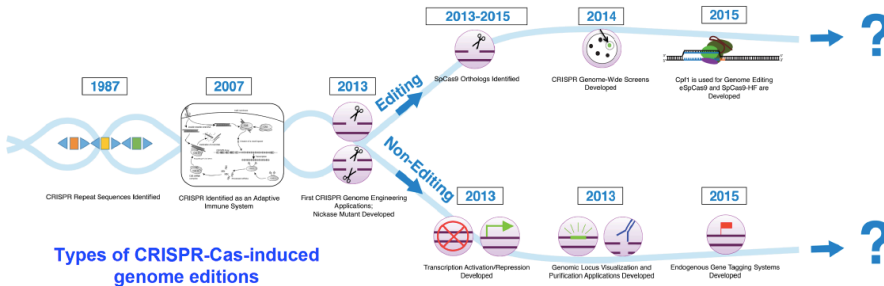
22

The Microbiome: the forgotten organ



CRISPR. Genomic editing

CRISPR Timeline 1987-2015



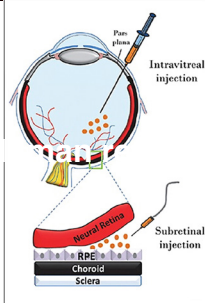
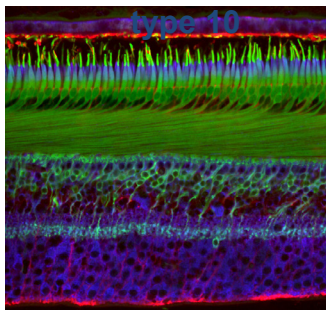
Types of CRISPR-Cas-induced genome editions

- INDELs: small insertions and deletions
- KOs: disrupting ORF
- Gene editions: point mutations
- KIs: introducing specific DNA segments
- Large deletions
- Inversions
- ...

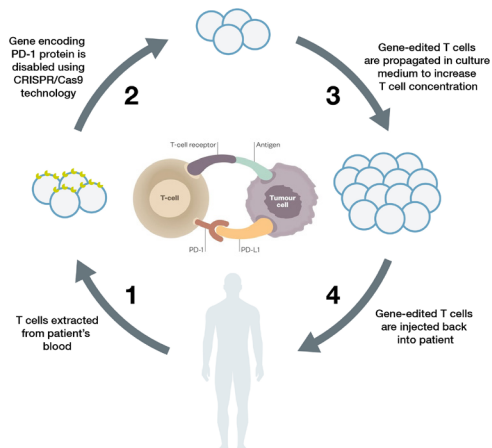
Clustered
Regularly
Interspaced
Short
Palindromic
Repeats

30 years and one more revolution in biomedicine

In-vivo Leber's congenital amaurosis



Ex-vivo immunotherapy: targeting PD-1 gene



“The 21st century is going to see a cohesion of biomedicine and disappearance of their borders.”

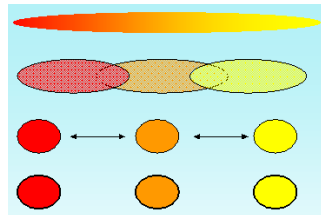
(David Baltimore)

TRANS disciplinary

INTER disciplinary

MULTI disciplinary

disciplinary



Present



Past

Precision medicine

Genetic engineering, nanoelectronics, artificial intelligence, robotics, physics, imaging, computation, immunotherapy, genomic editing,...new emerging fields in biomedicine for people`s health

Research is investigating the unknown; we cannot predict what we will find.

Townes, invented the **laser**. Neither him nor the Committee appointed were able to see any value in it. It was a good thing he had tenure, as well as the licence from his funding sources to pursue his ideas for their own sake rather than for specified outcomes.

Turing and colleagues found it difficult to get adequate funds to make what would be the **first digital computer**. (**Bletchely Park**)

We would not have the GPS without **Einstein**, who did not receive funding for his theory.

Macrobiota therapy: A long and tortuous journey

The New York Times
Published: July 29, 1908

ERYSIPELAS GERMS AS CURE FOR CANCER

Dr. Coley's Remedy of Mixed
Toxins Makes One Disease
Cast Out the Other.

➤ Practice was abandoned as radiotherapy was progressively embraced

MANY CASES CURED HERE

Physician Has Used the Cure for 15
Years and Treated 430 Cases—
Probably 150 Sure Cures.

Following news from St. Lou's that two men have been cured of cancer in the City Hospital there by the use of a fluid discovered by Dr. William B. Coley of New York, it came out yesterday that nearly 100 cases of that supposedly incurable disease have been cured in this city during the last few years, all through the use of the fluid discovered by Dr. Coley.

30

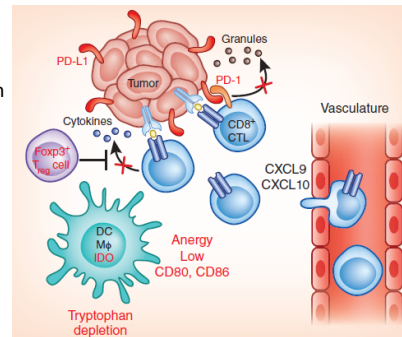
Precision medicine

Genetic engineering, nanoelectronics and artificial intelligence, robotics, physics, immunotherapy, genomic editing, imaging and computation, macrobiotics ...new emerging fields in biomedicine for people's health

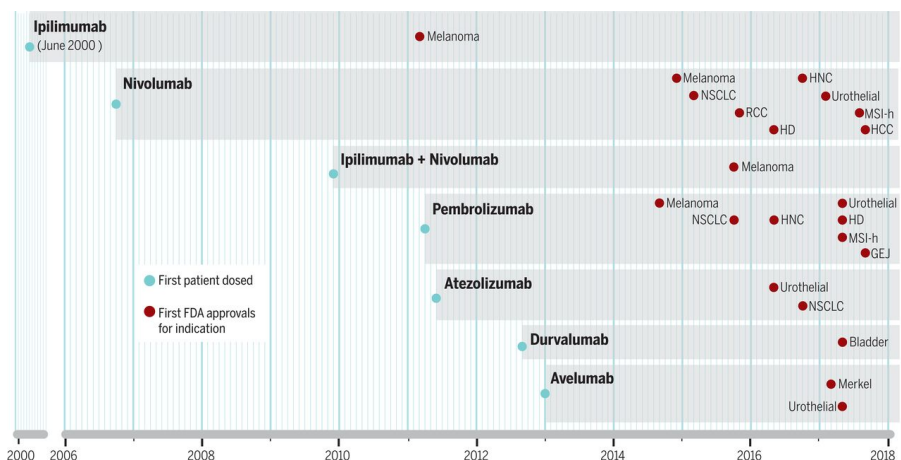
Tumor cells evade multiple immune checkpoints

The aim of immunotherapy is to re-empower the immune system against cancer cells

- Immune cells are wired to “cool down” AFTER the job is done
 - That prevents autoimmunity and chronic inflammation
- Tumor cells can induce “cooling down” BEFORE the job is done
 - They can “block” T cells (CTLA-4)
 - They can “exhaust” T cells (PDL-1/PD-1)
 - They can elicit immunosuppressive pathways (Kyn, Ade)
 - They can recruit immunosuppressive cells (e.g. Tregs, MDSCs)



Timing of clinical development of anti-CTLA-4, anti-PD-1, and anti-PD-L1 antibodies, from first administration to humans to FDA approval.



CRISPR-Cas9 and *in vivo* somatic gene therapy

Science

REPORT

Cite as: M. Tabebordbar et al., *Science* 10.1126/science.1271777 (2015).

In vivo gene editing in dystrophic mouse muscle and muscle stem cells

Mohammadsharif Tabebordbar,^{1,2*} Kexin Zhu,^{1,2*} Jason K. W. Cheng,¹ Wei Long Chen,^{1,3} Jeffrey J. Widrick,⁴ Winston X. Yan,^{1,2} Claire Marnier,¹ Elizabeth Y. Wu,¹ Ru Xiao,¹ F. Ann Ran,^{1,2} Le Cong,^{1,2} Feng Zhang,^{1,2} Luk H. Vandenberghe,¹ George M. Church,¹ Amy J. Wagner¹

Science

REPORT

Cite as: C. E. Nelson et al., *Science* 10.1126/science.1271410 (2015).

In vivo genome editing improves muscle function in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy

Christopher E. Nelson,^{1*} Chady H. Hakim,² David G. Osterweil,^{1,2} Pratiksha I. Thakore,^{1,2} Eril A. March,^{1,2} Ruth M. Castellanos Rivera,¹ Sarina Mathavan,^{1,2} Xinfang Pan,¹ F. Ann Ran,^{1,2} Winston X. Yan,^{1,2} Aravind Anand,¹ Feng Zhang,^{1,2,3,4,5,6,7} Dongsheng Duan,^{1,2} Charles A. Gersbach^{1,2,3,4,5,6,7}

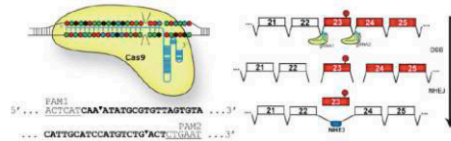
Science

REPORT

Cite as: C. Long et al., *Science* 10.1126/science.1272515 (2015).

Postnatal genome editing partially restores dystrophin expression in a mouse model of muscular dystrophy

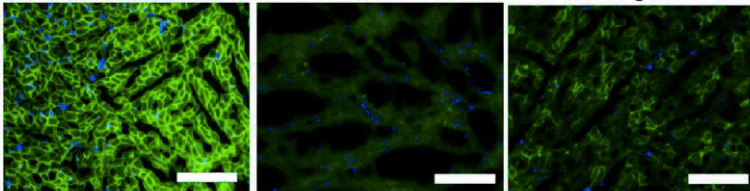
Chengzu Long,^{1,2*} Leonela Amoult,^{1,3*} Alex A. Mireault,^{1,3} John E. McAnally,^{1,3} Hui Li,^{1,3} Efrain Sanchez-Ortiz,^{1,3} Samadrita Bhattacharyya,^{1,3} John M. Shelton,¹ Rhonda Bassel-Duby,^{1,3} Eric N. Olson^{1,2,3,4}



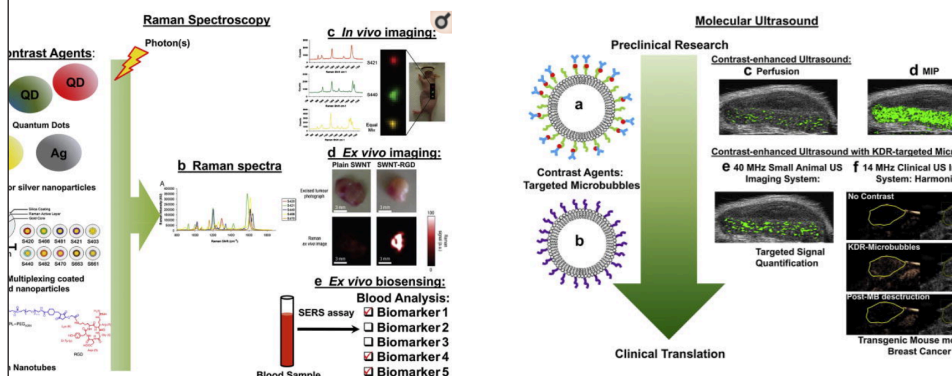
WT

mdx

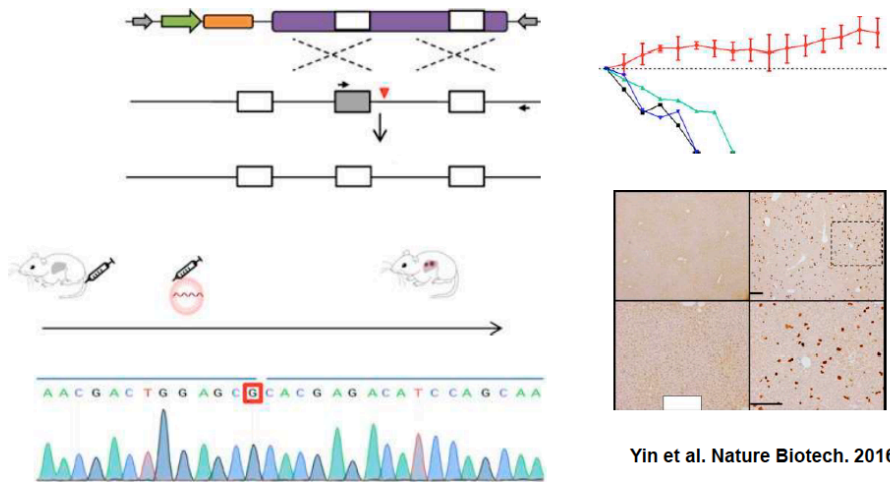
Cas9/gRNA



The long arms of physics in Medicine

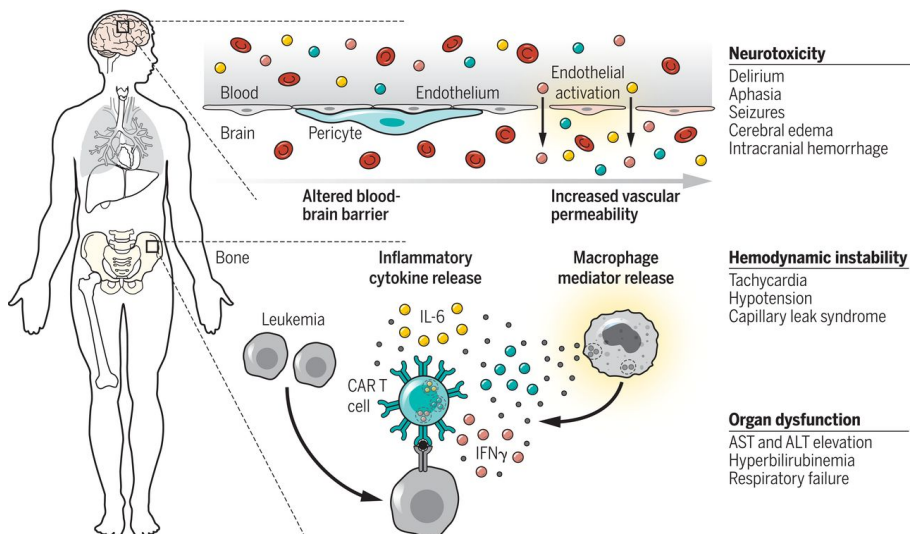


CRISPR-Cas9 and *in vivo* somatic gene therapy

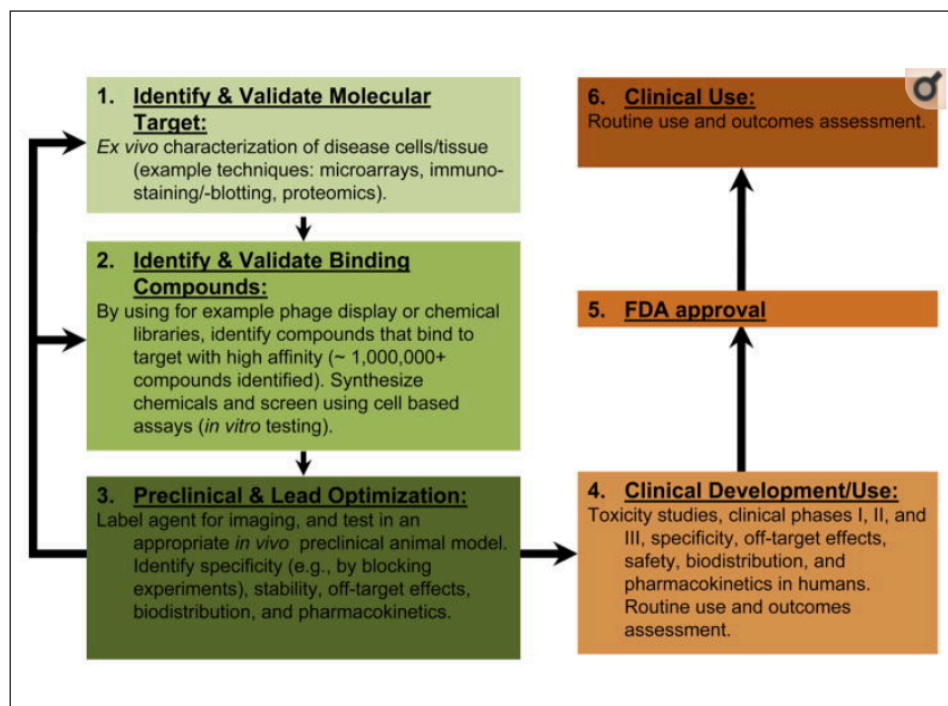
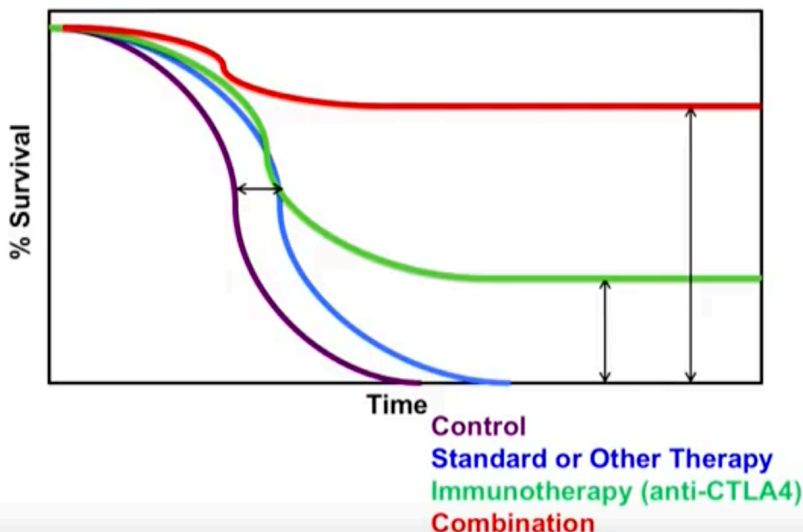


Combination of AAV + nonviral particles for delivery of CRISPR-Cas9 tools for *in vivo* gene therapy of HT1 (FAH-deficiency)

CAR T cell therapy is associated with cytokine release syndrome and neurotoxicity.



Improving Survival with Combination Therapy



GLOBAL CHALLENGES: THE TIME FOR SCIENCE

- The food crisis
- The energy crisis
- The environmental crisis
- The population crisis: health and ageing



**Current problems
are the result of current thinking**

**If you do what always done
You will get what you always got**

**Humanity must
change its way of
thinking in order to
survive...**

A. Einstein

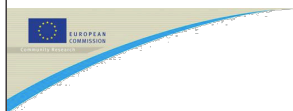
Changes in the paradigm

CRISPR-Cas attempts in human embryos

These are the first attempts of using CRISPR-Cas technology in human embryos, logically encountering similar results as reported in other mammalian species, that is: mosaicism and potential off-targets. Nothing new, but important to be aware of, in order to carefully think before considering the serious use of CRISPR-Cas in human embryos, an approach currently not recommended. Articles commenting these approaches are also added to this list.

- **CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human triploid zygotes.** Liang P, Xu Y, Zhang X, Ding C, Huang R, Zhang Z, Lv J, Xie X, Chen Y, Li Y, Sun Y, Bai Y, Songyang Z, Ma W, Zhou C, Huang J. *Protein Cell*. 2015 May;6(5):363-72.
- **Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing.** Kang X, He W, Huang Y, Yu Q, Chen Y, Gao X, Sun X, Fan Y. *J Assist Reprod Genet*. 2016 May;33(5):581-8.
- **Genome engineering through CRISPR/Cas9 technology in the human germline and pluripotent stem cells.** Vassena R, Heindryckx B, Peco R, Pennings G, Raya A, Sermon K, Veiga A. *Hum Reprod Update*. 2016 Jun;22(4):411-9.
- **CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human zygotes using Cas9 protein.** Tang L, Zeng Y, Du H, Gong M, Peng J, Zhang B, Lei M, Zhao F, Wang W, Li X, Liu J. *Mol Genet Genomics*. 2017 Mar 1. doi: 10.1007/s00438-017-1299-z.
- **Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos.** Hong Ma, Nuria Marti-Gutierrez, Sang-Wook Park, Jun Wu, Yeonmi Lee, Keiichiro Suzuki, Amy Koski, Dongmei Ji, Tomonari Hayama, Riffat Ahmed, Hayley Darby, Crystal Van Dyken, Ying Li, Eunju Kang, A-Reum Park, Daesik Kim, Sang-Tae Kim, Jianhui Gong, Ying Gu, Xun Xu, David Battaglia, Sacha A. Krieg, David M. Lee, Diana H. Wu, Don P. Wolf, Stephen B. Heitner, Juan Carlos Izpisua Belmonte, Paula Amato, Jin-Soo Kim, Sanjiv Kaul & Shoukhrat Mitalipov. *Nature* (2017) doi:10.1038/nature23305, published online 02 August 2017.
- **CRISPR fixes disease gene in viable human embryos. Gene-editing experiment pushes scientific and ethical boundaries.** *Nature, News&Views*, Heidi Ledford, 02 August 2017.
- **Inter-homologue repair in fertilized human eggs?** Dieter Egli, Michael Zuccaro, Michal Kosicki, George Church, Allan Bradley, Maria Jasin. *BioRxiv*, 28 August 2017. doi: <https://doi.org/10.1101/181255>
- **Genome editing reveals a role for OCT4 in human embryogenesis.** Fogarty NME, McCarthy A, Snijders KE, Powell BE, Kubikova N, Blakeley P, Lea R, Elder K, Wamath SE, Kim D, Maciulyte V, Kleinjung J, Kim JS, Wells D, Vallier L, Bertero A, Turner JMA, Niakan KK. *Nature*. 2017 Oct 5;550(7674):67-73. doi: 10.1038/nature24033.
- **Highly efficient and precise base editing in discarded human triploid embryos.** Li G, Liu Y, Zeng Y, Li J, Wang L, Yang G, Chen D, Shang X, Chen J, Huang X, Liu J. *Protein Cell*. 2017 Oct;8(10):776-779.
- **Highly efficient base editing in human triploid zygotes.** Zhou C, Zhang M, Wei Y, Sun Y, Sun Y, Pan H, Yao N, Zhong W, Li Y, Li W, Yang H, Chen ZJ. *Protein Cell*. 2017 Oct;8(10):772-775.
- **Correction of β -thalassaemia mutant by base editor in human embryos.** Liang P, Ding C, Sun H, Xie X, Xu Y, Zhang X, Sun Y, Xiong Y, Ma W, Liu Y, Wang Y, Fang J, Liu D, Songyang Z, Zhou C, Huang J. *Protein Cell*. 2017 Nov;8(11):811-822.
- **Highly efficient ssODN-mediated homology-directed repair of DSBs generated by CRISPR/Cas9 in human 3PN zygotes.** Tang L, Zeng Y, Zhou X, Du H, Li C, Liu J, Zhang P. *Mol Reprod Dev*. 2018 Apr 6. doi: 10.1002/mrd.22983.

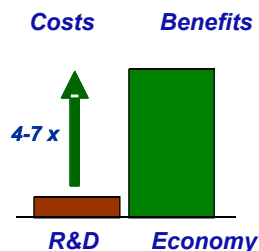
R&D is not an expense, but an investment in the future



The impact assessment of FP7 (2007-2013)

Microeconomic benefits of R&D investment

- Increase in product rotation
- Increase in market share
- Increase in productivity
- Opportunity to create new markets
- Value added
- Improved image and reputation
- Increase in competitiveness



Macroeconomic benefits

In the middle to long term (4 to 8 years),
a €1 investment in R&D generates
economic returns of €4 to €7

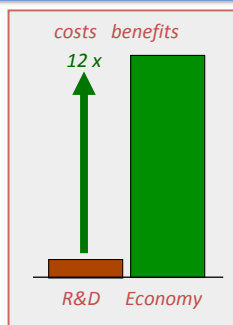
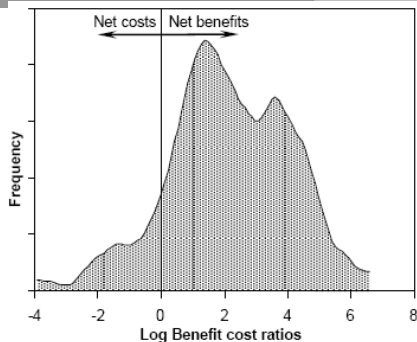
Economic benefits of publicly funded applied R&D outweigh costs up to 12-fold



Public Support for Science and Innovation

Productivity
Commission
Research Report

9 March 2007



Benefit-Cost Ratio

- 75 publicly funded R&D projects
- application-oriented
- industrial participation
- benefit-cost ratio: 12-fold (5 years)

GLOBAL CHALLENGES: THE TIME FOR SCIENCE

Changes in the paradigm

- The food crisis
- The energy crisis
- The environmental crisis
- The population crisis: health and ageing



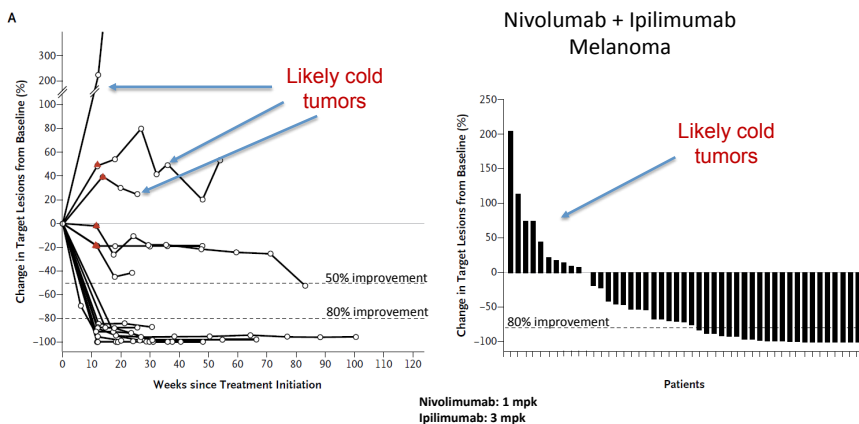
Humanity must change its way of thinking in order to survive...

A. Einstein

Current problems are the result of current thinking

**If you do what always done
You will get what you always got**

Efficacy target: anti-PD-1+ anti-CTLA-4 combination



But this combination is severely limited by its systemic toxicity

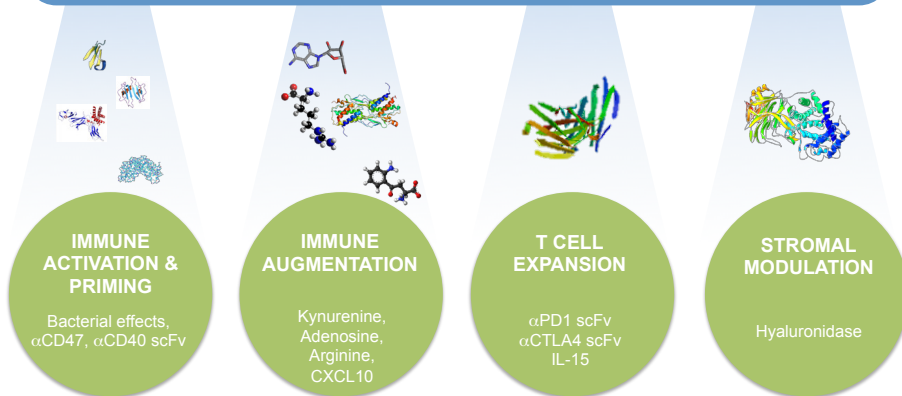
CONFIDENTIAL

Synthetic Biotic™ -based Immuno-Oncology: Rational combination of mechanisms for improved anti-tumor activity

THERAPEUTIC HYPOTHESIS for Synthetic Biotics™ in Immuno Oncology:

By activating multiple orthogonal immunomodulatory pathways in the tumor microenvironment we can transform cold tumors into hot tumors...

...and therefore expand the range of patients that can benefit from cancer immunotherapies



Metabolic conversions: Targeting arginine, kynurenine and adenosine to reverse immunosuppression in the TME

Adenosine
Kynurenine

Arginine

3 programs in Tumor Metabolism

Production and secretion of arginine
Uptake and conversion of kynurenine
Uptake and conversion of adenosine

Synthetic
Genetic Circuits

Probiotic
bacteria:
E. coli
Nissle

Synthetic
Biotic

Deliver to
tumor

primes the DCs for effective a expansion of CD4⁺ T helper 1 (CTLs) and subsequent tumour resulting in chronic low-level lead to tumour promotion are b) The overexpression of arginase (iNOS) in myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) and intracellular and extracellular receptor (TCR) signalling and (ROS) and reactive nitrogen species further impair the immune response in MDSCs is regulated by cycl

- T cells with increased L-arginine display enhanced anti-tumor activity
- LIP-MS identified proteins that are structurally high L-arginine levels

Geiger et al., 2016, Cell 167, 829-842
October 20, 2016 © 2016 The Author(s). Published by Elsevier Inc. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.09.021>

NATURE REVIEWS | DRUG DIS

Adams et al., NRDD 2015

Geiger et al., Cell 2016

to acute elevation of extracellular ATP (Fig. 2a), chronic elevation extracellular ATP promotes growth in tumours overexpressing a purinergic receptor P2X₂. Similarly, sustained extracellular ATP is the acute cytotoxic response mediated by P2X₂ on myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) and intracellular and extracellular receptor (TCR) signalling and (ROS) and reactive nitrogen species further impair the immune response in MDSCs is regulated by cycl

cyclophosphamide or oxaliplatin release ATP as protein (E) (MDSCs) ATP and (MDSCs) bind, escape purinergic receptor P2X₂ and toll-like receptor 4, ... dendritic cells (DCs) to stimulate a pro-inflammatory response the DCs for effective antigen presentation, the expansion of CD4⁺ T helper 1 (T_H1) and CD4⁺ T_H2 (T_H17) and subsequent tumour killing (Towse et al., 2016). The overexpression of arginase (iNOS) in myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) and intracellular and extracellular receptor (TCR) signalling and the release of reactive (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) by the further impair the immune response. The response in MDSCs is regulated by cyclic GMP levels, which

ADVANCE ONLINE PUBLICATION

© 2015 Macmillan

NATURE REVIEWS | DRUG DIS

Adams et al., NRDD 2015

Adams et al., NRDD 2015

La ciencia del siglo XXI – un cambio de paradigma

“The 21st century is going to see a cohesion of scientific disciplines and disappearance of their borders”.

David Baltimore

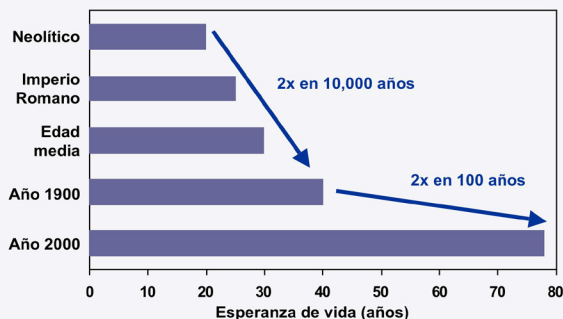
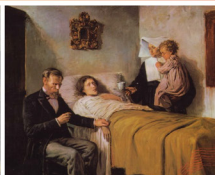
Redes nacionales
Ciencia de bajo coste
Resultados puntuales
Progreso marginal
Impacto científico
Efecto limitado



Consortios globales
Tecnología costosa
Generación masiva de datos
Avances revolucionarios
Impacto social & económico
Cambio global



Longevidad gracias al progreso científico-tecnológico



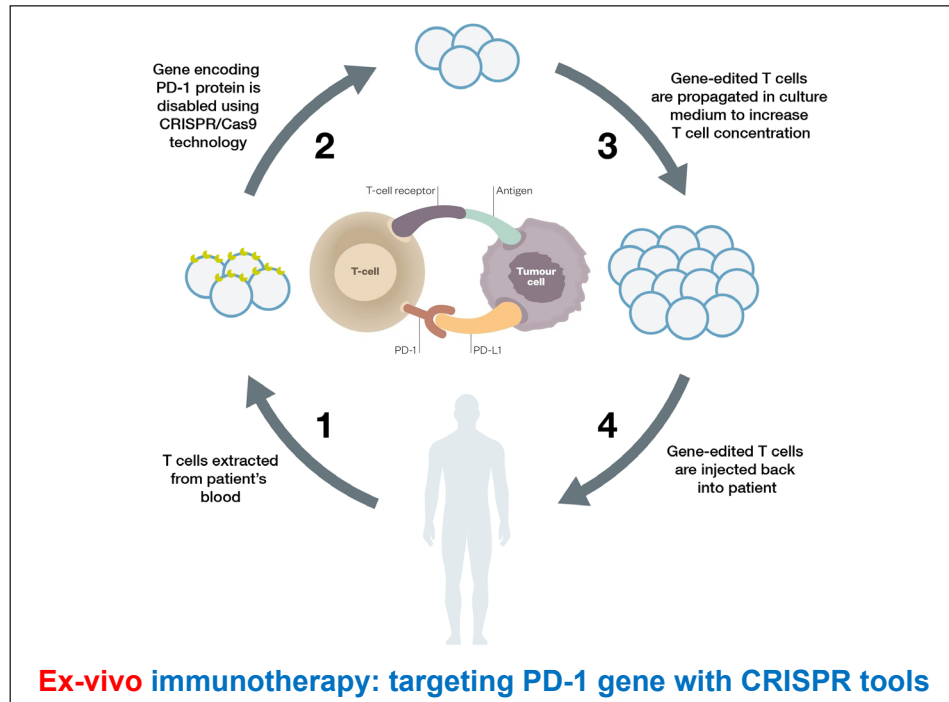
La esperanza de vida del hombre se ha duplicado en tan solo un siglo debido a una mejora de las condiciones de vida.

Progreso científico-tecnológico

Antibióticos, vacunas,
pesticidas, fertilizantes,
electricidad, etc.

Progreso socioeconómico

Sistemas públicos de salud,
bienestar y educación,
industrialización etc.



La inversión en I+D+i incrementa la productividad y genera crecimiento a largo plazo...

IMPACTO EN EL CRECIMIENTO DE LA PRODUCTIVIDAD DESDE UNA PERSPECTIVA DE EMPRESA

La intensidad en I+D+i está positivamente correlacionada con el crecimiento de sus ventas, su productividad y su valor de mercado.

Research and Development Scoreboard, British Government (2003)

IMPACTO EN EL CRECIMIENTO DE LA PRODUCTIVIDAD DESDE UNA PERSPECTIVA AGREGADA

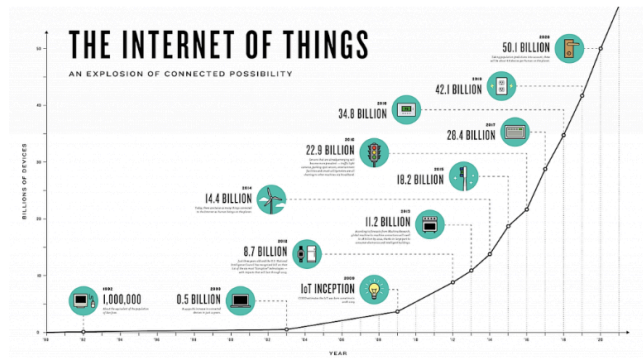
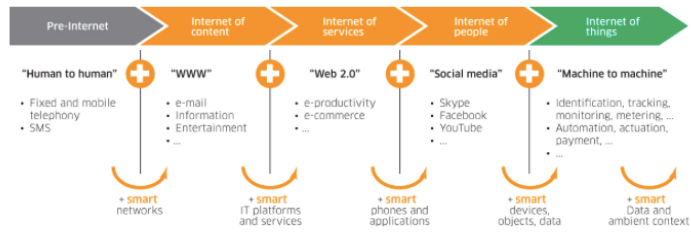
Estudios para EEUU y la UE sugieren que un incremento de un 1% en el stock de conocimiento incrementa la productividad entre un 0,05% y un 0,25% a largo plazo...

...en España, se sugiere un rango de valores semejante, ente 0,05% y 0,20% .

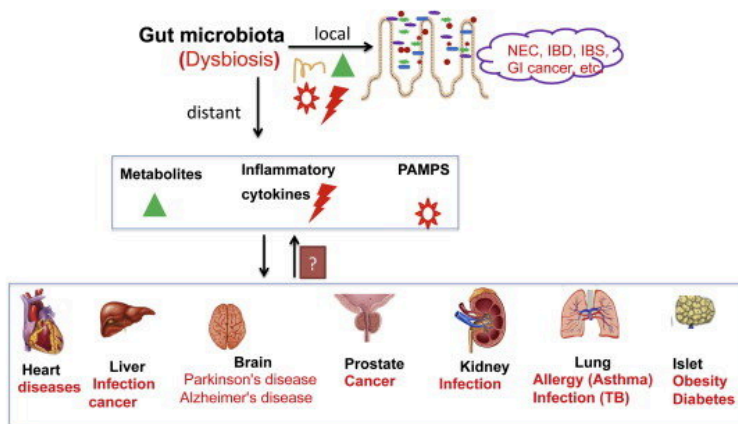
En torno al 50% del crecimiento de la productividad del trabajo en EEUU de 1950-1993 se debe al incremento de la intensidad investigadora de los países del G5 (*).

* Fuente: Jones (2001) "Sources of U.S. Economic Growth in a World of Ideas"

Internet and its Evolution



Dysbiosis and Disease



Metabolites: secondary bile acids, SFAC, vitamin, etc
 PAMPS: LPS, flagelin, peptidglycan, etc
 Proinflammatory cytokines: IL-6, TNF- α , etc.
 ?: mutual interactions

Development of the radio

1864 Maxwell theory of electromagnetic waves

1879 Hughes detected something over ¼ mile, but evidence inconclusive that they were e.m. waves.

1886 Hertz showed the existence and nature of electromagnetic waves

1892 Crooks suggested use of e.m. waves for signalling

1894 Lodge signalled with e.m. waves 100yds.

1901 Marconi trans-Atlantic transmission

1910 Most Ocean ships had wireless

Total: 46 years and billions of dollars in revenues

Development of Motor & Generator

1831 Faraday's law

1832-3 Pixü-working lab dynamo AC-DC

1845 Wheatstone suggested electromagnets

1870 Gramme. Commercial dynamo

1873 Accidental discovery that dynamo would work back wards as motor.

1880 Good motors

1887 Tesla. Polyphase motor.

Total: 1831 to 1880= 49 years

1891 First power house at Niagara Falls

1907 10 turbines at 4000 Kw each at Niagara Falls. Beginning of mass market

Research is investigating the unknown; we cannot predict what we will find.

Townes, invented the laser. Neither him nor the Committee appointed were able to see any value in it. It was a good thing he had tenure, as well as the licence from his funding sources to pursue his ideas for their own sake rather than for specified outcomes.

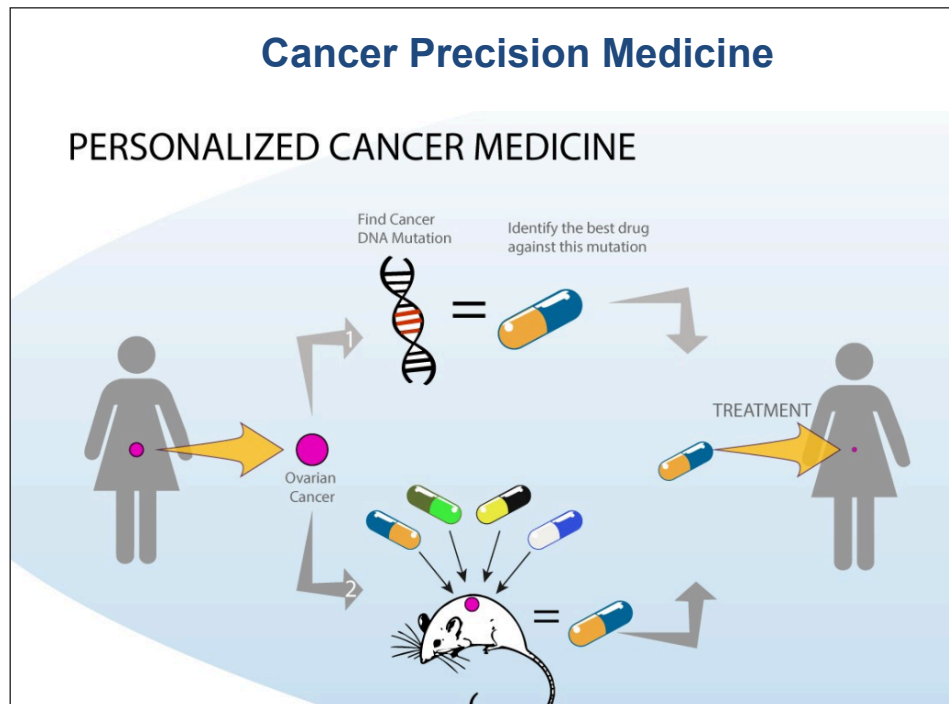
Turing and colleagues found it difficult to get adequate funds to make what would be the first digital computer. (Bletchely Park)

We would not have the GPS without **Einstein**, who did not receive funding for his theory.

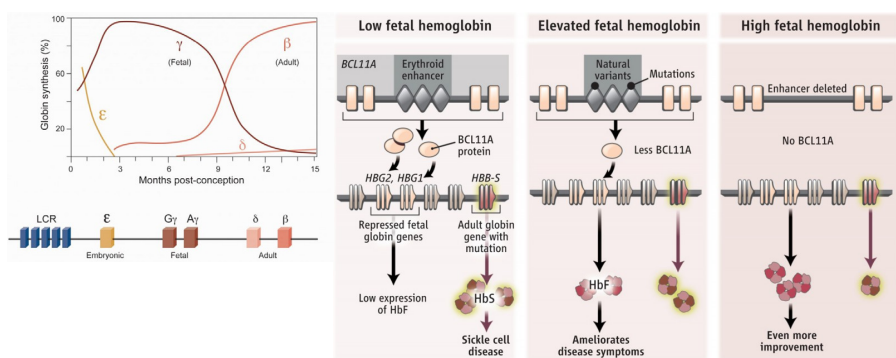
Science and Progress

Progress in science results from imagination, new technologies, new discoveries, new information... methodology to obtain knowledge... probably in that order.

Progress in science is critical for progress in society; it requires a good program and.... a head...and... a leader



Ex-vivo CRISPR targeting of *BCL11A* enhancer for Sickle cell anemia and beta-thalassemia



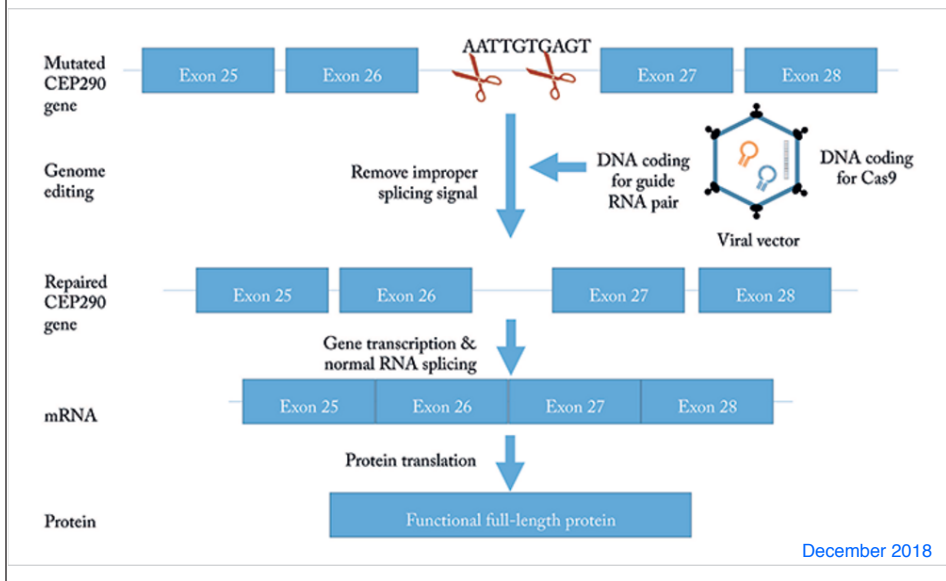
Bauer Lab (Dana Farber-Boston Children's)



First **ex-vivo** CRISPR therapy approved in Europe

Correcting a point mutation in CEP290 gene with NHEJ CRISPR

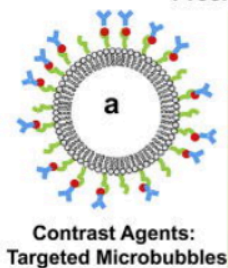
Leber's congenital amaurosis type 10



Molecular Ultrasound

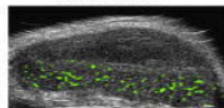


Preclinical Research

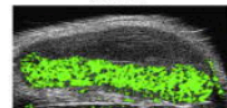


Contrast-enhanced Ultrasound:

c Perfusion

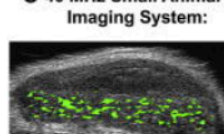


d MIP

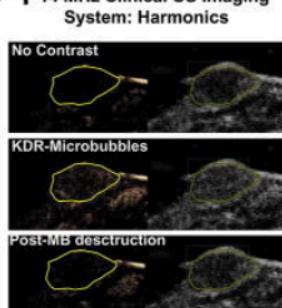


Contrast-enhanced Ultrasound with KDR-targeted Microbubbles:

e 40 MHz Small Animal US Imaging System:

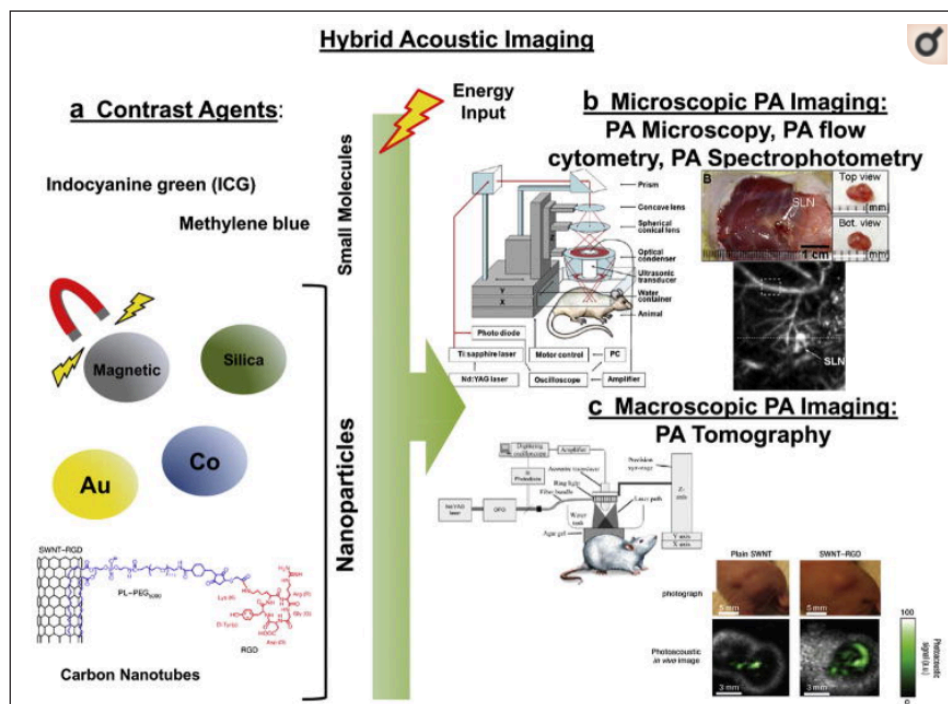
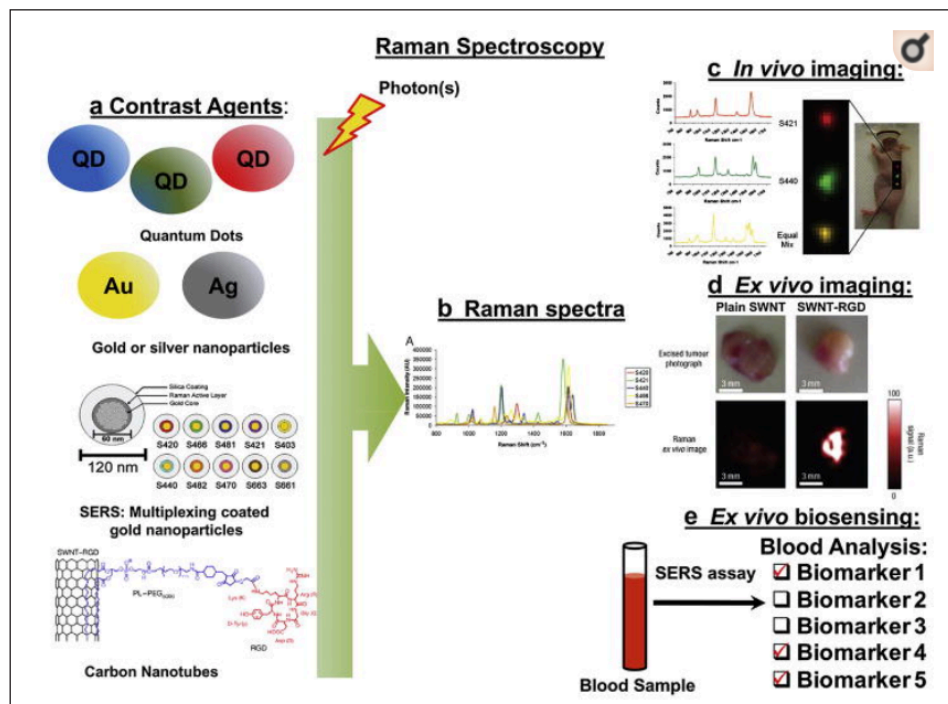


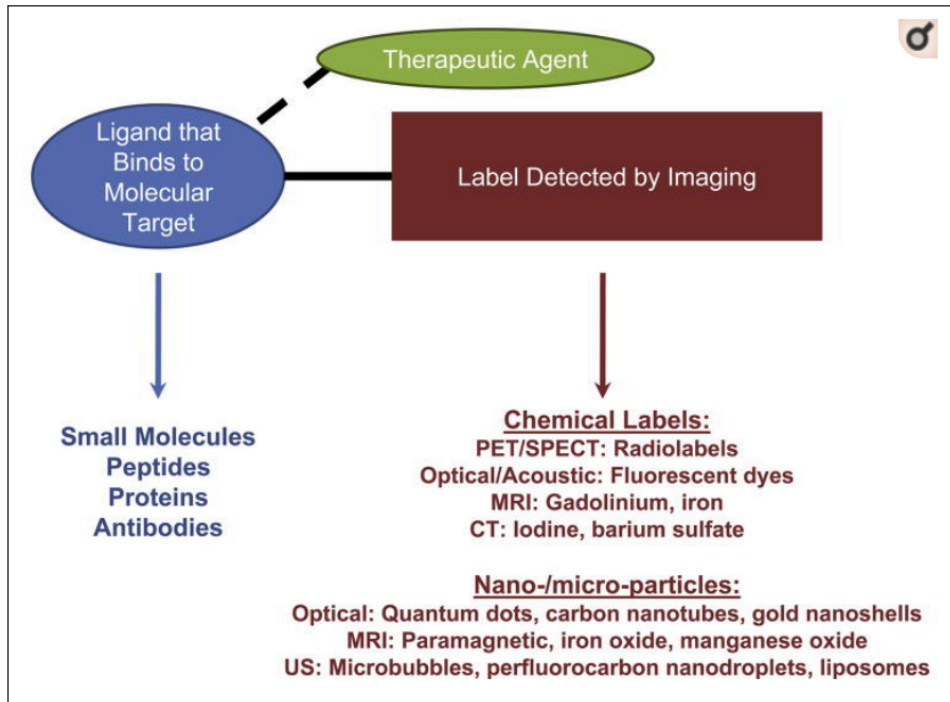
f 14 MHz Clinical US Imaging System: Harmonics



Clinical Translation

Transgenic Mouse model of Breast Cancer





DIGITAL IMPLANTABLE GASTRIC STETHOSCOPE FOR THE DETECTION OF EARLY SIGNS OF ACUTE CARDIAC DECOMPENSATION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

*Cindy Dopierala^{a,b}, Pierre-Yves Gumérya,
Mohamed-Ridha Frikha^a, Jean-Jacques Thiébault^a,
Philippe Cinquin^{a,b}, François Bouchera*

*^aUniv. Grenoble Alpes, CNRS, Grenoble INP, VetAgro
Sup*, CHU Grenoble Alpes, TIMC-IMAG, F-38000
Grenoble, France*

**Campus Vétérinaire, BP 83,69280, Marcy l'Etoile.
France*

^bSentinHealth, 38700 La Tronche, France



Abstract

To date, early warning signs of acute decompensated heart failure (ADHF) are not detected; medical treatment is adjusted only at the onset of symptoms leading to hospitalization. We develop an implantable and integrated device able to track various clinical and subclinical parameters with the aim of providing early detection of ADHF. Our originality lies in the choice of a gastric implantation site which has never been used before and opens a promising exploratory field associated with new potentially relevant parameters in the follow-up of HF. An in-vivo experimentation was run to validate its feasibility in two healthy pigs with a first prototype. Electrophysiological and mechanical signals were recorded over a two-week period, to conduct a first analysis of relevant parameters for ADHF detection such as heart rate variability and heart sounds. Promising preliminary results confirm the interest of considering the stomach as a strategic implantation site for cardio-respiratory monitoring.

Keywords:

Heart Failure – Heart Sounds – Electrocardiography

Introduction

Heart failure (HF) is a major public health concern, currently increasing because of the ageing populations and already affecting approximately 15 million people in Europe. Heart failure has also an important economic weight. Indeed, the expenses related to this syndrome are estimated at 2.9 billion euros in France in 2015 (2% of health expenditure), of which 75% is attributable to hospitalizations [1]. HF is a complex and heterogeneous syndrome whose mortality in the medium time is high. The Framingham study has followed patients with chronic HF during fifteen years (median), the one-year mortality of NYHA IV patients was 40% and the survival rate at 5 years was 25% for men and 38% for women [2]. The severity of HF is also marked by repeated unplanned hospitalizations due to Acute Decompensated HF (ADHF). Hospitalizations are frequent in HF patients and are associated with mortality and considerable economic burden. Indeed, there are around 150,000 admissions per year in France with more than 50% of HF patients requiring multiple hospitalization. These acute episodes have a poor prognosis with an evaluated risk of death of 40% within the following year. To improve the prognosis, an optimal management of hospitalized patients is necessary, but the ambulatory home follow-up has also a major impact. The current medical challenge for reducing these frequent hospitalizations remains in the early detection of ADHF at a pre-hospitalization stage. This would save valuable time and help to provide appropriate medical treatment to the patient.

One product developed to meet this clinical need based on a single direct biomarker is the Cardiomeems (Abbott - St Jude Medical). This compact device is implanted in a branch of the pulmonary artery allowing a direct measurement of the pulmonary arterial pressure. The initial set of data collected from the use of this device showed that there was a reduction in re-hospitalization rate by 30% [3]. However, this device faces some major challenges and its stable acceptance in the market is limited by the long-term anti-aggregation therapies that are needed post implantation and its high cost (around 15,000€) [4].

Other diagnostic tools have been explored based on indirect biomarkers, such as body weight changes, bioimpedance or activity measurements [5, 6]. Although these parameters are useful, it has been established that a single sensor is clinically insufficient due to a lack of specificity and sensitivity. Cardiac Implantable Electronic Devices (CIED) allow the simultaneous use of multiple sensors for the recording of several indirect biomarkers. HeartLogic®, a diagnostic service compatible with Boston Scientific CIED triggers an alert of HF-worsening. The detection sensibility is 70% with a median alert window of 34 days [7]. However, despite the clinical benefit in the early detection of HF-worsening, only a small proportion of HF patients are eligible for an implantation with CIED.

Besides, other approaches have been considered such as band aids, patches or jackets, which are alternative remote monitoring solutions, but the effectiveness of these multiparametric approaches is conditioned by the patient's acceptance to permanently

wear these medical devices which generally induce serious side effects on the skin, and consequently, a poor patient compliance.

Following this promising approach for very early intervention before ADHF, the strategy described hereafter is to provide a remote monitoring system for the integrated management of HF through a minimally-invasive device implanted into the stomach, more precisely in the fundus which is located a few millimeters from the heart, capable of recording multimodal parameters. The multimodal nature of the system could allow a reliable and early detection of ADHF (both sensitive and specific). From several sensors, various parameters will be recorded and used to build a predictive composite index of ADHF. Examples include heart rate (HRV) and respiratory rate variability, heart (S1, S3) and pulmonary sounds as well as patient activity and position. The composite index will be based on the variation of these different parameters and will allow to evaluate the decompensation state of each patients. In case of prediction of ADHF, an alarm will be sent to start an appropriate medical care and avoid hospitalization or at least complications. The originality of our approach lies in the choice of a gastric implantation site [8]. This implantation site has never been used before and opens a promising exploratory field associated with new potentially relevant parameters in the follow-up of HF. The added value of the gastric implantation site also lies in the compatibility with an endoscopic route of introduction, thus minimizing complications and time of hospitalization, and in the patient compliance.

This article presents the first proof of concept obtained experimentally in pigs. A first prototype was developed to allow the acquisition of electrophysiological and mechanical signals in an in-vivo ambulatory context.

Methods

Prototype description

The prototype is composed of two parts connected with a 80 cm flexible cable, a gastric capsule (Figure 1) and an external module.

The gastric capsule is 30 mm long, 9 mm wide and 7 mm high. The body of the capsule is made with polyetheretherketone (PEEK), a biocompatible material resistant to hydrochloric acid. Each extremity corresponds to an electrode in titanium with a 35mm² surface and an inter-electrode distance of 20 mm. These electrodes are both connected to an electrocardiogram (ECG) chip (ADS1292, Texas Instrument, USA) embedded into the capsule. An anchorage ring is located at the end of one of the electrodes to allow the capsule to be secured by a stitch. A 3D accelerometer (ADXL355, Analog Device, USA) is also embedded in order to measure cardio-respiratory activity. The external module contains the batteries and a Bluetooth chip (BGM113, Silicon Labs, USA) for data transmission from the gastric capsule to the computer. An ECG chip and a 3D accelerometer are also embedded in the external module for reference signal acquisition. The data acquired by

sensors into the gastric capsule and the external module are transmitted via Bluetooth Low Energy to a gateway connected to a laptop and are saved on the hard drive. All acquisitions are led by the software running on the laptop.

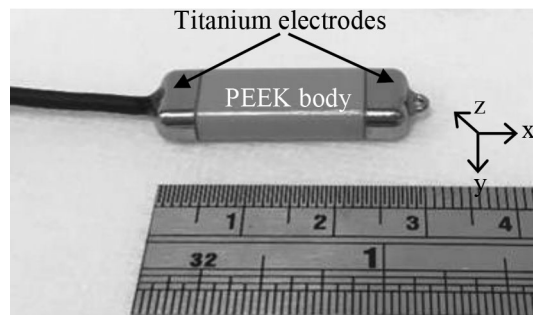


Figure 1: Gastric capsule design – the three orthogonal axis system represents the orientation of the accelerometer inside the gastric capsule.

Animal experiments

Implantation procedure

In order to demonstrate the feasibility of our solution, 2 Yucatan male pigs weighing 21 kg were included in a first preliminary study. The protocol was approved by an Ethics Committee (n°C2EA-02) recognized by the French Ministry of Research. Each animal received humane care in accordance with European Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes. Animals were fasted 24 hours before procedure. Prior to surgery, animals were pre-medicated by Ketamine, Azaperone, glycopyrronium bromide and Butorphanol administration. Propofol injection was used for anesthesia induction and Isoflurane (1-3%) was continuously administered through tracheal intubation for anesthesia maintenance. Heart rate, blood pressure, oxygen saturation and body temperature were monitored throughout the procedure.

The device implantation started with a median laparotomy, then a punctiform incision was performed in the left flank. The device was introduced in the abdominal cavity through this incision. An incision of the serous and muscular layers at the level of the large gastric curvature of the stomach allowed to stitch the device in a submucosal location. The capsule was placed parallel to the anatomical axis of the heart to ensure optimal ECG measurement. Once the gastric capsule was implanted, it was connected to the external module and a first acquisition was performed to check the functionality and the positioning of the device. Then, the suture of the abdominal lining was completed (Figure 2).

After the end of surgery, pigs were slowly allowed to recover from anesthesia. Two adhesive external electrodes were placed, one on the anterior thorax and the other one on the posterior thorax, to allow acquisition of reference ECG. The external module was put

in a pig jacket and pigs were returned to their cage (Figure 2). They received care every day during all the post-surgical follow-up of 1 month.

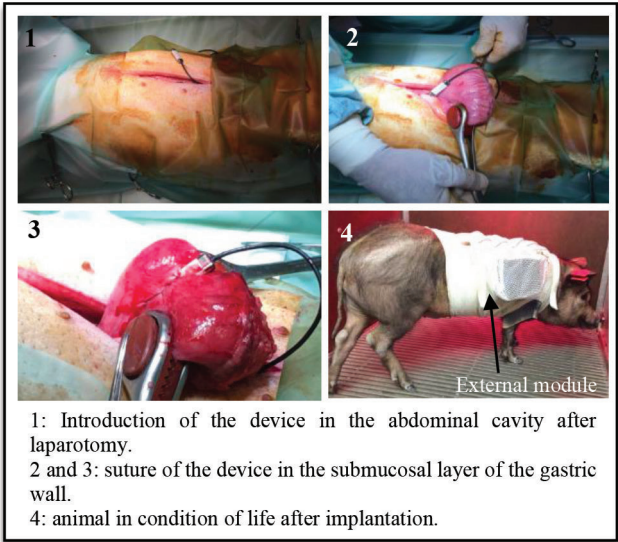


Figure 2: Device implantation procedure

Signal acquisition

Acquisition was performed in automatic mode. ECG and accelerometric signals for both the gastric capsule and the external module were recorded during 30 seconds every 30 minutes during the day (8 am to 22 pm), and every 15 minutes during the night (22 pm to 8 am). This choice was based on the assumption that the recorded signals would be of better quality during the phases of inactivity and therefore by night.

The electrophysiological and mechanical parameters observed from the ECG and accelerometric signals are listed in Table 1.

Table 1: Parameters observed from raw signals recorded by the prototype

Raw signal	Parameters
ECG	Heart rate
	Heart Rate Variability
	P-wave
Accelerometer	S1
	S2
	Activity

Anatomopathological analysis

At the end of the post-surgical follow-up, the animals underwent an endoscopic examination of their stomach wall. Then, the system was removed using the same procedure as described above. Samples of the tissue surrounding the capsule were collected and directly immersed in a fixing solution for anatomopathological analysis.

Results

Anatomopathological analysis

The capsules were removed 1 month after implantation. The histological analysis of the samples of gastric tissue in direct contact with the capsule confirmed the location of the gastric device in the submucosal layer of the stomach and evidenced a moderate inflammatory and polymorphic macrophage reaction (Figure 3). Some fibrous changes were organized around this space but in limited abundance. No acute peritonitis was observed.

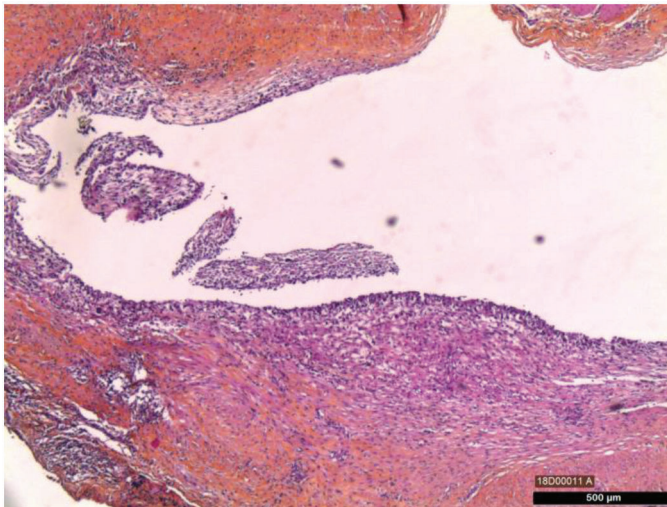


Figure 3: Cross section of the gastric wall at the implantation site - Hemalun Eosine staining

Parameter analysis

Following the implantation of the prototypes in the two pigs, ECG and accelerometric signals were recorded during 42 hours in the first pig and 14 days in the second one. After that time, it was impossible to communicate with the gastric capsules and no data could be recorded. Signals were processed using Matlab® to observe parameters of interest presented in Table 1.

ECG

Gastric ECG and external ECG were processed using the same algorithms. Figure 4a shows the raw gastric ECG. After filtering the ECG signal with a high-pass filter at 1 Hz to remove baseline variations (Figure 4b), R-peaks are clearly identifiable with an amplitude between 100 and 140 μV . The amplitude variation of R-peaks at low frequency (around 0.2 Hz) is due to respiration.

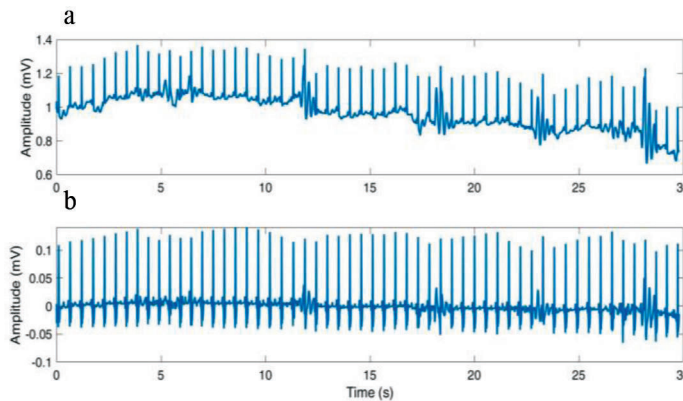


Figure 4: Gastric ECG - a) raw signal ; b) high-pass filtered signal

Once the gastric and external ECG signals were filtered, a R-peak detection was performed on a 30 second signal period using the Pan-Tompkins method [9]. The RR intervals in both gastric ECG and external ECG were calculated. There were no differences in the number of R-peaks detected. Figure 5 shows a dispersion of the dots of ± 1 ms around the mean value due to the sampling frequency effect (1 kHz), as well as a measurement bias of 2 ms (Figure 5). This latter bias is related to internal clock discrepancies of the two ADS1292 devices used to perform the measurements.

After segmenting ECG signals into independent cardiac cycles, an ensemble average was performed from 15 consecutive cycles (Figure 6). A difference in amplitudes between the external (blue line) and gastric (red line) signals was observed (Figure 6a). The R-peak amplitude was 1.8 mV for the external ECG and 0.15 mV for the gastric ECG. This can be explained by the difference in electrode location and the inter-electrode distance. After amplitude normalization on the R-peak maximum value of the external and gastric ECG signals (Figure 6b), the shape of the two signals appears very similar. It can be highlighted that P-wave is clearly identifiable and more visible on the gastric signal than on the external one.

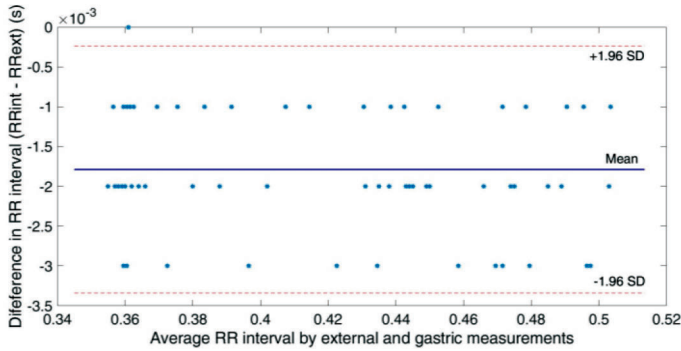


Figure 5: Bland & Altman plot – comparison of the RR intervals in both gastric and external ECG

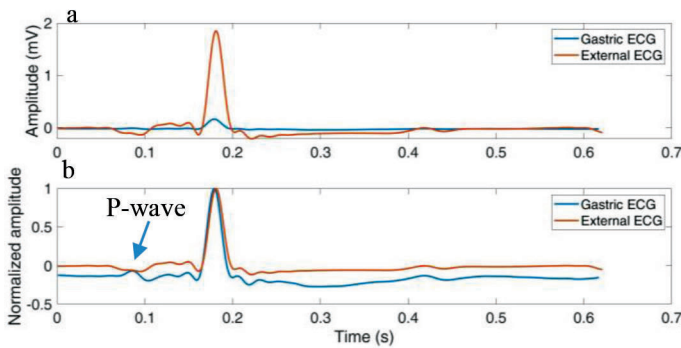


Figure 6: Ensemble average of both gastric and external ECG computed from 15 consecutive cycles – a) External ECG (red line) and gastric ECG (blue line) superimposed ;
b) Normalized amplitude.

Accelerometric signals

Both accelerometric signals were processed to visualize the activity level on signal low-pass filter under 7 Hz. The gastric accelerometric signal was processed to extract: 1) the seismocardiographic signal on the extended band of 6 – 90 Hz; 2) the image of S1 and S2 heart sounds (accelerometric S1 and S2) on an audible band of 20 – 90 Hz. S1 and S2 are both caused by cardiac valve closure (mitral and tricuspid valves, aortic and pulmonary valves respectively) whose resulting vibrations are measured by the accelerometer [10].

In a first step, we calculated on 30 seconds epoch duration the three axis acceleration magnitude standard deviation to estimate a level of activity. Note that external measurements from the accelerometric sensor embedded in the external module only reflects the physical activity of the animal (no seismocardiographic component). From the external data, it is possible to separate activity and inactivity phases with an arbitrary threshold at 10 mg (Figure 7). During inactivity phases, the magnitude of signal perceived by the gastric accelerometer are over the level of the physical activity assessed by the

external accelerometer. This level reflects additional mechanical activities (cardiac activity, respiration...). A first analysis revealed that the activity level impacts the quality of the signal.

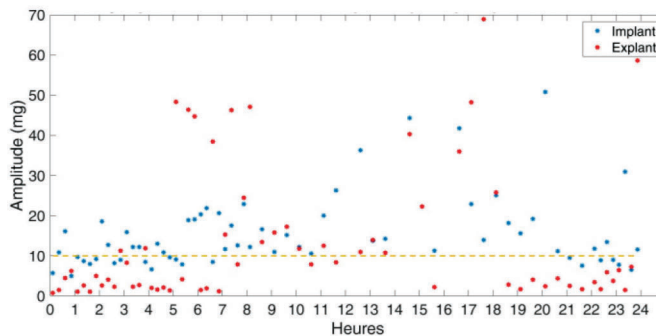


Figure 7: An example of an activity representation on a 24-hour period from gastric and external accelerometric measurements.

In the following, we only considered signals acquired during inactivity phases.

A first visual analyze of the 3 axes seemed to indicate that the Z axis carries the bulk of the signal. We therefore worked on the Z axis in the following. The signals on the audible band have visible and reproducible patterns at each cardiac cycle, corresponding to accelerometric S1 and S2 (Figure 8).

Figure 9: shows accelerometric signal ensemble average. The peak to peak signal amplitude is about ± 10 mg in the extended band (Figure 9a) and ± 4 mg in the audible band (Figure 9b).

The residual noise observed on the audible band is comparable to the noise induced by the ADXL355 accelerometer (0.2mg in the considered frequency band).

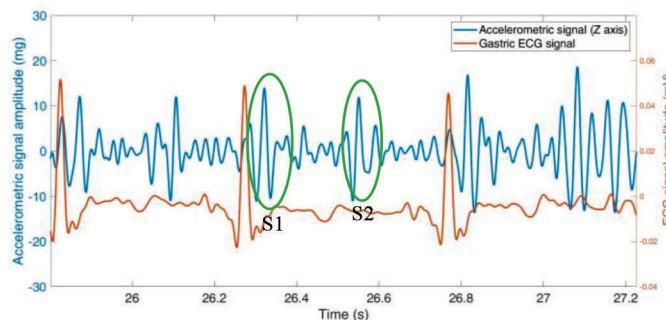


Figure 8: Gastric ECG and band-pass filtered (20-90 Hz) accelerometric signal - 3 consecutive cardiac cycles.

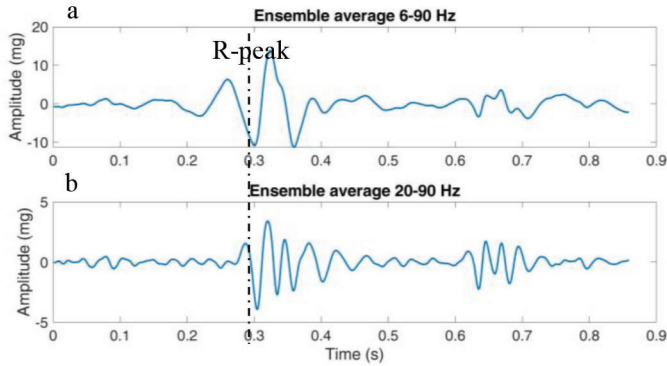


Figure 9: Z-axis ensemble average computed from 50 consecutive cardiac cycles a) in extended band (6 – 90 Hz); b) in audible band (20 – 90 Hz).

To confirm that the Z-axis is the best axis to specifically analyze cardiac activity, we compared the results to those obtained on the axis that represents the largest signal energy calculated by Principal Component Analysis (PCA) on the three axes. In figure 10, we compare the ensemble average obtained from the axis identified by the PCA method and the ensemble average from the Z axis at different times of acquisition. In Figure 10a, the Z-axis presents a greater signal to noise ratio than PCA on S1. Figure 10b shows no significant differences between the Z-axis and PCA.

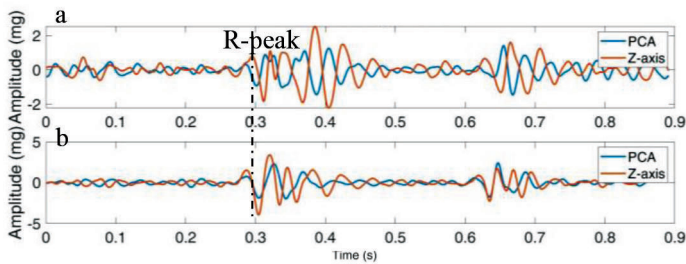


Figure 10: Comparison between the ensemble average performed on the Z-axis and on the axis identified by PCA – a) Extended band (6 – 90 Hz); b) Audible band (20 – 90 Hz).

Discussion

Electrophysiological and mechanical signals were recorded during two weeks from a capsule implanted in the stomach of two pigs. Gastric ECG signals were very similar to the reference external ECG. The P-wave representing atrial depolarization was more visible on the gastric ECG. This might be due to a closer location of the gastric capsule to the atrial site. In human, the fundus of the stomach is located at the level of the atrioventricular septum. These results should therefore be transposable to humans and validate the positioning of the capsule.

Signal quality, both in ECG and accelerometric signals, is correlated to the physical activity level of the animal which is a good indicator to target exploitable signals. In this preliminary analysis, we only considered signals acquired during phases of inactivity. Indeed, the signals with an activity level above 10 mg present a greater noise level which is not completely removed by the ensemble average, and require a specific signal processing to analyze heart sounds. Physical activity might lead to resonance phenomena related to the deformation of the internal anatomical structures that are in the same bandwidth as the heart sounds making their analysis difficult. However, noise conditions are not stationary even during inactivity phases and must be analyzed in regard with the physiological conditions in order to understand the difference in activity level and its impact on noise level. The signal amplitude measured by the gastric accelerometric sensor is over the physical activity level measured by the external accelerometer sensor which is decoupled from seismocardiographic activity. This might be related to the mechanical cardiac activity or other anatomical structure movements. According to the literature, the amplitude of cardiac activity signal on the extended band acquired from the thorax is $\pm 8\text{mg}$, with a noise of $\pm 3\text{mg}$ [11], which is consistent with our results during phases of inactivity. Comparison between Z axis and PCA did not exhibit reorientation problem. However, statistical analysis must be conducted to confirm this results in different conditions of noise. Although, accelerometric S1 and S2 can be visualized from signal during inactivity phases, the challenge is now to detect the accelerometric S3 in pathological conditions. Let us remind that S3 is specific of cardiac decompensation. Further studies are required to assess the statistical value of our results and to optimize the signal processing methods in order to extract heart sounds and other parameters of interest from the accelerometric signal. In this context we now develop multimodal methods which could be relevant in such noisy conditions.

Conclusions

This proof of concept in an in-vivo ambulatory context confirms our capacity to identify some phases on which electrophysiological and mechanical parameters of interest can be observed with a device implanted in the stomach wall. However, noise conditions must be explored further to optimize and adapt the signal processing method that will allow to increase the number of exploitable acquisition phases (activity...).

To further demonstrate the feasibility of monitoring variations of cardiac and respiratory parameters in patients with HF, experiments are in progress in a pig model of HF (leading to ADHF) using this technology. For this purpose a fully implantable version of the device is currently developed for long term implantation.

Acknowledgements

The authors would like to thank the team of the Human Nutrition Unity (INRA - Clermont-Ferrand) for their involvement in animal experiments.

References

- [1] T. Saudubray, C. Saudubray, C. Viboud, G. Jondeau, A. Valleron, A. Flahault, and T. Hanslik, Prevalence and management of heart failure in France: national study among general practitioners of the Sentinelles network, *La Revue de medecine interne* 26 (2005), 845-850.
- [2] K.K. Ho, J.L. Pinsky, W.B. Kannel, and D. Levy, The epidemiology of heart failure: the Framingham Study, *Journal of the American College of Cardiology* 22 (1993), A6-A13.
- [3] W.T. Abraham, P.B. Adamson, R.C. Bourge, M.F. Aaron, M.R. Costanzo, L.W. Stevenson, W. Strickland, S. Neelagaru, N. Raval, and S. Krueger, Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial, *The Lancet* 377 (2011), 658-666.
- [4] A.T. Sandhu, J.D. Goldhaber-Fiebert, D.K. Owens, M.P. Turakhia, D.W. Kaiser, and P.A. Heidenreich, Cost-effectiveness of implantable pulmonary artery pressure monitoring in chronic heart failure, *JACC: Heart Failure* 4 (2016), 368-375.
- [5] D.J. Whellan, K.T. Ousdigian, S.M. Al-Khatib, W. Pu, S. Sarkar, C.B. Porter, B.B. Pavri, C.M. O'Connor, and P.S. Investigators, Combined heart failure device diagnostics identify patients at higher risk of subsequent heart failure hospitalizations: results from PARTNERS HF (Program to Access and Review Trending Information and Evaluate Correlation to Symptoms in Patients With Heart Failure) study, *Journal of the American College of Cardiology* 55 (2010), 1803-1810.
- [6] D. Slotwiner, N. Varma, J.G. Akar, G. Annas, M. Beardsall, R.I. Fogel, N.O. Galizio, T.V. Glotzer, R.A. Leahy, and C.J. Love, HRS Expert Consensus Statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices, *Heart Rhythm* 12 (2015), e69-e100.
- [7] J.P. Boehmer, R. Hariharan, F.G. Devecchi, A.L. Smith, G. Molon, A. Capucci, Q. An, V. Averina, C.M. Stolen, and P.H. Thakur, A multisensor algorithm predicts heart failure events in patients with implanted devices: results from the MultiSENSE study, *JACC: Heart Failure* 5 (2017), 216-225.
- [8] P. Cinquin, P. Defaye, F. Boucher, P.Y. Guméry, Intra-gastric measuring device, FR1662059, 7/12/16.
- [9] Pan and W.J. Tompkins, A real-time QRS detection algorithm, *IEEE Trans. Biomed. Eng* 32 (1985), 230-236.
- [10] P. Castiglioni, P. Meriggi, F. Rizzo, E. Vaini, A. Faini, G. Parati, G. Merati, and M. Di Rienzo, Cardiac sounds from a wearable device for sternal seismocardiography, *Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC, 2011 Annual International Conference of the IEEE, IEEE*, 2011, pp. 4283-4286.
- [11] K.Z. Siejko, P.H. Thakur, K. Maile, A. Patangay, and M.T. OLIVARI, Feasibility of heart sounds measurements from an accelerometer within an ICD pulse generator, *Pacing and Clinical Electrophysiology* 36 (2013), 334-346.

Address for correspondence

Cindy Dopierala – cindy.dopierala@univ-grenoble-alpes.com

COLLABORATION ENTRE CLINICIENS ET INGÉNIEURS : QUELS ENJEUX EN CARDIOLOGIE?

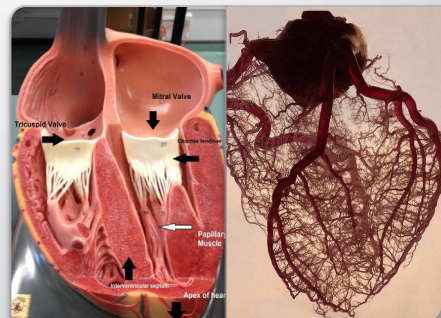
Anas SLAOUI

Hôpital ABULCASIS, Rabat, Maroc

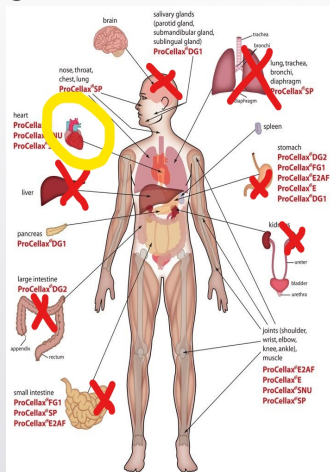


ANATOMIE PATHOLOGIE

- PÉRICARDE
- MYOCARDE
- VALVES
- CORONAIRES
- GROS VAISSEAUX
- TISSU DE CONDUCTION



HISTOIRE



CHIRURGIE RECENTE 60 ans

pourquoi?

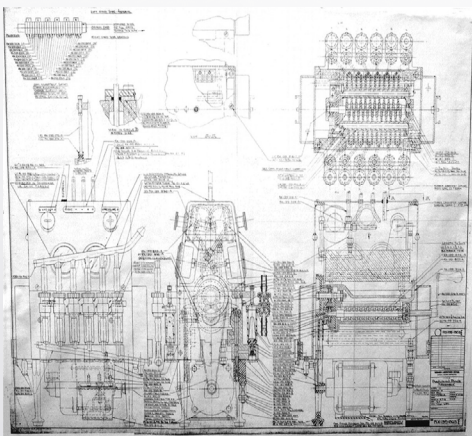
Problème de diagnostic

- **Echo**
- **1975** : Apparition de l'échographie en 2D.
- **1994** : Apparition de l'échographie en 3D.
- **Coronarographie**
- 1959 : Sones, 1ère coronarographie sélective par exposition de l'artère humérale
- 1967 : Judkins et Amplatz élaborent des cathéters spécifiques au cathétérisme coronaire

Problème technique comment arrêter le cœur?

CEC et protection myocardique

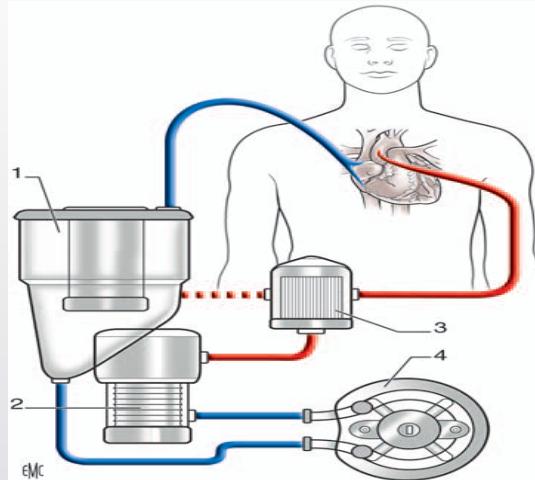
CIRCULATION EXTRACORPORELLE



1953, GIBBON

Publication du premier succès « fermeture d'une CIA os »

CIRCULATION EXTRACORPORELLE(cœur- poumon artificiel)



Cœur arrêté et vide de sang = ischémie

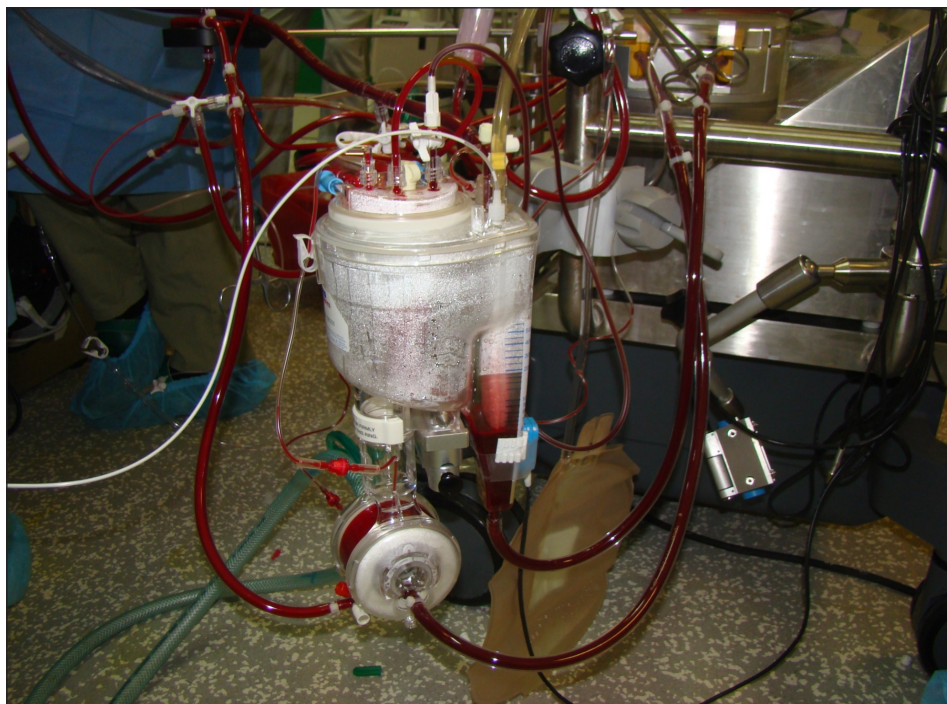
7

MATÉRIELS DE LA CEC

Oxygénateur → assure les échanges gazeux

- Oxygénateurs à bulle
 - « bulleurs » : devenus obsolètes
- Oxygénateurs à membrane
 - Membranes à plaque
 - Membranes à structures circulaires
 - Membranes à fibres creuses +++





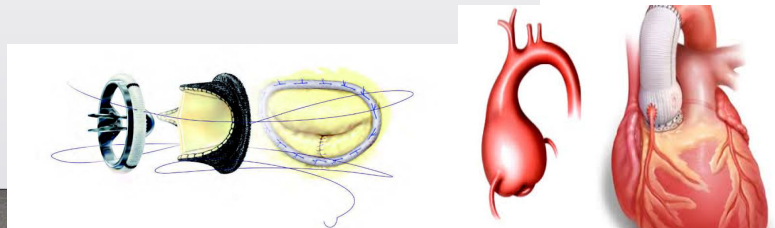
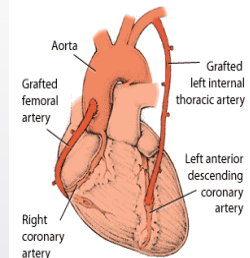
CONSEQUENCES DELETAIRES DE LA CEC

- Souffrance du cœur
- Protection myocardique
- Inflammation +++
- Responsable de bas débit

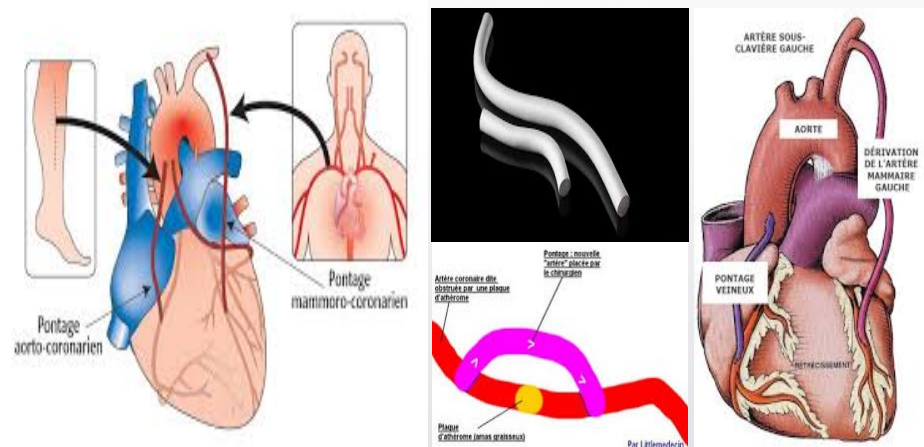


LA CHIRURGIE CARDIAQUE DE L'ADULTE

- Revascularisation coronaire
- Chirurgie des valves cardiaques
- chirurgie de l'aorte thoracique
- transplantation cardiaque
- Assistance circulatoire mécanique
- Rythmologie

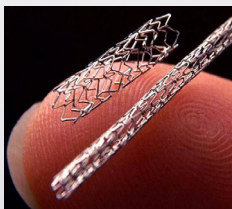


REVASCULARISATION CORONAIRE

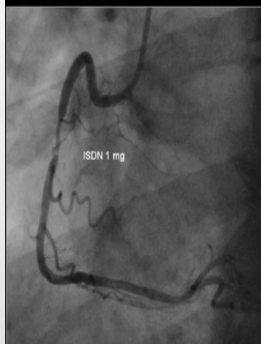


ANGIOPLASTIE CORONAIRE

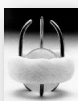
- **CATHETERISME**
- Evolution imagerie et sondes
- Stents nus ou actifs
- Nouveaux stents biodegradables
Polymères, polysaccharides



Lésion critique CD II effacée par un stent actif



CHIRURGIE VALVULAIRE



1958 : 1^{ère} valve
mécanique mitrale
valve à bille



1969 :
Valves à
disque



1977 :
Valves à ailettes



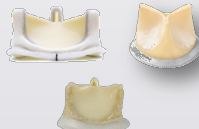
1990 :
Valve mécanique à
ailettes courbes



1968 : 1^{ère} bioprothèse
(valve porcine montée sur
stent)



1980 :
Bioprothèse en
péricarde bovin



2007 :
Valves sans suture

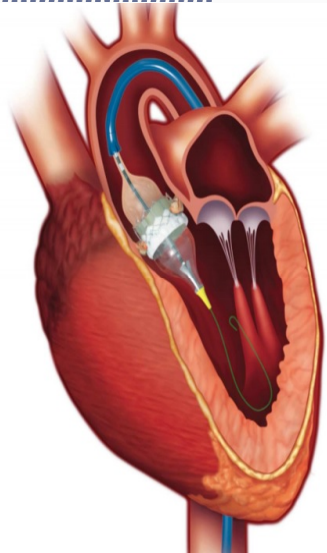
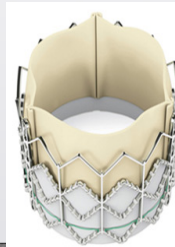


PLUS RÉCEMMENT EN 2002

- **TAVI** : Trans-Arterial Valve Implantation
- Env 3000/an France 30000 euros
- Réservé au RAC non opérable ou risque élevé

Seulement **valve aortique**

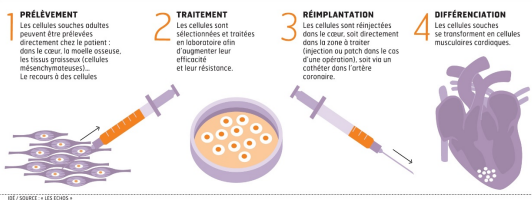
Mitrale et **tricuspide** en développement



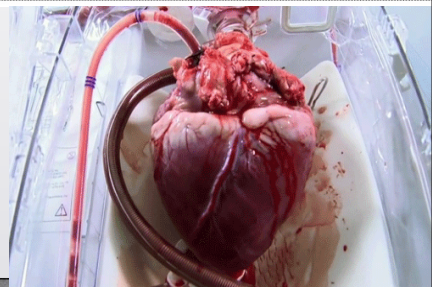
INSUFFISANCE CARDIAQUE

LE TRAITEMENT DE MALADIES CARDIAQUES PAR LES CELLULES SOUCHES

- **Cellules souches**
- **Transplantation cardiaque et cardiopulmonaire**
- **rejet**
(immunosuppresseurs, génétique?)
- **greffons**
- **transport cœur battant**

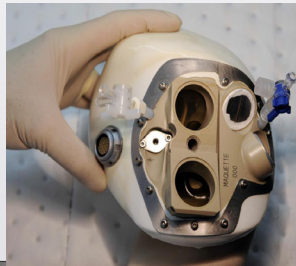


REF : SOURCE : LES ECHOS



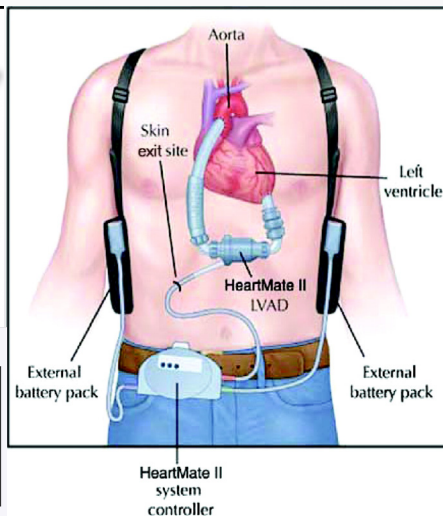
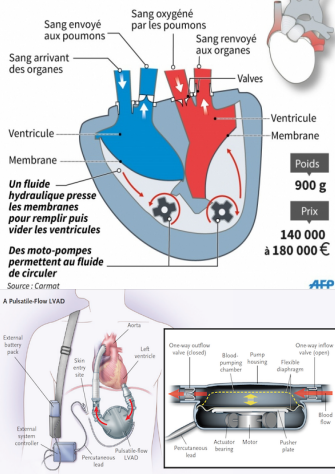
TRANSPANTATION VS CŒUR ARTIFICIEL

- Xénogreffes
- Heterogreffes
- Cœur artificiel vent gauche



LVAD - LEFT VENTRICULAR ASSIST DEVICE

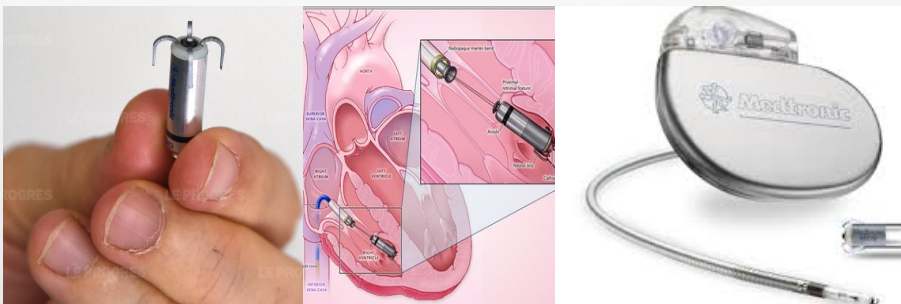
Le cœur artificiel



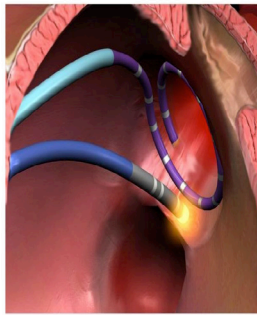
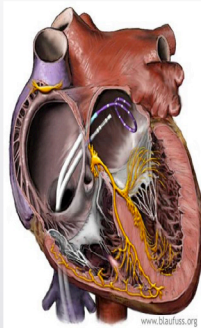
ASSISTANCE CIRCULATOIRE MÉCANIQUE



RHYTHMOLOGIE: BAV



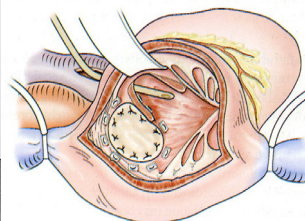
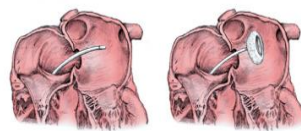
RHYTHMOLOGIE FIBRILLATION AURICULAIRE



ablation par radio-fréquence

LA CHIRURGIE DES MALFORMATIONS CONGÉNITALES

- **chirurgie pédiatrique**
- CIA CAV CIV TGV FALLOT
- OBSTACLES VOIE D EJECTION
- ANOMALIES VALVULAIRES
- **Chirurgie congénitale adulte**



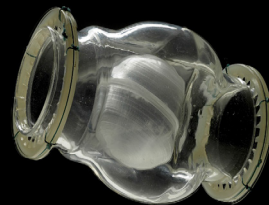
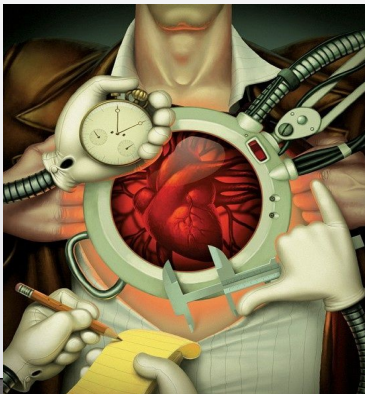
CHIRURGIE MINI-INVASIVE ASSISTÉE

- PETITES INCISIONS
- AMELIORATION INSTRUMENTS
- REALITE AUGMENTEE
- ROBOT



Ingénieurs et cliniciens sont ils prêts pour la
cardiologie de demain

Collaboration ?



Hufnagel valve

FORMATION

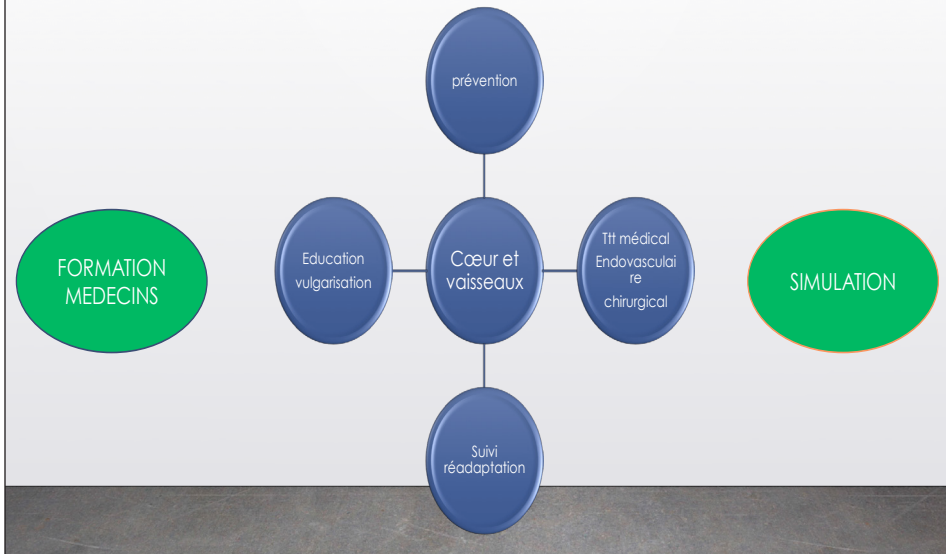
- DOUBLE DIPLOMATION >>trop long
- DES LA FORMATION INITIALE >>modules communs +++
>>opportunités de rencontres collaboratives
>> séminaires workshops conférences
- REVOIR LE CONTENU DES MODULES DE RECHERCHE QUI SONT ENSEIGNÉS
- FORMATION COMPLÉMENTAIRE TRÈS TÔT ++
- SE TENIR INFORMÉ DE TOUTES LES INNOVATIONS ET LEURS DEVENIR
- DÉVELOPPER LA CURIOSITÉ . INCUBATEURS.

NICHES

- Objets connectés
- Algorithmes et IA
- Application pour médecins et patients



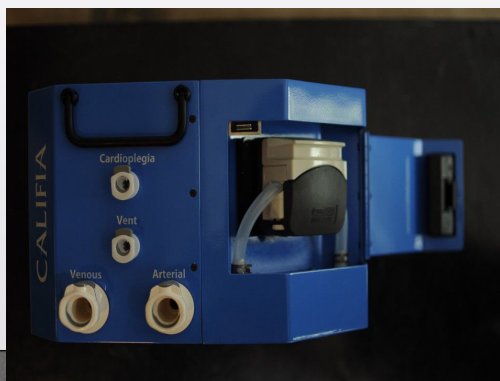
PISTES POUR LA CARDIOLOGIE 3.0 informatique



LOGICIELS ET APPLICATIONS

MÉDECINS ET PATIENTS

TRAINING ET SIMULATION





Un nouveau patch connecté
peut mesurer la tension artérielle en continu



Un électrocardiographe
dans la poche



The image shows a tablet and a smartphone displaying medical data. The tablet screen is divided into several sections: a top section with a patient list, a middle section with a grid of vital signs and patient information, and a bottom section with a list of documents. The smartphone screen displays a patient's vital signs and a list of documents. The text on the right side of the image reads: "Surveiller les patients hospitalisés à partir du domicile du médecin".

Surveiller les patients hospitalisés à partir du domicile du médecin



The image shows a smart pill bottle and a smartphone. The pill bottle is white and has a small, circular, gold-colored sensor on its cap. The smartphone is black and is positioned next to the pill bottle. The text on the right side of the image reads: "Un suivi infailible de la compliance médicamenteuse".

Un suivi infailible de la compliance médicamenteuse



Une surveillance rapprochée des patients qui présentent des symptômes cardiaques à répétition

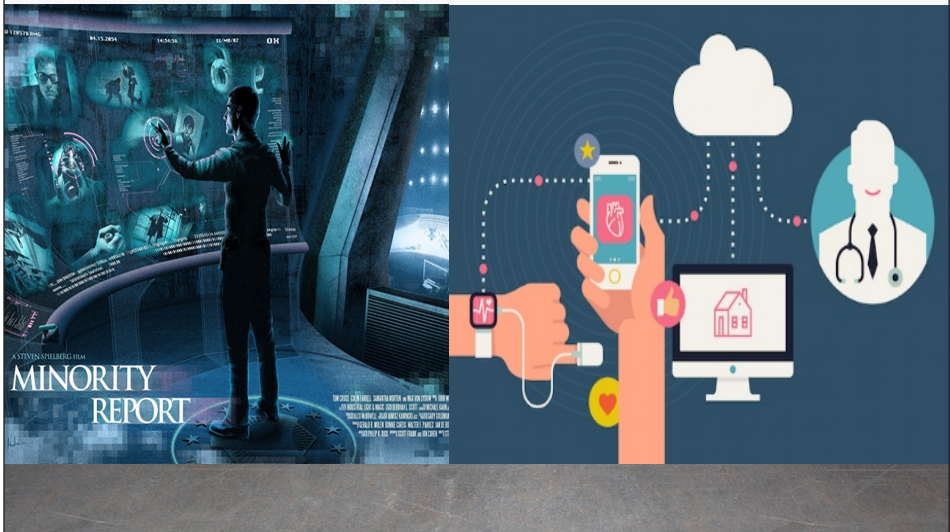
SOMMES NOUS PRÊTS?



- ETHIQUE
- LEGISLATION
- EFFICACITE VERSUS CONTACT HUMAIN
- SOLUTION DESERTS MEDICAUX
- DESENGORGEMENT HOPITAUX
- CABINE MEDICALE

////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////////

DEMAIN C'EST AUJOURD'HUI



**SÉANCE II : INGÉNIERIE ET MÉDECINE
EN ORTHOPÉDIE ET DANS LES TROUBLES
MUSCULO-SQUELETTIQUES**

MODÉLISATION PERSONNALISÉE, SIMULATION NUMÉRIQUE ET PROGRÈS EN CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE

Wafa SKALLI

*Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak,
Arts et Métiers ParisTech, Paris*

*Membre correspondant de l'Académie Hassan II
des Sciences et Techniques, Maroc*



Les troubles musculo-squelettiques (TMS) entraînent un coût économique et sociétal considérable, avec un impact majeur sur la santé globale des populations. Touchant une population très large, de l'enfant à l'adulte, ils peuvent survenir lors d'accidents de la route, du sport, ou résulter de processus dégénératifs liés à des pathologies spécifiques, aux conditions de travail ou à l'âge, avec une incidence accrue du fait du vieillissement de la population [1]. Les TMS ont également un impact majeur en termes de maladies professionnelles, avec toutes leurs conséquences socio-économiques [2]. Les pathologies du rachis, ou colonne vertébrale (lombalgies, cervicalgies), les fractures d'ostéoporose et les chutes, représentent la première cause de perte d'autonomie.

La prévention est essentielle, mais elle est difficile du fait de la complexité du système musculo-squelettique et de son environnement. Ce système supporte des efforts tout en conciliant stabilité posturale et mobilité grâce aux muscles, dont l'activation est contrôlée par le système de contrôle neuro-moteur en fonction de signaux issus de nombreux capteurs (peau, système vestibulaire, tendons, ...) (figure 1). Les tissus sont vivants, et réagissent, dans un processus de mécano-biologie, tant aux stimuli mécaniques que physico-chimiques, entraînant des modifications de la géométrie et des propriétés mécaniques. L'altération d'un composant - osseux, articulaire, musculaire, ou relatif au contrôle - peut induire une cascade biomécanique dans un cercle vicieux encore peu élucidé.

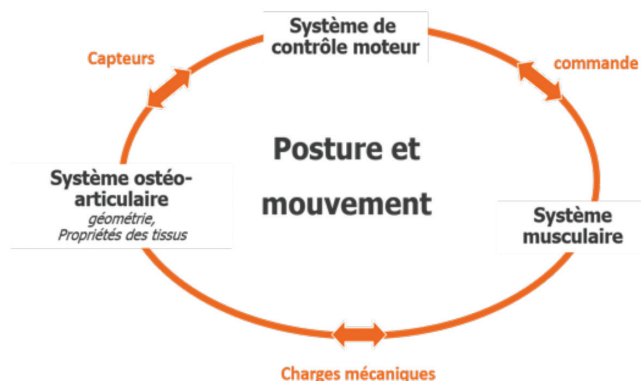


Figure 1

L'Institut de Biomécanique humaine Georges Charpak d'Arts et Métiers ParisTech a une longue tradition de coopération entre chercheurs cliniciens et ingénieurs autour de la modélisation du système musculo-squelettique, en particulier le rachis, avec une devise: *“mieux comprendre pour mieux innover, au service du patient et de la société”*. Les recherches récentes sont synthétisées dans [3,4], et elles sont évoquées ci-après avec quelques exemples qui illustrent les enjeux de la recherche translationnelle, située dans un continuum depuis la recherche fondamentale jusqu'à l'innovation.

Les premiers modèles biomécaniques développés ont eu pour objet de construire des maquettes virtuelles de segments vertébraux soumis à des charges mécaniques pour analyser leur réponse en termes de déplacements, de déformations, de contraintes mécaniques, lorsque ces segments sont intacts ou après simulation d'une lésion ou d'une restauration chirurgicale (figure 2). Ces modèles ont fait l'objet d'une démarche approfondie de validation expérimentale, et ont été régulièrement utilisés aussi bien en recherche fondamentale, dans des études de sensibilité aidant à la compréhension des mécanismes en présence [5], qu'en partenariat industriel pour l'aide à la conception d'implants [6,7]. Le premier transfert industriel a eu lieu dès 1993 vers la société Sofamor (devenue Medtronic), permettant une réduction drastique des temps de conception d'implants.

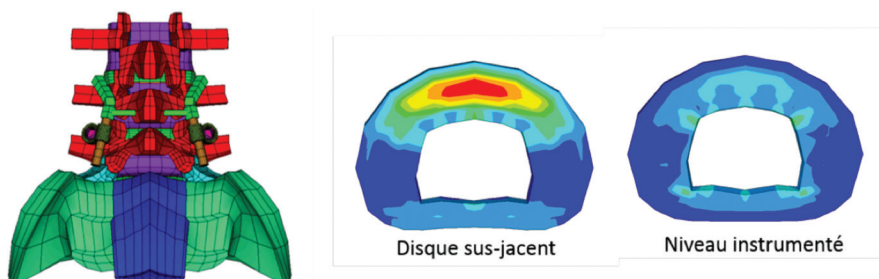


Figure 2: exemple de modèle de rachis lombo-sacré instrumenté, et distribution des contraintes dans les disques intervertébraux

Néanmoins, le transfert de ces modèles d'outils de recherche/développement à des outils utilisables en routine clinique représente encore un défi, celui d'évoluer vers des modélisations personnalisées. En effet, devant des pathologies nécessitant une chirurgie et une instrumentation, il existe parfois un éventail très large d'options, aussi bien pour le type d'implant à considérer que pour la stratégie chirurgicale. En présence d'une complication mécanique (rupture de tige, de vis, descellement, dégradation de l'environnement), il est souvent difficile d'en comprendre la cause [8], laquelle est souvent multifactorielle. La question est complexe parce qu'il s'agit pour le clinicien d'adapter le choix d'instrumentation et de stratégie chirurgicale aux spécificités de chaque patient, encore faut-il les identifier, les quantifier, et en mesurer l'impact.

La modélisation personnalisée vise alors à mieux comprendre les mécanismes qui régissent le comportement normal, lésé ou restauré, en fonction des données individuelles, pour apporter une aide à la planification du traitement. Il s'agit d'une recherche de longue haleine, car les défis scientifiques concernent aussi bien les méthodes numériques pour modéliser un système complexe fortement non linéaire, que l'intégration dans ces modèles de données personnalisées relatives à la géométrie, aux lois de comportement des tissus biologiques et aux efforts internes exercés sur une articulation en fonction de la posture du sujet, normale ou pathologique, de son poids, de sa musculature, Ces méthodes doivent être utilisables en routine clinique, donc à coût maîtrisé, aussi bien pour la génération des modèles, que pour le coût numérique et le temps de réponse des simulations. La validation de tels modèles nécessite l'acquisition de données cliniques quantitatives à large échelle dans un cadre éthique clair.

Le développement de méthodes d'exploitation quantitative de données médicales, en particulier données d'imagerie, pour personnaliser la géométrie, les propriétés mécaniques des constituants, et les charges mécaniques qui s'exercent est donc indispensable, nécessitant une approche très pluridisciplinaire.

Le développement par la société EOS Imaging du système EOS® de radiographies biplanes à basse dose d'irradiation [9], maintenant utilisé en clinique dans plus de 300 hôpitaux, en est un bel exemple. Ce système innovant résulte de la collaboration entre des équipes d'origines très diverses, celles des Professeurs Jean Dubousset, chirurgien orthopédiste (qui a contribué à révolutionner la chirurgie de la scoliose et pionnier de la vision 3D du rachis), Gabriel Kalifa, radiologue (particulièrement sensibilisé à l'impératif de radioprotection), Georges Charpak, Nobel de physique (les détecteurs RX basse dose étant une retombée des chambres à fils), Jacques de Guise, spécialiste d'imagerie médicale, et notre équipe de biomécaniciens d'Arts et Métiers ParisTech, spécialistes de modélisation géométrique et mécanique.

Le besoin de modèles géométriques précis a conduit au développement de méthodes innovantes de reconstruction 3D de composants du squelette à partir d'une simple paire de radiographies, et le système comporte un double ensemble sources-détecteurs gazeux

à micro pistes, pour un balayage de la tête aux pieds permettant d'obtenir cette paire de radiographies en une vingtaine de secondes, avec une dose d'irradiation 6 à 10 fois moindre qu'une radiographie conventionnelle (figure 3).



Figure 3: Système EOS, principe d'acquisition par balayage et reconstruction 3D

Brièvement, la méthode de reconstruction part de la définition d'un modèle géométrique paramétré de la surface de la structure osseuse d'intérêt. A partir de l'identification dans l'image RX d'un nombre réduit de repères anatomiques, des transformations géométriques sont appliquées à cet objet pour l'adapter en fonction de l'information recueillie sur l'image, conduisant à un premier modèle personnalisé, approximatif. La rétroprojection de ce modèle sur l'image permet un ajustement itératif de sa forme pour mettre en cohérence l'image radiographique virtuelle produite par ce modèle avec la radiographie réelle. L'utilisation de connaissances *a priori* issues de bases de données des structures osseuses à reconstruire permet d'accélérer les méthodes de reconstruction [10-12]

Ce système permet, pour la première fois, l'analyse quantitative 3D du squelette en position fonctionnelle debout, pour le diagnostic et le suivi du patient. Ainsi la figure 4 montre l'effondrement de la construction rachidienne pour un patient, mis en évidence grâce à l'acquisition en position debout, sous l'effet de la gravité. La construction progressive de bases de données à large échelle apporte de nouvelles connaissances et induit de nouveaux paradigmes. A titre d'exemple, l'alignement vertical de la position du centre de masse de la tête par rapport au bassin (milieu des têtes fémorales) est mesurable et apparaît comme quasi-invariant, induisant des stratégies de compensation globales en présence de désordres locaux [13]. L'analyse de ces compensations conduit à une meilleure compréhension de certaines complications mécaniques [14], conduisant à la redéfinition progressive de certaines stratégies de traitement ou de prévention. Associées aux méthodes d'analyse des données ou d'intelligence artificielle, ces analyses

quantitatives aboutissent à des biomarqueurs et outils pour l'aide au diagnostic et à la stratégie thérapeutique [15]. Cependant, l'automatisation de la reconstruction 3D est essentielle pour accélérer le temps de constitution des bases de données et diminuer la dépendance aux saisies opérateurs. Pour autant, ces reconstructions automatisées doivent être au moins aussi précises que celles effectuées à partir de l'identification manuelle de repères anatomiques effectuées par un opérateur expert, et ceci malgré le bruit résultant de la superposition de structures osseuses dans la projection radiologique. La combinaison de méthodes de modélisation géométrique, de traitement d'images et de machine learning permettent progressivement d'atteindre cet objectif [16-17].

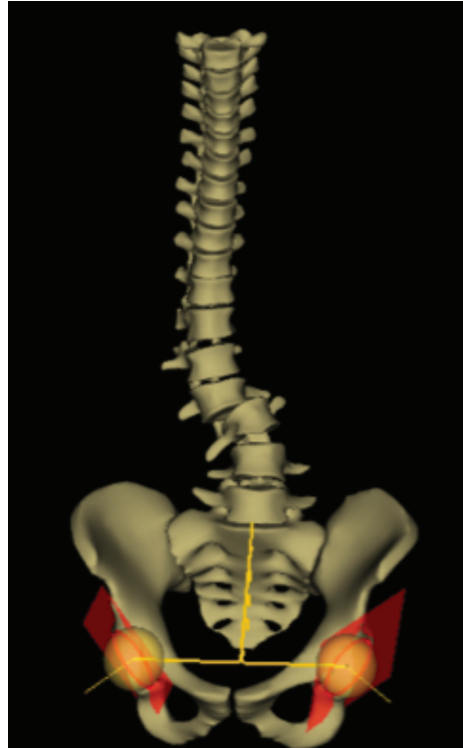


Figure 4

Les reconstructions 3D constituent également une base pour les modèles biomécaniques personnalisés, permettant d'évoluer vers l'amélioration de la conception des implants et la planification d'un traitement orthopédique (figure 5) ou chirurgical. Les premiers modèles validés *in vivo* ouvrent de larges perspectives [18, 19]. Des méthodes originales ont été proposées pour la génération automatisée de maillages hexaédriques réguliers pour ces formes complexes, et l'exploitation de fantômes de calibration permet d'estimer les propriétés mécaniques macroscopiques de l'os à partir d'imagerie scanner [20]. L'estimation *in vivo* des propriétés mécaniques des tissus mous est encore un défi, avec néanmoins des perspectives prometteuses ouvertes par les techniques d'élastographie ultrasonore [21, 22]

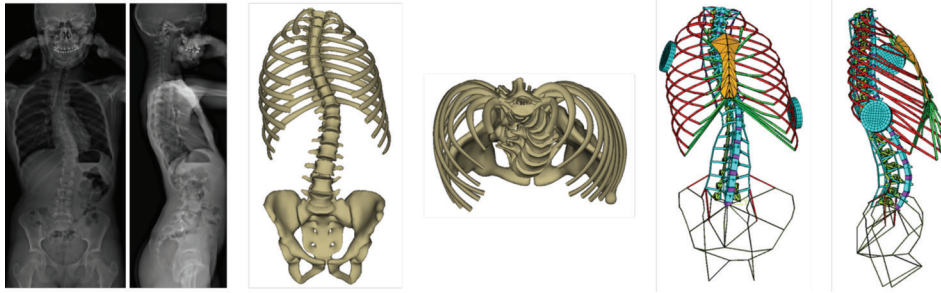


Figure 5: A partir des radiographies biplanes, la reconstruction 3D permet de quantifier la déformation scoliotique, et de construire automatiquement le modèle en éléments finis pour simuler la pose d'un corset

Au-delà de la prise en compte de la variabilité interindividuelle de la géométrie et des propriétés mécaniques des composants, un verrou scientifique important est la personnalisation des charges mécaniques en présence lorsque le sujet maintient une posture ou qu'il effectue un mouvement. Ces charges dépendent des actionneurs musculaires, activés par le système de contrôle moteur en fonction d'informations transmises par les capteurs proprioceptifs (figure 6). Au cours du vieillissement, ou en raison de pathologies neuro-musculo-squelettique, des anomalies peuvent apparaître localement, au niveau des remaniements tissulaires, ou plus globalement au niveau des capteurs, de la commande, ou de l'efficacité des effecteurs musculaires. Il y a donc besoin d'une vision globale, multi-échelle, prenant en compte les spécificités de chaque patient. Ainsi pour le patient porteur d'une prothèse de genou en figure 7, l'analyse de l'implant et son environnement immédiat à l'échelle macroscopique peut être insuffisante à expliquer le déscollement de la prothèse même avec des modèles géométriques et mécaniques personnalisés. En effet ce déscollement peut être lié à des anomalies du remaniement tissulaire autour de l'implant, phénomènes locaux qui peuvent être liés, à l'échelle globale, aux charges mécaniques anormales résultant du trouble postural du sujet ou de l'altération de sa musculature. Le développement progressif de modèles multi-échelles, tenant compte à la fois de la mécanobiologie de remodelage tissulaire, et de modèles neuro-musculo-squelettiques [23], s'appuyant sur une fusion de données multi-modalités, apporte des moyens complémentaires d'exploration et de modélisation. Ces éléments sont particulièrement importants, à l'ère du développement de l'impression 3D et de l'ingénierie tissulaire, pour intégrer à terme dans le cahier des charges d'un organe ou tissu de remplacement, des caractéristiques ajustées en fonction des spécificités locales et globales du patient.

En conclusion, la modélisation personnalisée et la simulation numérique apportent des connaissances de base en biomécanique et constituent un vecteur pour l'innovation. Les avancées résultent d'un dialogue efficace entre chercheurs de différentes spécialités (ingénieurs, cliniciens, biologistes, mathématiciens, physiciens) et industriels. La collaboration étroite entre ces acteurs est une clef pour un transfert améliorant la prévention, le traitement et la gestion des soins.

Références

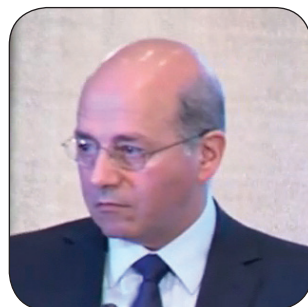
- 1- James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1789-858.
- 2- WHO fact sheets on musculoskeletal conditions, 20 Novembre 2019, in <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions>.
- 3- Skalli W., Mitton D., Rouch P., Dubousset J. (2020) Biomechanics and Spinal Modelling. In: Vital J., Cawley D. (eds) *Spinal Anatomy, modern concepts*. Springer, Cham pp 491-503 ISBN 978-3-030-20924-7
- 4- Skalli W., Mitton D., Rouch P., Dubousset J. (2016) Biomécanique et modélisation du rachis. In : Vital (ed) *Anatomie de la colonne vertébrale. Nouveaux concepts*, Sauramps medical, pp 649-666 ISBN : 9791030300642
- 5- Laville, A., Laporte, S., Skalli, W.: Parametric and subject-specific finite element modelling of the lower cervical spine. Influence of geometrical parameters on the motion patterns. *Journal of Biomechanics*. 2009 42, 1409-1415.
- 6- Lafage, V., Gangnet, N., Sénégas, J., Lavaste, F., Skalli, W.: New interspinous implant evaluation using an in vitro biomechanical study combined with a finite-element analysis. *Spine*. 2007 32, 1706-1713.
- 7- Charles, Y. P., Persohn, S., Steib, J.-P., Mazel, C., Skalli, W.: Influence of an auxiliary facet system on lumbar spine biomechanics. *Spine*. 2011 36, 690-699.
- 8- Prud'homme M, Barrios C, Rouch P, Charles YP, Steib JP, Skalli W. Clinical Outcomes and Complications After Pedicle-anchored Dynamic or Hybrid Lumbar Spine Stabilization: A Systematic Literature Review. *J Spinal Disord Tech*. 2015 Oct;28(8):E439-48.
- 9- Dubousset J, Charpak G, Dorion I, Skalli W, Lavaste F, Deguise J, Kalifa G, Ferey S. [A new 2D and 3D imaging approach to musculoskeletal physiology and pathology with low-dose radiation and the standing position: the EOS system]. *Bull Acad Natl Med*. 2005 189(2):287-97.
- 10- Humbert, L., Guise, J. A., Aubert, B., Godbout, B., Skalli, W. 3D reconstruction of the spine from biplanar X-rays using parametric models based on transversal and longitudinal inferences. *Medical Engineering and Physics*. 2009 31, 681-687.
- 11- Skalli, W : Stéréoradiographie basse dose EOS : de la recherche à la routine clinique. *Cahiers d'enseignement de la SOFCOT*, Elsevier Masson. 2011 (100) 241-253.
- 12- Chaibi Y, Cresson T, Aubert B, Hausselle J, Neyret P, Hauger O, de Guise JA, Skalli W Fast 3D reconstruction of the lower limb using a parametric model and statistical inferences and clinical measurements calculation from biplanar X-rays *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2012;15(5):457-66

- 13- Amabile C, Le Huec JC, Skalli W. Invariance of head-pelvis alignment and compensatory mechanisms for asymptomatic adults older than 49 years. *Eur Spine J*. 2018 Feb;27(2):458-466.
- 14- Alzakri A, Vergari C, Van den Abbeele M, Gille O, Skalli W, Obeid I. Global Sagittal Alignment and Proximal Junctional Kyphosis in Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Spine Deform*. 2019 Mar;7(2):236-244.
- 15- Skalli W, Vergari C, Ebermeyer E, Courtois I, Drevelle X, Kohler R, Abelin-Genevois K, Dubousset J: Early Detection of Progressive Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Severity Index. *Spine* 2017 Jun 1;42 (11):823-830.
- 16- Gajny L, Ebrahimi S, Vergari C, Angelini E, Skalli W. Quasi-automatic 3D reconstruction of the full spine from low-dose biplanar X-rays based on statistical inferences and image analysis. *Eur Spine J*. 2019 Apr;28(4):658-664.
- 17- Vergari C, Gajny L, Courtois I, Ebermeyer E, Abelin-Genevois K, Kim Y, Langlais T, Vialle R, Assi A, Ghanem I, Dubousset J, Skalli W. Quasi-automatic early detection of progressive idiopathic scoliosis from biplanar radiography: a preliminary validation. *Eur Spine J*. 2019 Sep;28(9):1970-1976.
- 18- Vergari C, Courtois I, Ebermeyer E, Bouloussa H, Vialle R, Skalli W. Experimental validation of a patient-specific model of orthotic action in adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J*. 2016 Mar 11. [Epub ahead of print].
- 19- Lafon Y, Lafage V, Dubousset J, Skalli W. Intraoperative three-dimensional correction during rod rotation technique. *Spine* 2009 Mar 1;34(5):512-9.
- 20- Duchemin L, Mitton D, Jolivet E, Bousson V, Laredo J, Skalli W. An anatomical subject-specific FE-model for hip fracture load prediction. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2008 Apr;11(2):105-11.
- 21- Deffieux T, Gennisson JL, Tanter M, Fink M. Assessment of the mechanical properties of the musculoskeletal system using 2-D and 3-D very high frame rate ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2008 Oct; 55(10):2177-90.
- 22- Vergari C, Dubois G, Vialle R, Gennisson JL, Tanter M, Dubousset J, Rouch P, Skalli W. Lumbar annulus fibrosus biomechanical characterization in healthy children by ultrasound shear wave elastography. *Eur Radiol*. 2016 Apr;26(4):1213-7.
- 23- Van den Abbeele M, Li F, Pomero V, Bonneau D, Sandoz B, Laporte S, Skalli W. A subject-specific biomechanical control model for the prediction of cervical spine muscle forces. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2018 Jan;51:58-66.

POUR UNE MEILLEURE COMPRÉHENSION DES ANOMALIES MUSCULO-SQUELETTIQUES CHEZ LE PATIENT PARALYSÉ CÉRÉBRAL : APPORT DU BINÔME CLINICIEN-INGÉNIEUR

Ismat GHANEM

***Professeur de Chirurgie Orthopédique Pédiatrique,
Hôpital Hôtel-Dieu de France
Université Saint Joseph, Beyrouth, Liban***

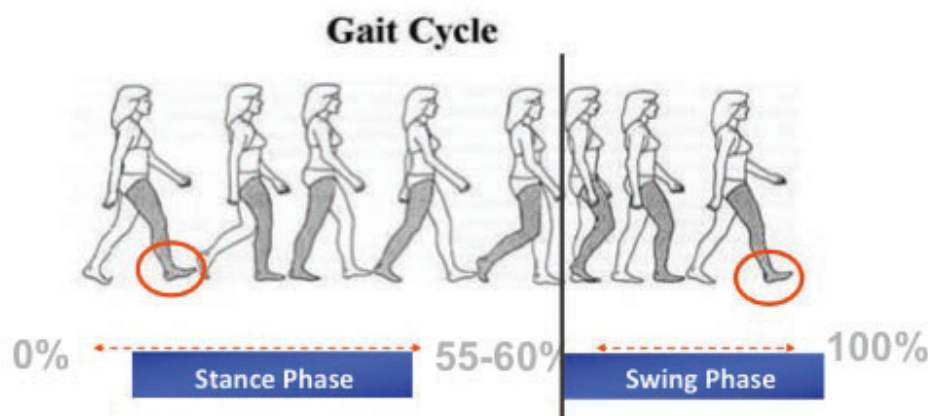


Introduction

La chirurgie orthopédique est une branche de la médecine qui s'occupe de la fonction normale et anormale des os, muscles et articulations. La fonction musculaire et ostéo-articulaire dépend essentiellement de la fonction cérébrale. Toute anomalie du cerveau se traduit par une anomalie de mobilité des membres et/ou du tronc allant d'une simple lenteur ou perturbation de l'exécution normale d'un geste de la vie quotidienne, à la paralysie totale, en passant par les troubles de la marche et de la préhension ainsi que les déformations du rachis et des membres. La paralysie cérébrale est une atteinte périnatale du cerveau humain en rapport avec un accouchement prématuré, une hypoxie néonatale ou une souffrance néonatale cérébrale d'origine inconnue. Elle entraîne une perturbation de la commande cérébrale des muscles, et par conséquent une anomalie du mouvement et du déplacement. L'atteinte caractéristique de cette maladie est une atteinte motrice souvent complexe, et son analyse n'est pas toujours aisée. Une meilleure compréhension du fonctionnement musculaire et des déformations articulaires chez l'enfant atteint de paralysie cérébrale s'impose. La biomécanique permet une approche intégrée des anomalies neuro-orthopédiques du corps humain en faisant intervenir les sciences de l'ingénieur, mécanique, automatique, mathématiques et analyses de données, en association étroite avec les sciences médicales telles que l'anatomie, la physiologie, la myologie et l'imagerie. L'analyse quantifiée optoélectronique du mouvement, les modélisations, les reconstructions tridimensionnelles des os et des muscles, et l'intégration de toutes ces données dans un modèle tridimensionnel cinématique spécifique au patient permettent à l'orthopédiste de mieux comprendre les anomalies pour mieux les traiter.

Analyse quantifiée de la marche

La marche humaine normale est un mouvement cyclique des membres inférieurs entraînant une progression équilibrée du corps vers l'avant. Elle est divisée en cycles ; Chaque cycle est divisé en une phase d'appui comprenant 60% du cycle et qui est formé par la période qui sépare l'appui au sol du talon d'un des membres au prochain appui du même talon, et une phase oscillante couvrant les 40% restants (Fig 1). L'analyse approfondie de la marche est aujourd'hui possible grâce au développement relativement récent des méthodes optoélectroniques organisés en centres «d'imagerie» dynamique connus sous le nom de laboratoires d'analyse quantifiée de la marche et du mouvement. Chaque laboratoire comprend : une piste de marche de 15 à 18 mètres de long qui doit être suffisamment longue pour permettre une marche régulière proche de la marche du patient dans sa vie quotidienne, 2 à 3 plateformes de force au sol permettant de quantifier la réaction du sol à l'appui pendant la marche, 7 à 8 caméras à infrarouges dont les rayons percutent des marqueurs sphériques réfléchissants collés à des reliefs osseux stratégiques des membres et du tronc et dont les positions tridimensionnelles instantanées sont traitées par une station de travail (ordinateur et logiciel spécifique), 2 à 3 caméras vidéo digitales permettant de filmer la marche du patient de face et de profil et parfois du dessus, et un appareil d'électromyographie dynamique permettant l'analyse de l'activité de certains muscles importants au cours du mouvement. (Fig 2)

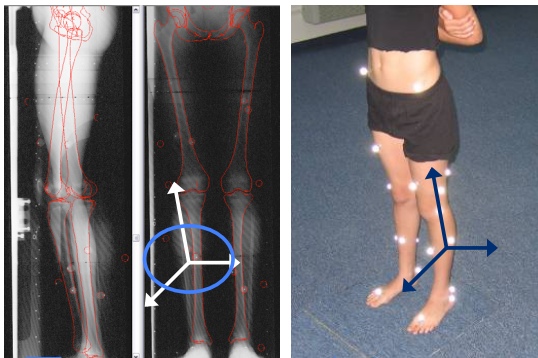


La marche spécifique du patient est ensuite représentée sous forme numérique (vitesse, longueur et largeur du pas, cadence, temps d'appui monopode et bipode etc.), géométrique visuelle (modèle humain géométrique en mouvement), en courbes cinématiques ou cinétiques, et en activité électromyographique. Chacune de ces représentations est comparée à une marge de valeurs normales permettant ainsi la classification de la marche du patient dans une catégorie fonctionnelle donnée, en triple flexion (crouch), en saut (jump), en genou raide (stiff knee), etc. (Fig 3)

Reconstruction tridimensionnelle du squelette et évaluation des déformations

La reconstruction 3D du squelette est actuellement possible grâce aux progrès de la stéréoradiographie. Le système EOS en est le fruit le plus connu et le plus utilisé au cours des cinq dernières années. Il utilise une très faible dose de rayons X qui balayent le corps en position debout, de la tête au pied, de face et de profil. Ce système permet une appréciation assez exacte, visuelle et numérique, des formes, angles, et longueurs des segments osseux des membres, du rachis et de la cage thoracique (Fig 4), aidant ainsi le clinicien à une meilleure planification de son geste chirurgical.

Matching Gait / Stereoradiography



Transition matrix $[T_{\text{Stereo-Gait}}]$

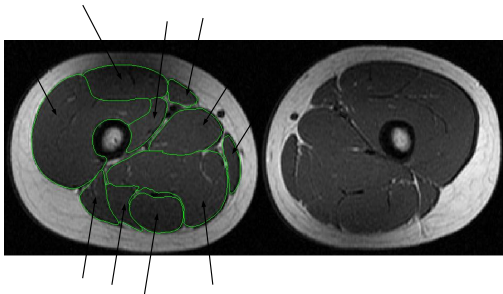
Hypothesis solid link markers \rightarrow Bones

Reconstruction 3D du squelette en mouvement

L'association des données de l'analyse quantifiée de la marche à celles de la reconstruction 3D du squelette osseux obtenues à partir d'EOS est possible grâce à une méthode mathématique appelée «matrice de transition» et basée sur l'hypothèse que les marqueurs sphériques réfléchissants sont solidement liés à l'os sous-jacent. La combinaison des données obtenues à partir de ces deux méthodes permet la création d'un modèle cinématique osseux visuel et numérique spécifique au patient (Fig 5).

Un des développements les plus récents et les plus intéressants est la reconstruction 3D du muscle. Celle-ci est possible à partir d'images IRM à haute résolution (3 Tesla) des contours musculaires et l'utilisation d'une méthode mathématique appelée DPSO (Deformation of Parametric Specific Object). Elle permet l'analyse des longueurs,

largeurs et volumes des muscles étudiés et spécifiques au patient et leur comparaison à celles d'individus à développement typique du même âge, sexe et taille. Les muscles reconstruits sont ensuite transposés au squelette 3D reconstruit par EOS grâce à une méthode mathématique appelée «transformation non linéaire par segments» (Fig 6). Outre l'identification et l'évaluation de l'anomalie isolée du muscle et sa transposition sur le squelette osseux, nos efforts actuels se concentrent sur le développement et la finalisation du modèle cinématique os-muscle spécifique au patient, à travers l'association des données de l'analyse de la marche, de la reconstruction 3D du squelette osseux, et de la reconstruction 3D des muscles spécifiques au patient.



DPSO Method
(Deformation of Parametric Specific Object)

Jolivet E, CMBBE 2008
Developed at LBM, ENSAM Paris

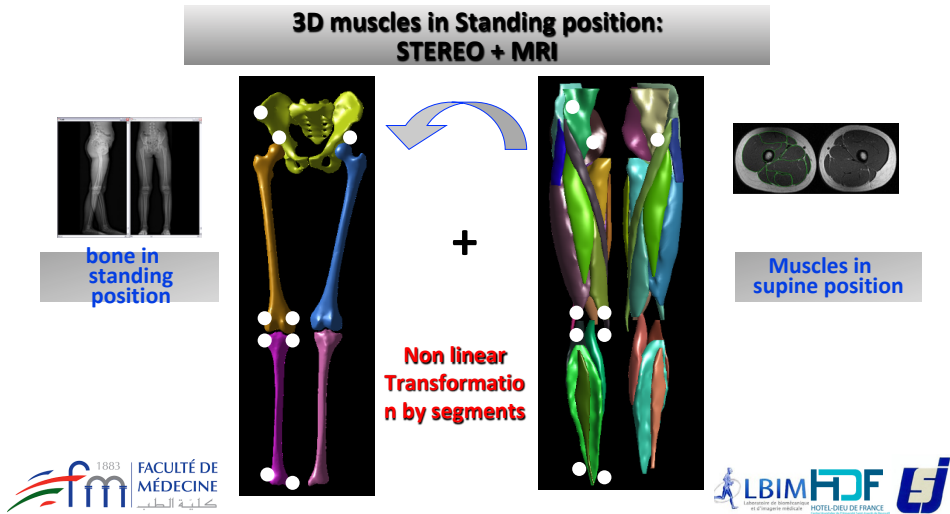
19 muscles

maximus gluteus,
Minimus medius gluteus,
tensor of fascia-lata,
ilio-psoas,
maximus adductor,
minimus longus adductor,
semi-membranus,
semi-tendinus,
gracilis,
sartorius,
biceps femoral longus,
biceps femoral minimus,
Rectus femoris,
Vasti medialis,
vastii internal et lateral,
anterior tibialis,
lateral gastrocnemius,
medial gastrocnemius,
soleus

Muscles : Subject specific 3D reconstructions



[A NEW APPROACH IN THE CLINICAL DECISION-MAKING FOR CEREBRAL PALSY USING THREE-DIMENSIONAL SUBJECT-SPECIFIC MUSCULOSKELETAL RECONSTRUCTIONS](#), Massaad A, Assi A, Bakouny Z, Skalli W, Ghanem I. J Med Liban. 2016



Conclusion

La prise en charge de l'enfant atteint de paralysie cérébrale se veut globale engageant plusieurs disciplines médicales mais aussi plusieurs disciplines des sciences de l'ingénieur. Le binôme orthopédiste – biomécanicien a fait ses preuves dans l'aide à la compréhension des déformations et anomalies musculo-squelettiques de ces enfants et par conséquent au choix du traitement le plus adapté.

IMPLANTS ORTHOPÉDIQUES FONCTIONNELS À BASE DE BIO-COMPOSITES CONSTITUÉS DE BIO-POLYMÈRE ET DE BIO-VERRE

Abderrahim MAAZOUZ

*Ingénierie des Matériaux Polymères/ INSA de Lyon
(France)*

*Membre résident de l'Académie Hassan II des Sciences
et Techniques (Maroc)*



Introduction Générale

Historiquement, l'utilisation empirique et aléatoire de matériaux divers (bois, ivoire) dans des conditions chirurgicales rudimentaires garde un aspect anecdotique. Mais c'est l'ostéosynthèse métallique (clous, vis, plaques utilisés en traumatologie) et les progrès de l'asepsie et de l'anesthésie, qui ont permis de faire passer la chirurgie orthopédique «de l'amputation à la réparation». L'historique et nature de greffons sont alors récapitulés dans la figure 1. L'étape suivante a fait appel à des matériaux beaucoup plus diversifiés (alliages métalliques, polymères, céramiques), pour arriver aux prothèses articulaires, et aux produits de comblement osseux. Au stade de la «réparation», a ainsi succédé celui du «remplacement». Ce remplacement, osseux ou articulaire, a, outre l'approche biomécanique, donné une grande importance aux phénomènes biologiques (biocompatibilité, biodégradation, ostéosynthèse).

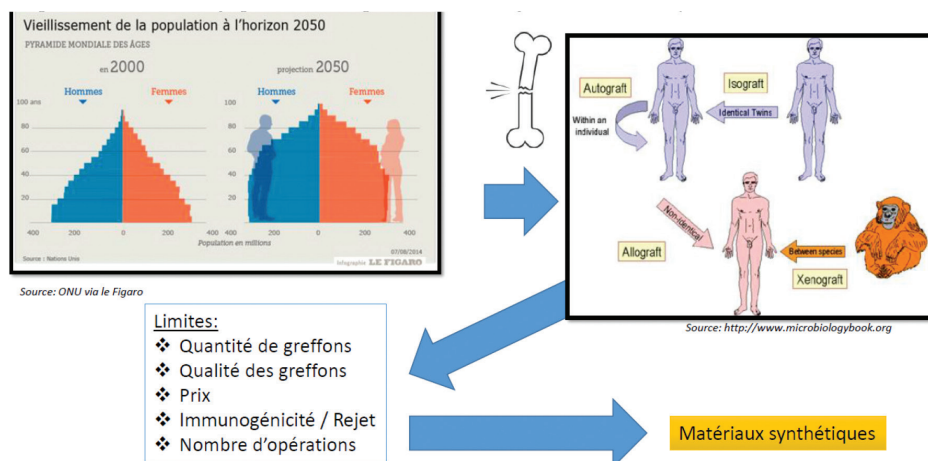


Figure 1 : Historique et nature des greffons

La recherche sur les biomatériaux doit donc à l'évidence réunir un puzzle de compétences dont la chirurgie orthopédique, la biologie osseuse ou l'analyse physico-chimique ne sont que quelques exemples. Une telle synergie de compétences semble en effet indispensable compte tenu des enjeux scientifiques, mais également médicaux et économiques.

L'industrie orthopédique ainsi que celle des implants du rachis représente au niveau mondial un marché **de 20 milliards d'Euros**. Ce marché est dominé à 50% par les entreprises américaines. La part de marché européenne s'élève à environ 25%. Le taux moyen de croissance du marché mondial est de 8%, les produits de régénération osseuse représentent un taux de croissance annuel supérieur à 15%. A lui seul, le marché européen de l'orthopédie représente 215 millions d'Euros. Les implants porteurs tels que les prothèses de hanche et du genou représentent un segment important du marché européen. En raison du vieillissement de la population, la demande en implants connaîtra très probablement une forte croissance. La première génération d'implants métalliques, les allogreffes ainsi que les autogreffes n'étant actuellement pas entièrement satisfaisantes, le développement d'implants à base de biocomposites représente donc un enjeu majeur et un fort potentiel de relance de l'industrie **des biomatériaux**.

Jusqu'à présent, les implants en métal ont été utilisés comme standard malgré ces risques inhérents. Les désavantages des implants métalliques sont multiples (figure 2) : risque relativement haut d'infection et/ou d'inflammation ; atrophie osseuse due au stress-shielding, particulièrement dans les longues structures osseuses. Chez les patients en période de croissance, ces appareils de fixation, permanents et rigides ont provoqué des problèmes de croissance et migration du dispositif due à l'apposition d'os sur le dispositif. Souvent ces implants doivent être ôtés causant une nouvelle intervention chirurgicale avec ses nouveaux risques. Par ailleurs, la radio-opacité des implants métalliques peut interférer avec une évaluation radiologique adéquate.

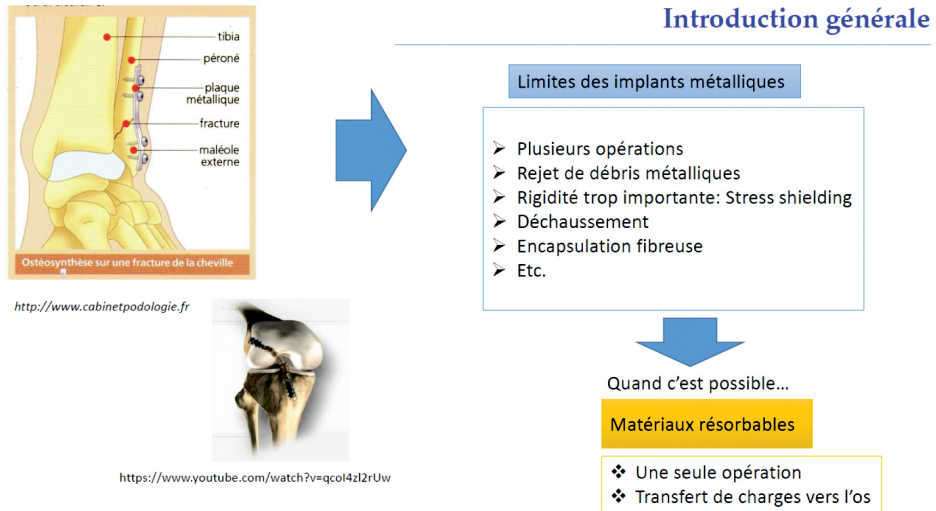


Figure 2 : Limites des implants métalliques

Ainsi, l'utilisation de matériaux biorésorbables s'est très largement répandue en chirurgie pour pallier les difficultés liées à l'utilisation d'implants métalliques. En termes de matériaux résorbables, on peut distinguer les ciments résorbables. Cependant, l'utilisation des céramiques phosphocalciques de la génération actuelle se limite à des indications de comblements en sites non contraints mécaniquement, c'est-à-dire des pertes de substances neutralisées par une ostéo synthèse stable, des pertes de substances qui respectent la continuité osseuse, car elles possèdent de faibles propriétés mécaniques. Les matériaux bioactifs imitant le tissu osseux suscitent des réponses biologiques spécifiques à l'interface entre l'implant et l'os (concernant notamment la nucléation et le dépôt de cristaux d'apatite, la migration des cellules et l'adhésion) pouvant garantir une fixation stable entre tissus et matériaux.

Nos travaux de recherche visent à développer un nouveau concept d'implants hybrides résorbables constitués d'une matrice polymère et de charges céramiques bioactives. Ces implants présenteront à la fois un gradient de performances mécaniques, de vitesse de résorption mais également des propriétés ostéoconductives et ostéoinductives. Ces nouveaux implants répondront à **la demande actuelle croissante d'implants non métalliques à forte tenue mécanique dans le domaine de la reconstruction osseuse**. Des exemples multiples comme l'orthopédie (visserie, pieds et mains, clous intra-médullaires, hanches...), de la reconstruction (maxillo-faciale), rachis...

La constitution chimique des biocéramiques et leurs caractéristiques de biocompatibilité avec l'os figurent dans la figure 5.

Les biocéramiques

Ceramic	Chemical formula	Characteristics
[1] Hydroxyapatite (HA)	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	+: Similar to the apatite of the bone -: Poor capacity of loading; friable
[2] tricalcium Phosphate	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	+: Can be easily absorbed -: Poor capacity of loading; friable
[3] Bioglass (Developed in 1969 par L.L. HENCH)	45.5% 45% SiO_2 ; 24.5% Na_2O ; 24.5% CaO et 6% de P_2O_5	+: Biocompatible/strong interfacial link with the bone; the most bioactive glass/Formation of a crystallized carbonated hydroxyapatite, identical to the mineral part of bone, at the implant surface in vitro and in vivo. Chemical bond between bone/implant- It allows a fast implant/tissue bonding ++ Mechanical Properties*biologics vs (composition, nature of treatment (Crystallinity), porosity ratio (morphologies) and properties of surface

[1-2] Wang M. et al. Developing Tricalcium Phosphate/ Polyhydroxybutyrate composite as a new biodegradable material for clinical applications. *Bioceramics*. 2001; 10(1) 191-195.
 Mathias LM, Bourbon PE, Milson JAE, et al. Architecture and properties of anisotropic polymer composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials* 2006;27(6):905-16.
 [3] L.L. Hench, *Bioceramics: from concept to clinic*, *Jal of the American Ceramic Society*, 1991, vol 74, pp. 1487-1510.

Figure 5 : Tableau comparatif des principales caractéristiques des bioverres par rapport aux autres céramiques bioactifs.

Les principaux résultats présentés seront consacrés au développement et la caractérisation d'un biomatériau d'ostéosynthèse bioactif, biorésorbable et présentant une tenue mécanique la plus élevée possible. Il a pour vocation de favoriser la repousse osseuse tout en remplaçant temporairement les fonctions mécaniques de l'os (Figure 6). Le matériau, élaboré à base d'un polyacide lactique et de verre bioactif, doit pouvoir être transformé par une technologie innovante telle que l'injection moulage de manière à obtenir des formes complexes de petites tailles telles que des vis, des ancrs ou des plaques d'ostéosynthèse. Le bioverre permet au matériau de se lier facilement à l'os tandis que le polyacide lactique apporte des propriétés mécaniques essentielles pour des applications impliquant des contraintes et l'aptitude à la mise en œuvre. Des biocomposites à base du bioverre existent déjà mais leurs applications sont limitées du fait d'interactions bioverre/polymère partiellement incomprises qui provoquent une stabilité thermique très faible lors de la mise en forme.

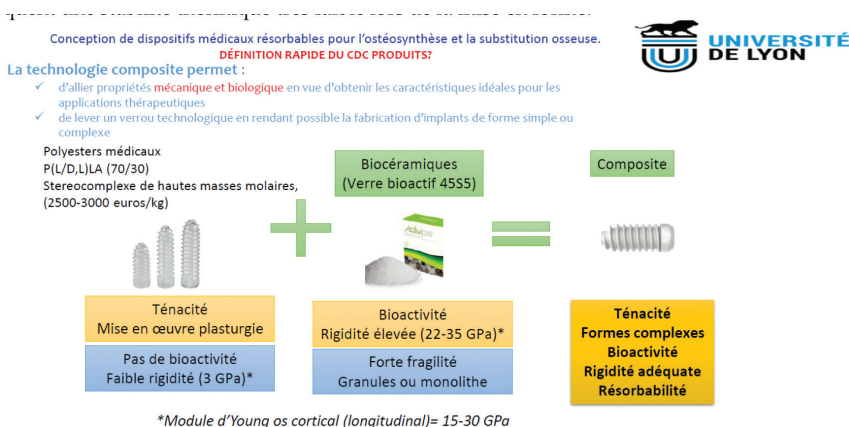


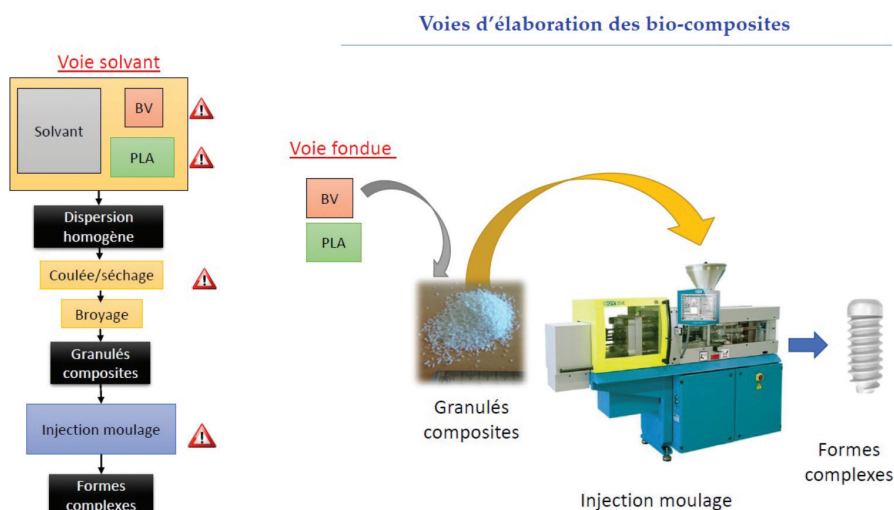
Figure 6 : Synoptique montrant la démarche et cahier de charges de l'étude pour la conception de dispositifs médicaux

Conception des dispositifs

Voies d'élaboration des composites

Dans le cadre de nos travaux, trois voies de mise en œuvre ont été envisagées (Figure 8) :

- Par voie «solvant» – le mélange des deux matériaux se fait en voie solvant suivi d'injection.
- Par voie «fondue» – le mélange des deux matériaux se fait à l'état fondu suivi d'injection.
- Par voie «sèche» – le mélange des deux matériaux se fait après broyage des matériaux suivi d'injection.



Voies d'élaboration des bio-composites

- * Voie solvant (classique):
o propriétés mécaniques non contrôlées (Dégradation par hydrolyse des polyesters...)
- * Voie fondue (Elaboration directe des bio-composites PLA + BV) par les technologies de la plasturgie :
o nécessité de maîtriser les interactions charge/matrice et les conditions de mise en forme (T, cisaillement ...)
o état de la dispersion des bioverres et son impact sur les propriétés finales

Injection transfert/reprise d'usinage, co-extrusion, co-injection), compression pour :

- ✓ Eliminer l'utilisation de solvants,
- ✓ Obtenir un gradient de propriétés
- ✓ Réduire les coûts de production

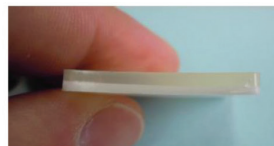


Figure 8: Synoptique récapitulant les procédés d'élaboration par voie solvant ou fondue.

Un contrôle systématique de la dégradation thermique des matériaux a permis de définir la matrice polymère, le procédé d'élaboration composite et la granulométrie du bioverre optimal pour l'obtention d'un composite stable. Par la suite, le suivi in vitro de composites élaborés à partir de nouveaux bioverres élaborés à l'INSA de Lyon a permis de mieux comprendre l'influence de la composition des bioverres ainsi que les interactions polymère/bioverre. Ces essais ont permis d'identifier une nouvelle formulation permettant d'allier bioactivité (formation d'hydroxyapatite au bout de 15 jours dans du SBF) et dégradation in vitro minimisée. Cette formulation a présenté des propriétés thermiques et rhéologiques similaires à celle du polymère permettant une mise en forme de petites pièces par injection moulage bien plus aisée qu'avec le composite de référence. En outre, au bout de 4 mois d'immersion in vitro dans du PBS, les propriétés mécaniques en traction de ce matériau s'approchent de celles du polymère et sont largement supérieures à celles du composite dit de référence. Il a pu être observé que pour une mise en œuvre «à chaud» la dégradation hydrolytique du PDLA était très prononcée en présence de bioverre. Ce phénomène a été confirmé par une revue de la littérature et notamment par Blaker et al¹. Il a donc été nécessaire d'envisager des traitements pour diminuer la réactivité du bioverre avec le PDLA.

Deux types de traitements ont été alors identifiés :

- un traitement thermique modifiant la structure cristalline du bioverre selon la température et le temps de traitement ;
- ou un traitement chimique revêtant la surface du bioverre et modifiant sa chimie de surface et ainsi sa réactivité au regard du PDLA.

Une autre solution consiste à diminuer la réactivité du bioverre en diminuant sa surface spécifique en contact avec le polymère. Pour cela il est possible de modifier la granulométrie du bioverre. De façon générale, il a pu être conclu que l'augmentation de la granulométrie et le traitement thermique ou chimique ont un impact positif sur les propriétés des composites.

Le traitement thermique ou chimique ne modifie pas la bioactivité du bioverre. En effet, quelle que soit la voie de mise en œuvre considérée, il a été possible d'observer la formation d'une couche d'hydroxyapatite démontrant ainsi la bioactivité du bioverre.

Il a été possible de dégager une formulation optimale pour chacune des voies de mise en œuvre considérée.

Les conclusions suivantes ont pu être dégagées pour les différentes voies d'étude étudiées.

1- Jonny J. Blaker, Alexander Bismarck, Aldo R. Boccaccini, Anne M. Young, Showan N. Nazhat, Premature degradation of poly(a-hydroxyesters) during thermal processing of Bioglass-containing composites *Acta Biomaterialia* 6 (2010) 756–762

Pour la voie solvant (Formulation F0). A iso-granulométrie, cette voie présente les meilleures propriétés mécaniques mais la dégradation du polymère est marquée. La dispersion des particules de bioverre est très bonne dans ce composite. Cependant, elle présente l'inconvénient majeur d'avoir recours à une étape de mise en solution avec l'utilisation de solvant contenant des composés organiques volatiles (COV). En augmentant la granulométrie, il a été possible de limiter fortement la dégradation du polymère.

Pour la voie extrusion/co-extrusion. La dégradation du polymère est très marquée avec une forte chute de la masse moléculaire. Il est de plus nécessaire de valider la répétabilité des résultats mécaniques. Le composite formé par cette voie présente à priori une bonne dispersion de particules bien que des analyses en tomographie seraient intéressantes pour revalider cela. Finalement on peut dire que cette voie présente l'inconvénient majeur de dégradation de la matrice polymère ainsi que l'impossibilité d'obtenir des pièces de forme complexe sans passer par un ré-usinage. C'est un procédé qui va permettre de produire des pièces multi-couches bien adaptées à des plaques (Figure 10). De plus, le contrôle de la dégradation permettra de contrôler la cinétique de résorption du composite (Figure 11).

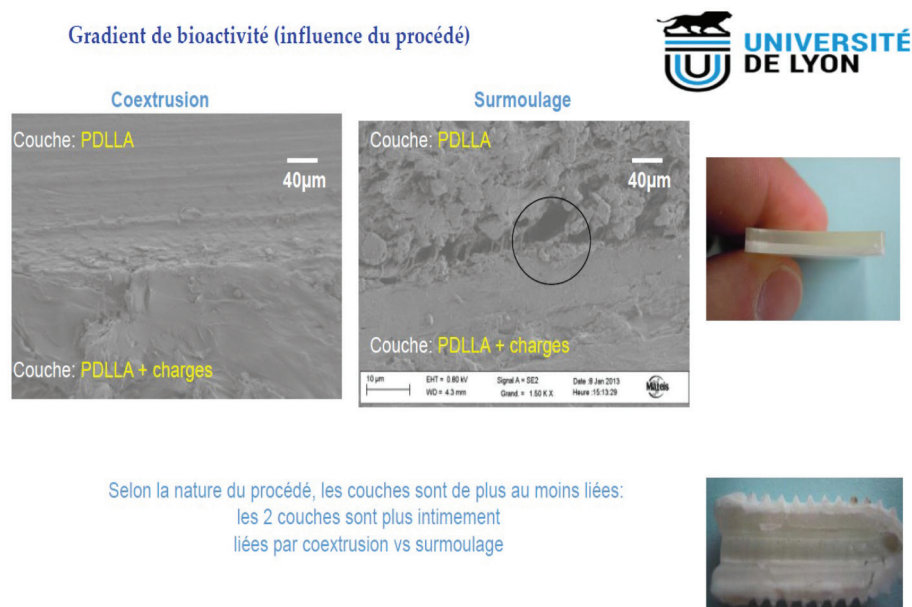


Figure 10 : Propriétés morphologiques montrant la cohésion interfaciale entre les bicouches PDLLA/PDLLA-BV coextrudés en comparaison avec les pièces surmoulées.

Pour la voie injection de poudres. Il s'agit de la voie présentant la plus faible dégradation de la matrice polymère. De plus les propriétés mécaniques obtenues sont meilleures que pour la voie extrusion. Cependant, il a pu être observé que la dispersion n'était pas encore optimale avec une présence d'agglomérats ce qui a un impact sur les propriétés mécaniques. C'est un procédé qui est adapté à l'obtention de formes complexes mais dont il sera délicat d'obtenir des pièces multi-couches. De plus, il permet de plus d'obtenir des produits semi-finis avec une seule étape en température ce qui limite la dégradation de la matrice.

Pour la réalisation du gradient de propriétés, deux voies ont été testées. La première voie consistait à surmouler un film de PDLLA par un film de PDLLA chargé en bioverre et la seconde voie reposait sur la coextrusion des deux couches. L'analyse réalisée par microscopie électronique à balayage au niveau de l'interface entre les deux couches (Figure 11) montre très clairement que le procédé de coextrusion permet d'obtenir le meilleur contact entre elles. Par la suite nous nous sommes donc focalisés sur le procédé de coextrusion qui présente également comme avantage d'obtenir des pièces sans gradient de contrainte à la différence des pièces réalisées par injection classique (Figures ci-dessous). Par ailleurs, nous avons également pu établir que la couche chargée en bioverre conservait son caractère bioactif et que ce composite plongé en milieu physiologique pendant plusieurs semaines ne subissait aucune déformation par gonflement (Figure 11)

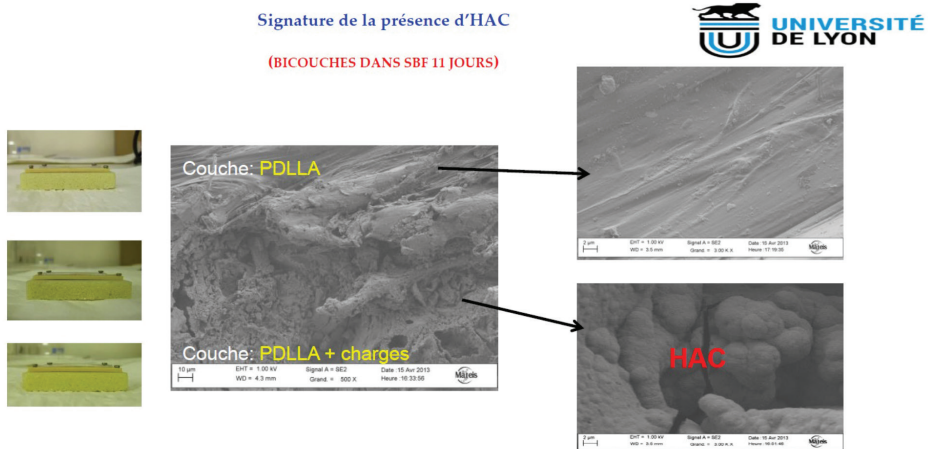


Figure 11 : Démonstration de la présence d'Hydroxyapatite et par conséquent la bioactivité de bicouches coextrudés (dans le SBF après 11 jours)

En plus, il est noté que la cristallinité induite lors de la mise en forme diminue pendant l'immersion (Figure 12). L'apparition de l'HAC pendant l'immersion (ie. Bioactivité) a été prouvée avec une cinétique contrôlée en fonction de la granulométrie et composition du bioverre (brevet en cours)

Biocomposites et bioactivité-Analyse par diffraction RX

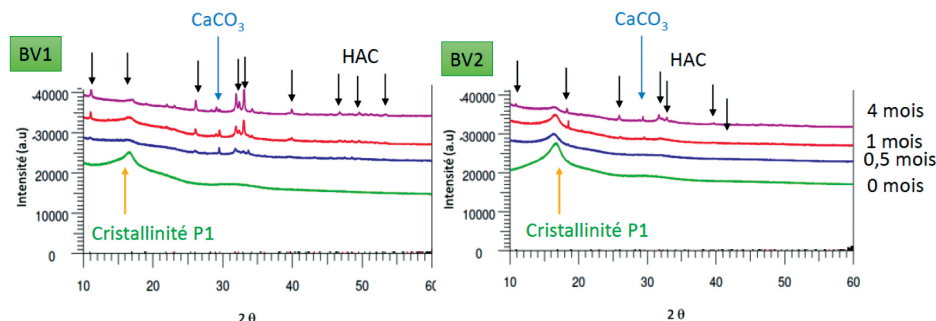


Figure 12 : Analyse par DRX montrant la formation de l'hydroxyapatite et par conséquent la bioactivité de bicouches coextrudés (de 0 à 4 mois)

Evaluations in vitro : cytocompatibilité des matériaux développés Développement d'une méthode de dénombrement cellulaire : Test PrestoBlue™ (fluorimétrie)

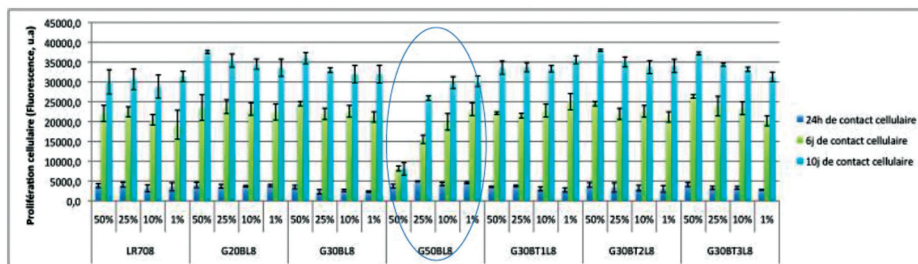


Figure 13 : Etude de la cytocompatibilité- Développement d'une étude de dénombrement cellulaire

L'évaluation biologique des matériaux composites s'effectue sur 2 niveaux : une étude de cytocompatibilité (in vitro) permet de sélectionner un certain nombre de matériaux composites issus du projet et élaborés par les différents partenaires du projet. Les matériaux ainsi sélectionnés in vitro sont alors testés in vivo par implantation sous-cutanée chez le lapin afin d'observer d'éventuels phénomènes d'inflammation, et/ou par implantation intra-osseuse afin d'estimer le remodelage osseux autour de l'implant. Parallèlement à cette étude de nouveaux matériaux composites, une étude in vivo visant à évaluer la dégradabilité de l'implant et le remodelage osseux a été sollicité par les partenaires, Noraker, dans le cadre du développement de plaques d'ostéosynthèse pour la reconstruction maxillo-faciale et Alcis, dans le cadre du développement d'embase crâniennes chez l'enfant pour l'aide au diagnostic de l'épilepsie. Ce matériau composite bioverre/poly-(acide lactique) a été développé par Noraker et évalué in vitro au préalable selon la norme ISO 10993.

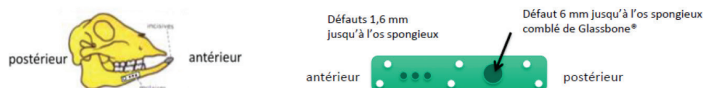
Dans le cadre de cette étude, nous avons mis en place une méthode sensible de mesure de la prolifération. Les résultats encourageants de ces travaux ont permis de démontrer que (i) quel que soit le matériau et la concentration d'extrait, il y a prolifération cellulaire sur 10 jours pour la majorité des biocomposites et (ii) cette prolifération est ralentie dans le cas du G50BL8, d'autant plus que la concentration d'extrait est élevée (ie. mise en évidence d'un effet-dose).

Essais In Vivo : Implantation Maxillo-faciale De Plaques D'ostéosynthèse Chez La Brebis

Dans le cadre de l'évaluation in vivo des plaques d'ostéosynthèse maxillo-faciales et des embases crâniennes, deux types de protocoles ont été envisagés (figure 14 et figure 15). Dans un premier temps l'implantation des plaques d'ostéosynthèse (apposition sur l'os) a été programmée sur le «gros animal». Une étude longue (18 mois) sur le mouton avait pour but à la fois l'évaluation de la dégradabilité du composite et celle du remodelage osseux (observé par histologie) dans des conditions de sollicitations mécaniques importantes. Nos différentes réflexions ont abouti à un protocole soumis à différents prestataires français. Après retour des devis des prestataires sollicités, le coût élevé de ce protocole nous a fait repenser l'intérêt d'une telle étude chez le gros animal. Parallèlement, des études de sollicitations mécaniques ex-vivo sur mandibules humaines ont été menées. Ces études ont permis de mettre au point la géométrie de la plaque et de valider leur tenue mécanique avant stérilisation. L'étude in vivo a alors été réorientée sur le petit animal (rat). Les études sur mandibule de rat sont difficilement réalisables car contraignantes du fait de la petite taille de la mandibule de cet animal. Il a donc été décidé que l'étude in vivo de biocompatibilité et de tenue mécanique serait alors conduite sur fémur de rat. En ce qui concerne les embases crâniennes, la problématique majeure de cette étude d'évaluation in vivo est le choix de l'animal, compte tenu du nombre d'embases à implanter (crâne suffisamment grand) et de l'application chez l'enfant (malléabilité de l'os). Dans un premier temps les modèles agneau et jeune porc ont été envisagés. Du fait de la surface disponible pour l'implantation des embases, le choix du modèle animal s'est tourné vers l'agneau

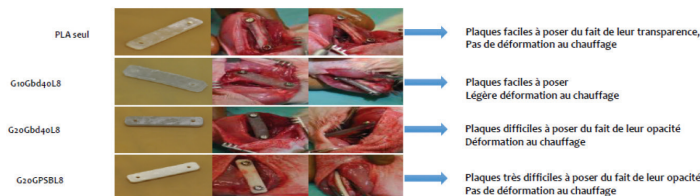
Matériaux stérilisés sous rayonnement gamma

Objectifs : Evaluation de la biocompatibilité et de la dégradabilité des matériaux pour une application nouvelle : apposition sur l'os.



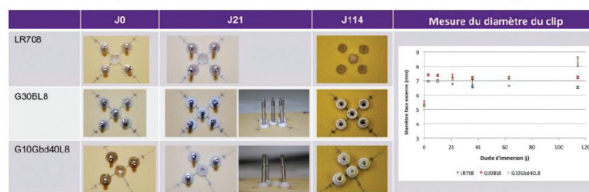
Essais In Vivo : Implantation Fémorale De Plaques D'ostéosynthèse Chez Le RAT

Objectifs : Evaluation de l'absence de déformation et de la dégradabilité des matériaux. Evaluation de la biocompatibilité



ESSAIS IN VIVO : IMMERSION DES EMBASES / PROTOCOLE

Objectif: Vérifier la tenue mécanique du sawbones (représentatif de l'os crânien chez l'enfant) dans une configuration critique de 5 embases



Essais in vivo : Implantation d'embases crâniennes chez l'agneau / Résultats



Figure 14 : Evaluation In-vivo de la biocompatibilité des dispositifs de l'étude. Implantation fémorale chez le rat (en haut) et l'agneau (en bas)

Autres applications

A ce jour, les risques élevés liés à la fixation des électrodes sur un crâne malléable et de très faible épaisseur rendent les jeunes enfants non éligibles aux procédures SEEG (Figure 15), procédures visant à diagnostiquer de manière précise les zones du cerveau responsables de l'épilepsie par l'enregistrement et l'analyse de l'activité électrique des zones suspectes. Le fait de pouvoir traiter des enfants de moins de 3 ans est un enjeu médical majeur compte-tenu que les conséquences cognitives et comportementales des crises épileptiques sont importantes chez l'enfant, et que la plasticité cérébrale chez l'enfant rendait les conséquences d'une opération mineures. Plus la prise en charge

est précoce, plus les chances de rémission totales sont élevées. Dans le cadre de ce projet, les solutions conceptuelles ont été alors élaborées en collaboration avec des neurochirurgiens exerçant leur activité dans des centres hospitaliers experts en procédures SEEG. Le concept du système d'ancrage de l'embase dans l'os du crâne est représenté dans la figure 15.

Stereoelectroencephalography (SEEG).

Embase qui se positionne à l'interface os / vis d'ancrage, permettant de solidifier et de sécuriser l'implantation des l'électrodes de diagnostic.

Plus la prise en charge est précoce, plus les chances de rémission totale sont importantes

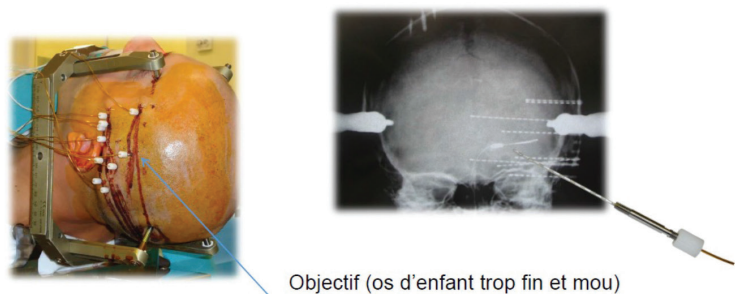
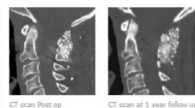


Figure 15 : autres applications des dispositifs médicaux développés visant à développer des embases pour la stereoelectrencphalography (SEEG)

Enfin, les dispositifs médicaux développés dans le cadre de ce projet ont été testé par des professeurs dans des CHU à Lyon, Rennes et Toulouse dans le cas cliniques suivants (Figure 17) :

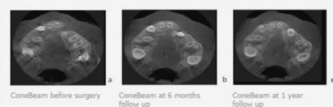
1: Cervical posteral arthrodesis Pr C Barrey, HCL Lyon

This case is a 47-years-old female, with major osteophytic arthritis at C1-C2 joint confirmed on CT scan. She is a smoker with a 50 pack-year history. The patient underwent posterior C1-C2 laminectomy with posterior fusion. Bone substitute GlassBONE™ (16cc) was mixed with patient's local bone and then placed between C1 and C2 posterior arches. As early as 3 months post-op, cervical pain decreased by 80%. CT scan demonstrated early fusion with formation of a bone bridge between posterial C1 and C2 vertebrae. At 8 and 12 months post-op, a bone bridge of excellent quality was observed with the decreasing of radio-opacity of GlassBONE™ granules and progressive creation of a bony bridge. No complication was reported.



2: Ginvivoperiostoplasty Dr M-E Gatibelza, CHU Sud Rennes

This case is a 9-years-old female, with an alveolar left cleft of 4.6mm, confirmed on cone-beam. Ginvivoperiostoplasty was realized in ambulatory, with 1cc of GlassBONE™ granules mixed with 0.5cc of patient's blood. School could start again 1 week after surgery, and sports 1 month after. Clinical follow up at 1 month and 1 year showed good gingival continuity, stable bone volume, no persistent palate or alveolar fistula. Radio follow up at 6 months with cone beam showed progressive integration of the bone substitute. At 1 year follow up, cone beam confirmed a mature bone bridge with same density as adjacent maxillare and complete resorption of GlassBONE™.



3: Medio foot Arthrodesis Dr F Molinier, Clinique des Cèdres Toulouse

This case is a 63-years-old male, with invalidating pain on medio-foot for 6 months. Patient showed arthrosis on torsion movement. Arthrodesis was realized, by using GlassBONE™ bone substitute (5cc). At 6 months follow up, fusion was acquired as shown on XRay.



Figure 17: Illustration de la mise en service des dispositifs médicaux développés dans des cas cliniques

Avec mes remerciements aux partenaires du projet:



3 doctorantes (Mateis/IMP):
Nora Dergham, Eloise Perrin, Nathalie Ginsac

Permanents: K. Lamnawar, J. Chevalier, J-M. Chenal,
A. Maazouz, D. Hartman



Références bibliographiques :

1. J Kerner, R Huiskes, G.H van Lenthe, H Weinans, B van Rietbergen, C.A Engh, A.A Amis, Correlation between pre-operative periprosthetic bone density and post-operative bone loss in THA can be explained by strain-adaptive remodelling J Biomech 32 (1999) 695-703.
2. F.J.Guild, W.Bonfield. Predictive modelling of the mechanical properties and failure processes in hydroxyapatite- polyethylene (Hapex™) composite Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 9 (1998) 497-502.
3. A. Ashman, P. Bruins, A new Immediate hard Tissue Replacement HTR for Bone in the oral Cavity J. of Oral Implantology, 10 (1982) 419-452.
4. W. Heidemann, S. Jeschkeit, K. Ruffieux, J. H. Fischer, M. Wagner, G. Krueger, E. Wintermantel, K.L. Gerlach, Degradation of poly (D, L) lactide implants with or without addition of calciumphosphates in vivo Biomaterials 22 (2001) 2371-2381.
5. X. Teng, J. Ren, S. Gu, Preparation and characterization of porous PDLLA/HA composite foams by supercritical carbon dioxide technology J. Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater 81B (2007) 185-193.
6. A.J. Mc Manus, R.H. Doremus, R.W. Siegel, R. Bizios. Evaluation of cytocompatibility and bending modulus of nanoceramic/polymer composites. J Biomed Mater Res 72A (2005).
7. J. Hemmerle, M. Leize, J.-C. Voegel, Long-term behaviour of a hydroxyapatite/collagen-glycosaminoglycan biomaterial used for oral surgery: a case report, J Mater Sci: mater med 6 (1995)

8. S. Aunoble, D. Clément, P. Frayssinet, MF Harmand, JC. Le Huec, Biological performance of a new β -TCP/PLLA composite material for applications in spine surgery: In vitro and in vivo studies, *J Biomed Mater Res* 78A (2006).
9. A. A. Ignatius, S. Wolf, P. Augat, L.E. Claes, Composites made of rapidly resorbable ceramics and poly (lactide) show adequate mechanical properties for use as bone substitute materials, *J Biomed Mater Res* 57 (2001).
10. J. Goswami, N. Bhatnagar, S. Mohanty, A. K. Ghosh, Processing and characterization of poly (lactic acid) based bioactive composites for biomedical scaffold application, *eXPRESS Polymer Letters* Vol.7, 7 (2013) 767–777.
11. LL. Hench, R. J. Splinter, W. C. Allen, T.K. Greenlee Jr, Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials, *J Biomed Mater Research Part A*, Vol5, 6 (1971) 117–141.
12. LL Hench, EC Ethridge: *Biomaterials, an interfacial approach*, New York, 1982
13. AR Boccaccini, JA Roether, LL Hench, V Maquet, R Jerome, A composite approach to tissue engineering, *Ceramic Eng. Sci. Proc.* 23(4) (2002) 805-816.
14. X. Chatzistavrou, T. Zorba, E. Kontonasaki, K. Chrissafis, P. Koidis, K.M. Paraskevopoulou, Following bioactive glass behavior beyond melting temperature by thermal and optical methods, *Phys. Stat. Sol. (a)* 201 (2004) 944-951.
15. A. El-Ghannam, E. Hamazawy, A. Yehia, Effect of thermal treatment on bioactive glass microstructure, corrosion behavior, zeta potential, and protein adsorption. *J. Biomed Mater Res* 55 (2001).
16. O. Peitl-Filho, G.P. La Torre, L.L.Hench, Effect of crystallization on apatite-layer formation of bioactive glass 45S5, *Journal of Biomedical Materials Research*, 30 (1996).
17. H.W. Kido, P.Oliveira, N.A. Parizotto, M.C Crovace, E.D. Zanotto, O Peitl-Filho, K.P.S. Fernandes, R.A Mesquita-Ferrari, D.A. Ribeiro, M.Renno, A. Claudia, *J Biomed Mater Res Part A*101A (2013) 667-673.
18. LL. Hench, *Bioceramics: from concept to clinic*. *J. Amer Cer Soc* 74 (1991).
19. Z. Yue, L. Hongying, L. Kaili, Z. Wanying, G. Weiming, C. Jiang, Effect of heat treatment on the properties of SiO₂-CaO-MgO-P₂O₅ bioactive glasses, *J Mater Sci: Mater Med* 23(2012).
20. RN Granito, AC Rennó, C Ravagnani, PS Bossini, D Mochiuti, V Jorgetti, P Driusso, O Peitl, ED Zanotto, NA Parizotto, J Oishi, In vivo biological performance of a novel highly bioactive glass-ceramic (Biosilicate®): A biomechanical and histomorphometric study in rat tibial defects, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 97B, (2011) 139-147.

21. M. Vallet-Régi, Ceramics for medical applications J. Chem. Soc., Dalton Trans., (2001) 97-108.
22. S.C. Dieudonné, J.van den Doldera, J.E. de Ruijteret, H.Paldanb, T.Peltolac, M.A. Van 't Hofd, R.P. Happonenb, J.A. Jansena Osteoblast differentiation of bone marrow stromal cells cultured on silica gel and sol-gel-derived titania, Biomaterials, 23 (2002) 3041-3051.
23. J-J. Blaker, A. Bismarck, AR. Boccaccini, A. M., Young, S. N. Nazhat, Premature degradation of poly(a-hydroxyesters) during thermal processing of Bioglass-containing composites Acta Biomaterialia 6 (2010) 756-762.
24. J-J. Blaker, V. Maquet, R. Jérôme, A. R Boccaccini, S. N. Nazhat, Wetting of bioactive glass surfaces by poly (α -hydroxyacid) melts: interaction between Bioglass® and biodegradable polymerse-polymers 2 (2005).
25. N. Dergham, K. Lamnawar, A. Maazouz, Biocomposites based on poly(lactic acid) and bioglass® fillers: Processing, rheological and mechanical properties. Society of Plastics Engineers - EUROTECH 2013, 4 July 2013 through 5 July 2013; Code 106319 (2013) Pages 175-186?
26. T. Niemela,H. Niiranen, M. Kellomaki, P Tormala, Self-reinforced composites of bioabsorbable polymer and bioactive glass with different bioactive glass contents. Part I: Initial mechanical properties and bioactivity, Acta Biomater. 1 (2005) 235-242
27. S.H. Maron, and P.E. Pierce, Application of ree-eyring generalized flow theory to suspensions of spherical particles J. Colloid Sci., 11, (1956).
28. I.M. Krieger, and T.J. Dougherty, Concentration dependence of the viscosity of suspensions, Trans. Soc. Rheol.,3, (1959).
29. J. S. Chong, E. B. Christiansen, A. D. Baer, Rheology of concentrated suspensions, Journal of Applied Polymer Science. 15 (1971).
30. A. Einstein, A new determination of molecular dimensions, Ann. Phys., 19, (1906).
31. CCPM Verheyen, JRde Wijn, CA Van Blitterwijk, K.de Groot, Evaluation of hydroxylapatite/poly(l-lactide) composites: Mechanical behavior, Journal of biomedical materials research 26 (1992)
32. F. Zenati, J. Chevalier, Arioua, Patent : Bioverre poreux et procédé de fabrication, INSA Lyon 2006, WO 200601853.
33. R. Al-Itry, K. Lamnawar, A. Maazouz, Improvement of thermal stability, rheological and mechanical properties of PLA, PBAT and their blends by reactive extrusion with functionalized epoxy, Polym. Degrad. Stab. 97(10), (2012)1898–1914.

SÉANCE III : INGÉNIERIE ET MÉDECINE DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS

INGÉNIERIE ET TECHNIQUES D'IRRADIATION DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS

Abdellatif BENIDDER

Université Hassan II de Casablanca, Maroc



Ingénierie et techniques d irradiation dans le traitement des cancers

Pr A. Benider

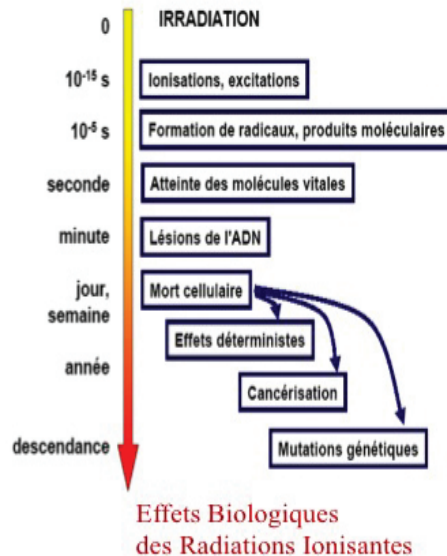
Faculté de médecine et pharmacie
Université Hassan II
Casablanca

Centre Mohammed VI pour le traitement des cancers
CHU Ibn Rochd

27/02/19

Introduction

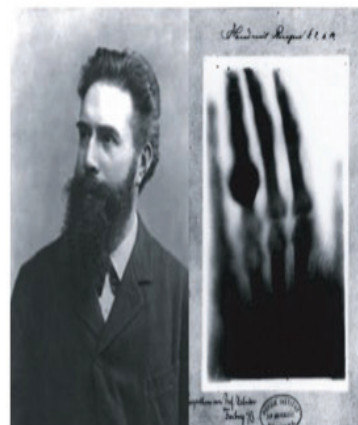
- La radiothérapie utilise les radiations ionisantes pour le traitement des cancers.
- La radiothérapie externe est utilisée dans le traitement d'au moins 60 % des cas de cancers.
- Le traitement par radiothérapie implique un compromis le contrôle local de la tumeur et la volonté d'irradier au minimum le tissu sain voisins afin de limiter la morbidité



Historique

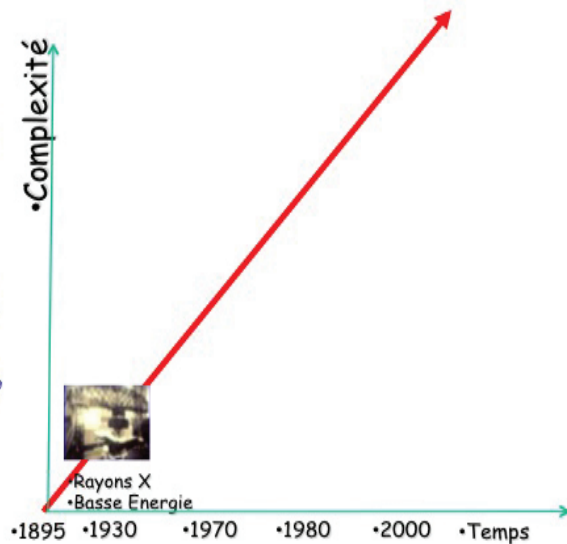
1903 : Naissance de la radiothérapie

- la fin du 19ème siècle a connu la découverte des rayons X. En 1895, Wilhelm Conrad Roentgen jette des électrons accélérés par un champ électrique sur une cible de tungstène dans un tube à vide. Un rayonnement est émis. Roentgen lui donne le nom de rayons X en raison de sa nature inconnue.

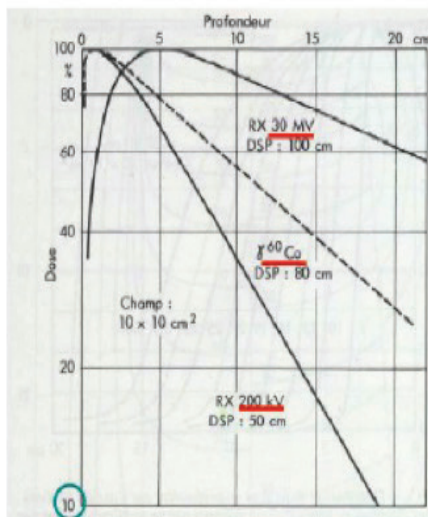


Historique

- ✓ Très tôt après leur découverte, les RX et le Radium, sont utilisés dans la thérapeutique
- ✓ D'importants progrès technologiques, techniques, informatiques, biologiques et de radioprotection ont été réalisés au cours de la 2^{ème} moitié du XX siècle et le début de ce millénaire



Historique

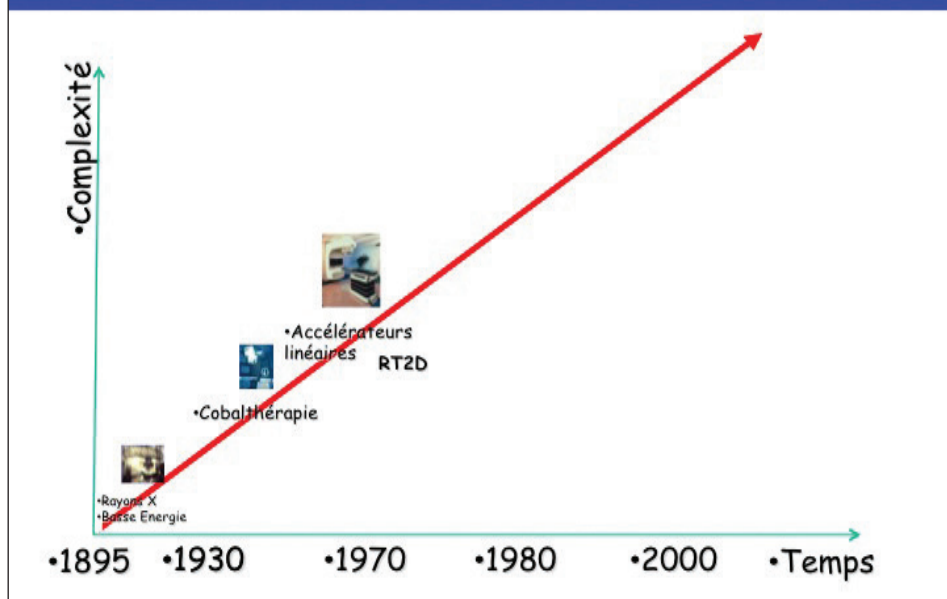


Courbes de rendement en profondeur

• Seconde Guerre mondiale

- La technologie des générateurs de haute fréquence. (Radars) appliquée à la radiothérapie va aboutir à la fabrication des accélérateurs de particules produisant des rayons X de 6 puis 15 (voire 25) MV. Les tumeurs profondes (thorax, abdomen, pelvis) peuvent désormais être irradiées sans toxicité prohibitive à des doses curatives.

Radiothérapie . Evolution des idées

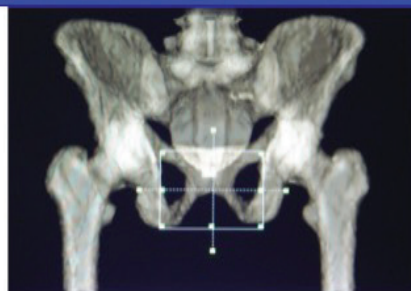


Radiothérapie 2D

Simulateur



Accélérateur



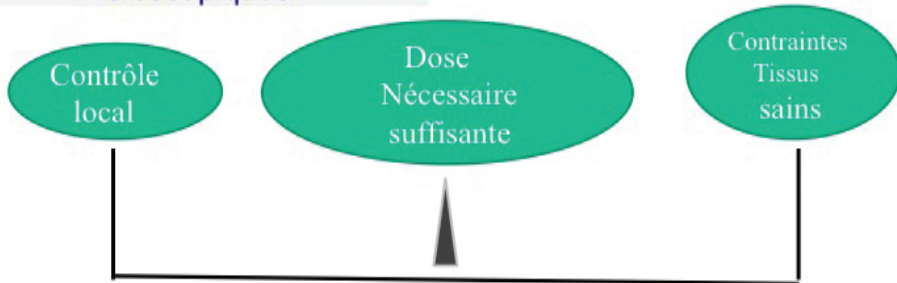
- Planification de la radiothérapie par rapport à la profondeur de la lésion dans 2 plans sagittal et coronal (traitement à mi-diamètre ou à une profondeur donnée)
- Installation géométrique à l'aide d'un Simulateur et l'imagerie orthogonale par rapport aux repères anatomiques (les os)

Contraintes de radiothérapie (1)

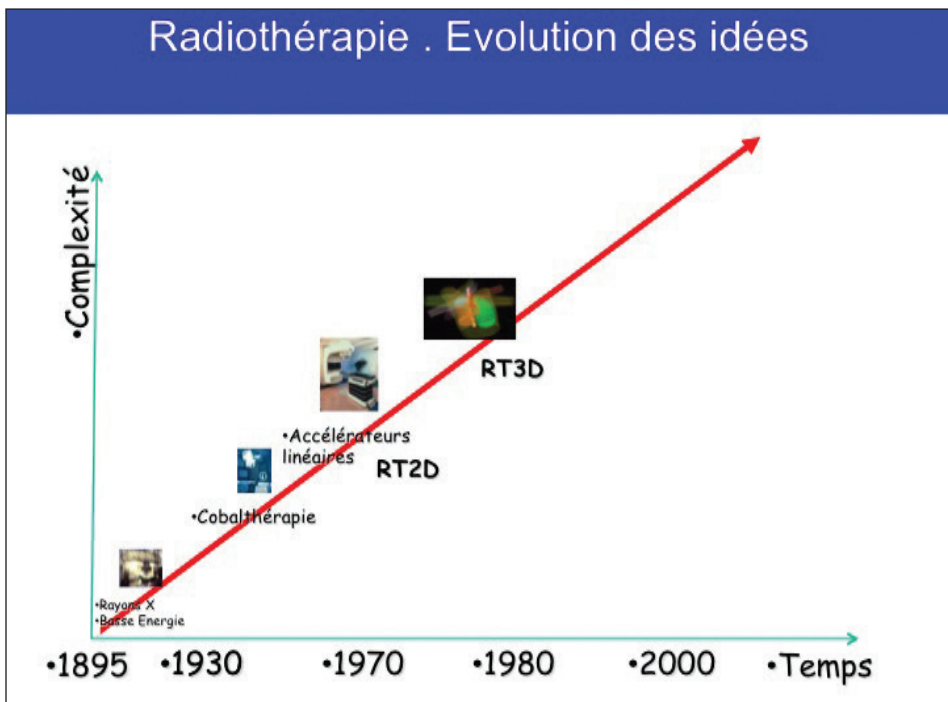
- Délivrer une dose curative dans

- la tumeur
- Les extensions macroscopiques
- Les extensions microscopiques

Délivrer une dose la plus faible dans Les organes sains



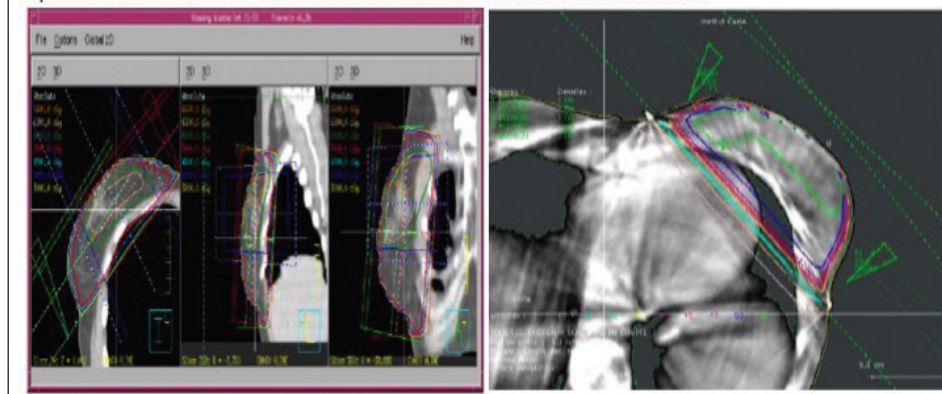
Radiothérapie . Evolution des idées



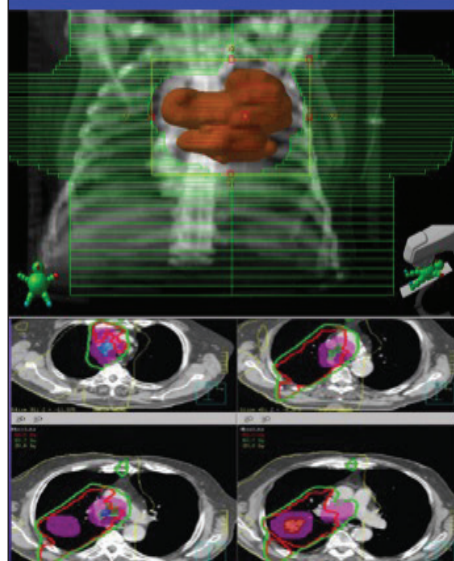
Radiothérapie conformationnelle 3D RTC3D

C'est une irradiation transcutanée dans laquelle le volume traité est adapté au volume cible reconstruit en trois dimensions

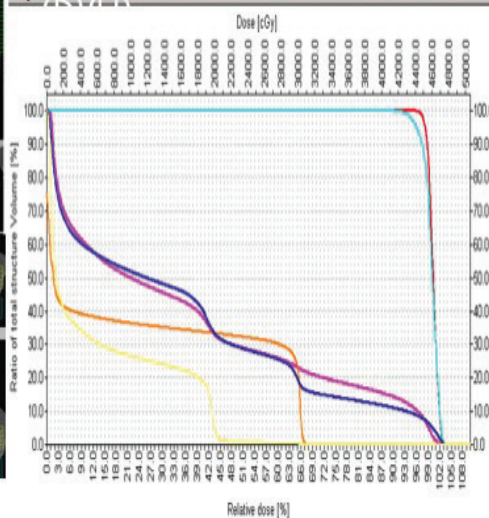
Optimisation du traitement selon les contraintes de dose aux OAR



Cancer du poumon (RTC3D)

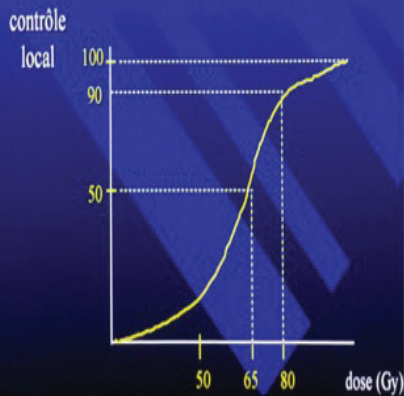


Histogramme Dose-volume

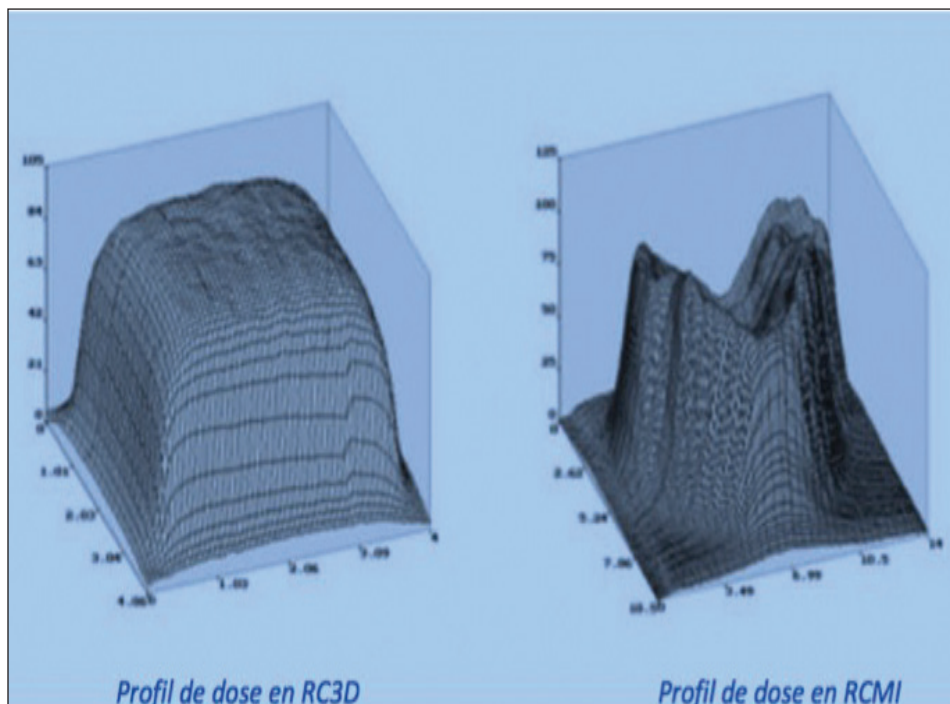
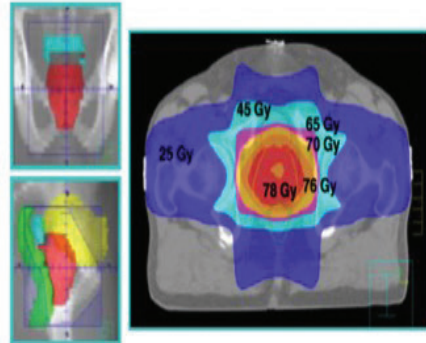


Contrainte dose/ intensité (2)

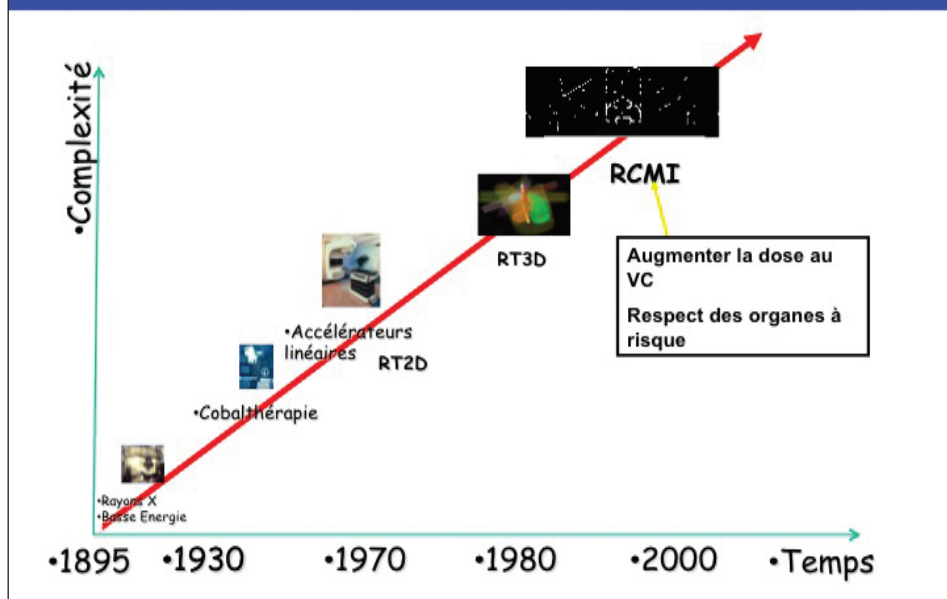
Relation dose - contrôle local



3D-CRT: 78 Gy to Isocenter

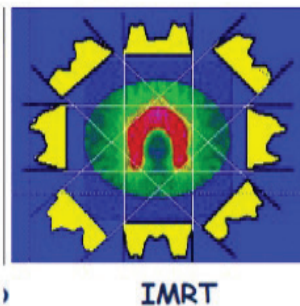
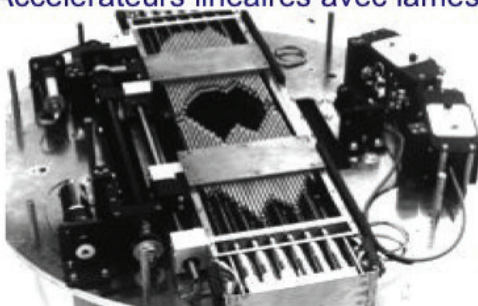


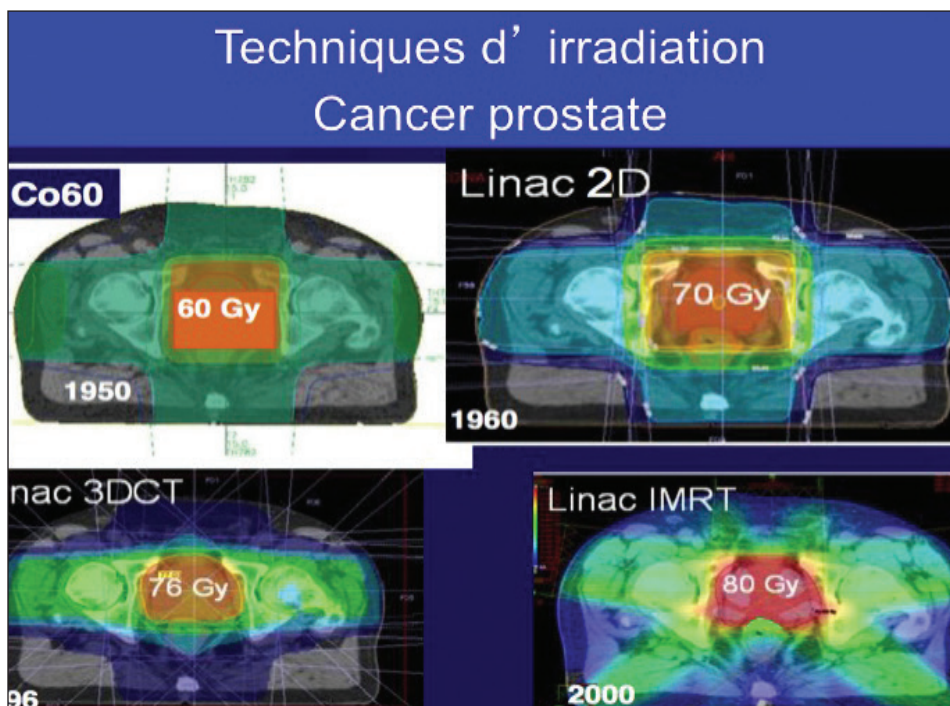
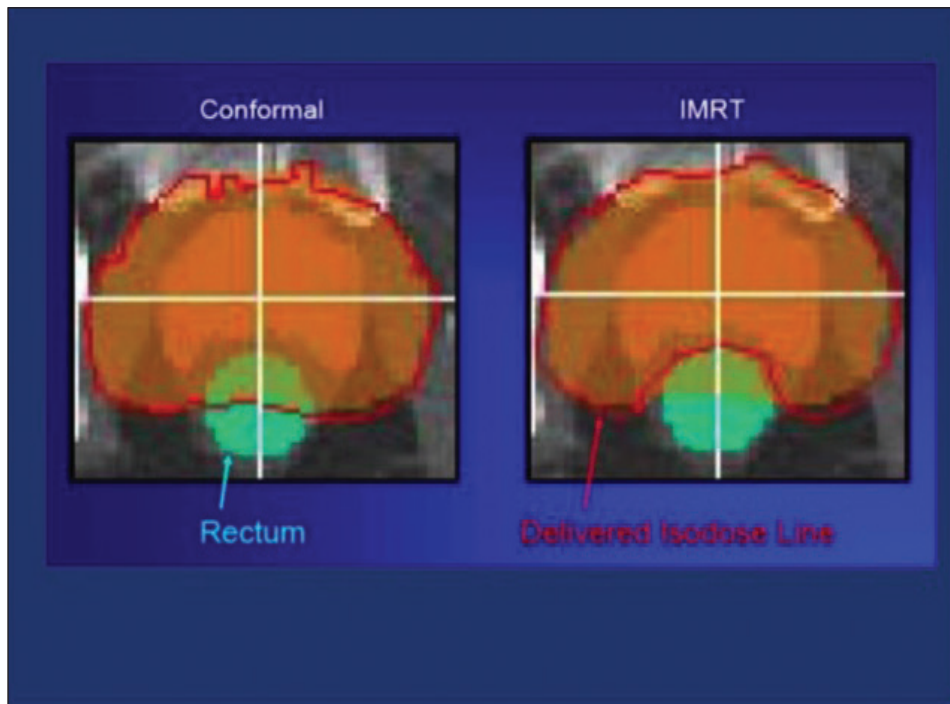
Radiothérapie . Evolution des idées



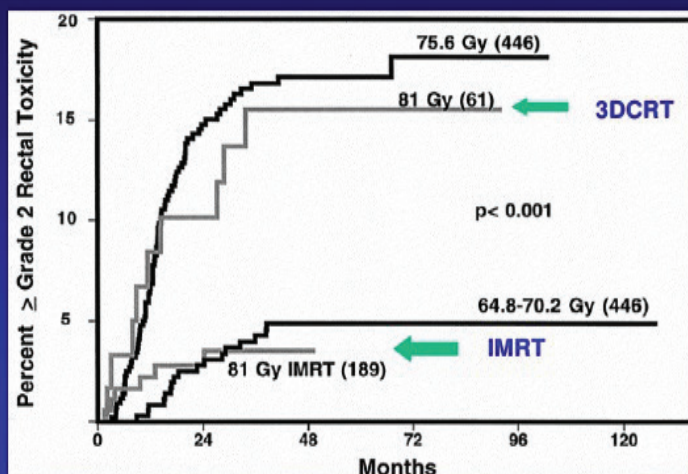
La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité RCMI

- Définition RCMI: c'est une radiothérapie 3D dans laquelle on module la fluence (quantité de temps par unité de surface) des faisceaux en cours de séance
- Réalisée par plusieurs appareils de traitement
 - * Accélérateurs linéaires avec lames





MSKCC Rectal toxicity (3D CRT vs. IMRT)



Techniques d' irradiation Cancer du col de l'utérus

Percentage volumes receiving doses in excess of 30 Gy

Organ of interest	IMRT	3D CRT
Small bowel	14.8	30.3
Bladder	59.7	86.4
Rectum	32.0	92.8
PTV ^a	100.0	100.0

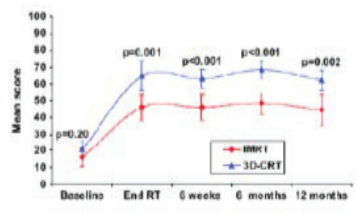
^a Planning target volume.

Techniques d' irradiation Cancer ORL

•RTH 3D Versus IMRT: Moins de toxicité salivaire

Table 2. Comparison of salivary gland dose between 3D-CRT and IMRT

Salivary glands	Mean dose		p value
	3D-CRT (SD)	IMRT (SD)	
Parotid ipsilateral	44.4 (16.7)Gy	28.7 (11.9)Gy	< 0.001
Parotid contralateral	41.6 (14.5)Gy	23.3 (11.2)Gy	< 0.001
Parotid both	43.0 (15.4)Gy	27.1 (12.0)Gy	< 0.001
Submandibular ipsilateral	57.9 (15.7)Gy	61.2 (9.0)Gy	0.144
Submandibular contralateral	59.6 (13.3)Gy	55.2 (9.7)Gy	0.004
Submandibular both	59.6 (13.0)Gy	59.0 (8.4)Gy	0.625



Note: Higher scores represent higher degree of patient-rated xerostomia.

IMRT: dose réduite au niveau des glandes salivaires

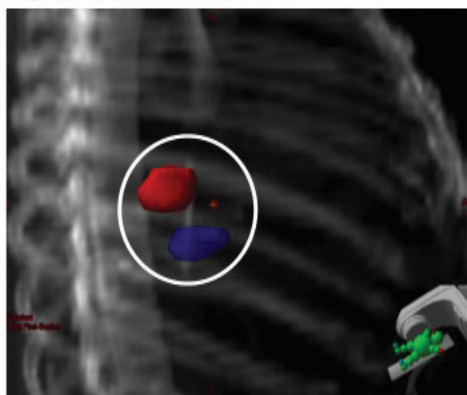
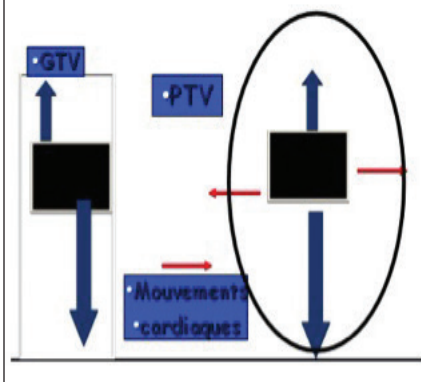
IMRT: Récupération salivaire plus rapide

Int. J. radiation Oncology Biol. Phys. 2009;74(1):1-8

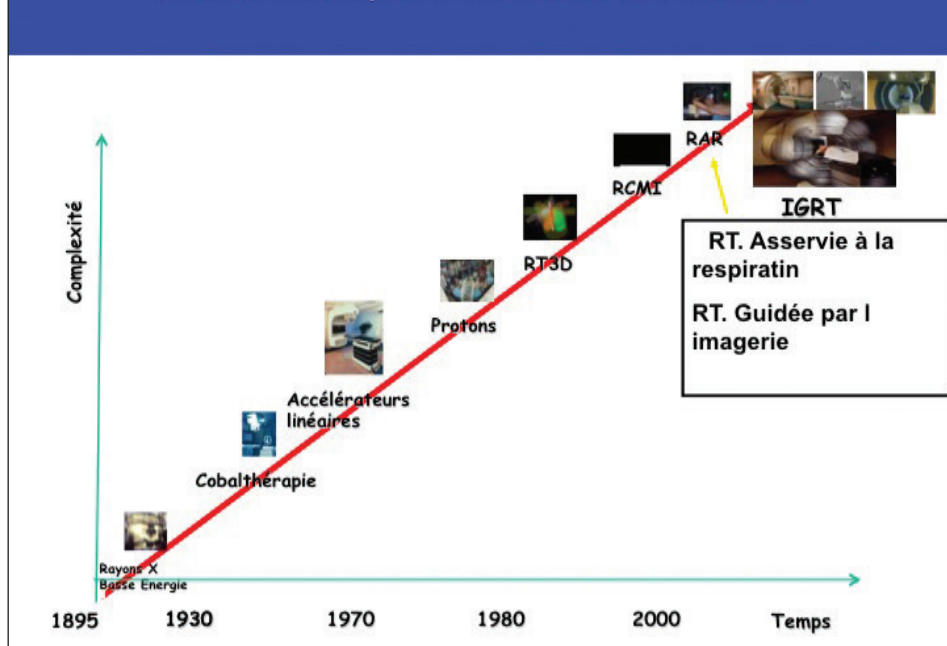
Contraintes de radiothérapie (3) cibles mobiles

La tumeur bouge selon la respiration, obligeant à inclure dans le volume à irradier tout le territoire de déplacement

Techniques RCMI ne sont pas optimales pour ces localisations



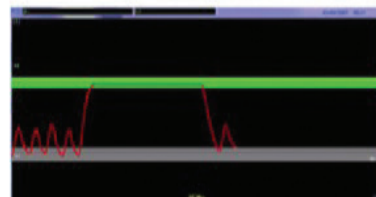
Radiothérapie Evolution des idées



Radiothérapie asservie à la respiration

Cancer poumon

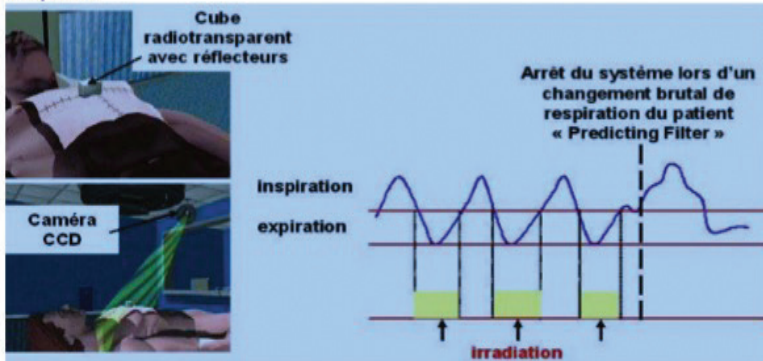
- **Respiration est bloquée** (avec l'aide d'un spiromètre) généralement en inspiration
- **Respiration est libre** et la radiothérapie est discontinuée ; le déclenchement de l'appareil de traitement se fait durant une fraction, identique, de chaque cycle respiratoire (**gating**) à l'aide de marqueurs placés sur la peau ou d'un spiromètre



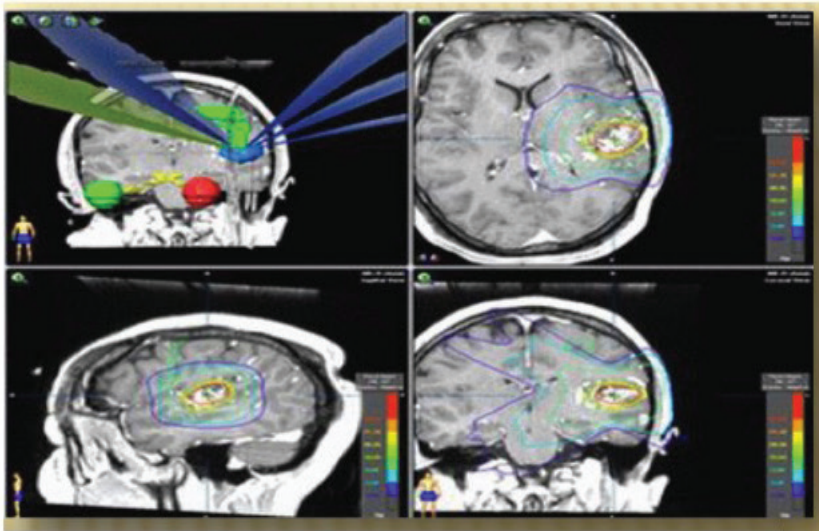
Radiothérapie asservie à la respiration

Cancer poumon

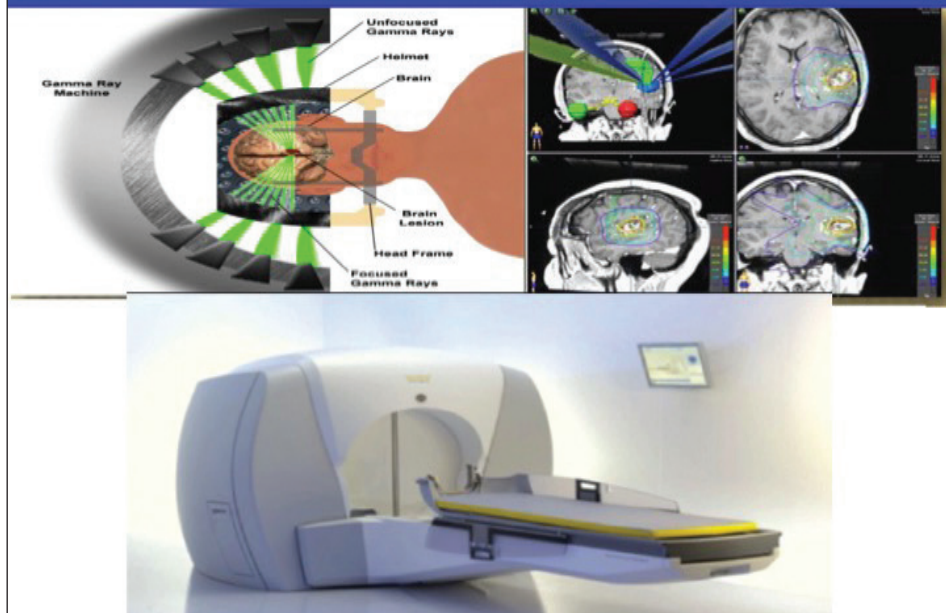
le traitement est continu et se fait en respiration libre, guidé par les marqueurs externes et/ou internes et une imagerie embarquée



Contraintes de radiothérapie (4) Lésion cérébrale

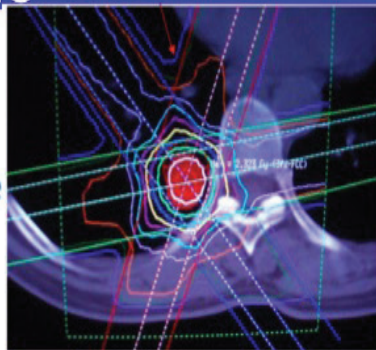


Radiochirurgie Gamma Knife



Radiothérapie stéréotaxique (poumon) Cyberknife

- Technique de radiothérapie qui emploie de **nombreux faisceaux convergents de petites dimensions** < 3 cm,
- Irradier de façon sélective un **volume cible de petite taille**
- Précision **millimétrique**
- Traitement en 1 séance = « radiochirurgie »
- Traitement fractionné « hypofractionné » = 2 à 5 séances



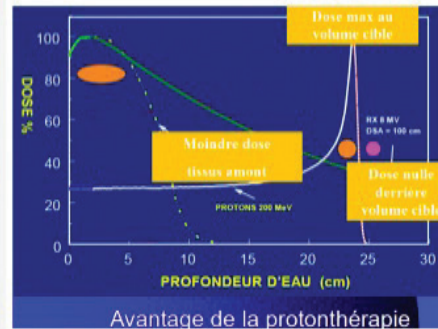
Cyberknife



Perspectives

Hadron thérapie : protons et ions Carbone

Lorsqu'un faisceau de protons traverse un volume cible, la dose est homogène à l'intérieur mais s'annule en quelques millimètres juste derrière (pic de Bragg). De même, la pénombre latérale est particulièrement étroite.



Cyclotron Protons



Appareil de protonthérapie



Indications:

Mélanomes de l'uvéa
Tumeurs de l'encéphale
Tumeurs de la base du crâne

Conclusion

- La Radiothérapie est un traitement majeur des cancers
- Ses indications vont augmenter dans l'avenir dans tous les pays du monde (augmentation des cancers, développement des traitements conservateurs et amélioration des traitements médicaux)
- Elle ne s'envisage que dans le cadre d'une équipe indissociable associant *radiothérapeutes, physiciens, manipulateurs et techniciens*, ingénieur biomédicale dans le but d'améliorer le ratio efficacité/sécurité à un niveau jamais atteint jusqu'alors

CONTRIBUTION OF GENOMICS TO A BETTER UNDERSTANDING OF CANCER

Sellama NADIFI

*Académie Hassan II des Sciences et Techniques,
Université Hassan II de Casablanca, Maroc*



ABSTRACT

The contribution of biotechnology and genomics to a better understanding of cancer

Biotechnology has always been the focal point of various scientific fields including physics, chemistry, medicine and computer science. The understanding of the genetic information, the new sequencing technologies, the transcriptomics and the bioinformatics have revolutionized the way cancer is understood and undertake. Genetic biomarkers are becoming more and more important in diagnosis and prognosis and are the basis for personalized and targeted medicine. The genetic theory that dominated cancer research was based on the assumption that a normal tissue cell will acquire genetic modifications, allowing it to escape the control of cell proliferation. These changes occur in key genes that control cell division, such as (proto-oncogenes, tumor suppressor genes or repair genes ...). The number of research studies that reveal these genetic alterations (constitutional and somatic) increased significantly, giving a more precise description of the alterations found in different cancers. These alterations are counted in tens of thousands of mutations and dozens of chromosomal modifications (gains and losses of chromosomal regions), and every month new mutations are discovered and published. Not all of these mutations have the same impact. Some; called “drivers”, have an important role in tumor progression. The others, “transient”, only have a non-significant mutagenic impact. Therefore, research studies aim to find the driver mutations in each case to better

understand the genesis of cancer and bring out potential therapeutic targets. The results published today are very promising but remain largely insufficient to overcome cancer. It is an invitation to go beyond the cellular level and explore the interactions of cells with their tissue microenvironment. Thereby, epigenetics confirm the magnitude of the genetic complexity of cancers, being suspected for a long time.

INTRODUCTION

Currently, cancer represents the most common pathology and the leading cause of death in the world, accounting for 8.8 million deaths according to WHO statistics data. The most virulent cancers are: lung cancer (1.69 million deaths), liver cancer (788,000 deaths), colorectal cancer (774,000 deaths); stomach cancer (754,000 deaths); breast cancer (571,000 deaths).

Cancer is a disease that affects both sexes, it occurs at any age, although in theory it is a pathology linked to cell aging, cancer also occurs in children, but remains rare at this age.

Cancer is actually a general term that describes a collection of over 100 related but different diseases. The exact cause of cancer is unknown, different factors may play a role in this process. Genetic factors have been associated with certain forms of cancer and hereditary forms represent less than 10%.

HISTORY OF ENGINEERING AND CANCER

Being fatal disease, cancer has always led scientists to develop research in the fields of diagnosis and treatment. Surgery, the only available way of treatment to remove the tumor, flourished during the 19th and early 20th centuries in part thanks to anesthesia. In 1896, with the discovery of X-rays properties, it was possible to introduce them for diagnosis and then in cancer therapy. The era of cancer chemotherapy began after World War II, first by developing the hormone therapy in the 19th century (tamoxifen, to treat breast cancer), then appeared the immunotherapy with the first therapeutic monoclonal antibodies "Herceptin", approved in the years 90 to treat lymphoma and breast cancer.

CONTRIBUTION OF MOLECULAR BIOLOGY TO CANCEROLOGY

Molecular biology has changed our vision of cancer, after going from the organ to the cell; cancer today becomes a disease of genes. It has been known that cancer is the result of an uncontrolled proliferation of cells. These characteristics are transmitted from generation to generation of mother to daughter cells, which explains the clonal aspect. At an evolutionary stage, these cells invade the surrounding tissues and cause metastases.

We know now with certainty that the triggering of the process takes place at the gene level, that a first mutation triggers the division of a somatic cell which should not divide; We also know that an entire cascade of mutations is necessary in descendants of mutated cells, to further disrupt the regulation of cell division and that these characteristics of cellular transformations are not determined by a single gene, but by several genes and several epigenetic modifications.

SOME REMINDERS OF ONCOGENESE.

The first genes involved in cancer, described about 30 years ago, are oncogenes and tumor suppressor genes. Oncogenes are mutated proto-oncogenes, they are activated with a gain of function and will stimulate cell proliferation in an anarchic way and give a continuous proliferation signal.

The tumor suppressor genes, on the contrary, are inhibited and lose their function; they are “guardians of the integrity of the genome”, which prevents proliferation of the damaged cell. The best known of these genes is the P53 gene which is mutated in most cancers.

Mutations in these genes can be simple letter changes in the genetic code (point mutation) or duplication of genes in several copies, deletions or rearrangements of chromosomes and the most classic ones are translocations. Among the oldest and most well-known translocations, the t (8.14) of the MYC gene, the t (9.22) which generate the fusion of two genes “Abl” located on chromosome 9 and “bcr” located on chromosome 22. This fusion generates a new gene, therefore a new protein responsible for the abnormal proliferation of cells giving a myeloproliferative syndrome (leukemia).

Cancer remains the result of the environment, the genetic and epigenetic factors. Epigenetic mutations are chemical abnormalities in DNA with no change in sequence. Mutations can be hereditary or somatic; they number in the tens of thousands, given the growing number of publications which identify these genetic anomalies. Knowing these mutation cascades that cause a tumor helps to better classify them by type and subtype, but also to anticipate the response to the treatment.

CONTRIBUTION OF MOLECULAR BIOLOGY TO CELLULAR ENGINEERING

The anatomo-pathologist who has always analyzed tissues or cells for diagnostic purposes (cytology, extemporaneous examinations, etc.), has increasingly taken advantage of tools from immunology, molecular biology and imaging by introducing new techniques (immunohistochemistry, FISH, PCR, cytometry as well as new cell and tissue imaging techniques).

The first phase of the revolution was the appearance of monoclonal Ab and their detection by enzymatic systems, usable on sections of tissue included in paraffin. These techniques have revolutionized the discipline. The number of Ab evolves exponentially; the most restricted immune-histochemical panel often requires 4 to 5 Ab for a single sample. Most of the anatomical pathology laboratories in Morocco have systematically introduced these techniques. For example, the Laboratory of Anatomical Pathology of the Ibn Rochd University Hospital started in 1992, with 5 Ac, a manual technique, requiring 48 hours for a result, has today become a panel of 150 Ac with a technique fully automated, that can produce 160 IHC slides in 3 hours and perform more than 18,000 IHC tests / year.

The position of the pathologist is also becoming more and more strategic in the field of research, since he/she who define the sample, which will be subjected to molecular analysis, providing information on the presence or absence of tumor tissue. Thus in breast cancer, he/she studies the expression of positive hormone receptors to prescribe or not hormone treatment or the overexpression of the HER2 receptor to give or not anti-HER2 (Herceptin).

MOLECULAR BIOLOGY AND GENETIC

Molecular Biology techniques have revolutionized medicine in general and oncology in particular. All Molecular Biology techniques are based on the extraction of DNA or RNA.

At the outset, the main problem was to have enough DNA to be able to analyze it. We then resorted to heavy techniques such as the cloning of DNA fragments in plasmids and then transfection of bacteria, the Southern-Blot technique.

The arrival of PCR was a revolution because in the end it is a kind of “targeted” cloning of certain parts of the gene. PCR (Polymerase Chain Reaction) consists of reproducing the DNA fragment into several million identical copies. Once amplified, DNA can then be read by sequencing. Gene sequencing is the reading of the bases allowing locating mutations or variations of the gene.

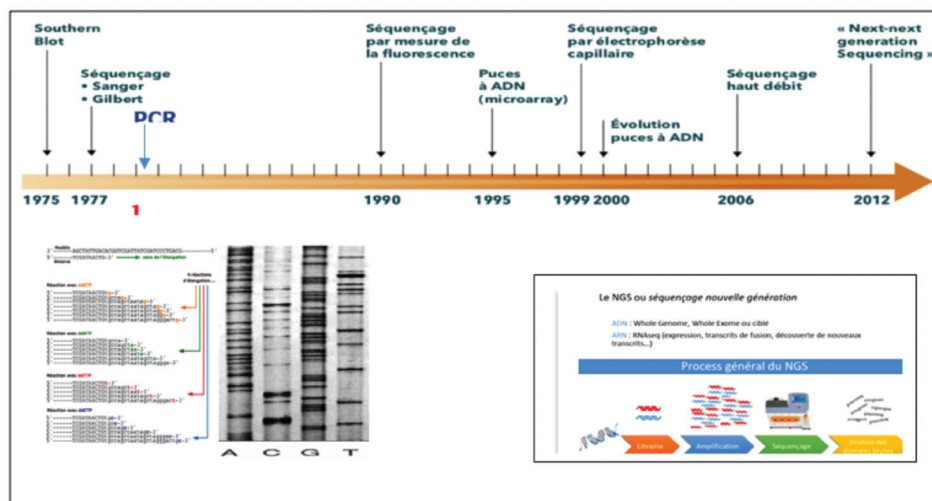


Figure 1: The development of molecular biology technics

Several sequencing techniques have succeeded, from the Sanger technique to 2nd generation sequencing, pyrosequencing, NGS which allows faster reading of several genes at the same time, or even all of the genes. These new techniques generate a mass of data, making the interpretation difficult for the geneticist; therefore the role of bio-informaticians becomes crucial.

DNA chips also represent a major advance in the analysis of tumor tissue, as they allow to measure the expression of several thousand genes simultaneously, to classify tumors according to expression profiles (profiling), to confirm clonality, to obtain information on a given mutation, depending on the presence of genes under or overexpressed and their therapeutic impact (theranostics).

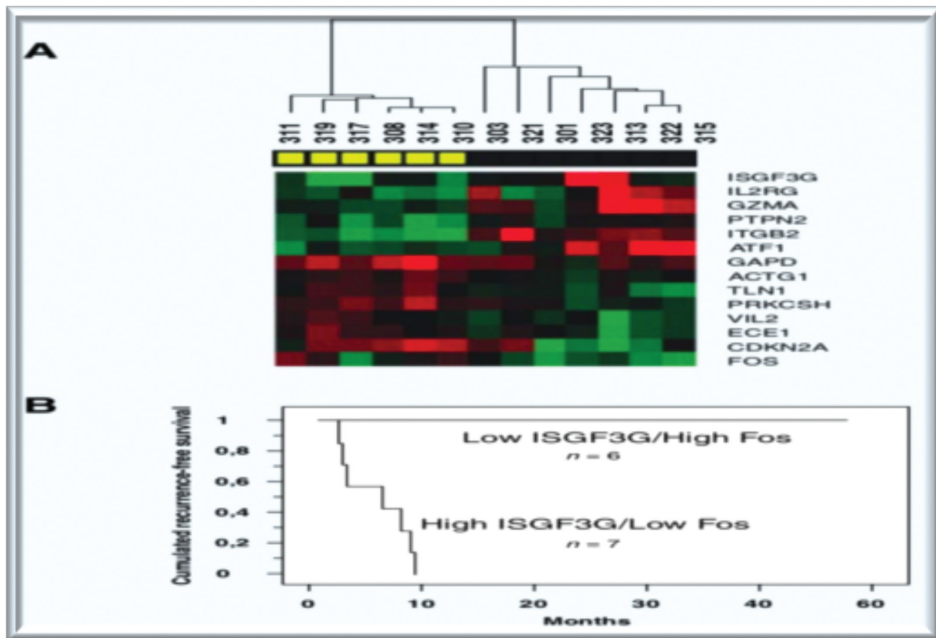


Figure 2:

MOROCCAN EXPERIENCE

To present the Moroccan experience in the implementation of biotechnology as well in diagnosis as in therapy, we took the example of breast cancer, because it is the most studied and it is the model of choice to show the heterogeneity of cancer.

We did an exhaustive bibliographic search using several keywords (Breast cancer; BRCA1 & BRCA2 genes); Moroccan incidence, different databases, and we retained:

- Publications from a Moroccan research structure.
- Over a period of 11 years from 2007 to 2018.
- We only selected publications indexed PubMed, Scopus, Direct Sciences.



Figure 3: Breast Cancer research papers produced in Morocco

RESULTS OF OUR SURVEY

We have kept over 500 items.

- 63% deal with clinical aspects,
- 16% Genetic aspects,
- 8% of epidemiology
- 7% immunological and biochemical

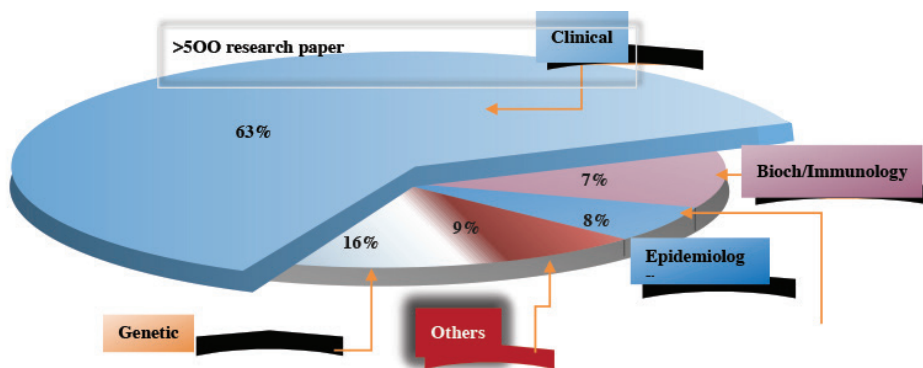


Figure 4: Different area of research on Breast Cancer in Morocco

We focused on the research aspect, especially the genetic part.

Most of the articles focused on:

- The study of classic tumor markers: RE, RP, HER2 receptors.
- The search for mutations in genes with high penetrance BRCA1 / BRCA2,
- The genes with moderate or low penetration and gene expression in tumor tissues, have been developed in particular by the Laboratory of Genetics and Molecular Pathology of the Faculty of Medicine and Pharmacy of Casablanca (LGPM at the FMPC.)

I. Epidemiological data results

Breast cancer is the leading cause of death among Moroccan women, and the third among all the cancers recorded. It is a cancer mainly linked to hormones.

The National Institute of Health and Medical Research estimates that the incidence of breast cancer worldwide almost doubled between 1980 and 2005, from 56.8 to 101.5 per 100,000 women, mainly in developed countries like Western Europe and North America.

It is a public health problem because diagnosis is often delayed and costly to manage. According to the Grand Casablanca registry, the annual incidence of cancer at the national level is estimated at 35,000 new cases of cancer per year, only 12,000 are treated. However, this incidence has tended to decrease in recent years thanks to a prevention tool which has so far proved its efficiency in reducing mortality from breast cancer, namely screening by mammography, and also the stabilization of several risk factors (late age at first pregnancy, less breastfeeding, etc.).

II- Genetic results of breast cancer in Morocco

II-A- Genes of susceptibility with high penetrance

In recent decades, molecular genetics have demonstrated the partial implication of predispositions and genetic mutations in breast carcinogenesis.

A genetic predisposition is observed in approximately 5 to 10% of cancers in general. Two genes highly predisposing to breast cancer were identified: BRCA1 (breast cancer 1) in 1994 and BRCA2 (breast cancer 2) in 1995. The germline mutations of BRCA1 and BRCA2 have been shown to play an important role in the genetic predisposition to breast / ovarian cancer and are responsible for 3 to 5% of breast cancers.

In Morocco, a synthesis of research work on BRCA1 / 2 mutations and genetic predisposition to breast cancer, published by Moroccan teams was carried out by Benhassou, et al. (J Genet Syndr Gene Ther 2014,).

- The first work related to the study of BRCA1 / BRCA2 in 5 women belonging to 3 families at high risk of breast cancer. 3 asymptomatic women were carriers of the BRCA1 / BRCA2 mutations (Laarabi et al., 2011, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat, Morocco.)
- The second study carried out on a cohort of 40 Moroccan women suffering from breast and ovarian cancer, with an age under 40. The results showed that 25.64% of patients carried BRCA1 / 2 mutations (Tazzite, Nadifi et al. 2012, Laboratory of Genetics and Molecular Pathology, FMPC - Casablanca). This prevalence is higher compared to Tunisia and Algeria with 19.4% and 11.4% respectively (Troudi et al., 2007; Cherbal et al., 2010).
- The latest study was conducted on 121 Moroccan women with breast cancer. BRCA1 mutations were observed in 36.1% of familial cases and 1% of sporadic forms with early onset (Laraoui et al., 2013, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat, Morocco).

Gene	Exon/Intron	Systematic Nomenclature	Amino Acid modification	References
BRCA1	exon 2	c.68_69delAG	Stop39	Laarabi et al.(2011)
	exon 5	c.181T>G	C61G	Tazzite et al. (2012)
	exon 11	c.798_799delTT	Stop285	Tazzite et al. (2012)
	exon 11	c.2805delA	Stop999	Laraoui et al. (2013)
	exon 11	c.3279delC	Stop1108	Tazzite et al. (2012)
	exon 11	c.1016dupA	Stop345	Laraoui et al. (2013)
	exon 16	c.4942A>T	Stop1648	Laraoui et al. (2013)
	exon 11b	c.1186A>G	Q356R	Tazzite et al. (2014)
	exon 11b	c. 1100A>G	T327T	Tazzite et al. (2014)
	exon 17	c.5062-5064delGTT	V1688del	Tazzite et al. (2012)
	exon 18	c.5095C>T	R1699W	Laraoui et al. (2013)
	exon 11	c.3381delT	Stop1150	Tazzite et al. (2012)
	exon 11	c.5073dupA	W1692MfsX3	Laarabi et al. (2011)
BRCA2	exon 14	c.7110delA	Stop2376	Tazzite et al. (2012)
	exon 14	c.7235insG	Stop2413	Tazzite et al. (2012)
	intron 6	c.517-1G>A		Tazzite et al. (2012)

Tableau 1: RCA1 and BRCA2 pathogenic germline mutations found in Moroccan population
 o Hereditary Breast Cancer in Moroccan Populations: BRCA1 & BRCA2 at the Glance
 (Benhassou, et al., J Genet Syndr Gene Ther 2014,) (MAScIR), Moroc

As conclusion, in Morocco the publications on BRCA1 / 2 in breast cancer have shown heterogeneity of the mutations with several new mutations not described in the known databases.

II-B- Genes of susceptibility with low penetrance

The search for BRCA1 / 2 is largely insufficient to explain all the familial forms observed; a polygenic approach or large-scale association studies has shed light on several other genes predisposing to breast cancer, but the risk of which would be moderate compared to previous BRCA1 / 2.

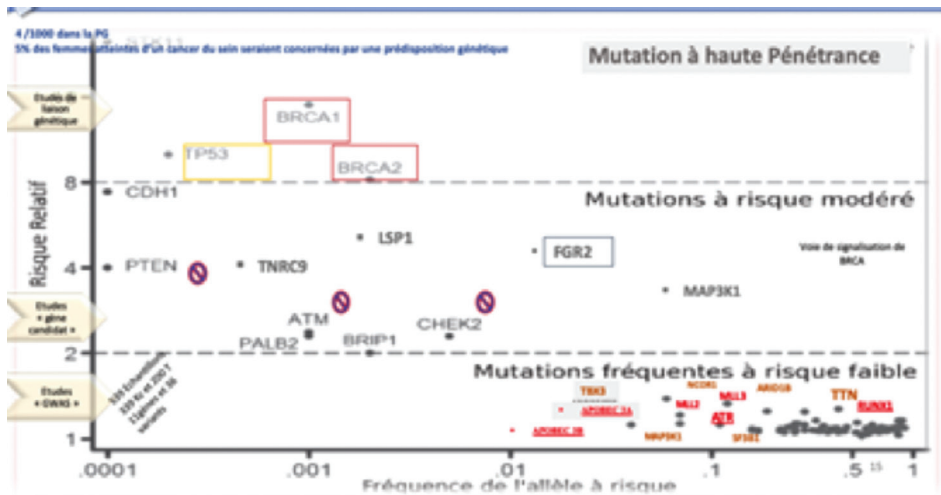


Figure 5: Genes of susceptibility associated to Breast Cancer in Moroccan Patients

We contributed at the LGPM level, through 4 theses studied several genes and mutations with moderate and low risk, 11 “driver genes” (ARID1B, AR, MAP3K1, MLL2, MLL3, NCoR1, RUNX1, SF3B1, SMAD4, TBX3, TTN). P53, ATM, CHEK2 and 2 genes of the APOBEC3 family (APOBEC3A, APOBEC3B). The study involved a series of 539 samples, including 339 cases of breast cancer and 200 controls.

Our results show following:

- CHEK2, ATM, PTEN, have no significant association with breast cancer.
- Women carrying mutations in the APOBEC3A / APOBEC3B genes are more likely to develop breast cancer. Mutagenesis by APOBEC3B affects approximately half of mammary tumors. Breast tumors which overexpress the APOBEC3B gene have higher levels of mut C> T, the deamination of cytosines induced by APOBEC3B constitutes a source of mutation in breast tumors, leading to the inactivation of p53.

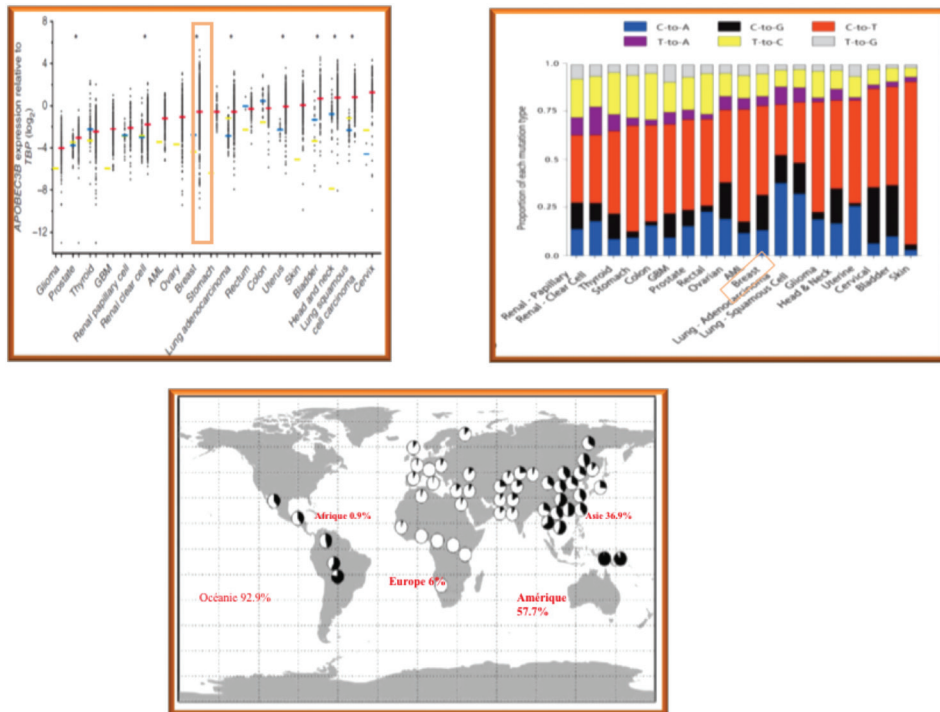


Figure 6

II-C- Study of gene expression in tumor tissue

To complete the work done on germline mutations, we studied gene expression in tumor tissue in Moroccan patients with breast cancer.

Our study explored the expression of 20,000 genes in tumor tissue and normal tissue: 700 genes are overexpressed in tumors compared to normal tissue and 900 genes are under expressed.

The venn diagram shows the results of the comparison between genes with altered expression in breast cancer in Moroccan women and the TCGA (The Cancer Genome Atlas) database. 308 over-expressed genes: specific for breast cancer in Moroccan women and involved in the biological process: morphogenesis of the mammary gland, 416 under-expressed genes, specific for breast cancer in Moroccan women (biological process: negative regulation of cell communication). 2723 specific overexpressed genes from the TCGA database (biological process: cell division). 1497 genes under expressed specific to the TCGA database (biological process: development of the circulatory system). 282 overexpressed genes common to the 2 databases: (biological process: development of the glands). 657 under-expressed genes common to the 2 databases: (biological process: regulation of the inflammatory response).

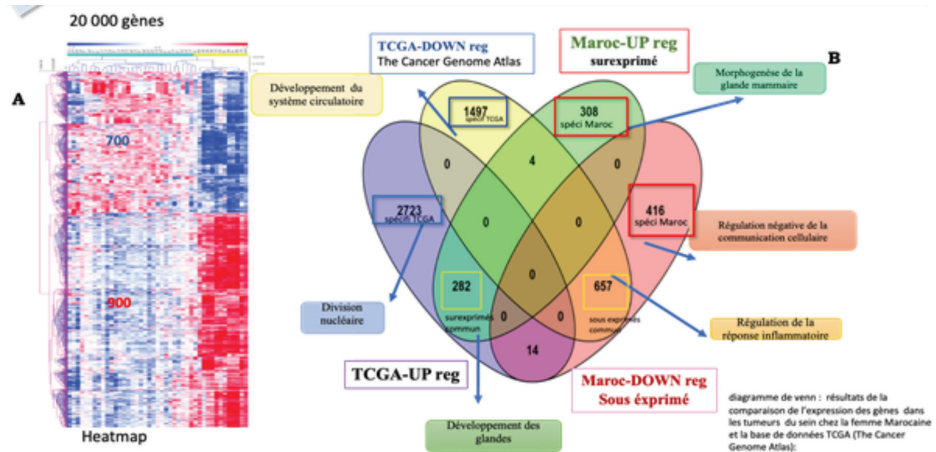


Figure 7: Gene expression in tumor tissue in Moroccan patients with breast cancer. The Heatmap shows different models of gene expression that clearly characterize tumors compared to normal tissue. In red the genes overexpressed in tumor tissue and in blue the same genes in normal tissue The venn diagram shows the results of the comparison carried out between the genes whose expression is altered in breast cancer in Moroccan women and the database TCGA (The Cancer Genome Atlas).

In conclusion, with new technologies, the molecular characterization of the tumor becomes a determining criterion in the choice of the therapeutic strategy. The specific molecular alterations highlighted in the tumor cells allow to orient the diagnosis and to have a clearer idea of the prognosis.

II-D- Contribution of technologies for the clinician and patient

Cancer survival has increased palpably in recent decades. leukemia's are a good example, the demonstration of molecular alterations in cancer cells has made it possible to identify new therapeutic targets, in the case of imatinib, for the treatment of CML or ALL, including cells tumors carry the translocation of BCR-ABL.

The biomarkers are helping molecular classification and the therapeutic orientation of cancer. The increase of tests to be performed for each patient has led to grouping the analysis in the form of a panel and making laboratory work easier. The list of biomarkers used in clinical practice is expected to increase due to the number of targeted therapies under development. New biotechnologies are becoming more and more a source of hope for improved cancer care.

LES RADIO-ISOTOPES ET LEURS APPLICATIONS DANS LE DOMAINE MÉDICAL, SPÉCIALEMENT DANS LE DIAGNOSTIC ET LA THÉRAPIE

Kawtar HAFIDI

*Associate Laboratory Director
Argonne National Laboratory, Lemont, Illinois,
Etats-Unis*



**MEDICAL ISOTOPES AND
THEIR APPLICATION IN
THE MEDICAL FIELD
ESPECIALLY
DIAGNOSTICS AND
THERAPY**



Low Energy Accelerator Facility (LEAF)
@ Argonne National Laboratory

KAWTAR HAFIDI

Kawtar@anl.gov

OUTLINE

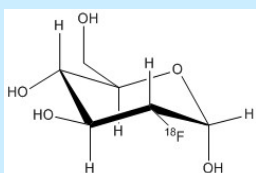
- Targeted radionuclide therapy (TRT)
- U.S. Department of Energy (DOE) isotope program
- R&D program at Argonne National Laboratory
- Personalized medicine using TRT in cancer treatment
- Carbon ion therapy based on compact linear accelerators and real time guided therapy
- Summary

2

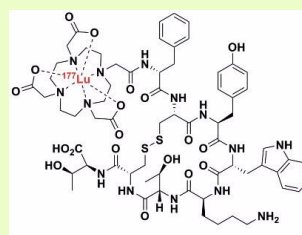
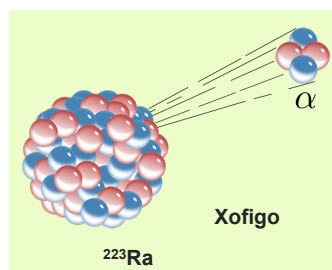
Argonne
NATIONAL LABORATORY

RADIOPHARMACEUTICALS

- Radiopharmaceutical
 - Drug containing a radioactive atom
- Preparations of Radiopharmaceuticals
 - Elemental/Ion (^{223}Ra)
 - Directly attached to a molecule (FDG)
 - Chelated to a molecule (Lutathera)
- Unique tool for imaging and therapy
 - Alpha emitter for therapy (^{223}Ra)
 - Positron emitter for imaging (FDG)
 - Beta emitter for therapy (Lutathera)



Fluorodeoxyglucose: FDG



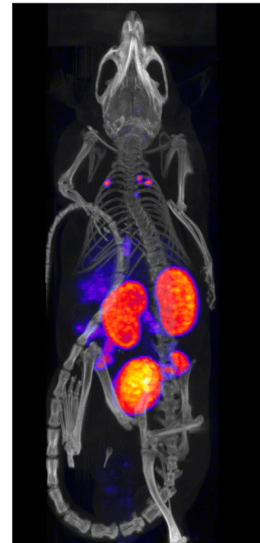
Lutathera: Lu-177 chelated with DOTA-TATE "amino acid peptide"

3

Argonne
NATIONAL LABORATORY

RADIOISOTOPES FOR MEDICAL APPLICATIONS

- Not New → Used since the 1930's:
 - ^{32}P for treatment of hematological disease
- Grew to modern Diagnostic and Therapeutic applications:
 - **Diagnostic** → exploiting tissue penetration of gamma rays, including positron annihilation [SPECT ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) and PET (^{18}F)]
 - **Therapeutic** → exploiting cellular toxicity of non-penetrating emissions [alpha (^{225}Ac), beta (^{177}Lu), Auger-electrons (^{191}Pt)]
 - **Theranostic** → combines both diagnostic and therapeutic in single drug (^{47}Sc , ^{67}Cu)



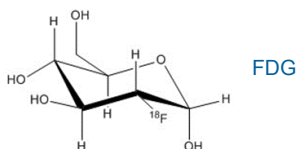
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ for excretion studies

Argonne

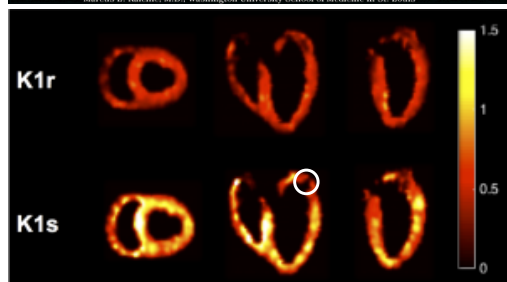
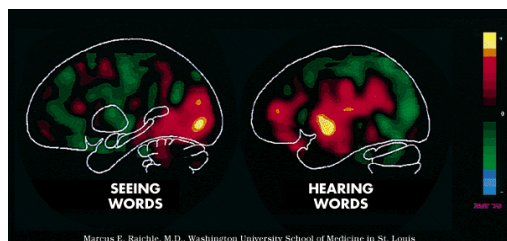
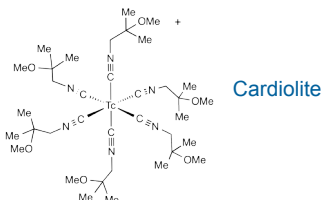
4

IMAGING WITH RADIOISOTOPES

- Monitor biological functions:
 - Brain activity



- Blood Flow to the Heart



Stress test on pig heart

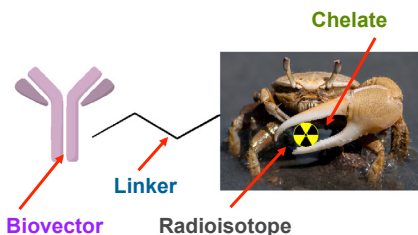
<http://psycheducation.org/brain-tours/pet-scans/> accessed 2/16/2016

<http://earthskv.org/human-world/loanna-fowler-explains-the-chemistry-of-drug-addiction> accessed 2/16/2016

Argonne

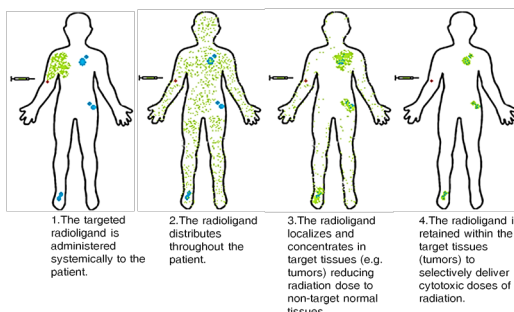
5

TARGETED RADIONUCLIDE THERAPY



- **Biovector**: preferentially seeks the tumor bringing the radioisotope to it
- **Linker**: connects together the chelate and biovector
- **Chelate**: captures/sequesters the radioisotope and connect to the linker

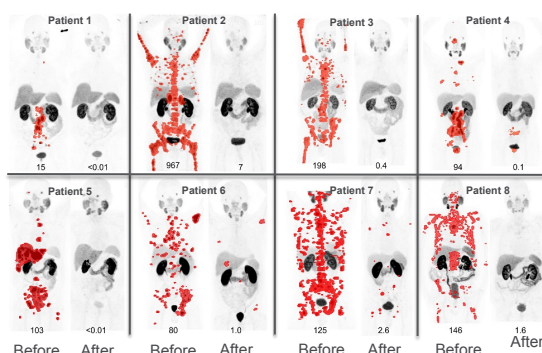
- Anticancer therapy that uses a targeting construct attached to a radionuclide to deliver cytotoxic dose of radiation to malignant tissue



Argonne
NATIONAL LABORATORY

6

SOCIETY OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING “2018 IMAGE OF THE YEAR”



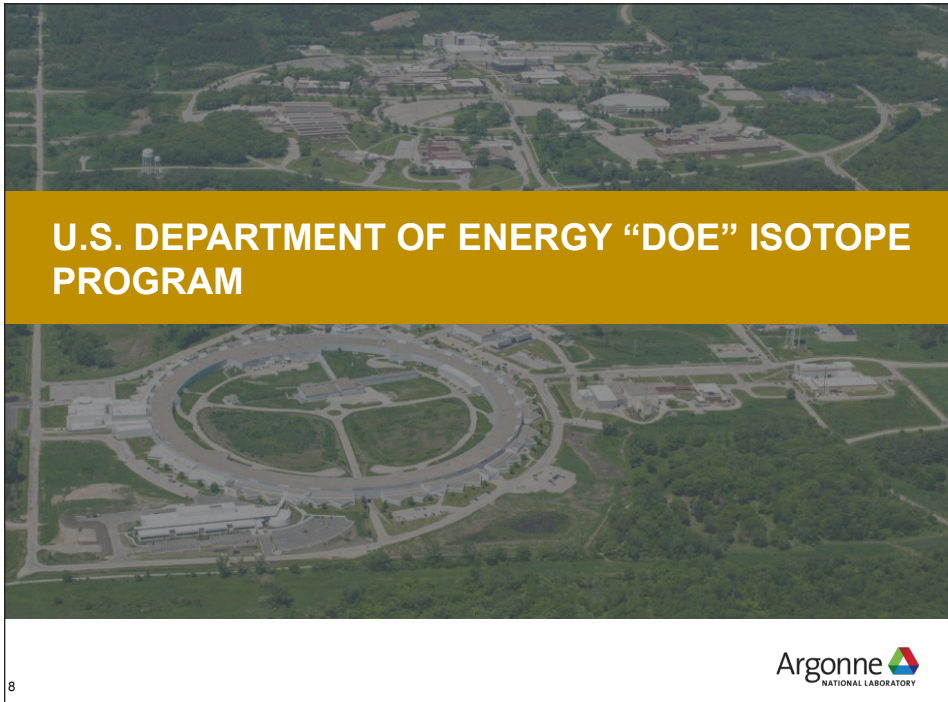
■ Metastasized prostate cancer

- Images **before and after radiopharmaceutical treatment** with Lu-177 PSMA617 “**Luthatera**” in 8 patients with metastatic prostate cancer who **exhausted standard treatment options**
- Massive improvements in cancer treatment are possible!

- **Only 8 FDA approved** therapeutic radiopharmaceuticals in US (Lu-177 was approved in January 2018) vs. hundreds of approved chemotherapeutic drugs

Argonne
NATIONAL LABORATORY

7



DOE ISOTOPE PROGRAM MISSION (OFFICE OF SCIENCE, OFFICE OF NUCLEAR PHYSICS)

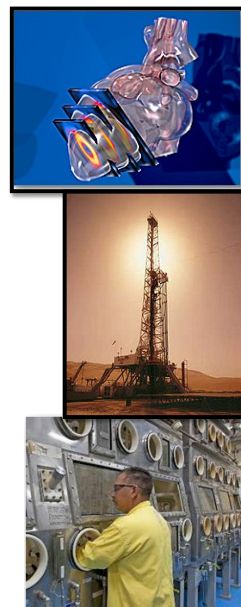
- Produce and/or distribute radioactive and enriched stable isotopes that are in short supply through the National Isotope Development Center (NIDC)
- Maintain infrastructure to produce and supply isotope products and related services
- Support R&D on new and improved isotope production and processing techniques to make available new isotopes for research and applications
- Work force development
- For isotope availability and general info: www.isotopes.gov



MITIGATING U.S. DEPENDENCE ON FOREIGN SOURCES

The DOE Isotope Program seeks to:

- **Increase availability of isotopes in short supply**
 - National Laboratories are conducting research to increase the half life of some medical isotopes, which will increase the availability to a wider geographic area
- **Mitigate potential shortages**
 - National Laboratories are working with U.S. industry to develop capabilities for isotope production
- **Develop new production and processing techniques of isotopes currently unavailable**
 - National Laboratories are addressing nuclear proliferation issues by developing new technologies to produce medical isotopes without the use of heavy enriched uranium (ex: Mo-99)
 - Rubidium-82, which is used for PET scans, can be produced by National Laboratories using accelerator technology
- **Reduce U.S. dependencies on foreign supply**
 - Major international competitors includes, Russia, France, South Africa, and Canada

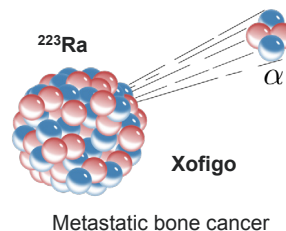


10

NATIONAL ISOTOPE DEVELOPMENT CENTER

- Bayer drug Xofigo® treats prostate cancer and severe pain from bone metastases; approved in 48 countries
- 10 years contract between DOE isotope program and Bayer end of 2017

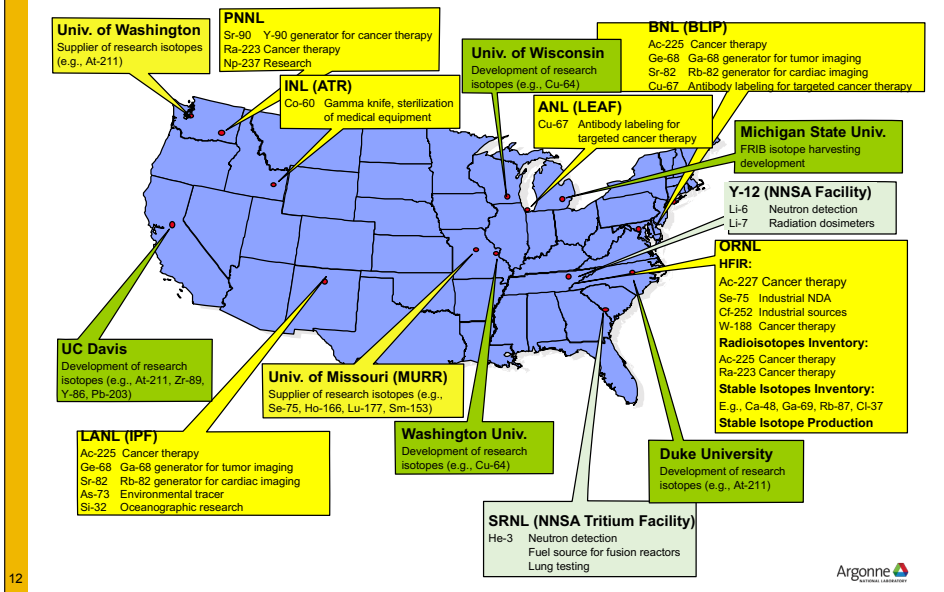
Routinely Produced	
^{227}Ac	Generator for ^{223}Ra (Xofigo-Bayer) for treatment prostate cancer
^{133}Ba	Radioisotope products
^{252}Cf (Bk/Es/Fm)	Oil/gas exploration, nuclear power, construction (physics and chemistry research)
^{63}Ni	Explosives and illicit drug detection for national security
^{75}Se	Radiography, biomedical/medical research
^{89}Sr	Palliation of pain from cancer metastasized to bone
^{228}Th	Generator for $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ for cancer therapy



Argonne
National Laboratory

11

DOE ISOTOPE PROGRAM PRODUCTION AND/OR DEVELOPMENT SITES



SUMMARY OF THE DOE ISOTOPE PROGRAM CAPABILITIES

Brookhaven National Laboratory Brookhaven Linac Isotope Producer (BLIP)

- The BLIP beam line directs protons up to 200µA intensity to targets; *parasitic operation with nuclear physics programs* for more cost effective isotope production (Sr-82, Ge-68)

Los Alamos National Laboratory Isotope Production Facility (IPF)

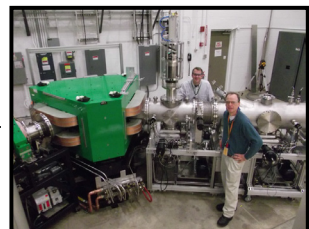
- Diversion of 100 MeV proton beam to target station
- Irradiates targets while *LANSCE operates for National Nuclear Security Administration (NNSA)* (Sr-82, Ge-68)

Idaho National Laboratory Advanced Test Reactor (ATR)

- High Specific Activity Co-60 for medical applications
- Developing Ir-192 for industrial radiography

Oak Ridge National Laboratory High Flux Isotope Reactor (HFIR)

- Radiochemical Engineering Development Center (REDC) (Ac-225, Ac-227, Cf-252)
- Stable isotope enrichment and production -Electromagnetic separation and gas centrifuge



SUMMARY OF THE DOE ISOTOPE PROGRAM CAPABILITIES - CONTINUED

Y-12

- Establishing emergency reserve of Li-7 for nuclear power industry

Pacific Northwest National Laboratory

- Radiochemical Processing Laboratory

Savannah River Site

- He-3 extraction from NNSA tritium

Argonne National Laboratory

- Photonuclear and light ion production R&D

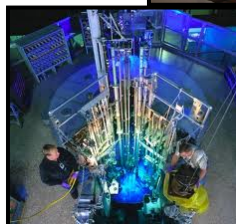
Universities Network

- Workforce development
- Regional networks
- University of Washington (At-211); University of Missouri – MURR (Se-75, Lu-177); University of Wisconsin; Duke University; Washington University; UC Davis; Texas A&M

PNNL



UW
cyclotron:
At-211

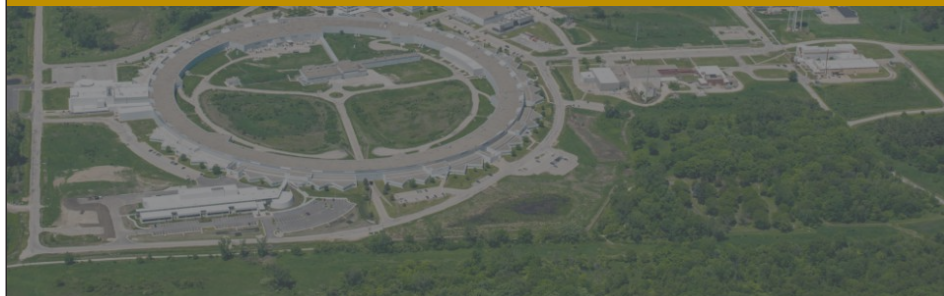


University of
Missouri
Research
Reactor

Argonne
NATIONAL LABORATORY

14

ISOTOPE PROGRAM AT ARGONNE NATIONAL LABORATORY



Argonne
NATIONAL LABORATORY

15

ARGONNE NATIONAL LABORATORY

Argonne traces its birth from Enrico Fermi's secret charge - the Manhattan Project



This drawing depicts the historic event on December 2, 1942, when a group of 49 scientists led by Enrico Fermi created the world's first controlled, self-sustaining nuclear chain reaction

Argonne

16



Argonne's broad capabilities

Discovery science	Engineering	Computation and analysis	Scientific user facilities
-------------------	-------------	--------------------------	----------------------------

Enable transformational initiatives

Hard x-ray sciences	Advanced computing	Universe as our laboratory	Materials and chemistry	Manufacturing science and engineering
---------------------	--------------------	----------------------------	-------------------------	---------------------------------------

17

ARGONNE INFRASTRUCTURE AND CAPABILITIES

LEAF

- Electron linac
- Radiological and chemical laboratories

ATLAS

- Heavy-ion accelerator
- Useful for fundamental R&D
- R&D can be brought to production mode with new machines

Location

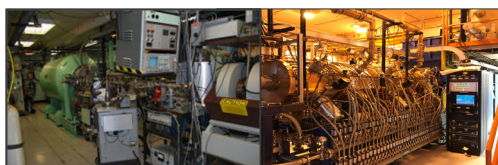
- Central U.S. and close to two international airports

Key Developments

- Cu-67 Production
- Sc-47, Ac-225, At-211 & Radioplatinum R&D

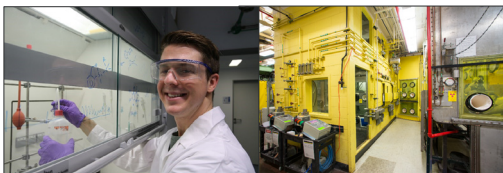
Expertise

- Accelerator technologies, Nuclear Physics, radiochemistry & target engineering
- Monte Carlo simulations and experiment Modeling



LEAF

ATLAS



Rad Separations Technology

Hot Cell Design & Manipulation



Target Engineering

Argonne
NATIONAL LABORATORY

18

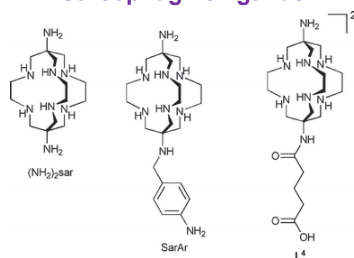
COPPER-67*

- **Theranostic**
 - $t_{1/2} = \sim 2.5$ days
 - Average β^- : 141 keV
 - γ : 184.6 keV (49%)
 - Decays to stable Zn
- Match pair with ^{64}Cu
 - Use PET to determine necessary dose before administering ^{67}Cu
- Used for treatment of non-Hodgkins lymphoma, and other cancers
- **New ligands** being tested that could improve copper binding for delivering drug to tumor



Cu-67 processing in Argonne Junior cave

Sarcophagine ligands



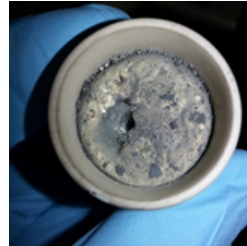
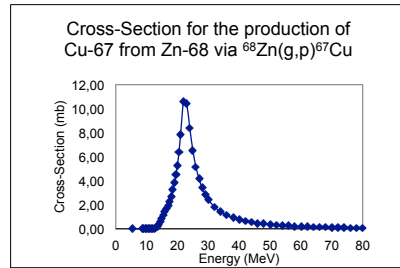
*Work supported by Office of Science Isotope Program

Argonne
NATIONAL LABORATORY

19

COPPER-67 PRODUCTION

- **Photonuclear Reaction @ LEAF:**
 - Electrons are accelerated in the linac
 - Collided with Ta foil to give off gammas
- **Bremsstrahlung: $^{68}\text{Zn}(\text{g,p})^{67}\text{Cu}$**
 - ^{67}Cu reaction has a gamma energy threshold at ~15 MeV and a peak at ~26 MeV
 - Enriched targets will virtually eliminate co-produced isotopes
 - Simplifies separation chemistry
 - “Clean” production with enriched target (^{68}Zn – 19% abundant)
- **Argonne now delivering ^{67}Cu ; First batch in October 2018**
- **Working to increase production capacity up to 2 Ci/batch by March 2019**



Enriched ^{68}Zn casted into a 100g ingot

M.B. Chadwick, et al. ENDF/B-VII.1: Nuclear Data for Science and Technology: Cross Sections, Covariances, Fission Product Yields and Decay Data", *Nucl. Data Sheets* **112**(2011)2887



20

ACTINIUM-225

- **Therapeutic (4α , $2\beta^-$ decays to stable ^{209}Bi)**
 - short-lived ($t_{1/2} = 10\text{d}$)
 - Large energy deposition from total decay
- High priority for NIH for decades but limited supply
- Oak Ridge National Lab (ORNL) extracts Ac-225 from Th-229 recovered from U-233: 1,200 mCi per year - entire U.S. supply and more than half the worldwide supply
- Estimated patient doses
 - Optimum generator loading estimated at 100-150 mCi of ^{225}Ac
- **Only able to treat 100-200 patients annually**
- **LEAF** could produce several Ci/year to greatly increase world supply – **development underway**



Figure 1: PET/CT images of patient with extensive metastatic disease before (left, Dec 2014) and after therapy (right, Sep 2015) with ^{225}Ac -PSMA-617 showing complete imaging response. The PSA (prostate specific antigen) value dropped from >3000 ng/ml to < 0.1 ng/ml

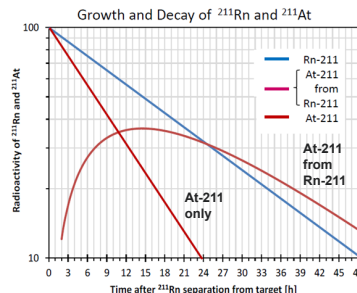
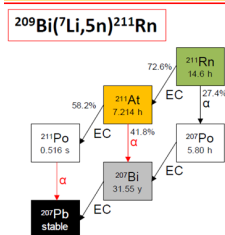


21

ASTATINE-211

The $^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$ generator system

- Therapeutic alpha emitter
- Production highest at 60 MeV Li-7 beams @ **ATLAS**
- ^{211}Po has trackable x-rays (77-92keV range)
- $^{209}\text{Bi}(^7\text{Li},5n)^{211}\text{Rn}$ reaction
 - Cross section of ~600mb over a broad energy range from 60 MeV down to <50 MeV
 - Target thickness ~100mg/cm²
 - Yield of ~2mCi/h at 1μA
- Production of ^{211}Rn enables expanded use of ^{211}At and extension of area coverage and multiple doses for a single generator (treat several patients)

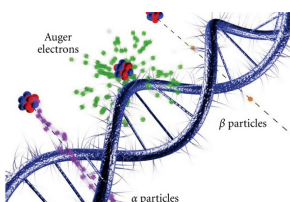
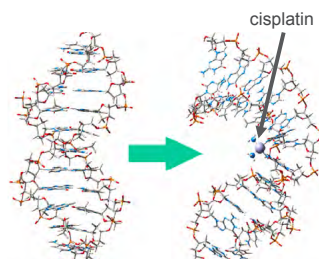
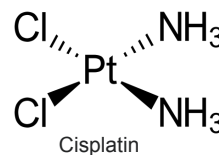


22

Argonne

ADVANCED CHEMOTHERAPY

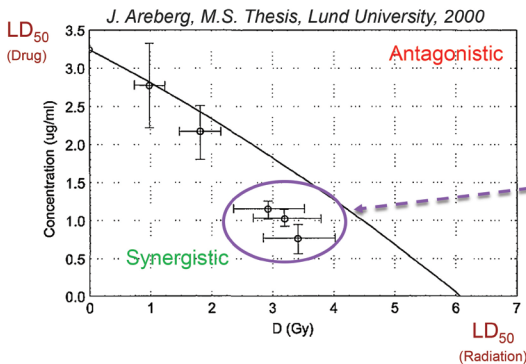
- Cisplatin currently the most popular chemotherapeutic
 - Works by bending DNA so that it cannot replicate
 - Nonspecific to diseased tissue
 - Damage to healthy cells
 - Well known side effects: loss of hair, immunodeficiency, etc.
- Auger emitters can **enhance** current chemotherapeutic drugs
 - Single nuclear decay can emit dozens of low energy electrons (Auger electrons)



23

Argonne

RADIOLABELED CISPLATIN – CASE STUDY FOR SYNERGISTIC RESPONSE



One can use 1/3 amount of drug with 1/2 amount of radiation to achieve a BETTER result than if you used either by itself

- Synergistic cancer treatment
 - Induces DNA strand breaks
- Minimize dose of administered drug
- Minimize side-effects
- Requires coordinated R&D of isotope characterization and radiobiology

24

CANCER IN THE U.S.

- New cancer cases are on the rise. There are an estimated **1,700,000 new cancer** cases diagnosed each year
- Of these, it is estimated that **610,000** or 40% **will die** from the disease despite spending a lot of money for treatment
- According to the National Cancer Institute, approximately 38.4% of men and women will be diagnosed with cancer at some point during their lifetimes
- In 2017, **\$147.3 billion** was spent on cancer care

25

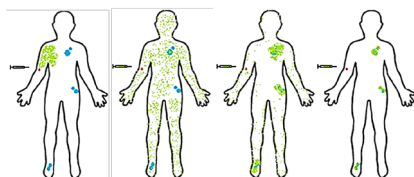
TREATMENT OPTIONS

Method	Description	Types of Cancer	Effect
Surgical	Excision	Localized	Massive trauma to patient, extra tissue taken to ensure complete removal of cancerous tissue
Chemotherapy	Intravenous chemical agent used to treat cancer	Localized and metastasized	Severe damage to patient tissues and biological systems in attempt to kill the cancer before killing the patient
Brachytherapy	Encapsulated radioactive material surgically inserted to the targeted tissue	Localized	Long term radiation therapy. Typically limited to single treatments
Ion Beam Therapy	Acceleration of ions to deposit energy in targeted tissue	Localized	R&D towards better accelerators and highly localized "image-guided" tumor therapy – reduced side effects
Targeted Radionuclide Therapy (TRT)	Intravenous constructs that selectively attach radioactive payload to targeted tissues	Localized and metastasized	R&D towards isotopes and delivery methods for highly localized, tumor specific therapy – reduced side effects

26

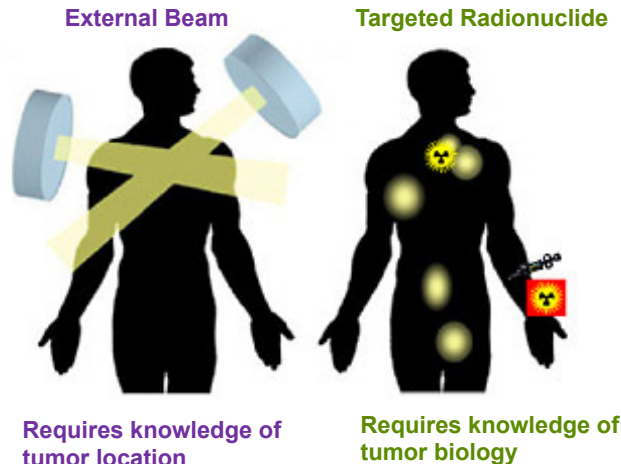
PERSONALIZED MEDICINE

- Each patient responds differently to treatment
- **"Personalized Medicine"**
 - Use of **same** drug, first with diagnostic nuclide followed by therapeutic nuclide.
 - Example Pairs: $^{43,44}\text{Sc}/^{47}\text{Sc}$, $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$
- **Diagnostic** analogue: administered to determine biodistribution and determine therapeutic dose requirements
- **Therapeutic** analogue: administered to treat cancer
- **Theranostic** analogues: enable **real-time monitoring** of cancer treatment
 - ^{47}Sc and ^{67}Cu
- Targeted therapies with these personalized medicine systems can improve response of patient, reduce possibility of radio-resistance of tumor and lower the health care cost



27

TARGETED RADIONUCLIDE THERAPY VS. EXTERNAL BEAM



Courtesy of Michael Zalutsky, Duke University

Argonne

28

A Linac-Based Ion Therapy and Research Center

A collaboration between Argonne National Lab and the University of Chicago

Compact Linac

- Cancer therapy and radiobiology research with all ions up to neon
- Imaging / Tomography (ions lighter than carbon: proton, helium, ...)
- Combined with a **compact SC gantry**, will allow the development of 3D scanning and multi-painting techniques for ions
- Combined **real-time MRI imaging** with beam delivery (gantry or straight lines) will significantly enhance the outcome of ion therapy
- PET imaging using positron emitters (C-11, N-13, O-15, ...) produced in the tumor also possible for dose verification
- Other applications:
 - Ablation for cardiac arrhythmia with heavy ions
 - ...

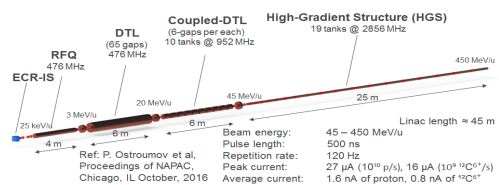
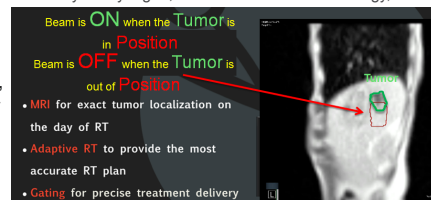


Image-Guided Therapy

Courtesy: B. Aydogan, Radiation & Cellular Oncology, UoC



- ✓ This technique has been successfully applied for X-rays with promising results
- ✓ It is now being developed for protons and heavy-ion beams

Argonne

29

SUMMARY

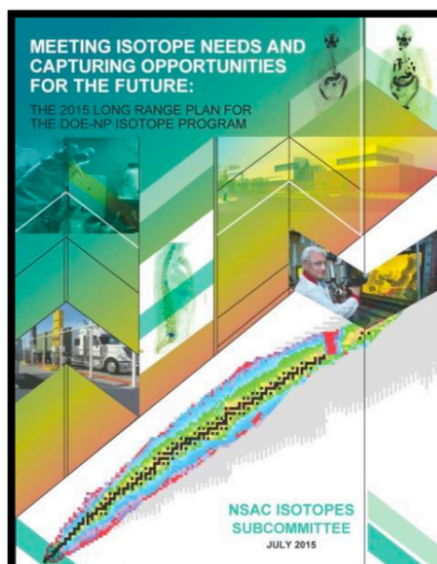
- Radiopharmacy provides valuable tools for diagnostic imaging and therapeutic treatment of various diseases
- Cancer treatment with “Personalized Medicine” is the future
 - Tailoring treatments to individuals will reduce cost
 - Development of Isotope Pairs over Matched Pairs ($^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$) vs. ($^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$)
- **Radionuclides in high demand but low supply**
 - **Beta emitters for therapy and theranostic*** (^{47}Sc & ^{67}Cu)
 - **Alpha emitters for therapy** (^{211}At , $^{212,213}\text{Bi}$, & ^{225}Ac)
 - **Auger emitters for advanced chemotherapy** ($^{188,191,193,195\text{m}}\text{Pt}$ and ^{186}Ir)
- Under the stewardship of DOE/IP, a strong isotope production and R&D program in the U.S. is underway
- LEAF and ATLAS at Argonne are unique facilities within U.S. capable of producing isotopes for medical applications
- **Increased funding for R&D and production** capabilities will allow
 - The expansion of the number of produced isotopes and their quantities
 - The acceleration of clinical trials leading to increased impact in cancer therapy

30

Argonne
NATIONAL LABORATORY

ACKNOWLEDGMENT

- **Chemical and Fuel cell technologies Division:** Alex Brown and David Rotsch
- **Experimental Operations and Facilities Division:** Jim Bailey, Tom Brossard, Sergey Chemerisov, Roman Gromov, Ron Kmak, Phil Strons, Mark Williamson
- **Physics Division and ATLAS facility:** Ravi gampa, Matthew Gott, John Greene, Kawtar Hafidi, Brahim Mustapha, Jerry Nolen, Jeongseog Song and Shaofei Zhu
- **ATLAS team, LEAF team, Health Physics team**



31

Argonne
NATIONAL LABORATORY

RECOUVREMENT BIOACTIF DE SURFACES POUR LA MÉDECINE RÉGÉNÉRATRICE ET LA THÉRAPIE DU CANCER

Catherine PICARD

Institut National Polytechnique de Grenoble, France



Je teins tout d'abord à remercier le professeur Wafa Skalli, le Dr Nadia El Kissi et l'Académie Royale du Maroc pour cette invitation.

Ce que je vais vous présenter aujourd'hui n'est pas directement de la médecine mais pourrait contribuer à aider les patients au cours des prochaines années.

Je vais tout d'abord commencer par préciser le contexte de nos recherches. Comment est-ce qu'on peut mimer le microenvironnement cellulaire? ensuite, comment est-ce que l'on peut présenter des protéines et révéler des effets biologiques qui étaient jusque-là masqués, car il n'étaient pas étudiés dans de bonnes conditions expérimentales et enfin, comment est-ce qu'on peut automatiser, aller vers du haut débit, pour des études de thérapie cellulaire in vitro qui pourront, à terme, aider au diagnostic de pathologies.

Nous nous plaçons ici à l'échelle d'une cellule humaine, qui se trouve elle-même entourée d'une matrice, appelée la matrice extra-cellulaire. Cette matrice est très hydratée : elle contient des protéines et des polysaccharides (polymères de sucres). Elle apporte aux cellules des signaux biochimiques, grâce à la présence des protéines et des facteurs de croissances et des signaux mécaniques car cette matrice a une certaine rigidité. Cet ensemble de signaux influence les processus cellulaires : de l'adhésion initiale de la cellule à sa prolifération et la différenciation, quand les cellules vont s'assembler pour former des tissus humains. En se plaçant à une échelle encore plus petite, on trouve les récepteurs cellulaires qui sont situés à la surface de la cellule, au sein même de sa membrane

plasmique. Ces récepteurs reconnaissent des ligands qui viennent interagir avec eux. On distingue des récepteurs d'adhésion, chargés de reconnaître le matériau sur lequel la cellule adhère, tels que des intégrines ou des récepteurs au hyaluronane, mais aussi des récepteurs aux facteurs de croissance, qui reconnaissent les facteurs de croissance.

Ces interactions sont fortement modulées par la rigidité de la matrice, et elles assurent une spécificité biochimique, c'est-à-dire qu'un ligand donné doit rencontrer le bon récepteur, un peu comme une clef dans une serrure.

Du côté de l'ingénierie de biomatériaux, grands types d'approches ont été développées pour mimer et reproduire au mieux les propriétés de la matrice extracellulaire: des gels tridimensionnels à la rigidité et aux biochimiques contrôlées, dont l'alginate et le poly(éthylène glycol) (PEG), des procédés d'encapsulation de cellulaire pour les protéger de l'environnement extérieur, et enfin des surfaces bidimensionnelles dont les propriétés sont contrôlées et sur lesquelles les cellules vont être cultivées.

Dans notre équipe du CNRS et de l'Institut Polytechnique de Grenoble, nous nous intéressons à un procédé d'assemblage simple, qui s'appelle auto-assemblage couche par couche de polyélectrolytes. Ce sont des polymères chargés qui sont solubles dans l'eau. Ces films appelés multicouches commencent à être utilisés dans différents domaines de la médecine, dont celui du cancer. Par exemple, ils peuvent recouvrir des particules qui piègent des médicaments, afin de les protéger, voire même être utilisés pour piéger directement les médicaments au milieu des couches. Enfin, ils peuvent permettre de mimer le microenvironnement cellulaire [1], de façon très simplifiée pour aller décortiquer des mécanismes d'interactions entre les protéines, facteurs de croissances et les cellules (**Figure 1**) [2].

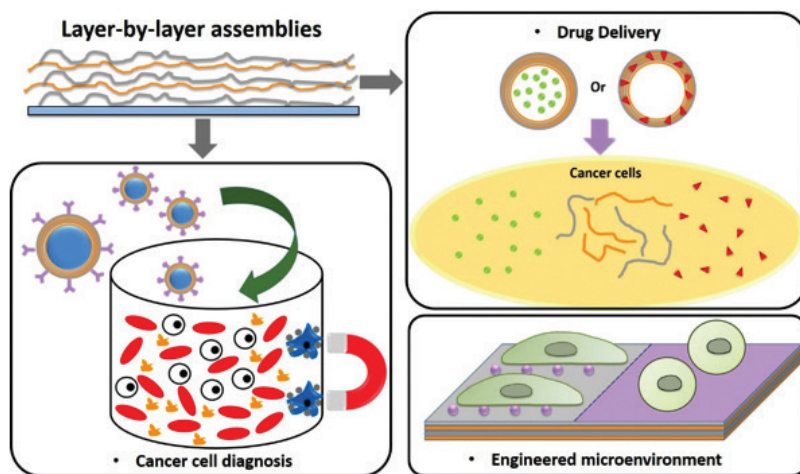


FIGURE 1. Les films multicouches de polyélectrolytes (appelés encore "layer-by-layer") sont formés par auto-assemblages de polyélectrolytes, qui sont des polymères chargés solubles dans l'eau. Ces couches peuvent être déposées sur des particules et ainsi être employées pour le diagnostic de cellules cancéreuses. Elles peuvent également être employées pour la délivrance de médicaments via des nano-microparticules: soit pour protéger des particules remplies de médicaments en formant une coque protectrice, soit en piégeant directement les médicaments à l'intérieur des couches. Les particules délivrent ensuite leur contenu au sein de la cellule cancéreuse. Enfin, les films multicouches peuvent servir à créer des microenvironnements biomimétiques pour contrôler les processus cellulaires.

Ces films multicouches sont versatiles car il est possible de choisir les blocs de base, ils peuvent être appliqués sur tout type de support et être chargés en molécules bioactives.

Dans cette présentation, je vais me focaliser sur des films élaborés à partir de poly(L-lysine), un polypeptide chargé positivement et d'acide hyaluronique, un polysaccharide déjà utilisé pour la réparation de tissus humains. Ces films sont assemblés par un robot de trempage («dip-coating»), un procédé qui permet de tremper des supports, ici des lamelles de verre. L'épaisseur des films peut varier de quelques centaines de nanomètres à quelques micromètres. Ils peuvent être renforcés mécaniquement par une réticulation chimique, en utilisant un carbodiimide, l'EDC, qui va créer des liens covalents amides entre les groupes lysines et carboxylique. La réticulation peut être modulée en faisant varier la concentration en agent réticulant. Elle peut être vérifiée par une méthode chimique, la spectroscopie infrarouge et par une méthode mécanique, la nano-indentation par microscopie à force atomique au moyen d'une sonde colloïdale.

Dans la deuxième partie de ma présentation, je présenterai comment ces films biomimétiques peuvent être employés pour délivrer des protéines différemment de ce qui avait été fait jusqu'à présent. Nous nous intéresserons plus particulièrement à deux protéines : des protéines morphogénétiques osseuses (BMPs), qui s'assemblent sous forme de dimère et ainsi ressemblent à des papillons. Deux d'entre elles, la BMP-2 et la BMP-7 sont déjà utilisées en cliniques. Les cellules répondent aux BMPs via des récepteurs, appelés récepteurs BMP, qui vont envoyer des signaux biochimiques internes par des voies différentes qui passent ou ne passent pas par le noyau. Le deuxième type de protéine est le stromal derived factor one (SDF1 α) impliqué dans la migration des cellules cancéreuses, qui lui est connu pour interagir avec un récepteur CXCR4.

Nous avons optimisé le procédé de chargement de ces protéines au sein des films, en modulant le pH et la force ionique de la solution, dans le but de charger des protéines par simple affinité physico-chimique.

Nous avons quantifié la quantité de protéines insérées dans le film, cette quantité évoluant de façon linéaire avec la quantité de protéines initialement ajoutée dans le milieu en solution.

Ce mode de délivrance de la protéine, par le film biomimétique, constitue une approche nouvelle apportée par la science des matériaux (**Figure 2**) [3]. Traditionnellement, en biologie cellulaire, les protéines sont délivrées dans le milieu de culture des cellules, qui sont elle-même cultivées sur des supports solides (verre, plastique). Dans ce cas, la diffusion des protéines est grande et leur durée de vie très courte (une demi-journée environ). Aussi, la rigidité du support sur lequel elles sont cultivées est très grande. Quand la protéine est délivrée via le film biomimétique, plusieurs effets se combinent : la concentration des protéines dans le film est très élevée; leur diffusion est très fortement réduite car elles sont piégées au sein du film et la stabilité des protéines dans le temps est augmentée. De plus, la rigidité du film peut être modulée.

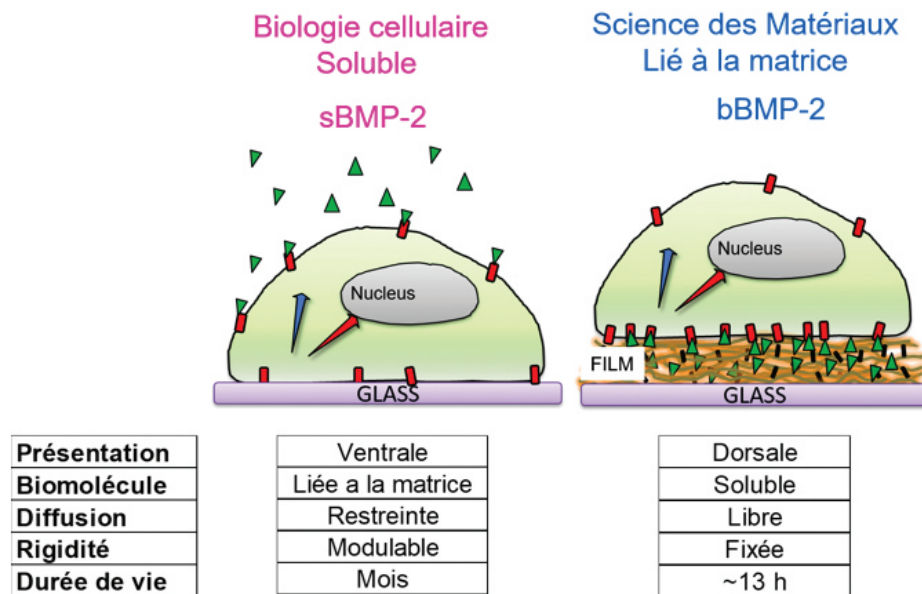


FIGURE 2 : Différences entre les modes de présentation des protéines par le film biomimétique et une délivrance en solution : Schéma présentant les différentes entre les modes de présentation d'une protéine active aux cellules : à gauche, le mode de présentation traditionnel, tel qu'il est employé à ce jour dans le domaine de la biologie cellulaire pour des cellules cultivées sur des substrats rigides (plastiques, verre). A droite, la présentation des protéines par le film biomimétique dont la rigidité peut être modulée. Ces deux modes de présentation induisent des différences importantes dans les propriétés des biomolécules (diffusion, durée de vie) ainsi que dans la rigidité de la matrice, qui peut être modulée. (Adapté de Gilde et al, *Acta Biomaterialia* 2016, copyright Elsevier 2016)

Le premier rôle des BMPs est d'enclencher la différenciation des cellules pour qu'elles forment un tissu osseux. Par hasard, nous avons observé que la protéine BMP-2 induisait aussi l'adhésion des cellules [4]. Ceci a été observé quand nous avons comparé les conditions suivantes : cellules cultivées sur un film mou ou plus dur, en présence ou non de BMP-2 présenté par la matrice biomimétique. Il est apparu qu'il y a un effet drastique sur l'adhésion des cellules dans le cas du film mou est combiné à une présentation du BMP-2 par la matrice (**Figure 3**). Les cellules adhèrent alors très fortement, forment des protrusions cellulaire et migrent également plus rapidement. C'est précisément cette combinaison du film mou et de présentation de la BMP-2, par la matrice biomimétique, qui a permis de révéler un phénomène biologique qui étaient masqué dans les autres conditions.

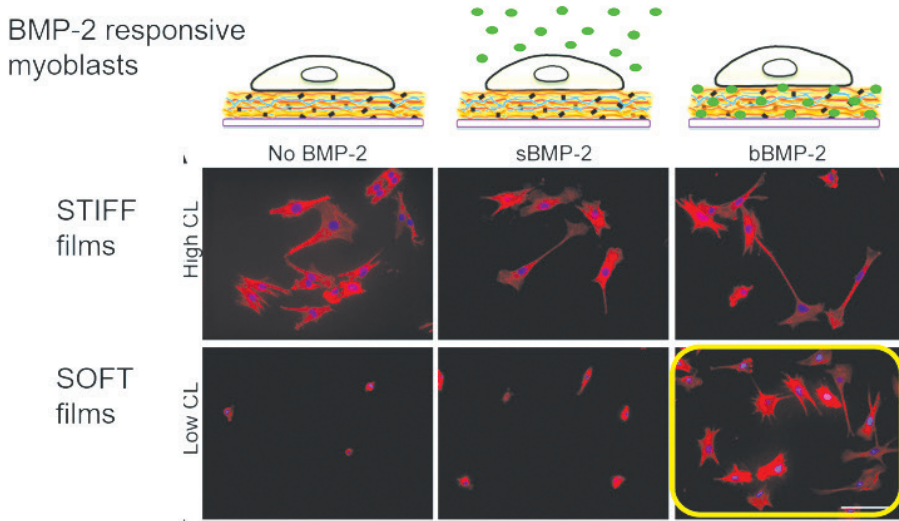


FIGURE 3 : Effet des protéines BMP-2 sur l'adhésion cellulaire de cellules myoblastes (cellules répondant à la BMP-2). (à gauche) : Sur des films rigides, les cellules adhèrent alors qu'elles restent rondes sur les films mous. Quand la protéine BMP-2 est délivrée en solution (au milieu), celle-ci a très peu d'impact sur l'adhésion des cellules. En revanche, quand elle est délivrée aux cellules via le film biomimétique, elle a un effet très prononcé sur l'adhésion des cellules, en particulier quand les cellules sont cultivées sur des films mous (encadré jaune). (Adapté de Crouzier et al, *Adv. Mat.* 2011 ; Copyright Wiley 2011)

L'explication de ce phénomène se situe à l'échelle du nanomètre : c'est une communication réciproque entre des récepteurs cellulaires : d'une part les récepteurs qui sont la porte d'entrée pour la différenciation cellulaire, les récepteurs aux BMPs et d'autre part des récepteurs qui agissent sur l'adhésion et la migration cellulaire, les récepteurs intégrines (**Figure 4**) [5]. Nous avons révélé qu'il y a un jeu croisé entre les récepteurs BMPs et les intégrines : d'une part, les récepteurs aux BMP jouent sur la dynamique de l'adhésion et la migration cellulaire; réciproquement, les récepteurs intégrines jouent sur la différenciation osseuse.

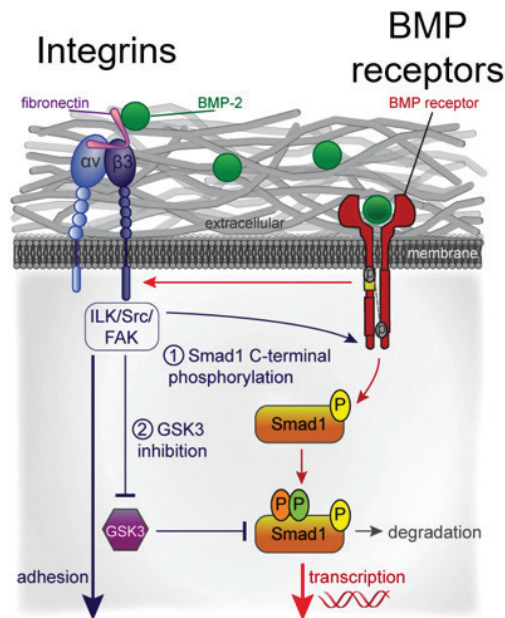


FIGURE 4 : Schéma montrant, à l'échelle de la membrane plasmique, le jeu croisé entre récepteurs cellulaires, les intégrines conduisant d'une part à l'adhésion cellulaire et les récepteurs aux BMPs conduisant d'autre part à la différenciation cellulaire, via le facteur de transcription Smad 1. Les flèches de couleur indiquent un jeu croisé entre les récepteurs. En effet, l'intégrine beta3 est nécessaire pour le contrôle de la signalisation BMP et, inversement, le récepteur aux BMPs contrôle la dynamique de l'adhésion cellulaire. (adapté de Fourel et al, Journal of Cell Biology 2016).

On peut donc penser qu'on peut optimiser la régénération osseuse en allant contrôler comment ces deux types de récepteurs interagissent entre eux à l'échelle nanométrique.

Le deuxième exemple porte sur des cellules métastatiques du cancer du sein, appelée MDA-MB231 qui sont très invasives. Quand les cellules sont cultivées sur des films mous et que la protéine SDF1 α est présentée soit sous forme soluble, soit sous forme liée à la matrice («matrix-bound»), on observe que, uniquement dans le cas de la protéine liée à la matrice, l'aire d'étalement de la cellule est augmentée [6, 7].

Il se forme aussi des lamellipodes et filopodes. Nous avons classifié les cellules en quatre phénotypes, présentant ou non des lamellipodes et des filopodes. Quand la protéine est présentée par la matrice, on a une très forte augmentation de la proportion de cellules qui présentent à la fois des lamellipodes et des filopodes. A l'échelle des récepteurs, nous avons visualisé en fluorescence, grâce à des marquages par des anticorps, la localisation de plusieurs récepteurs : CXCR4, le récepteur au SDF1 α ; CD44, le récepteur au hyaluronane, et l'intégrine beta1. Dans les protrusions cellulaires, les récepteurs CXCR4 et CD44 sont localisés au même endroit. Quand chacun de ces récepteurs est inhibé, alors la vitesse de migration cellulaire est fortement diminuée.

En termes de signalisation cellulaire, la kinase ERK est phosphorylée quand le signal biochimique est enclenché. Quand la protéine SDF1 α est soluble, le signal est faible et de

courte durée. Quand la protéine est présentée par le film, le signal est élevé et maintenu durant au moins 15H.

Nous avons identifié les molécules impliquées dans la réponse moléculaire à SDF1 α : le récepteur au hyaluronane CD44 agit en partenariat avec des molécules appelées les RhoGTPases. Nous proposons l'hypothèse suivante : en présence de SDF1 α présenté par le film, on favorise le regroupement des récepteurs cellulaires et on favorise la communication entre les récepteurs CXCR4 et CD44. Le signal de la kinase ERK est alors élevé et prolongé dans le temps (**Figure 5**) [2].

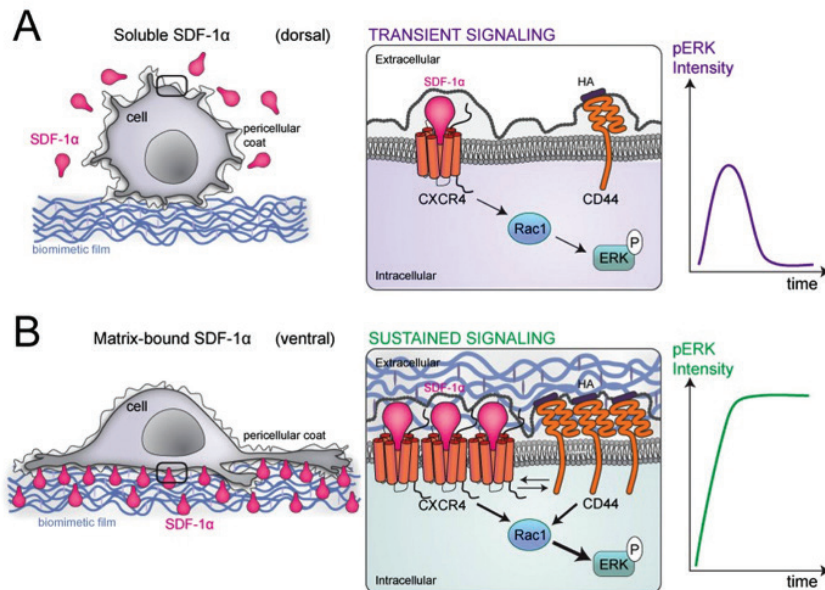


FIGURE 5. Schéma résumant les différences majeures de réponse des cellules cancéreuses du sein MDA-MB-231 à la protéine SDF1 α présentée soit sous forme soluble (A) soit sous forme liée à la matrice (B), pour les cellules MDA-MB231 à différentes échelles de gauche à droite. Gauche : à l'échelle cellulaire; milieu : à l'échelle de la membrane plasmique et des récepteurs; droite : conséquence en terme de signalisation cellulaire phospho-ERK. Dans le cas de la présentation soluble (sSDF), la concentration locale en SDF1 α est très basse et les protéines SDF-1 α sont principalement présentées à la face dorsale des cellules. Par conséquent, l'adhésion cellulaire est faible et les cellules sont rondes avec seulement quelques protrusions. Dans ce cas, la signalisation est transitoire car les récepteurs CXCR4 (récepteur au SDF1 α) et au hyaluronane (CD44 étant le principal dans les cellules MDA-MB231) sont rares et ne coopèrent pas. La signalisation induite par SDF1 α via le récepteur CXCR4 active Rac1 et la phosphorylation de ERK (pERK), mais l'intensité du signal est faible et sa durée est transitoire (schéma de droite). Dans le cas du SDF1 α lié à la matrice (bSDF), la concentration locale en SDF1 α dans le film polyelectrolyte est localement très forte, ce qui permet aux récepteurs cellulaires (CXCR4) qui sont principalement localisés à la face basale des cellules cancéreuses de se lier à leur ligand SDF1 α . Ceci induit un regroupement des récepteurs (schéma du milieu) pour le récepteur CXCR4 de même que pour le récepteur au HA. A noter que le hyaluronan est apporté à la fois via la couche protéine péricellulaire et par le film polyelectrolyte, qui est constitué de HA. Dans cette situation de confinement spatial à la face ventrale des cellules, les deux récepteurs CXCR4 et CD44 agissent chacun pour activer Rac1 et la phosphorylation de ERK1/2. La conséquence de ce jeu croisé est que l'intensité du signal phospho-ERK est élevée et que le signal est prolongé dans le temps, au moins durant 16 h.

On pourrait envisager de nouveaux traitements médicamenteux qui cibleraient chacune de ces deux voies : la voie de réponse à la protéine SDF1 α , qui passe par le récepteur CXCR4 et la voie de réponse au hyaluronane, qui passe par le récepteur CD44.

La troisième et dernière partie de ma présentation porte sur la mise au point d'une technique automatisée pour réaliser ces études cellulaire à haut débit [8].

Le procédé de dip-coating est un procédé assez long : il faut manipuler des lamelles, les déposer sur un portoir pour la fabrication des films, puis les re-déposer dans des plaques utilisées pour la culture cellulaire.

Au sein de l'équipe, nous avons mis au point un procédé qui consiste à déposer les films biomimétiques directement au fond des plaques. Tout d'abord, ce procédé était réalisé manuellement à l'aide d'une pipette multicanaux. Mais ce type de manipulation prend du temps et peut induire des erreurs humaines. Nous avons alors utilisé un robot qui manipule les liquides, tels que ceux utilisés couramment dans l'industrie pharmaceutique. Le robot vient dispenser les liquides au fond des plaques et ainsi, le film se forme au fond des puits. L'avantage de ce procédé est qu'on peut contrôler de nombreux paramètres, que l'on peut choisir les puits dans lesquels le film est déposé, et que différents types de plaques peuvent être utilisées.

De plus, les paramètres du film sont ajustables, types de polyélectrolytes, nombre de dépôts, épaisseur du film. Enfin, quand on travaille sur des cellules rares telles que des cellules souches, il est avantageux d'utiliser de très petites quantités de cellules, de paralléliser les tests, et d'utiliser un volume de solution le plus petit possible.

De plus, des plaques telles que les plaques contenant 96 puits sont compatibles avec de nombreux tests biologiques courants : des tests basés sur les spectrophotomètres qui permettent des quantifications, des tests utilisant des microscopes où l'on peut acquérir des images.

Sur l'exemple de la figure 6 (**Figure 6**), nous avons imagé les films au fond des puits et avons déterminé leur épaisseur en chaque position. Nous avons tout d'abord optimisé les conditions de préparation des films, en inclinant la plaque et en aspirant le liquide, après le dépôt de chaque couche, afin qu'il n'en reste plus au fond des puits. Dans les meilleures conditions, le dépôt des films est reproductible à 93%.

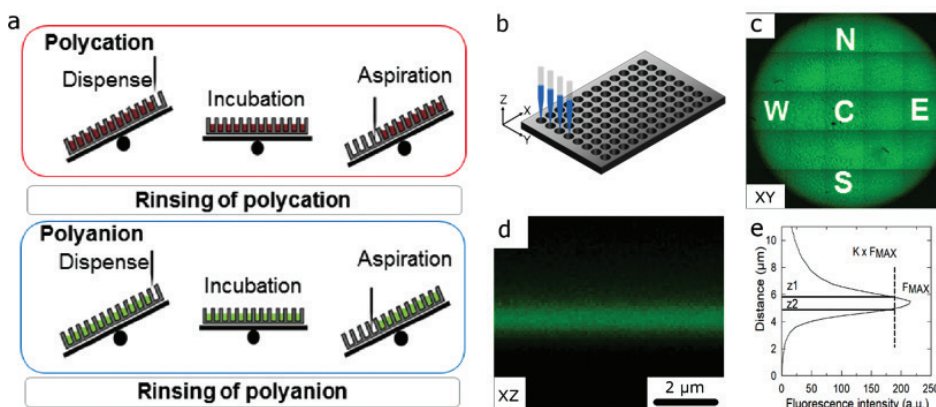


FIGURE 6. Schéma du procédé de dépôt à haut débit dans des microplaques de culture à multiples puits et principe de mesure de l'épaisseur du film en utilisant la microscopie confocale.

(a) procédé automatisé de dépôt du polycation et du polyanion consistant en des étapes de dispense et d'aspiration: quand la fonction «inclinaison» est utilisée, la microplaque est inclinée durant les étapes de dispense et d'aspiration; (b) définition des coordonnées (X,Y,Z) d'une plaque multipuits; pour des microplaques disponibles commercialement, les coordonnées (X,Y) de chaque microplaques sont connues. (c) image d'un micropuits entier (diamètre 6.4 mm) en utilisant une option de tile scan et un objectif X10 (zoom X0.5) à partir de champs 5X5 ne se recouvrant pas. Le tile scan apporte une information sur l'homogénéité globale de l'épaisseur des films h , qui est mesurée automatiquement à partir de piles d'images en Z à haute résolution. (d) des sections transverses à haute résolution (X,Z) en utilisant un objectif X63 ont été acquises en chaque position. (e) pour chaque section, la mesure automatisée de l'épaisseur du film h a été faite en traçant le profil d'intensité fluorescence, et trouvant l'intensité maximale (Fmax), après application d'un facteur de proportionnalité K. L'épaisseur du film $h = Z - 1Z2$ est calculée automatiquement en utilisant une macro faite sur mesure sur Image J. (Figure 1, Machillot et al, *Adv. Mat.* 2018, copyright Wiley 2018)

Nous avons appliqué ces films en plaques pour l'étude de la différenciation de cellules osseuses. Dans la littérature, nous avons identifié quatre protéines BMPs principales : la BMP-2 impliquée dans la formation d'os et de cartilage, la BMP-4 dans les maladies du cerveau et des cancers, la protéine BMP-7 dans la voie gastro-intestinale et la régulation de la masse grasseuse, et la BMP-9 dans le système cardio-vasculaire. En prenant des cellules souches, soit des myoblastes qui répondent au BMPs ou des cellules souches dérivées du périostéum, nous avons quantifié leur différenciation en os, qui se traduit par l'expression d'une enzyme, la phosphatase alcaline. Cette enzyme est visible grâce à sa couleur bleue. Nous avons caractérisé, pour des concentrations croissantes en BMPs initialement chargées dans le film, la quantité d'ALP formée (**Figure 7**) [8].

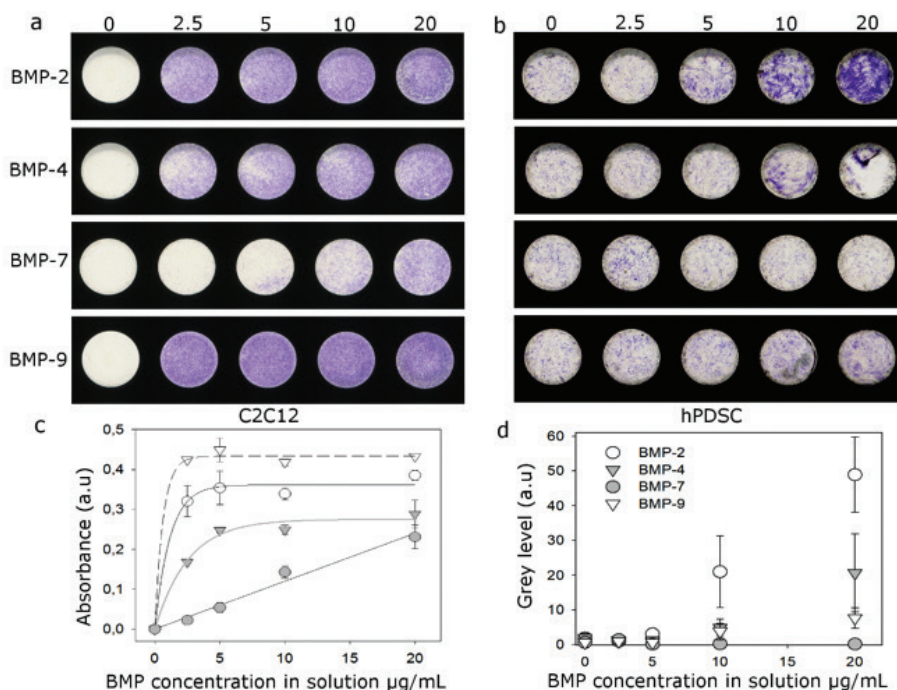


FIGURE 7. Etude à haut débit de la différenciation cellulaire au contact des films bioactifs en microplaques. des films à base de poly(L-lysine) et de hyaluronane, faits de 12 paires de couches, ont été préparés avec le robot manipulateur de liquides dans des conditions T₁₀% (inclinaisons de la plaque, et aspiration additionnelle de 10%), films qui étaient réticulés. Les films ont été chargés avec quatre protéines BMPs différentes (BMP-2, 4, 7 et 9) à 5 concentrations croissances de BMPs en solution (de 0 à 20 µg/mL) représentant 20 conditions expérimentales différentes au total. 5000 cellules de muscle squelettique C2C12 et cellules souches humaines dérivées du périoste ont été mises en culture par puits, durant 3 jours (pour les C2C12) et 14 jours (pour les cellules dérivées du périoste) avant d'être marquées pour la phosphatase alcaline. Les images représentatives de l'ALP ont été prises avec un lecteur de microplaque pour (a) les C1C12, par mesure de l'absorbance à 570 nm, et (b) par mesure du niveau de gris moyen dans chaque micropuits pour les cellules souches du périoste, suivi d'analyses d'images par Image J. Les expériences ont été reproduites 3 fois (nouveau film, nouvelle culture cellulaire) avec 2 micropuits indépendants par condition dans chaque expérience. (Figure 4, Machillot et al, *Adv. Mat.* 2018, copyright Wiley 2018).

Ces plaques recouvertes des films biomimétiques vont être un outil qui va permettre d'étudier des mécanismes de signalisation cellulaire et de comprendre les mécanismes de jeux croisés entre récepteurs cellulaires. Cet outil va pouvoir s'appliquer à des la médecine régénératrice, notamment à des pathologies osseuses ou à des cancers dans lesquels les protéines BMPs sont impliquées. A noter que ce même type de film peut s'appliquer sur des biomatériaux pour réparer des os.

Plus largement, les plaques bioactives pourraient s'appliquer à la médecine régénératrice, pathologies osseuses, voire des cancers.

En conclusions, ces films permettent de potentialiser des signaux biochimiques. Nous avons proposé une nouvelle méthode de dépôts de films en plaque ce qui ouvre des potentialités pour des études à haut contenu. Ceci ouvre des perspectives dans le cadre de la médecine régénératrice, et pourrait plus particulièrement s'appliquer à la médecine de précision, où l'on va chercher à faire de la thérapie cellulaire, aider au diagnostic de pathologie, voire choisir le traitement le mieux adapté à un patient donné.

Remerciements. Je tiens à remercier toutes les agences de financement qui ont soutenu notre travaux, en particulier le European Research Council, la Fondation Recherche Médicale, la fondation ARC pour la recherche sur le Cancer et l'Institut Universitaire de France, ainsi que nos collaborateurs, en particulier l'équipe de Corinne Albiges-Rizo à l'IAB de Grenoble et l'équipe de Hugues Lortat-Jacob à l'IBS à Grenoble. Enfin, je vous remercie pour votre attention.

Références bibliographiques

- [1] Gribova V, Auzely-Velty R, Picart C. Polyelectrolyte multilayer assemblies on materials surfaces: From cell adhesion to tissue engineering. *Chem Mater.* 2012;24: 854-69.
- [2] Liu XQ, Picart C. Layer-by-layer assemblies for cancer treatment and diagnosis. *Adv Mater.* 2016;28:1295-301.
- [3] Gilde F, Guillot R, Pignot-Paintrand I, Okada T, Fitzpatrick V, Boudou T, Albiges-Rizo C, Picart. C. Cellular internalization of matrix-bound BMP-2 and associated endocytosis pathways. *Acta Biomater.* 2016;46:55-67.
- [4] Crouzier T, Fourel L, Boudou T, Albiges-Rizo C, Picart C. Presentation of BMP-2 from a soft biopolymeric film unveils its activity on cell adhesion and migration. *Adv Mater.* 2011;23:H111-8.
- [5] Fourel L, Valat A, Faurobert E, Guillot R, Bourrin-Reynard I, Ren K, Lafanechere L, Planus E, Picart C, Albiges-Rizo C. beta3 integrin-mediated spreading induced by matrix-bound BMP-2 controls Smad signaling in a stiffness-independent manner. *J Cell Biol.* 2016;212:693-706.
- [6] Dalonneau F, Liu XQ, Sadir R, Almodovar J, Mertani HC, Bruckert F, Albiges-Rizo C, Weidenhaupt M, Lortat-Jacob H, Picart C. The effect of delivering the chemokine SDF-1 alpha in a matrix-bound manner on myogenesis. *Biomaterials.* 2014;35:4525-35.
- [7] Liu XQ, Fourel L, Dalonneau F, Sadir R, Leal S, Lortat-Jacob H, Weidenhaupt M, Albiges-Rizo C, Picart C. Biomaterial-enabled delivery of SDF-1alpha at the ventral side of breast cancer cells reveals a crosstalk between cell receptors to promote the invasive phenotype. *Biomaterials.* 2017;127:61-74.
- [8] Machillot P, Quintal, C., Dalonneau, F., Hermant, L., Monnot, P., Matthews, K., Fitzpatrick, V., Liu, J., Pignot-Paintrand, I., Picart, C. Automated buildup of biomimetic films in cell culture microplates for high throughput screening of cellular behaviors *Adv Mater.* 2018;e1801097.

**SÉANCE IV : INGÉNIERIE ET MÉDECINE
DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES
DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL**

UNE EXPÉRIENCE RÉUSSIE POUR LE DÉVELOPPEMENT DES NEUROSCIENCES CLINIQUES AU MAROC ET EN AFRIQUE

Pr. Abdeslam EL KHAMLI

*Académie Hassan II des Sciences et Techniques,
Centre National Réhabilitation et des Neurosciences,
Université Mohammed V, Rabat*



Résumé

Introduction: Les neurosciences représentent un vaste domaine de disciplines biologiques et médicales, qui concourent à l'étude et à la compréhension des aspects normaux et pathologiques du système nerveux. Elles occupent une place privilégiée dans la recherche à travers le monde.

Au Maroc, après un début remarquable au CHU de Rabat, au cours des années 1970-90, le développement des neurosciences allait être freiné par les difficultés de fonctionnement, qu'enos CHU ont commencé à rencontrer, à partir des années 1990. Grâce à l'initiative d'un groupe d'enseignants chercheurs, les neurosciences continueront leur développement au profit de la recherche et de la formation des jeunes aussi bien au Maroc qu'en Afrique

Méthodologie: les enseignants-chercheurs des neurosciences cliniques, réunis sur le même site, (Hôpital des Spécialités, CHU de Rabat), ont décidé de collaborer et de créer, en 1989, une fondation pour pallier les restrictions budgétaires de recherche et de la formation continue. Grâce à cette Fondation, ils ont réussi à se doter de locaux et de moyens technologiques, nécessaires à la prise en charge des patients et à l'organisation d'un programme de formation et de recherche au bénéfice des jeunes médecins marocains et africains.

Résultats: Au cours de la première décennie (1989-2000), ces enseignants-chercheurs ont mené trois projets (i) un programme d'éducation sanitaire, organisédans plusieurs régions du Maroc, sur les maladies du système nerveux; (ii) l'acquisition d'équipement modernes pour l'hôpital avec l'introduction de la première machine d'imagerie par résonance magnétique (IRM) au Maroc (1992); (iii) un programme de formation continue et d'échanges régionaux et internationaux. À partir de l'an 2000, commencera une véritable mise à niveau des neurosciences cliniques, avec la construction et l'équipement du CNR-NS (Centre National de Réhabilitation et des Neurosciences), dans l'enceinte de l'hôpital des Spécialités au CHU de Rabat. Grâce aux technologies de pointe, implantées au CNR-NS et à la formation simultanée de leurs utilisateurs, plusieurs techniques diagnostiques et thérapeutiques ont été développées, pour lesquelles les patients marocains se rendaient à l'étranger pour se soigner. En parallèle, quatre groupes de recherche ont été mis en place, travaillant sur quatre thématiques (épilepsie, maladie de Parkinson et mouvement anormaux, tumeurs cérébrales et radiochirurgie), avec des projets accrédités par l'UM5. Ces projets vont permettre le maintien d'un bon niveau de publications scientifiques en neurosciences. Suite à cette mise à niveau, la WFNS a décidé de créer à Rabat, un Centre de Référence International pour la formation des neurochirurgiens Africains (WFNS-RTC)^{1*}, avec deux missions: une formation de spécialité et une formation continue. En seize ans d'activité (2002-2018), 62 jeunes neurochirurgiens africains ont été formés au WFNS-RTC (5 ans + diplôme de spécialité), venus de 18 pays africains subsahariens, et une moyenne de deux à trois cours et workshops étaient organisés chaque année au profit des neurochirurgiens africains. À partir de 2010-2012, la WFN (World Federation of Neurology), la WFNP (World Federation of Neurophysiology) et l'IBRO (International Brain Research Organisation) ont suivi l'exemple de la WFNS et ont lancé un programme de formation à Rabat au profit des neurologues, neurophysiologistes et spécialistes des neurosciences fondamentales africains.

Conclusion: Nous espérons, qu'à travers cette expérience de terrain sur l'apport d'une fondation d'utilité publique et d'un centre de soins privé à but non lucratif, à la pratique et l'enseignement d'une médecine de pointe dans un hôpital public, enrichie d'une revue de la littérature nationale et internationale sur le rôle du secteur des soins privé à but non lucratif, nous pouvons contribuer à une réflexion plus profonde sur la nécessité d'une réforme de ce secteur, afin de lui permettre de jouer pleinement son rôle dans notre système de santé national.

Introduction

Les neurosciences représentent un vaste domaine qui réunit une vingtaine de disciplines de neurosciences biologiques et d'autres médicales, qui concourent à l'étude et à la compréhension des aspects normaux et pathologiques du système nerveux, auxquelles s'ajoutent d'autres disciplines fondées sur les mathématiques et la physique (informatique, statistiques, nanotechnologies, imagerie, neurosciences computationnelles, neuroingénierie...). Le terme «neurosciences», relativement récent dans la littérature scientifique, est né vers la fin des années 1960, tandis que les principales disciplines qui le composent (neuroanatomie, neurophysiologie, neuropsychologie, psychiatrie, neurologie, neurochirurgie, neurobiologie....), sont beaucoup plus anciennes.

* WFNS-Rabat Training Center.

L'apport des neurosciences à tous les aspects de notre vie est capital, grâce aux connaissances qu'il livre sur le fonctionnement normal de notre cerveau. Cet apport est également essentiel en cas d'agressivité par un traumatisme ou une pathologie, sachant que les agressions externes sur le cerveau et les maladies du système nerveux, représentent aujourd'hui la deuxième cause de mortalité et la première cause d'handicap dans le monde (1,2).

On comprend aisément les motivations et l'engouement actuels pour la recherche en neurosciences, au point de représenter aujourd'hui un défi à l'échelle internationale et d'occuper une place privilégiée dans les universités de par le monde. À titre d'exemple, en France plus de 2.500 enseignants chercheurs, organisés en plus de 250 équipes, participent à cette recherche en neurosciences (3). Au niveau mondial, les projets comme Brain Decade (Décennie du Cerveau), Human Brain Project (projet du cerveau humain), Global Brain consortium (Consortium Mondial sur le cerveau), European Brain Research Area (Espace Européen de Recherche sur le Cerveau)..., mobilisent des milliers de chercheurs, des moyens financiers colossaux, avec un appui croissant du secteur public et un intérêt grandissant des politiques.

La recherche et la formation dans le domaine des neurosciences sont donc une nécessité universelle. Elles exigent des ressources humaines compétentes dédiées, des moyens technologiques avancés et un environnement adéquat. Ces prérequis font souvent défaut dans les pays émergents et représentent ainsi, le principal frein à la mise en place des programmes de recherche-développement dans différents domaines dont les neurosciences.

Structuration et développement des neurosciences au Maroc

Au Maroc, les premiers travaux sur les maladies du système nerveux ont été publiés au cours de la première moitié du XX^{ème} siècle, par les premiers médecins français, qui ont travaillé au Maroc, durant la période de protectorat. C'est «Maroc Médical», la plus ancienne revue médicale marocaine (publiée depuis 1920), qui regroupe la plupart de ces publications (4,5,6,7,8,9). La neurochirurgie fut la première spécialité à se structurer, parmi les disciplines des neurosciences cliniques, avec la création d'une unité dédiée, dans un service de chirurgie générale à Casablanca, en 1948, puis de deux services de neurochirurgie indépendants en 1960 : un à Rabat et un autre à Casablanca. Ces deux premiers services seront dirigés pendant plus d'une décennie par des neurochirurgiens étrangers (Pr. Tourneau et Dr. Hermo à Rabat et Drs. Masseboeuf et R. Aquaviva à Casablanca), avant l'arrivée, en 1976, de Dr. A. El Ouarzazi, premier professeur marocain de neurochirurgie. Les deux autres principales disciplines des neurosciences cliniques (la psychiatrie et la neurologie), seront structurées à la fin des années 1960, quelques années après la création de la première faculté de médecine et du premier Centre Universitaire Hospitalier (CHU) à Rabat. Le mérite en revient à Pr. T. Chkili qui, après avoir organisé la psychiatrie entre 1968-1973, créera le premier service de neurologie en 1974, puis planifiera et mettra en place un hôpital dédié aux maladies du système nerveux, l'Hôpital des Spécialités. Cet hôpital, ouvert en 1982, sera le point de départ de l'émancipation des neurosciences au CHU du Rabat. C'est là que se développeront toutes les disciplines des neurosciences cliniques, se formeront les premiers enseignants-chercheurs dans ces spécialités et se

constitueront les premières collaborations multidisciplinaires, entre les cliniciens et le premier laboratoire de neurosciences biologiques, crée à la Faculté des Sciences de Rabat en 1975. Sous la direction de son fondateur, Pr. W. Benjelloun, ce laboratoire constituera, de son côté, la première pépinière des futures enseignants chercheurs en neurosciences biologiques des universités marocaines.

Au cours des deux décennies qui suivront, 1980-2000, les neurosciences complèteront leur structuration, avec l'établissement d'autres disciplines, et s'ériger aux niveaux africain et international, grâce aux publications scientifiques et à la création des sociétés savantes nationales dans ces différentes spécialités. Ces sociétés multiplieront l'organisation des séminaires de formation, des congrès nationaux annuels et des congrès internationaux: 10^{ème} Congrès de la PAANS (Panafrican Association of Neurological Sciences) en 1992, 33^{ème} et 47^{ème} Congrès de la SNCLF (Société de Neurochirurgie de Langue Française), en 1983 et 1997, le 2^{ème} Congrès de la SONA (Society of African Neuroscientists), en 1995. En 1993, la Société Marocaine de Neurochirurgie (SMNC), préparait déjà la candidature du Maroc pour organiser le premier Congrès Mondial de Neurochirurgie en Afrique, qui aura lieu à Marrakech en 2005; la Société Marocaine de Neurologie (SMN) suivra, quelques années après (2011), avec le premier Congrès Mondial de Neurologie en Afrique.

Cet élan des neurosciences au Maroc, porté par des équipes jeunes et motivées, aussi bien à l'hôpital des Spécialités pour les neurosciences cliniques qu'à la Faculté des Sciences pour les neurosciences biologiques, commencera à être freiné, dès les années 1990, par les restrictions budgétaires imposées aux CHU, tout en leur demandant d'assurer des soins gratuits pour la majorité des patients, et par l'application de certaines réformes, non accompagnées de mesures correctives. Ces réformes sont (i) le nouveau statut des enseignants chercheurs (1997), (ii) le temps plein aménagé extra-muros (activité médicale libérale pratiquée par les médecins enseignants-chercheurs, dans les cliniques privées (94-1993), et (iii) la suppression de l'Internat de CHU (10) (1997). Les conséquences de ces mesures vont s'étendre dans le temps, puisqu'elles continuent à constituer encore aujourd'hui la cause majeure du fléchissement de la qualité des soins, du niveau de la formation et de la production scientifique dans nos CHU.

Comment les enseignants chercheurs en neurosciences cliniques de CHU de Rabat ont pu surmonter ces difficultés?

Comme tous les enseignants-chercheurs du CHU de Rabat, ceux exerçant à l'hôpital des spécialités, se trouveront également confrontés à des difficultés, à partir des années 1990, dans l'accomplissement de leurs missions de soins, de formation et de recherche, d'autant plus que les spécialités qu'ils pratiquent ont un grand besoin en technologie et en formation continue, compte tenu des développements rapides qu'ont connus les neurosciences dès les années 1980. Réunis dans un même hôpital et forts d'une expérience de collaboration multidisciplinaire depuis une dizaine d'années, ces enseignants-chercheurs, dédiés totalement à l'accomplissement de leurs missions, vont vite comprendre que cette restriction des moyens créera un décalage entre leur pratique et les évolutions techniques et technologiques encourues dans leurs disciplines respectives. En concertation avec un groupe de mécènes, ils lanceront ensemble, le 9 février 1989, la «Fondation Hassan II pour la Prévention et la Lutte contre les Maladies du Système Nerveux» (figure 1).

Figure1: Logo de la Fondation Hassan II pour le Prévention et la Lutte contre les Maladies du Système Nerveux



La mission de cette Fondation était double : (i) apporter un complément financier et logistique pour réaliser ce que le budget de l'hôpital ne permettait pas, et (ii) faciliter l'utilisation de ces moyens, à travers une gestion privée à but non lucratif sur la base d'une convention, avec le CHU et le Ministère de la Santé (11). Grâce au soutien de cette Fondation plusieurs actions ont pu être entreprises:

- **Un programme d'éducation sanitaire**, par l'organisation de campagnes d'information et de vulgarisation, sur les maladies du système nerveux et l'importance de leur prise en charge précoce pour réduire le risque d'handicap. Chaque campagne durait cinq à sept jours et comportait des consultations médicales, des séminaires de formation avec les médecins de la région et des réunions publiques avec la participation des médias locaux. Le programme de ces campagnes durera dix ans 1990-2000 et concernera les grandes régions du Maroc (12) ;
- **Un programme de formation continue** constitué de deux volets : un volet de stages de courtes durées et de participation aux congrès internationaux, et un volet de séminaires, workshops et cours, organisés à l'hôpital et animés par des experts étrangers. Ce programme allait permettre une mise à niveau permanente de notre activité en introduisant les nouvelles techniques chirurgicales et/ou d'exploration, et en mettant en place les sous spécialités de neurosciences cliniques. Cette mise à

niveau se traduira par le perfectionnement des jeunes en neurochirurgie vasculaire, pédiatrique, fonctionnelle, en neuroendoscopie, neurogénétique, en imagerie IRM et ses techniques avancées et en immuno-histochimie. Toutes ces techniques seront développées à l'hôpital des Spécialités entre 1980-2000, et de là, disséminées aux autres CHU du pays ;

- En parallèle à cette formation, il était nécessaire de procéder à **une mise à niveau technologique**, afin de permettre aux jeunes d'appliquer ce qu'ils ont appris et les faire avancer dans les sous spécialités qu'ils ont choisies. Cette mise à niveau technologique se fera en deux phases. Une première, entre 1992-94, (coût : 35 millions de dirhams) permettra le renouvellement des équipements du bloc opératoire de neurochirurgie à l'Hôpital des Spécialités et l'acquisition de la première machine d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), dans un hôpital public au Maroc.

Nous savons combien cette technique avait révolutionné l'imagerie médicale au début des années 1980. Dix années après, elle n'était pas encore introduite au Maroc, alors qu'elle était devenue un outil incontournable dans la prise en charge des maladies du système nerveux. L'arrivée de l'IRM à l'Hôpital des Spécialités a permis aux neurosciences au CHU de Rabat de faire un grand pas en avant. Au cours des premières années d'activité de cette première unité d'IRM, elle servira de terrain de formation à des dizaines de radiologues et techniciens de radiologie, avant de voir, plusieurs années plus tard, cette technique s'installer dans les grands hôpitaux à travers le pays.

Cette première phase d'équipement révélera l'importance du mode de gestion de ces technologies de pointe acquises par la Fondation. Les équipements acquis pour le bloc opératoire de l'hôpital, censés être entretenus par l'hôpital, ont commencé à se détériorer après l'expiration de la garantie, par manque de contrats de maintenance que le budget de l'hôpital (subventionné par l'État) n'avait pas prévu. L'appareil d'IRM, installé dans l'enceinte de l'hôpital, dans une unité à part, gérée selon un mode privé à but non lucratif, par la Fondation Hassan II, sur la base d'une convention de partenariat avec le CHU et le Ministère de la Santé, fonctionne sans déboires, en assurant sa maintenance, son amortissement et sa mise à niveau technique permanente.

Il nous est apparu donc évident, que l'apport de la Fondation Hassan II en matière de nouvelles technologies au profit de l'hôpital, ne pouvait avoir un impact durable que si cette technologie était installée dans un bâtiment à part (mais faisant partie de l'hôpital) et gérée par la Fondation Hassan II selon un mode privé à but non lucratif, à l'instar de l'IRM ; d'où l'idée de créer un centre de neurosciences, qui réunirait toutes les technologies nécessaires à la mise à niveau de la neurochirurgie et des disciplines annexes comme la neuroradiologie, la neurophysiologie et la neuropathologie.

La construction et l'équipement de ce centre, baptisé par le Ministère de la Santé «Centre National de Réhabilitation et des Neurosciences» (CNR-NS), constituera la deuxième phase d'équipement, mis à la disposition de l'hôpital par la Fondation Hassan II, entre 2007-2000, (coût : 210 millions de dirhams), (photo 1). Dans la conception de ce centre, la priorité a été donnée aux unités des sous spécialités qui n'existaient pas ou qui étaient peu développées au niveau de l'hôpital, avec en particulier, l'installation d'une unité de Radiochirurgie, équipée du dernier modèle de machine Leksell Gamma Knife (LGK),

le PerfeXion. Le Maroc a été le premier pays africain à se doter de cette technologie (2008), hautement sophistiquée et qui a révolutionné le traitement d'un grand nombre de maladies du système nerveux. Grâce au mode de gestion appliqué au Centre (privé à but non lucratif), cette technologie a pu être upgradée en 2017 par le dernier modèle, le Leksell Gamma Knife ICON (LGK ICON). Là aussi le Maroc a été le premier pays africain à introduire ce modèle en 2017 (photos 2 et 3).

Photo 1 : Centre National de Réhabilitation et des Neurosciences, construit et équipé par la Fondation Hassan II à l'hôpital des spécialités entre 2001 et 2007



Photo 2 : Leksell Gamma Knife PerfeXion, installé au CNR-NS en 2008

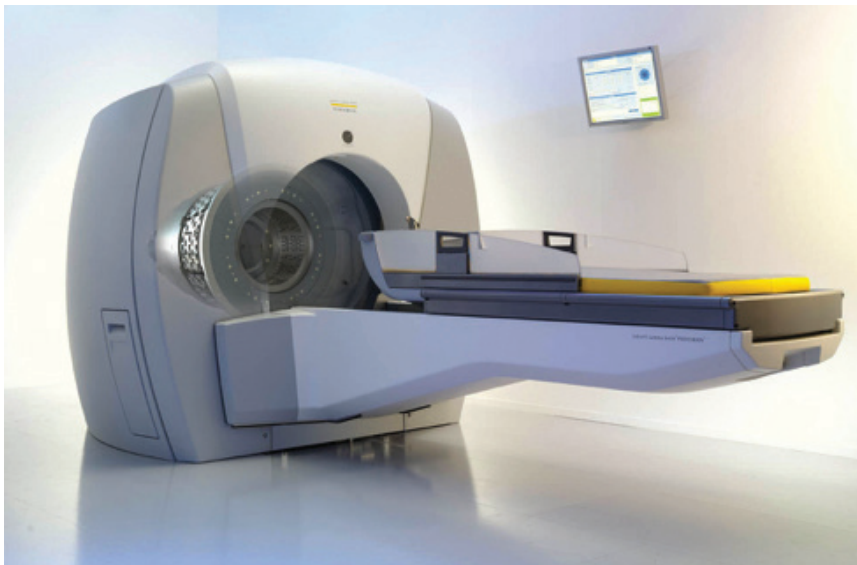




Photo 3 : Leksell Gamma Knife ICON installé au CNR-NS en 2017

Ces deux actions, de perfectionnement des ressources humaines par la formation continue menée en parallèle avec l'acquisition des nouvelles technologies, auront un impact décisif à trois niveaux (12):

- **la qualité des soins** prodigués aux patients : des centaines de patients marocains qui partaient se soigner à l'étranger, sont aujourd'hui traités au CNR-NS. Pour la radiochirurgie par exemple, depuis l'ouverture du centre à ce jour (juin 2008-Juin 2019), 1.765 patients ont été soignés par cette technique. Tous ses patients partaient avant se faire soigner à l'étranger lorsque leurs moyens le leur permettaient. De plus, beaucoup de patients des pays voisins (Maghreb et Afrique subsaharienne), viennent au CNR-NS, aussi bien pour la radiochirurgie que pour d'autres maladies du système nerveux. Outre la radiochirurgie, d'autres techniques chirurgicales ou d'exploration de pointe, font la spécificité du CNR-NS. C'est le cas des techniques avancées d'IRM, de la vidéo EEG, de l'immunohistochimie et des marqueurs tumoraux ou de la chirurgie sous neuronavigation et la chirurgie éveillée.
- **la recherche** : avec le développement d'une collaboration multidisciplinaire et la constitution de groupes de recherche travaillant sur plusieurs thématiques: les techniques avancées d'imagerie IRM; la radiochirurgie; l'épilepsie pharmaco-résistante et ses thérapeutiques substitutives, la maladie de Parkinson, le rôle de l'immuno-histochimie et des marqueurs tumoraux dans le diagnostic des tumeurs cérébrales, la comparaison des techniques chirurgicales et endovasculaires dans le traitement des anévrismes cérébraux. La plupart de ces thématiques de recherche a été accréditée par l'Université Mohammed V (UM5) et a donné lieu à plusieurs thèses et publications dans des revues internationales (13,14,15,16,17,18,19,20)

- **la formation** : cette évolution dans la prise en charge des patients, ces groupements multidisciplinaires et cette diversité de thématiques de recherche cliniques avec les publications qui en résultent, vont progressivement constituer un terrain favorable à la formation. Cet impact sur la qualité de la formation se fera sentir sur les stages des étudiants et surtout sur la formation des résidents et des jeunes médecins enseignants dans différentes spécialités des neurosciences cliniques.

Cet impact sur la formation va largement s'étendre au niveau africain. En effet, avec l'évolution des neurosciences au Maroc, au cours des deux dernières décennies du siècle dernier, et la mise à niveau introduite par le CNR-NS, les départements des neurosciences de l'Université Mohammed V, vont se trouver vers la fin des années 1990-2000, à l'avant-garde des neurosciences en Afrique et représenter ainsi des interlocuteurs privilégiés des Fédérations et Sociétés Internationales des neurosciences. À la même période, ces fédérations internationales vont découvrir, dans les congrès et à travers les écrits des neurochirurgiens marocains (21,22,23,24,25,26), l'énorme retard accusé par l'Afrique subsaharienne dans le domaine des neurosciences, d'où l'idée d'accréditer les départements de neurosciences de l'Université Mohammed V, comme centre régionaux pour former les neuroscientistes des pays d'Afrique subsaharienne, avec l'appui de ces Fédérations. Ainsi, à partir des années 2000, plusieurs programmes de formation seront mis en place, (i) le WFNS (World Federation of Neurosurgical Societies)-Rabat Training Center (RTC) pour la formation des neurochirurgiens africains, (2002, Directeur A. El Khamlichi); (ii) l'IBRO (International Brain Research Organization)-M5U Advanced School in Neuroscience (2002, Directeur N. Lakhdar Ghazal), (iii) et (iv) accréditation des départements de neurophysiologie et de neurologie de l'hôpital des Spécialités par la WFNP (World Federation of Neurophysiology) et la WFN (World Federation of Neurology), pour la formation des médecins Africains dans ces deux disciplines (-2010 12), Directeurs R. Ouazzani et M. Alaoui). Certaines de ces Fédérations (WFNS) ont signé des conventions avec l'Université, permettant ainsi de mettre en place les bases de cette formation, de l'institutionnaliser et de la pérenniser.

Grâce à la mobilisation des enseignants chercheurs des départements des neurosciences des universités marocaines et à l'appui soutenu des Institutions Internationales, ces programmes ont obtenu des résultats remarquables. Si nous considérons le WFNS-RTC, son bilan au cours de seize ans d'activité (2002-2018), montre qu'il a assuré deux types de formation aux neurochirurgiens africains: (i) une formation de base de cinq ans, dispensée dans les mêmes conditions que les résidents nationaux, permettant aux lauréats d'obtenir un diplôme de spécialité en neurochirurgie. Pour ce volet de formation, 62 jeunes médecins africains, venus de 18 pays d'Afrique subsaharienne (tableau 1), ont été inscrits dans ce programme : 30 ont déjà terminé leur formation et sont rentrés dans leurs pays et 32 sont en cours de formation, dans neuf services universitaires de neurochirurgie à Rabat, Casablanca, Fez et Marrakech ; (ii) une formation continue avec un programme annuel de cours, séminaires et workshop, organisés en collaboration avec l'UM5 et la WFNS au profit de l'ensemble des neurochirurgiens africains.

Tableau1: Nombre de résidents africains formés ou en formation au WFNS-RTC à Rabat

Pays	Nombre de résidents
Bénin	7
Burkina Faso	2
Cameroun	2
Congo Brazzaville	3
République Démocratique du Congo	9
Guinée Conakry	5
Mali	7
Mauritanie	2
Niger	4
Nigéria	7
République du Rwanda	1
Tanzanie	1
Togo	5
Ouganda	1
Tchad	1
Gabon	1
Côte d'Ivoire	2
Malawi	2
Total : 18 pays	62

Telle est l'expérience dans laquelle se sont engagés les enseignants chercheurs en neurosciences cliniques du CHU de Rabat, il ya déjà bientôt trois décennies. Ceci leur a permis, jusqu'à aujourd'hui, de vaincre les difficultés chroniques de nos CHU, de faire avancer les neurosciences et de répondre honorablement à leurs missions de soins, de formation et de recherche. Cette expérience a été rendue possible grâce à la collaboration multidisciplinaire, à la création d'une Fondation et surtout à l'introduction d'un nouveau mode de gestion privée à but non lucratif concrétisé par le CNR-NS, géré par une Fondation. Ce type d'établissement, avec ce mode de gestion, peut-il constituer une alternative pour améliorer la qualité des soins, de la formation et de la recherche dans le domaine de la santé?

Le secteur privé non lucratif peut-il relever le défi de la modernisation du secteur hospitalier au Maroc?

Dans la plupart des pays, le système de santé est organisé en trois secteurs: le secteur public, le secteur privé à but lucratif et le secteur privé à but non lucratif. Ces trois secteurs mobilisent, ensemble, les ressources humaines, financières, matérielles et institutionnelles destinées à assurer la promotion, la protection, la restauration et la réhabilitation de la santé de la population du pays. L'importance et le rôle joué par chacun

de ces secteurs diffèrent d'un pays à l'autre. Dans la plupart des pays de l'OCDE, la part du secteur privé non lucratif est soit dominante (Pays-Bas, USA...), parfois même plus importante que le secteur lucratif (Allemagne, Autriche, Luxembourg...) ou juste bien implantée, comme en France, où elle représente 14% de la capacité litière nationale, derrière le secteur public (62%) et le secteur privé à but lucratif (23%) (27). Les établissements de soins de ce secteur privé à but non lucratif sont qualifiés en France «d'établissements de santé privés d'intérêt collectifs» (ESPIC) (28), ou «d'hôpitaux privés sans but lucratif» (HPSBL) (30) et jouissent de statut de «participant au service public hospitalier» (PSPH).

Ces établissements sont soumis dans leur fonctionnement au droit privé, avec une grande souplesse de gestion, tout en gardant une proximité avec le service public. Leur offre de soins se situe donc à mi-chemin entre l'hôpital public et l'hôpital privé à but lucratif. Mis en place par des organismes de charité ou par des initiatives individuelles ou collectives privées, ces HPSBL ont souvent été pionniers dans le domaine hospitalier et occupent aujourd'hui, dans plusieurs pays, une place privilégiée dans la prise en charge des cas graves et dans le classement des hôpitaux surtout par spécialité (30, classement annuel des hôpitaux de France dans la revue « Le Point »).

Qu'en est-il de ce secteur de soins privé à but non lucratif au Maroc? Il fait bien partie des trois composantes du système de santé national, avec le secteur public et le secteur privé à but lucratif. Il est défini comme étant formé par: (i) les hôpitaux, centres de soins, cabinets dentaires et laboratoires d'analyses des mutuelles, CNSS et le Croissant Rouge Marocain (ii) les hôpitaux et centres de soins des Liges et Fondations. En dehors de cette définition, la revue des textes juridiques et des plans de réformes périodiques de la santé au Maroc, depuis le premier (1959-81) au dernier (2018-2025), ne trouve aucune mention, ni description sur le cadre juridique, les missions, l'état des lieux et les perspectives de ce secteur de soins privé à but non lucratif. Quand on regarde de près l'évolution des établissements qui le composent, ils sont très peu nombreux et se déclinent en deux catégories: (i) ceux créés par les organismes d'assurance maladie (mutuelles et CNSS), l'OCP et l'ONE, relativement anciens, dont le nombre et la capacité litière stagnent depuis plus de 30 ans et (ii) ceux créés par les Ligues et Fondations, beaucoup plus récents et dont la capacité litière et l'activité sont en évolution permanente. Les textes juridiques qui régissent ces établissements créent une disparité évidente entre les deux catégories: alors que les premières voient leur activité freinée par certains de ces textes (loi 65-00 relative à l'assurance maladie), les deuxièmes (certains, pas tous) bénéficient d'une législation qui leur donne des avantages fiscaux exceptionnels et une indépendance totale de la tutelle administrative étatique. Cette inégalité du pouvoir de la personnalité morale de chacun de ces établissements du secteur privé à but non lucratif explique le type et la qualité de leur activité; celle-ci se limite aux soins médicaux classiques pour les établissements de la première catégorie, pendant que certains de la deuxième catégorie, développent, en parallèle à une activité de soins diversifiée et à la pointe de la médecine, des établissements de formation dans tous les domaines des sciences de la santé.

Cette analyse succincte du secteur des soins privé à but non lucratif montre que ce secteur joue un rôle important dans les systèmes de santé des pays développés, par la qualité des soins qu'il offre et par son positionnement entre le secteur public et le secteur privé à but lucratif. Considéré comme un secteur d'intérêt général, il représente un des piliers du

système de santé national, dont les missions sont bien définies par le législateur et dont l'activité est en évaluation continue, en comparaison aux secteurs public et privé à but lucratif. Les autorités de tutelle et le législateur veillent en permanence sur l'équilibre et au respect du champ d'activité de chacun des trois secteurs. Au Maroc, l'émergence, de quelques cliniques haut de gamme, au cours des deux dernières décennies, gérées par des Fondations, montre que les décideurs ont pris conscience de l'intérêt de ce secteur dans le développement futur du système de santé national. Cependant, l'absence d'évaluation de l'apport de ce secteur par rapport aux deux autres et l'iniquité dans les cadres réglementaires dont jouissent ses différents établissements de soins, risquent d'occulter son rôle de dans le système de santé national et surtout de lui faire perdre une de ses principales missions, à savoir la capacité de s'adapter aux besoins de la population (qualité et accessibilité). De plus, contrairement à ce que nous avons vu pour les pays développés, où l'évolution de ce secteur s'est faite en harmonie avec les deux autres, son émergence au Maroc semble se faire au détriment des deux autres secteurs: avantages fiscaux démesurés par rapport au secteur privé à but lucratif, sans contrepartie, emploi du personnel du secteur public, alors que les hôpitaux de celui-ci connaissent une carence chronique en ressources humaines et en priorité auprès des organismes d'assurance maladie; 80 à 90 % des dépenses de l'AMO (Assurance Maladie Obligatoire), vont aux secteurs privés lucratif et non lucratif, moins de 10 % vont aux hôpitaux publics.

Il est donc urgent de corriger ces anomalies de démarrage, qui caractérisent actuellement le secteur de soins privé à but non lucratif, car la qualité des soins qu'il fournit, le bouleversement qu'il a provoqué dans la pratique et la formation médicale qu'il offre et l'expérience de son rôle dans les pays développés, montrent que ce secteur peut relever le défi de la modernisation du secteur hospitalier au Maroc. Pour cela, il faut (i) en faire un secteur complémentaire et le développer en harmonie avec les deux autres secteurs ; (ii) uniformiser les lois cadres des hôpitaux qui le composent et des institutions qui les gèrent; (iii) accroître sa capacité, en encourageant d'autres Fondations à créer des centres de soins spécialisés privés à but non lucratif; (iv) encourager et dupliquer des expériences réussies, comme celles des enseignants-chercheurs en neurosciences, devenue une référence aux niveaux national et africain en matière de soins et de formation.

Cette réforme du secteur des soins privé à but non lucratif est, aujourd'hui plus que jamais, nécessaire pour équilibrer notre système de santé national et pour sauvegarder la qualité des soins et de la formation médicale dans nos CHU, aussi bien publics que privés.

Conclusion

Nous espérons qu'à travers cette expérience de terrain sur l'apport d'une fondation et d'un centre de soins privé à but non lucratif, à la pratique et l'enseignement d'une médecine de pointe dans un hôpital public, enrichie d'une revue de la littérature nationale et internationale sur le rôle du secteur des soins privé à but non lucratif, nous pouvons contribuer à une réflexion plus profonde sur la nécessité d'une réforme de ce secteur, afin de lui permettre de jouer pleinement son rôle dans le système de santé national.

Abréviations

CNR-NS	Centre National de Réhabilitation et des Neurosciences
HPSBL	Hôpitaux Privés Sans But Lucratif
ESPIC	Établissements de Santé Privés d'Intérêts collectifs
PAANS	Panafrican Association of Neurological Sciences
PSPH	Participant au Service Public Hospitalier
SMNC	Société Marocaine de Neurochirurgie
SMN	Société Marocaine de Neurologie
SNCLF	Société de Neurochirurgie de Langue Française
SONA	Society of African Neuroscientists
UM5	Université Mohammed V
WFNS	Fédération Mondiale des Sociétés de Neurochirurgie World Federation of Neurosurgical Societies
WFNS-RTC	Centre de la Fédération Mondiale des Sociétés de Neurochirurgie à Rabat pour la Formation des Neurochirurgiens Africains World Federation of Neurosurgical Societies Rabat Training Center for African Neurosurgeons

Mots clés : Neurosciences, Neurochirurgie, Neurologie, Fondation, Formation Médicale, Afrique, secteur de soins à but non lucratif

Bibliographie

- 1- GBD 2016 Neurology Collaborators: Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18: 439–58.
- 2- GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group: Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol* 2017; 16: 877–97
- 3- Larecherche en neurosciences et sciences cognitives en France. campusfrance.org
- 4- Bonjean M. Un cas de spina-bifida avec méningocèle et hydrocéphalie. *Maroc Médical*, 1936, 170/488-9
- 5- Arnaud. Note sur un cas d'angiome cérébral. *Maroc Médical*, 1932, 122: 304-7
- 6- Pierson C.A. Tumeur cérébrale de lobe préfrontal remarquablement tolérée. *Maroc Médical*, 1934; 142: 158-62
- 7- Masseboeuf A. Traitement de la névralgie faciale. Résultats sur 25 cas de neurotomie rétrogasserienne. *Maroc Médical*, 1953, 340, 898-900
- 8- Masseboeuf A. La cordotomie cervicale haute en chirurgie cérébrospinale de la douleur. *Maroc Médical*, 1952, 328: 732-4
- 9- Masseboeuf A. Deux cas de mal épileptique grave guéris par le traitement chirurgical. *Maroc Médical*, 1949, 293: 679-82
- 10- El Khamlichi A. : CHU en détresse, Formation Médicale en danger, édition la croisée des chemins, 2014, p 105-187

- 11- Convention de partenariat entre la Fondation Hassan II, le CHU et le ministère de la santé, signée en 1993, révisée en 2003 et 2012
- 12- Bilan d'activité de la Fondation (1989-2000) et du Centre National de Réhabilitation et des Neurosciences, 2010-2016, disponibles au CNR-NS
- 13- OUMOUSSA A. et DIF Y. *Traitement d'image et Intégration des données issues des nouvelles techniques d'IRM appliquées : Spectroscopie, IRM fonctionnelle, IRM de diffusion, master bioinformatique, faculté des sciences, UM5.*
- 14- El Khamlichi A. et al : *Role of Gamma knife Radiosurgery in the management of pituitary adenomas and craniopharyngiomas, Acta Neurochirurgica supplement, 2013, 116, 49-54*
- 15- Baulac S, Ouazzani R. et al: *Role of phosphoinositide phosphatase FIG4 gene in familial epilepsy with polymicrogyria; Neurology, March 25, 2014, 82, 12*
- 16- Ouazzani R., El Khamlichi A. et al: *la chirurgie de l'épilepsie au Maroc, étude et suivi à long terme de 51 patients; African & Middle East Epilepsy Journal, 2013, vol 2, n 2*
- 17- Regragui W. et al: *Profile of idiopathic Parkinson disease in Moroccan patients; International Archives of Medicine, 2014, 7:10*
- 18- Ben El Haj R; et al: *a novel homozygous P.L539F mutation identified in PINK1 gene in a Moroccan Patients with parkinsonism; Frontiers in Neurology, Ap 4, 2018*
- 19- Rahmani M. et al: *deep brain stimulation in Moroccan patients with Parkinson's disease; Frontiers in Neurology, 31 jul, 2018*
- 20- El Khamlichi A. et al: *Pattern of cerebral aneurysms in Morocco, review of the concept of their rarity in developing countries, report of 200 cases; Neurosurgery, 2001, 49, 5, 1224-1230*
- 21- El Khamlichi A. : *La neurochirurgie Africaine, première partie: aperçu historique. Neurochirurgie, 1996, 42, 6, 312-320*
- 22- El Khamlichi A. : *La neurochirurgie Africaine, deuxième partie: état actuel et perspectives d'avenir. Neurochirurgie, 1996, 6, 321-326*
- 23- El Khamlichi A. : *African neurosurgery, part I: historical outline, surgical neurology, 1998, 49, 222-7*
- 24- El Khamlichi A. : *African neurosurgery, part II: current state and future prospects. Surgical Neurology, 1998, 49, 342-7*
- 25- El Khamlichi A. *African Neurosurgery: current situation, priorities and needs. Neurosurgery, 2001, 48, 6, 1344-47*
- 26- El Khamlichi A. *African neurosurgery: current situation, priorities and needs. Report presented to the WFNS administrative Council, Geneva, Feb. 20, 1999*
- 27- *La place de l'hospitalisation privée à but non lucratif en France, dans Rapport de la Cour des Comptes sur la Sécurité Sociale, 2013, p 280-305*
- 28- *Loi HPST (Hôpital, Patient, Santé, Territoire) de 21 juil, 2009*
- 30- Pentkantchin V. : *Les établissements de santé à but non lucratif de France, rapport de l'Institut Économique Molinari, juil, 2010*

LE GAMMA KNIFE, UNE COLLABORATION ENTRE CLINICIENS ET INGÉNIEURS AU SERVICE DU PATIENT

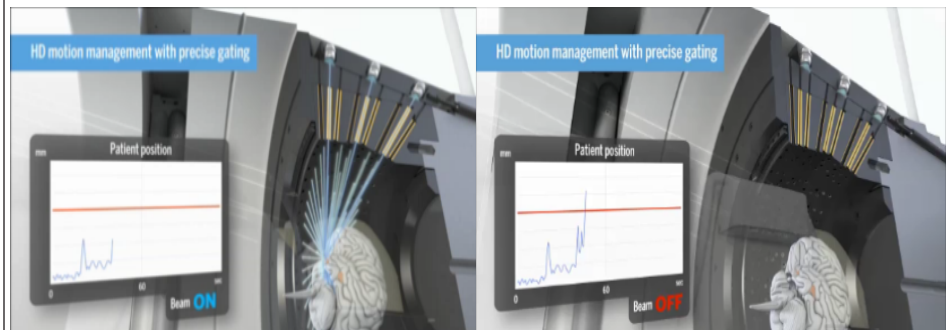
Jean RÉGIS

*Professor of Neurosurgery, Aix Marseille University.
Head of the Stereotactic, Functional Neurosurgery and
Radiosurgery Department*



Dose delivery

- Continuous monitoring during dose delivery
- Movement outside limit will initiate sector off
- Integrated in the Control System



Brain & Radiation

Brain highly sensitive to radiation
Tumors frequently radioresistant

Very unfavorable ...

Fractionation and Selectivity the two ways



November 1895 **Roentgen** discovery of X-rays in Germany.

January 1896 X-rays used to treat skin cancers



1897 **Remy & Contremoulin** 1st stereotactic frame in France with
Xray peroperative control (to remove bullets deeply located in the brain).



1906 Xrays and radium brachytherapy for pituitary tumors in Germany.

1929 **Henri Coutard** in France the « Xray protracted fractional Method » for K.



1953 **Lars Leksell** coined Term « Stereotactic Radiosurgery » in Sweden.

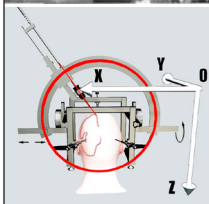
Stereotactic ablative surgery



Ernst Spiegel
neurologist



Henry Wycis
neurosurgeon



LARS LEKSELL • ERIK-OLOF BACKLUND

Strålkirurgisk kapsulotomi – en obldig operationsmetod för psykiatrisk kirurgi

I denna artikel, som baseras på ett föredrag vid Läkarsällskapets riksstämma 1978, beskrivs en obldig metod för bilateral avskärning av nervbenor i främre delen av capsula interna – gammakapsulotomi. Man har använt sig av stereotaktiskt riktad mångfålsbestrålning med smala strålknippen från en »gammaenhets», laddad med ett stort antal strålkällor (kobolt -60). Målpunkternas läge i hjärnan har bestämts med datortomografi.

fixation. Capsula interna visualiseras med hjälp av datortomografi med EM-scannern (Meyerson o a fö be publ). Man får tillräckligt noggranna bilder för bestämning av både x-, y- och z-koordinaterna utan att som tidigare behöva göra pneumoencefalografi (Figur 1).

Proton Beam Leksell - 1962



1962

First report Of radiosurgery In Human

Acta Chir Scand, 1962

PREPRINT

From the Gustaf Werner Institute for Nuclear Chemistry (Head: TINE SVEDBERG, Ph. D., Professor of Physical Chemistry), Uppsala, the Department of Neurosurgery (Head: LARS LEKSELL, M. D., Professor of Neurosurgery), Serafimerlasarettet, Stockholm, and the Institute of Anatomy (Head: BROR REXED, M. D., Professor of Anatomy), Uppsala, Sweden

The Use of High Energy Protons for Cerebral Surgery in Man

By

BÖRJE LARSSON, LARS LEKSELL and BROR REXED¹

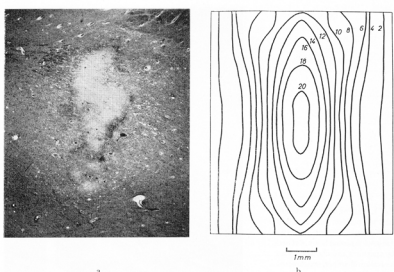
Narrow beams of ionizing radiation may be used to transect intracerebral fibre tracts and to destroy discrete deep-seated volumes of brain tissue, as suggested by LEKSELL in 1951. With such operative techniques it is not necessary to open the skull and bleeding and infection are thereby avoided. The results of earlier therapeutic trials with 280 kV roentgen rays (LEKSELL, HERNER & LIDÉN 1955) demonstrated that stereotaxic "radiosurgery" of the brain might be useful as a supplement to conventional techniques for localized tissue destruction. However, in order to irradiate the selected target region, without the risk of damage to surrounding tissues and with doses high enough to permit relatively rapid therapeutic results, it was considered essential to use radiation of high energy.

As high penetrability and low scatter are the principal radiological characteristics of heavy atomic particles of high energy (*cf.* TOBIAS, ANGER & LAWRENCE 1952), the 185 MeV proton beam from the 230-cm synchrocyclotron in Uppsala (*cf.* LARSSON, SVEDBERG & TYRÉN 1956), could be applied to this type of therapy. It has been shown, in animal experiments, that narrow beams of radiation can in fact be used to produce small restricted lesions of varying size and shape, at any desired site in the central nervous system (LARSSON, LEKSELL, REXED, SOURANDER, MAIR & ANDERSSON 1958). The histopathology of such radiolisions was described in detail (LARSSON, LEKSELL, REXED, SOURANDER, MAIR & ANDERSSON 1958).

¹ Acknowledgment: The authors wish to express their gratitude to Professor TINE SVEDBERG, Director of the Gustaf Werner Institute, for his unfailing support. Thanks are also due to K. W. STRÄM and E. BJÖRKMAN for their skilled collaboration in the construction of the stereotaxic instrument. — The investigation was supported by the Knut and Alice Wallenberg Foundation and the Swedish Medical Research Council.

4

BÖRJE LARSSON ET AL.



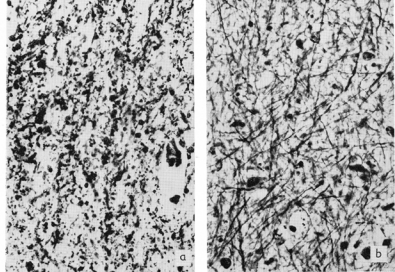
The figure consists of two parts. Part (a) is a photomicrograph showing a well-demarcated necrotic area in the midbrain, surrounded by a zone of slight cellular reaction. Part (b) is a diagram showing the approximate distribution of absorbed radiation dose in the section, with isodose curves labeled 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 1000. The size of the diagram has been corrected by a factor of 0.8 to compensate for the estimated shrinkage of the tissue in the procedure of fixation and embedment in celloidine.

Fig. 2. (a) Photomicrograph from a sagittal section through the radiolesion in the midbrain of Case No. 2. The well demarcated necrotic area was surrounded by a zone of slight cellular reaction. Domagk $\times 13$.

(b) The approximate distribution of absorbed radiation dose in the section in 2 a. The figures give the dose in krad along the isodose curves. The size of the diagram has been corrected by a factor of 0.8 to compensate for the estimated shrinkage of the tissue in the procedure of fixation and embedment in celloidine.

5

HIGH ENERGY PROTONS FOR CEREBRAL SURGERY



The figure consists of two parts. Part (a) shows complete destruction of the axons in the central area. Part (b) shows the axons appeared normal in juxtaposition to the zone of the cellular reaction. Romanos $\times 380$.

Fig. 3. Microscopic appearance of the radiolesion.

(a) Complete destruction of the axons in the central area.

(b) The axons appeared normal in juxtaposition to the zone of the cellular reaction. Romanos $\times 380$.

was fixed to the skull by means of drills which penetrated a few millimeters into the bone. The target structure was localized in relation to reference points visible on the pneumoencephalogram of the patient by comparison with a template, prepared from a standard ventriculogram from a cadaver brain. Only the patient with Parkinsonism was irradiated under general anaesthesia. Most of the body weight was supported by a stretcher, mechanically as feasible and counterbalanced so as to decrease the strain

on the points of attachment of the instrument to the skull. No changes in the position of the skull in relation to the instrument were observed before or during irradiation.

Case Reports

Case 1. A 56-year-old man had suffered from chronic depression and hypochondria and had complained of severe pains in various parts of the body, particularly the genital region, for four years. He was unable to work, was irritable, and slept badly. He had

had three courses of electro-shock therapy and various medications without more than a temporary relief. His general and neurological examinations were within normal limits. Skull roentgenogram, EEG and ECG normal. Laboratory examination normal.

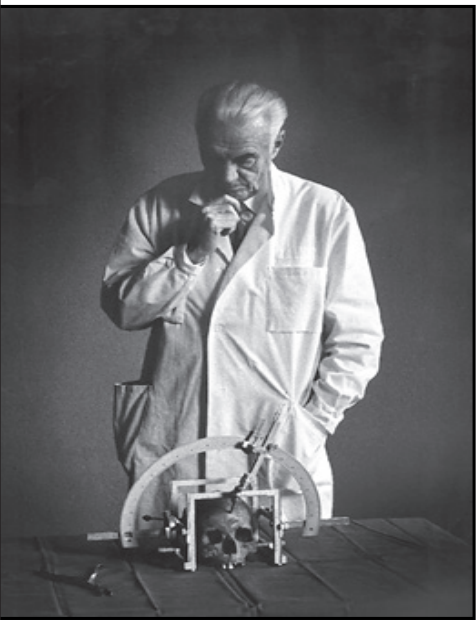
On November 21st, 1958, irradiation of the anterior internal capsule was performed bilaterally, with 16 krad on the left and 20 krad on the right, given through 20 rectangular fields, 2×10 mm². About three weeks later, a slowly progressive mental improvement commenced and analgesics were no longer required. During the follow-

up period of three years the patient has been working for short periods and particularly during the last year. There have been no side effects and he is both objectively and subjectively very much improved.

Case 2. A 59-year-old man developed metastases in the left axillary and supraclavicular regions from a squamous carcinoma of the left lung. Severe and constant pain which commenced in the region of the left scapula in September 1959, and soon spread to the left arm and fingers. He had several courses of roentgen therapy with little effect. Despite heavy nar-

21 November 1958: World's First Case of Radiosurgery?

Anterior Capsulotomy for Depression

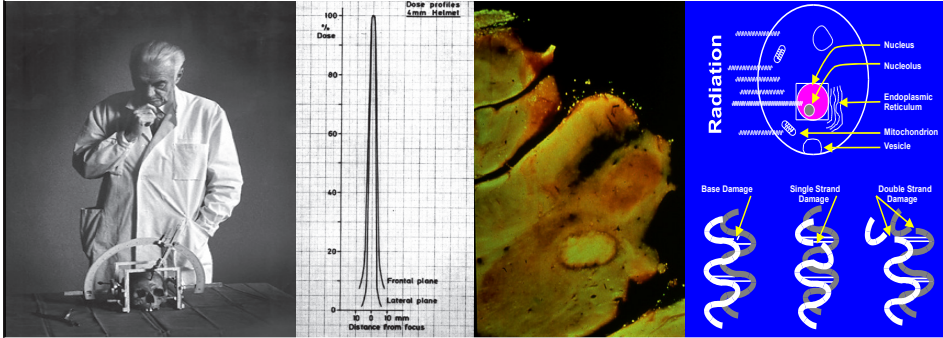


A black and white photograph of L. Leksell, a man in a white lab coat, performing a radiosurgery procedure on a patient's head. He is using a large, circular, mechanical device to deliver a high dose of irradiation to a small and critically located intracranial volume through the intact skull.

“ The delivery of a single, high dose of irradiation to a small and critically located intracranial volume through the intact skull ”.

L. LEKSELL

Historical Perspective



Early lesional, high dose
PreMR, Lower doses
MR

Modern Oncology

Functional indication
AVM
Benign Tumors
Reappraisal of functional
Brain Metastases

Historical data: “Basic” lesion for high-dose radiosurgery

- Necrotic stage (acute, 2 weeks):
 - Degeneration of neurons, myelin sheaths, axons
 - Small areas of hemorrhages
 - Peripheral astrocytic proliferation
- Stage of resorption (18-24 months):
 - Phagocytosis of necrotic cellular debris
 - Glial scar formation
 - Chronic inflammation
 - Vascular proliferation (new capillaries)
- Late stage (years) :
 - Glial scar surrounding a cavity
 - No inflammatory reaction, no signs of vascular proliferation; micro-calcifications



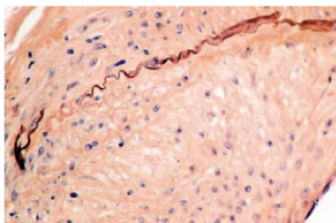
Chronological evolution in the goals and desired effects of radiosurgery

- Originally: focused necrotic lesion for functional neurosurgery (gamma-thalamotomy for pain)
- Destruction of pathological tissue
e. g. pituitary, vestibular schwannoma
- Obliteration of AVMs (proliferative vasculopathy)
- Local tumoral control (LTC) for malignant lesions (e.g. metastases) and benign ones (e.g. schwannomas)
+ functional preservation -> dose de-escalation
- « Non lesional » functional neurosurgery (e.g. trigeminal neuralgia, epilepsy)

Histology of AVM treated with radiosurgery

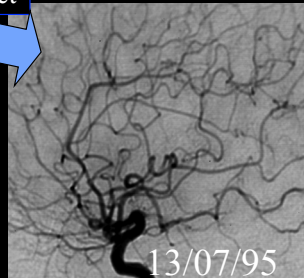
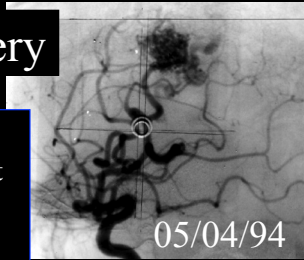
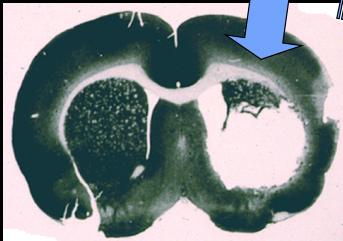
2 types of changes -> obliteration:

- Degeneration / proliferation of the vessel wall
 - Endothelial changes
 - Sub-endothelial proliferation (myofibroblasts)
- Conjunctive tissue changes
 - Formation of granulation tissue
 - Hyalin degeneration, focal calcifications



Gamma Knife Surgery

- Delivery of high Energy
- In a small sharply limited target
- With Stereotactic Accuracy
- In a Single Session
- For lesional or non lesional effect

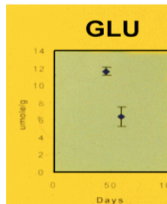
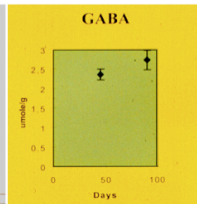
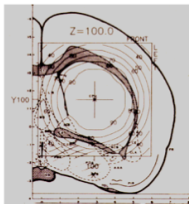
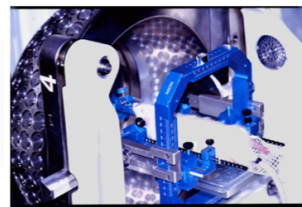


Histology of Radiosurgery : Subnecrotic lesion - Differential effect

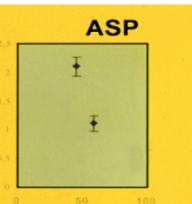
Biochemical Differential Effect:

*Stereotactic
Functional
Neurosurgery*

**First Biochemical Evidence of
Differential Functional Effects following
Gamma Knife Surgery**



**25 Gy
Margin
50 Gy mx
4mm**



- GAD versus CAT
- Gaba versus Amino Excitatory Acids

Régis et al 1996, SterFuncNeuros.

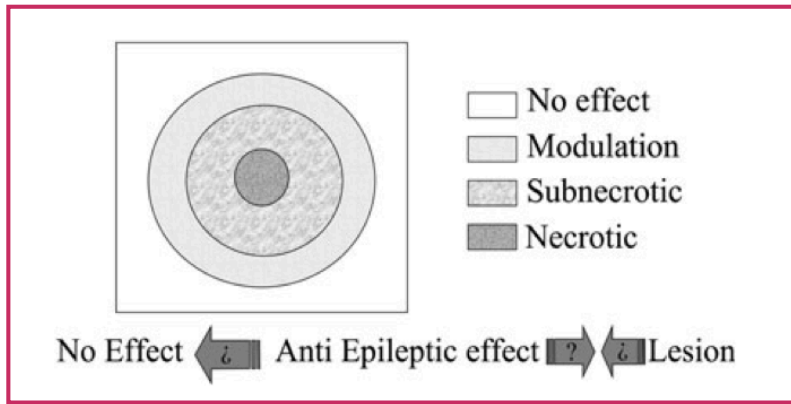
J Neurooncol
DOI 10.1007/s11060-010-0226-5

TOPIC REVIEW

Is radiosurgery a neuromodulation therapy?

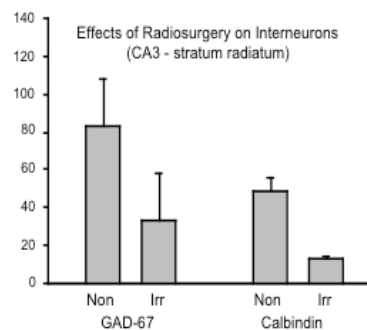
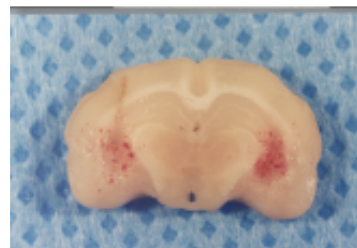
A 2009 Fabrikant Award Lecture

Jean Régis · Romain Carron · Michael Park



GKRS for Epilepsy — Histologic Changes

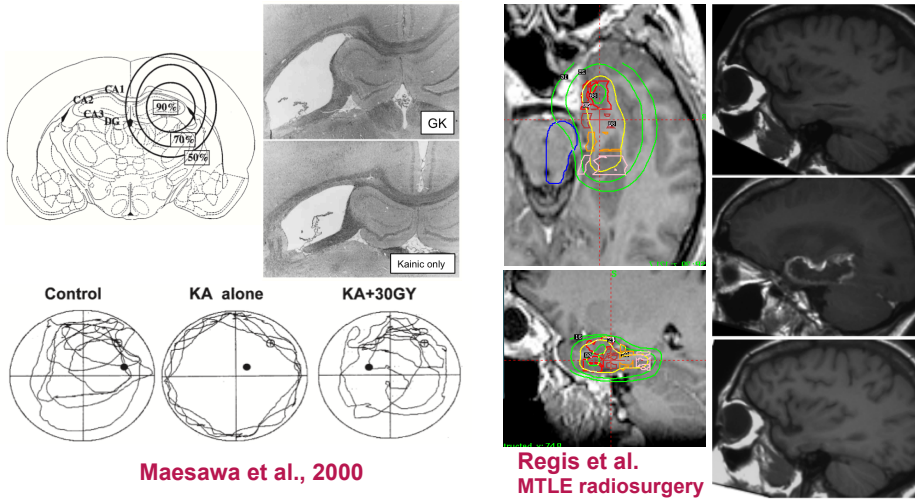
- Epileptic rats irradiated with 40 Gy to the mesial temporal lobe using the GK.
- Immunohistochemical findings suggest that **at least one subtype of hippocampal interneurons is selectively vulnerable** to Gamma Knife radiosurgery.
- Neuronal cells appear to have undergone a **phenotypic shift with** respect to calbindin and GAD-67 expression.
- **Suggests selective vulnerability to certain neuronal subtypes as a mechanisms of “neuromodulative” effect.**



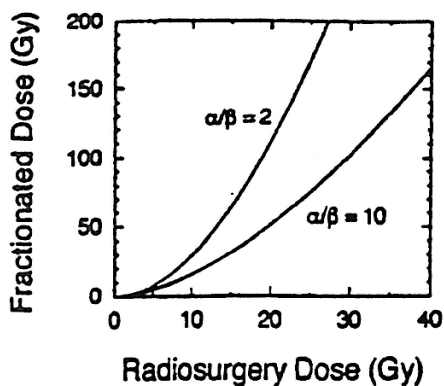
Courtesy Jason Sheehan

Paradox # 3

Therapeutic effect of sub-necrotic irradiation without functional deficit



Linear Quadratic Equation



Radiosurgery dose (horizontal axis)
Versus total fractionated
radiotherapy dose at 2 Gy
per fraction necessary
To produce the same radiobiologic
Effect (vertical axis), both for
late ($\alpha/\beta=2$) and for
early-responding ($\alpha/\beta=10$) tissue.

Single Dose Radiobiological advantage for benign tumors

Evidence from Randomized Clinical Trials: Local Control better in Brain with SRS vs WBRT

Cross trial comparison

Two RCT in pts with brain mets show

one year **local control rates of WBRT is 50%**

1 Patchell JAMA 1998

2 Andrews RTOG 9508 Lancet 2004

Three RCT in pts with brain mets show

one year **local control rates with SRS alone is about 80-85%**

1 Aoyama JAMA 2006

2 Kocher JCO 2006

3 Chang Lancet Oncol 2009

Summary of relevant Biology

11 mg of tumor contains 10^9 cells

2 In vitro/in vivo data show 20-30Gy will kill only a few logs (10^3 - 10^4) of tumor cells in this one gram tumor

b) Dose of 80-90Gy would be needed to eliminate the tumor if direct cell death was the only mechanism

c) however data show excellent local control with doses of 20-30 Gy, strongly suggesting indirect cell death in SRS/SABR

2 SRS/SABR results in a better local control than 3D-CRT. Why?

4 Newly formed blood vessels, (ie tumor vasculature) are more radiosensitive than normal blood vessels.

4 Radiation induced immune enhancement (abscopal) results from antigen release from high dose irradiation. Those antibodies then attack both the irradiated tumor & un-irradiated tumor cells.

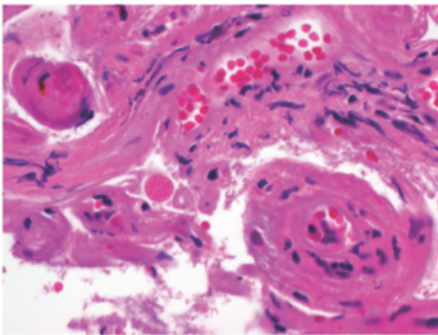
Vascular Effects of high dose Radiation

- 1 Song Showed in a series of experiments in 1970s that single dose of 30-60Gy reduced blood flow within 10-12 days
- 2 Solesvik, Radiation Research 1984, showed single dose of 10-15Gy rendered 45% of blood vessels non functional within 1 week in melanoma xenografts.
- 3 Koie, J Clin Invest, 2010, showed single dose of 15Gy reduced blood flow by 90% within 2 weeks in GBM grown in nude mice.
- 4 Kaffas, Angiogenesis 2013, showed single dose of 16GY reduced blood flow by 50% within 24 hours in breast cancer xenografts.

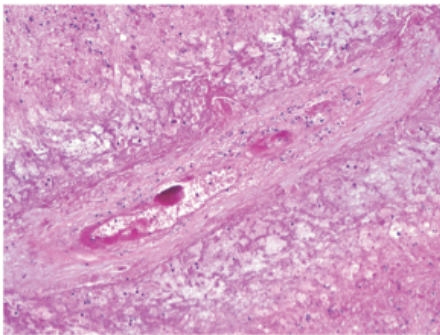
Radiation-Induced vascular damage in tumors reduces blood flow which leads to delayed indirect tumor cell death.

Vascular injury

Presented by J. Sheehan, 2009

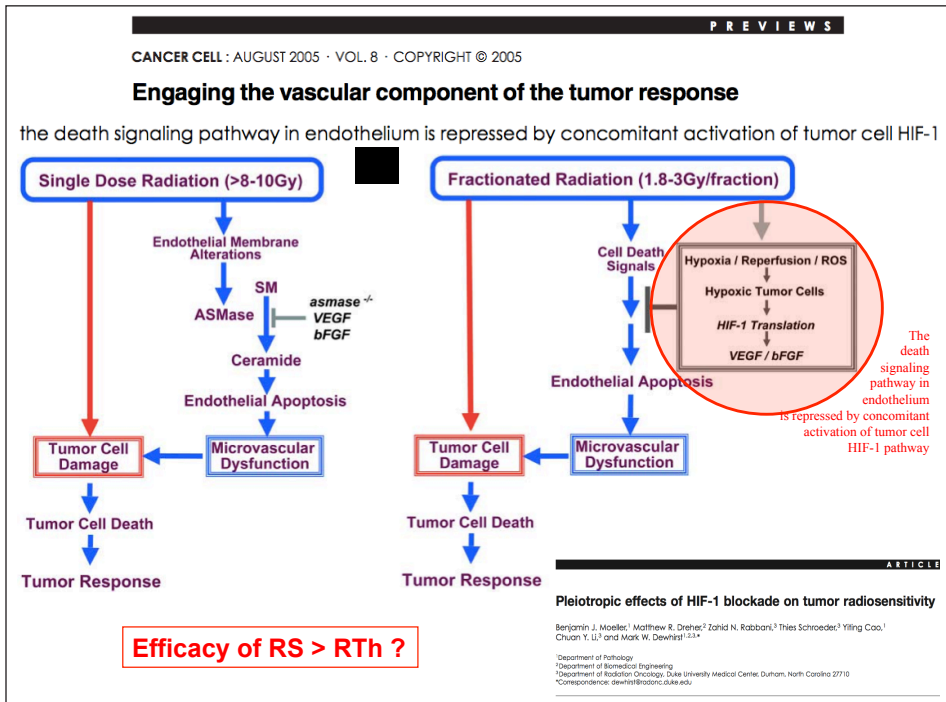


Small arterioles from within the prior tumor cavity showing partial to complete luminal obliteration by hyaline change. Extravasated erythrocytes and perivascular inflammation are also evident



Medium-sized arteriole showing hyalinization of the vessel wall with surrounding tumor necrosis

-> effect on the vascular endothelium



Immune Effects of high dose Radiation

Postow, NEJM 2012: case report of abscopal effect.

A 33yo female with metastatic melanoma was treated with Ipilimumab but after an initial response, her disease progressed and she was treated with RS (9,5 Gy * 3 in 7 days) to a paraspinal mass causing back pain.

Follow-up imaging & immunologic studies showed:

- 1 Both irradiated & non-irradiated tumors shrunk
- 2 Serum & tissues studies showed an increase in antibody release against tumor-specific antigens.

Both findings strongly suggest the abscopal effect is mediated by activation of immune system by RS.

Immune Effects of high dose Radiation

- 1 Lugada, J Immunol 2005, showed radiation increases tumor antigen-specific effector T cells which attack the tumor.
- 2 Matsumura, J Immunol 2008, showed radiation:
 - a) attracts anti-tumor effector T Cells to the tumor
 - b) induces release of cytokines such as tumor necrosis factor & IL-1
 - c) induces release of anti-tumor antigens
- 3 Lee, Blood, 2009, showed high dose radiation dramatically increased T cell production and immunity.
- 4 Finkelstein, Clin Dev Immun 2011, showed high dose radiation enhanced anti-tumor responses by increased expression of immune modulators (histocompatibility complex, adhesion molecules, heat shock protein & cytokines.)

Multiple investigators have shown high dose radiation elicits :

1. *release of anti-tumor specific antigens*
2. *increased T Cell production*
3. *death of both irradiated and non irradiated distant metastases.*

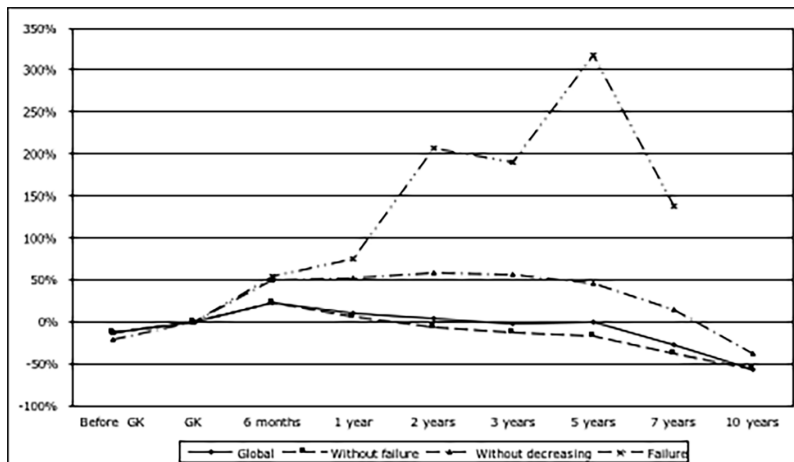
Histological Results of Radiosurgery Fundamentals

- Few animal studies
Rare human data
- Acute, subacute, chronic changes
- Degenerative and proliferative changes
- Dose- and time-dependant
- Direct effects (DNA)
- *Indirect effects (vascular & Immune)*
- Histological changes:
necrotic and sub-necrotic

Biochemical and molecular changes :

-> functional modulation ?

Tumor control instead of « radical removal » !



3 patterns of response after radiosurgery (Delsanti et al)



Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 55, No. 4, pp. 1000–1005, 2003
Copyright © 2003 Elsevier Science Inc.
Printed in the USA. All rights reserved
0360-3016/03/\$—see front matter

doi:10.1016/S0360-3016(02)04356-0

CLINICAL INVESTIGATION

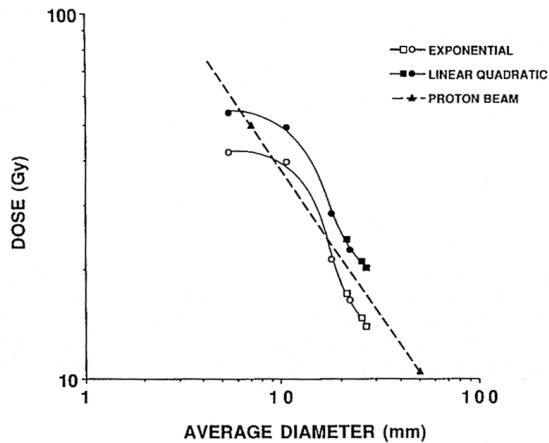
Brain

STEREOTACTIC RADIOSURGERY PROVIDES EQUIVALENT TUMOR CONTROL TO SIMPSON GRADE 1 RESECTION FOR PATIENTS WITH SMALL- TO MEDIUM-SIZE MENINGIOMAS

BRUCE E. POLLOCK, M.D.,*[†] SCOTT L. STAFFORD, M.D.,[†] ANDREW UTTER, M.D.,*
CATERINA GIANNINI, M.D.,[‡] AND SHAWN A. SCHREINER, M.D.[§]

Departments of *Neurological Surgery, [†]Pathology, and [§]Diagnostic Radiology, and [†]Division of Radiation Oncology, Mayo Clinic and Foundation, Rochester, MN

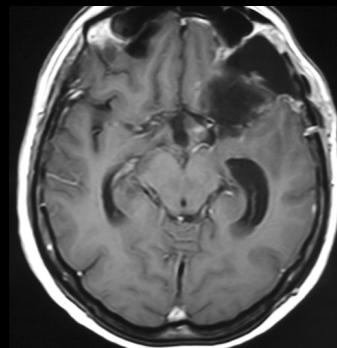
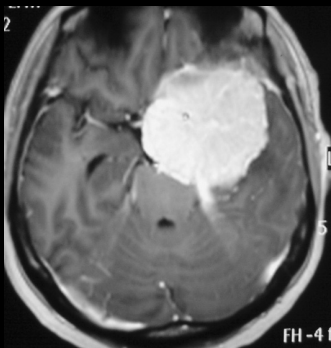
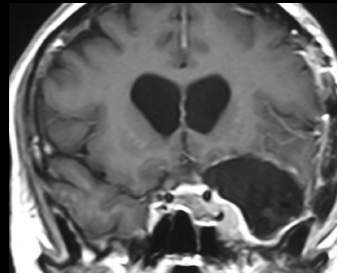
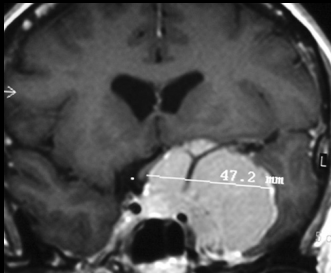
The Volume factor limit in SRS

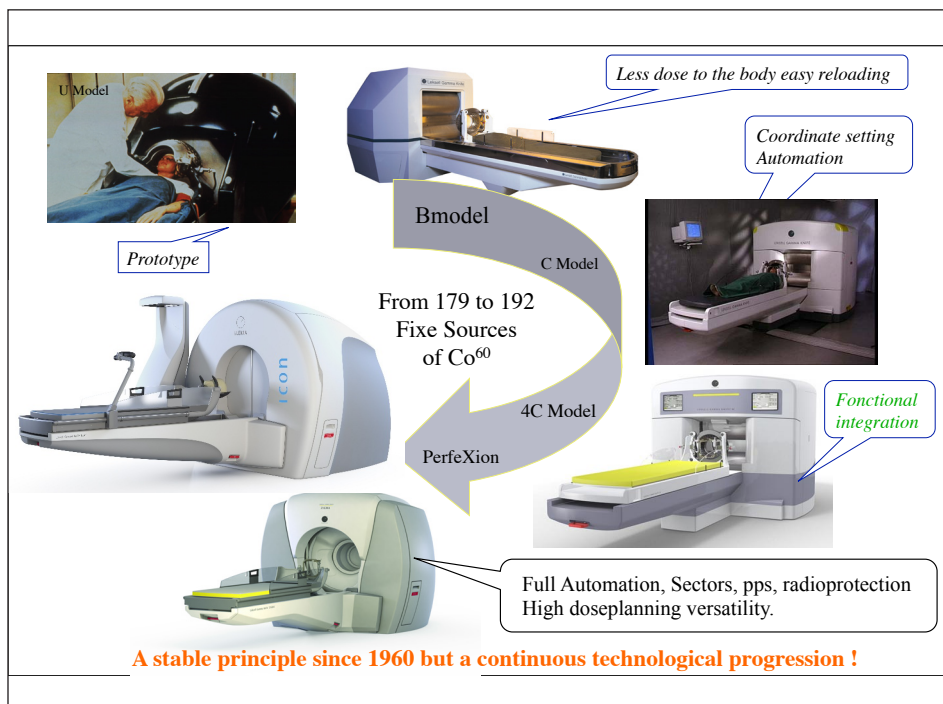


Dose-volume isoeffective Curves for 3% risk of brain Necrosis from single fraction Radiosurgery from both the Exponential and linear Quadratic versions.

Flickinger, 1991.

Role of Combined Surgery





NEUROSURGERY

FEBRUARY 2009
VOLUME 64
NUMBER 2

1

2

3

TECHNICAL COMPARISON & DOSEMETRY
Régis et al, NS 2009

DOSEPLANNING
Yomo et al, Acta NC 2009

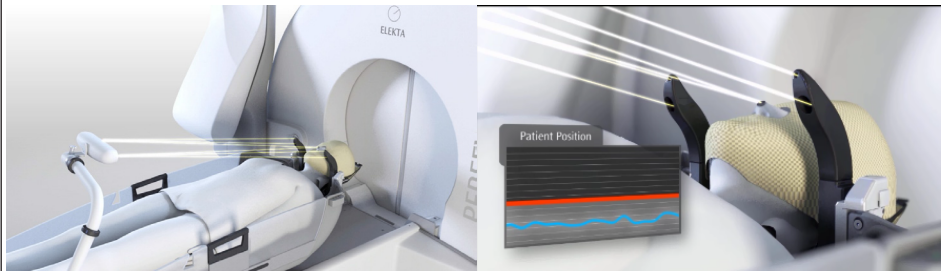
CLINICAL OUTCOME COMPARISON IN VS.
Submitted, 2010.

RADIOSURGERY WITH THE WORLD'S FIRST FULLY ROBOTIZED LINERLESS GAMMA KNIFE PERFECTION: A CLINICAL USE-A 200-PATIENT PROSPECTIVE, RANDOMIZED, CONTROLLED COMPARISON WITH THE GAMMA KNIFE 4C

OFFICIAL JOURNAL OF THE
CONGRESS OF NEUROLOGICAL SURGEONS

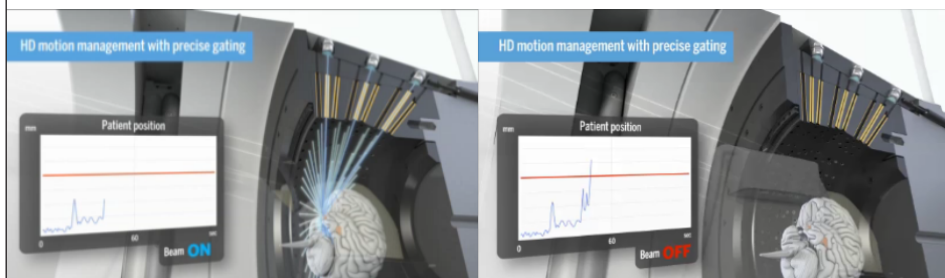
High Definition Motion Management

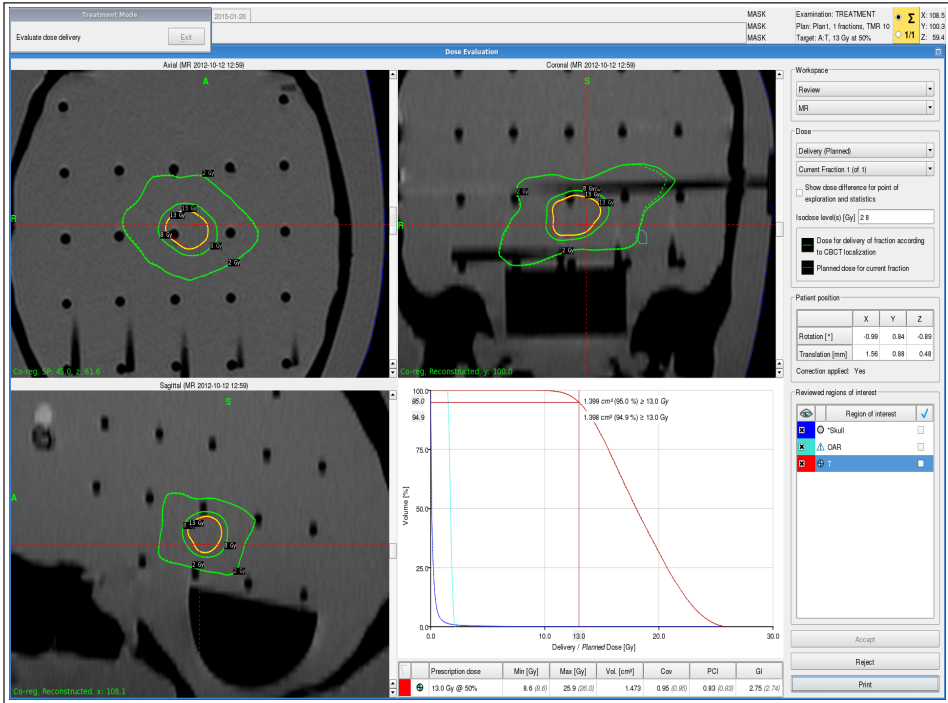
- HD Motion Management System active during complete treatment session
- Infra-red based system continuously tracks reflective reference markers and marker on patient



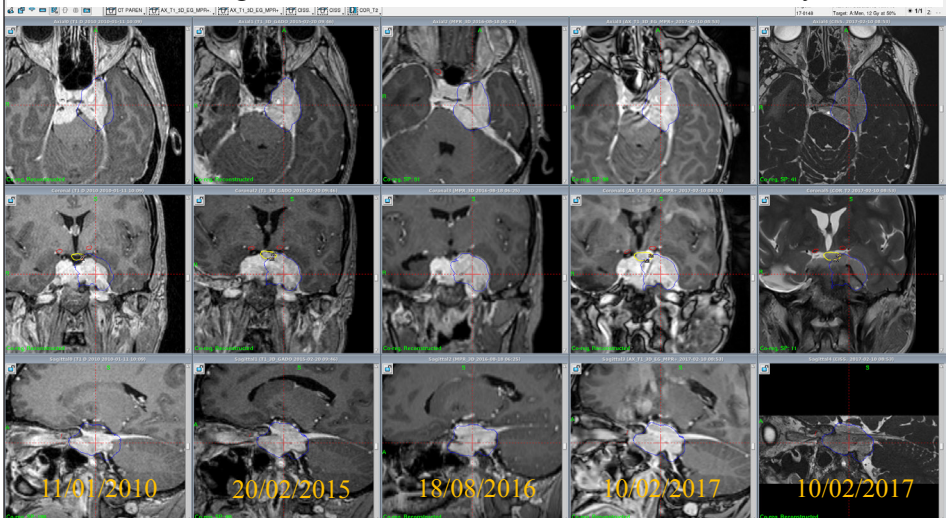
Dose delivery

- Continuous monitoring during dose delivery
- Movement outside limit will initiate sector off
- Integrated in the Control System





Large Meningioma of the two cavernous sinuses and petroclival regions
Touching the chiasm / Normal Visual Field and Acuity

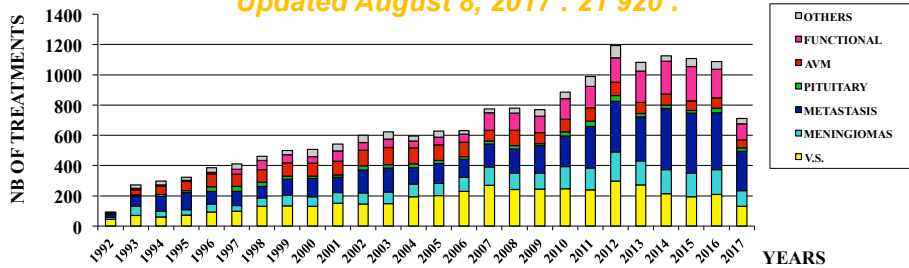


Right MS

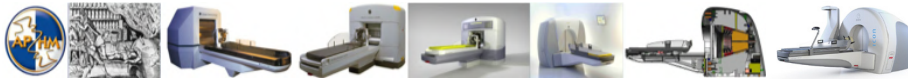
ICON 4,8 Gy * 5

Radiosurgery Activity in Marseille Since 1992.

Updated August 8, 2017 : 21 920 .



14 July 1992 GK B 1st in France	4 July 1997 Gamma Plan	23 May 2000 Reload & upgrade GK C with APS	17 Jan 2001 APS II	12 June 2006 Reload & upgrade GK 4C	10 July 2006 Perfexion World 1st	31 May 2010 Extend SRT Frameless	Perfexion II Replaced 4C	Icon World 1st Adaptative GK
---------------------------------------	------------------------------	--------------------------------------------------	-----------------------	-------------------------------------------	----------------------------------------	----------------------------------------	-----------------------------	------------------------------------



>360 peer reviewed papers

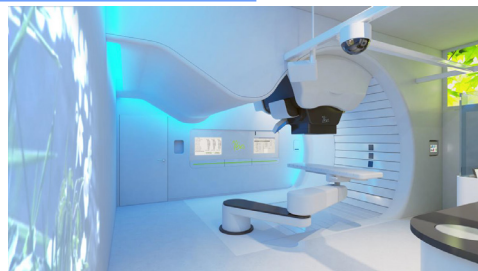
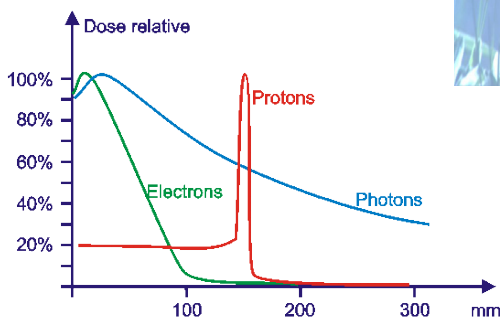
Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille



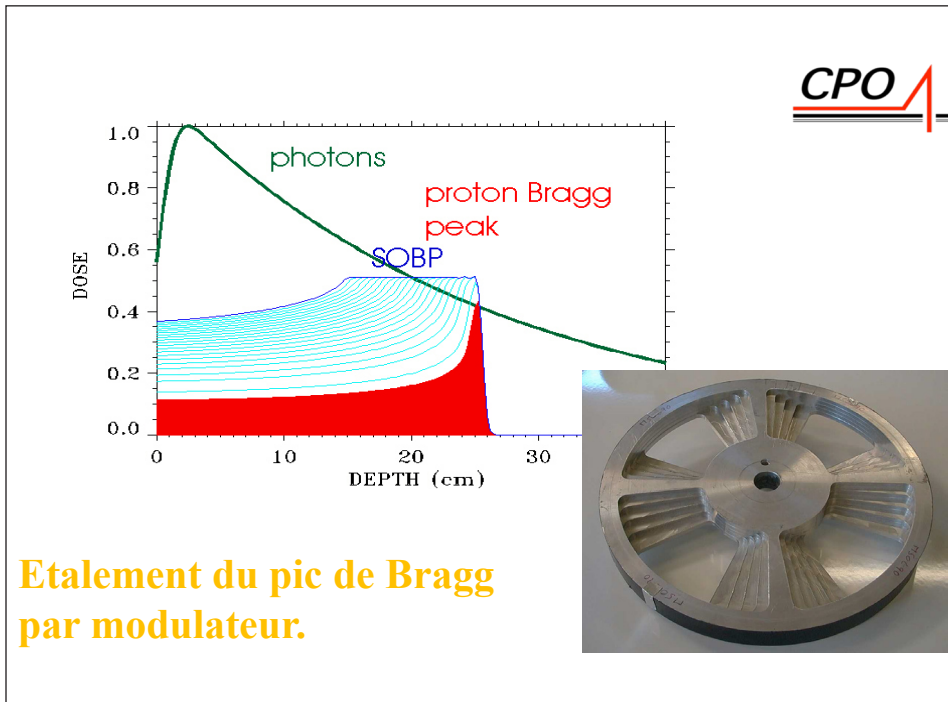
Protonthérapie

Deux sites en France :

- Institut Curie (Orsay)
- Centre Antoine Lacassagne (Nice)



➡ Pic de BRAGG



Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille

LINAC

Présentation

- Faisceaux de photons de Haute énergie (6MV)
- Imagerie embarquée (kV, MV)
- Pas de sources radioactives

Novalis TX



Cyberknife

➔ Différents types d'accélérateurs peuvent être utilisés. Ils peuvent être soit dédiés soit adaptés

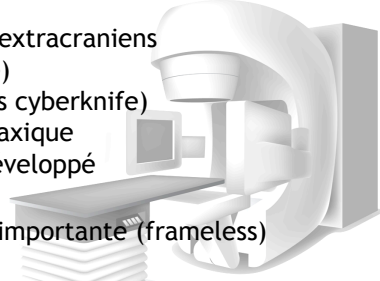
Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille

Comparaison

Avantages / inconvénients

 **VS** 



- Polyvalence - possibilité traitements extracranien
- Non invasif (hors cadre stéréotaxique)
- Temps de traitement plus court* (hors cyberknife)
- Possibilité d'utiliser un cadre stéréotaxique
- Algorithme de calcul de doses plus développé
- Système ouvert (soft/hard/QA)
- Incertitude de positionnement plus importante (frameless)
- Pénombre plus conséquente
- Importation d'images artériographiques impossible
- Dosimétrie des petits champs très difficile +++
- Pannes régulières



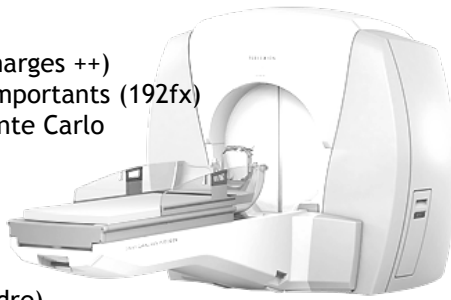
Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille

Comparaison

Avantages / inconvénients

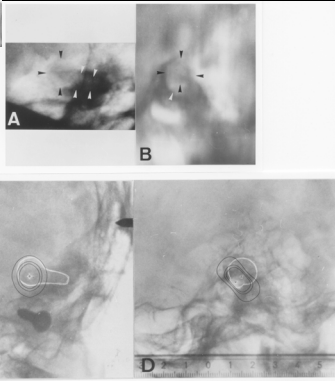
 **VS** 

- Précision de positionnement (marges ++)
- Pénombre faible et gradients importants (192fx)
- Modélisation par simulation Monte Carlo
- Fiabilité
- Collimation fixe (stabilité)
- Traitement invasif (pose de cadre)
- Temps de traitement proportionnel à l'activité des sources
- Système fermé



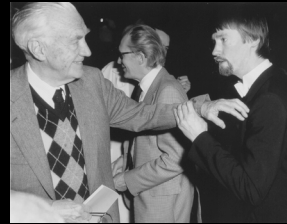


Historical Background:



1968 : First case of acoustics

- Crude localisation on Pneumoencephalography
- Very high dosage



Georg Noren (Lars Leksell fellow)...

Incidence of new complaint after Micro/Radiosurgery At more than 3 Years

O T O N E U R O S U R G E R Y						R A D I O S U R G E R Y
	47%	←	Facial palsy	→	0%	
	27%	←	Hemispasm	→	3%	
	62,5%	←	Loss of Functional hearing	→	28%	
	40%	←	Tinnitus	→	50%	
	68%	←	Vertigo	→	63%	
	22%	←	Imbalance	→	26%	
	83%	←	Ocular discomfort	→	27%	
	16%	←	Eating problems	→	9%	

Neurosurgical management of Vestibular Schwannomas

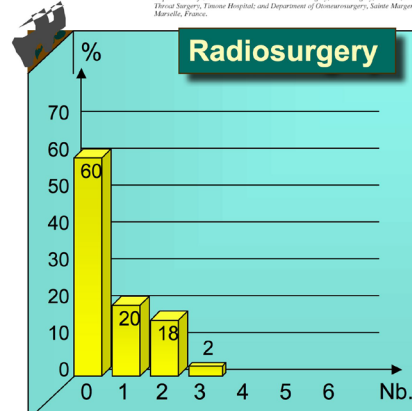
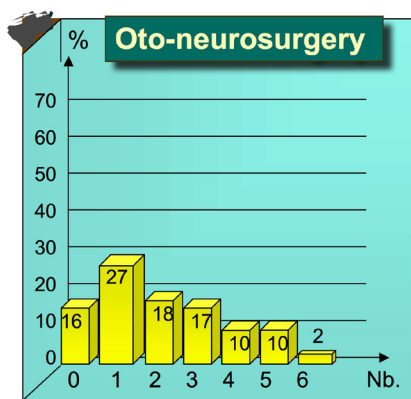
J Neurosurg 97:1091-1100, 2002

Motor and Sensory function

Functional outcome after gamma knife surgery or microsurgery for vestibular schwannomas

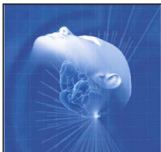
JEAN RÉGIS, M.D., WILLIAM PELLET, M.D., CHRISTINE DELSANTI, M.D.,
HENRY DUFOUR, M.D., PIERRE HUGHES ROCHE, M.D., JEAN MARC THOMASSIN, M.D.,
MICHEL ZANARET, M.D., AND JEAN CLAUDE PERAGUT, M.D.

Departments of Stereotactic and Functional Neurosurgery, Neurosurgery, and Ear, Nose, and
Throat Surgery, Timone Hospital; and Department of Otolaryngology, Saint Marguerite Hospital,
Marseille, France.



• Functional outcome. Microsurgery versus Radiosurgery.

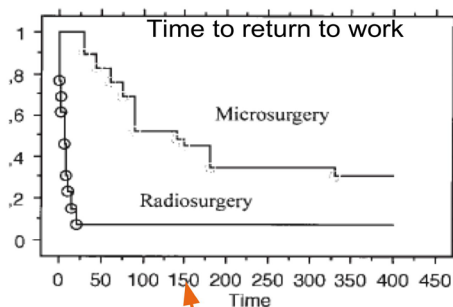
INSERM U751; Stereotactic & Functional Neurosurgery, Marseille, France.



Quality of life and Costs for society

Functional outcome after gamma knife surgery or microsurgery for vestibular schwannomas

JEAN RÉGIS, M.D., WILLIAM PELLET, M.D., CHRISTINE DELSANTI, M.D.,
HENRY DUFOUR, M.D., PIERRE HUGHES ROCHE, M.D., JEAN MARC THOMASSIN, M.D.,
MICHEL ZANARET, M.D., AND JEAN CLAUDE PERAGUT, M.D.



One third never returns to normal life before surgery

Median time to normal life is
>5 months compared to 3
days

4 comparative studies

2 level III

2 level II

VS I-III Koos

Functional outcome after gamma knife surgery or microsurgery for vestibular schwannomas

JEAN RÉGIS, M.D., WILLIAM PELLET, M.D., CHRISTINE DELSANTI, M.D.,
HENRY DUFOUR, M.D., PIERRE HUGHES ROCHE, M.D., JEAN MARC THOMASSIN, M.D.,
MICHEL ZANARET, M.D., AND JEAN CLAUDE PERAGUT, M.D.

**VESTIBULAR SCHWANNOMAS: CLINICAL RESULTS AND
QUALITY OF LIFE AFTER MICROSURGERY OR GAMMA
KNIFE RADIOSURGERY**

Erling Myrseth, M.D.

Bruce E. Pollock, MD
Departments of Neurological Surgery
and Radiation Oncology, Mayo
Clinic College of Medicine,
Rochester, Minnesota

Colin L.W. Driscoll, MD

**PATIENT OUTCOMES AFTER VESTIBULAR
SCHWANNOMA MANAGEMENT:
A PROSPECTIVE COMPARISON OF MICROSURGICAL
RESECTION AND STEREOTACTIC RADIOSURGERY**

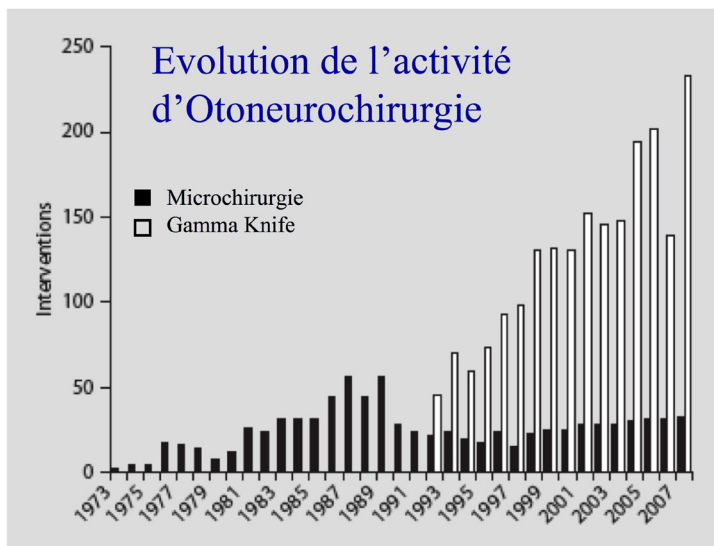
Erling Myrseth, M.D.

Department of Neurosurgery,
Haukeland University Hospital,
Bergen, Norway

Neurosurgery 64:654-663, 2009

**VESTIBULAR SCHWANNOMA: SURGERY OR
GAMMA KNIFE RADIOSURGERY? A PROSPECTIVE,
NONRANDOMIZED STUDY**

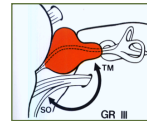
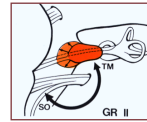
Neurosurgical management of Vestibular Schwannomas



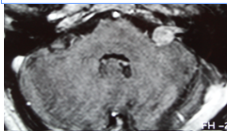
INSERM U751; Stereotactic & Functional Neurosurgery, Marseille, France.

SRS for Vestibular schwannomas

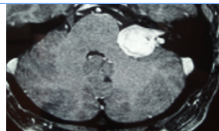
- Long-term clinical & scientific track record (mostly Gamma Knife experience, > 20 years)
- De-escalation of dose prescription
Technical improvement
 - Long-term tumor control (97-98 %)
 - Improved of clinical outcome:
 - = Risk for facial nerve < 1%
 - = Hearing preservation $\geq 60\%$, and more ...
- Standard of care for patients with small & medium size (Koos II-III) vestibular schwannoma



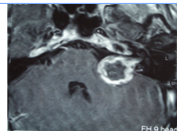
1 Hearing can be preserved even in large tumors on the long term



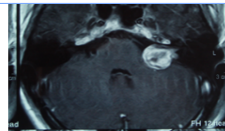
1999 LGK – 2ans



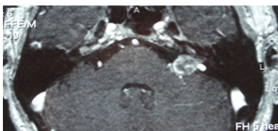
2001 LGK J0



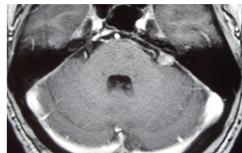
2002 LGK +1an



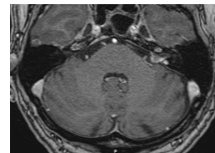
2003 LGK +2ans



2004 LGK +3ans



2006 LGK +5ans

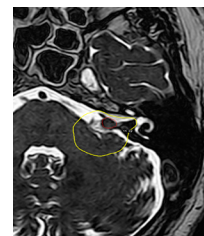
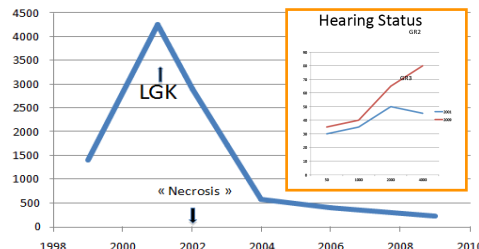


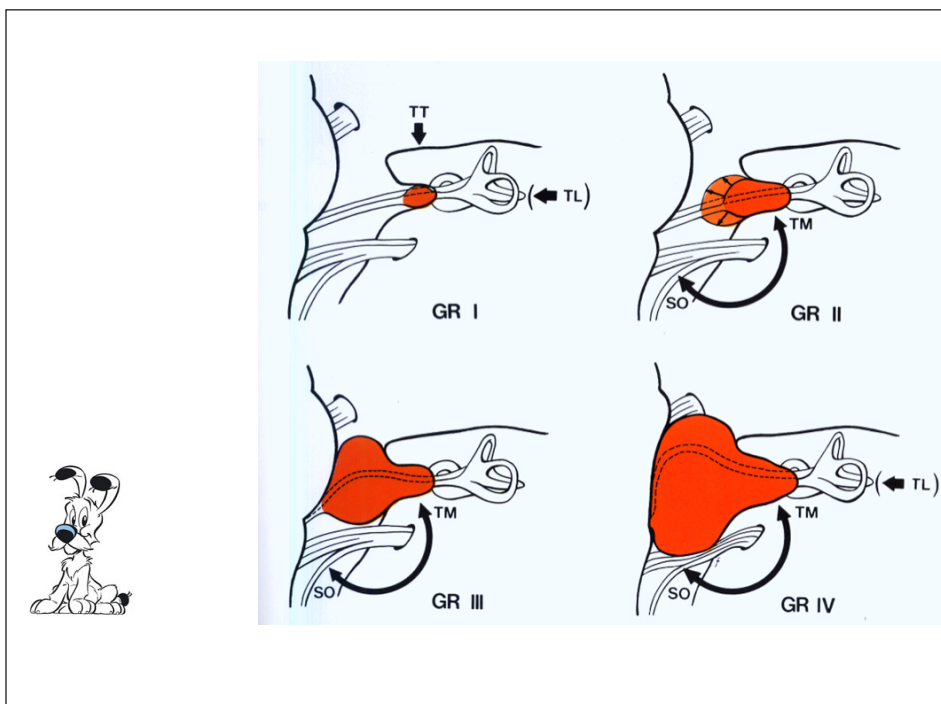
2008 LGK +8ans

- GKS : 31 Oct 2001 (N°01-434)
- 52 years
- 1998: Tinnitus
- Hearing: GR2
- VS Koos IV clear increase
- 11 Gy 50 %



Take screen encephalotom





J Neurosurg 112:163–167, 2010

The natural history of untreated sporadic vestibular schwannomas: a comprehensive review of hearing outcomes

Clinical article

MICHAEL E. SUGHRUE, M.D.,¹ ISAAC YANG, M.D.,¹ DERICK ARANDA, M.D.,¹
KHADIA LOBO,¹ LAWRENCE H. PITTS, M.D.,^{1,2} STEVEN W. CHEUNG, M.D.,²
AND ANDREW T. PARSA, M.D.,¹ PH.D.^{1,2}

Departments of ¹Neurological Surgery and ²Otolaryngology-Head and Neck Surgery, University of California at San Francisco, California

Object. Observation is an important consideration when discussing management options for patients with vestibular schwannoma (VS). Most data regarding clinical outcomes after conservative management come from modest-sized series performed at individual centers. The authors performed an analysis of the published literature on the natural history of VSs with respect to hearing outcome. Their objective was to provide a comprehensive and unbiased description of outcomes in patients whose disease was managed conservatively.

Methods. The authors identified a total of 34 published studies containing hearing outcome data in patients with VSs < 25 mm in largest diameter who underwent observation management. The effects of initial tumor size and tumor growth rate on hearing function at latest follow-up were analyzed. Data from individual and aggregated cases were extracted from each study. Patients with poorer hearing (American Association of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Classes C or D, or Gardner-Robertson Classes III, IV, or V) at the time of presentation were excluded.

Results. A total of 982 patients met the inclusion criteria for this analysis, with a mean initial tumor size of 11.3 ± 0.68 mm. The mean growth rate was 2.9 ± 1.2 mm/year. The length of follow-up for these studies ranged from 26 to 52 months. Patients with preserved hearing at latest follow-up had a statistically larger initial tumor size than those whose hearing declined during the observation period (11.5 ± 2.3 mm vs 9.3 ± 2.7 mm, $p < 0.0001$), but the 2-mm difference of means was at the limit of imaging resolution and observer reliability. In contrast, patients with lower rates of tumor growth (≤ 2.5 mm/year) had markedly higher rates of hearing preservation (75 vs 32%, $p < 0.0001$) compared with patients with higher tumor growth rates. Interestingly, the authors' analysis found no difference in the rate of reported intervention for patients in either group (16 vs 18%, $p = \text{not significant}$).

Conclusions. These data suggest that a growth rate of > 2.5 mm/year is a better predictor of hearing loss than the initial tumor size for patients undergoing observation management of VSs < 25 mm in largest diameter.
(DOI: 10.3171/2009.4.JNS08895)

KEY WORDS • vestibular schwannoma • hearing preservation • observation management • hearing outcome

Mean growth rate of 2.9mm/year

34 articles, 982 pts.

VS < 2.5 cm.

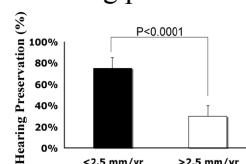
F/U 26 – 52 mo.

62% grew

25% < 2.5 mm/yr.

75% > 2.5 mm/yr.

Overall hearing preservation 54%



The « Wait and See » Strategy for Intracanalicular Vestibular Schwannomas.

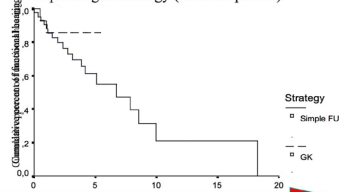
KOOS I

1992 - 1999 :

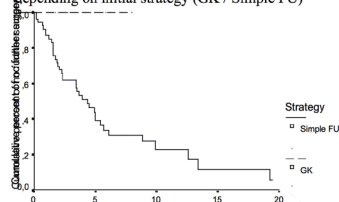
No Increase
= Simple FU
Peculiarly if GR I-II

Increase
= GK

Functional hearing loss
depending on strategy (GK / simple FU)



Requirement for further surgery
depending on initial strategy (GK / Simple FU)



1999 - 2000 :

If GR I-II
= GK

If GR > II
= Simple FU
GK If ↑

Regis J et al, Stereotactic Radiosurgery for Vestibular Schwannoma, in Pollock BE Contemporary Stereotactic Radiosurgery, 2002.

Stereotactic & Functional Neurosurgery, Timone University Hospital, Marseille, France.

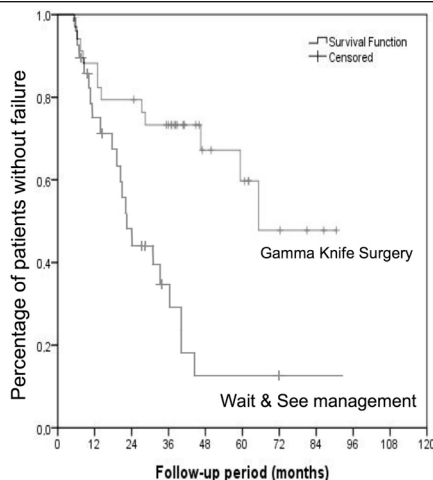
Wait-and-see strategy compared with proactive Gamma Knife surgery in patients with intracanalicular vestibular schwannomas

Clinical article

JEAN RÉGIS, M.D.,¹ ROMAIN CARRON, M.D.,¹ MICHAEL C. PARK, M.D., Ph.D.,¹
OCTOUUMA SOUMARE, M.D.,² CHRISTINE DELSANTI, M.D.,¹ JEAN MARC
THOMASSIN, M.D., Ph.D.,¹ AND PIERRE-HUGUES ROCHE, M.D.²

Patients presenting with a small
Koos I VS have with GKS a higher
Probability of sparing their functional
Hearing compared to patients
Managed conservatively !

**A major paradigm shift
in our clinical practice .**



Group	Percentage of Patients w/ Tumor Control & Functional Hearing During Follow-Up				
	1 Year	2 Year	3 Years	4 Years	5 Years
wait & see	78.0	43.0	35.0	17.0	14.0
proactive GKS (control)	88.2	79.4	73.3	67.2	59.7
p value	0.22	0.001	0.0009	0.000012	0.000083

See the corresponding editorial, DOI: 10.3171/2011.2.JNS11222.

DOI: 10.3171/2012.7.JNS10672

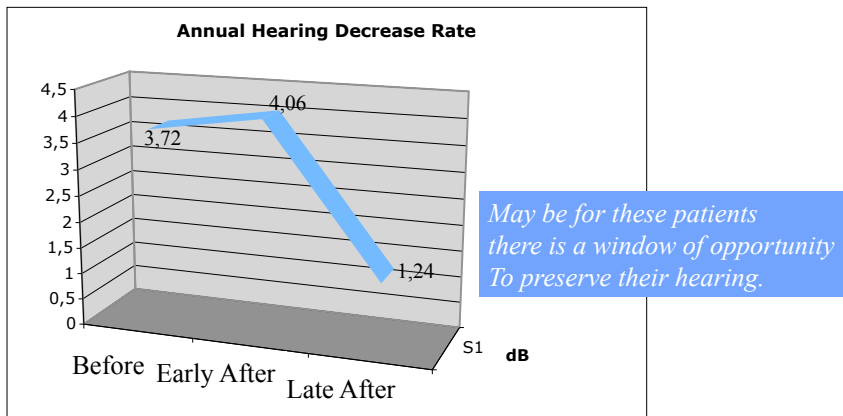
Longitudinal analysis of hearing before and after radiosurgery for vestibular schwannoma

Clinical article

SHOJI YOMO, M.D.,^{1,4} ROMAIN CARRON, M.D.,¹ JEAN-MARC THOMASSIN, M.D.,²
PIERRE-HUGUES ROCHE, M.D.,¹ AND JEAN RÉGIS, M.D.^{1,3}

Departments of ¹Functional Neurosurgery and ²Otorhinolaryngology, CHU Timone, APHM; ³Department of Functional Neurosurgery, INSERM UMR 1106, Aix-Marseille University, Marseille, France; and ⁴Graduate School of Medicine, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

6 Proactive GKS is better than Wait & See for hearing preservation.



72 patients unilateral VS excluding NFII & GR5
Follow up Audiometry > 2 years before GKS
Follow up Audiometry > 2 years after GKS

Yomo et al, 2009

CLINICAL STUDIES

The age Issue

GAMMA KNIFE RADIOSURGERY IN YOUNGER PATIENTS WITH VESTIBULAR SCHWANNOMAS

Javier Lohato-Polo, M.D.
Department of Neurological Surgery
and the Center for Image-Guided
Neurosurgery,
University of Pittsburgh,
Pittsburgh, Pennsylvania

Douglas Kondrill, M.D., M.Sc.
Department of Neurological Surgery
and the Center for Image-Guided
Neurosurgery,
University of Pittsburgh,
Pittsburgh, Pennsylvania

Oscar Zorno, M.D.
Department of Neurological Surgery
and the Center for Image-Guided
Neurosurgery,
University of Pittsburgh,
Pittsburgh, Pennsylvania

Hideyuki Kano, M.D., Ph.D.
Department of Neurological Surgery
and the Center for Image-Guided
Neurosurgery,
University of Pittsburgh,
Pittsburgh, Pennsylvania

John C. Flickinger, M.D.
Department of Neurological Surgery
and the Center for Image-Guided
Neurosurgery,
University of Pittsburgh,
Pittsburgh, Pennsylvania

L. Dade Lunsford, M.D.
Department of Neurological Surgery
and the Center for Image-Guided
Neurosurgery,
University of Pittsburgh

OBJECTIVE: Management options for patients with vestibular schwannoma include

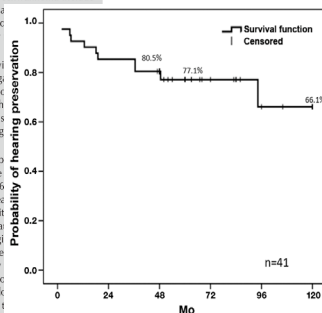
observation, surgical resection, stereotactic radiosurgery (SRS), and
fractionation therapy. In younger patients, resection is often advocated
regarding the long-term effects of radiation. We studied tumor
outcomes after SRS in such patients.

METHODS: We reviewed long-term outcomes in 55 patients with
vestibular schwannomas. Patients were 40 years of age or younger, underwent SRS
between 1987 and 2003, and were followed up for a minimum of 24 months.
Patient age was 35 years (range, 13–40 years). Forty-one patients had
class 1 to 4 hearing. Thirteen patients (24%) had undergone a previous
median tumor volume was 1.7 mm³. The median tumor margin
(range, 11–20 Gy).

RESULTS: At a median of 5.3 years (range, 4–20 years), 2 of 55 patients
had a second tumor. One of these patients had had a recurrence.
The 5-year rate of freedom from additional management was 96%.
Recurrence rates (i.e., remaining within the same Gardner-Robertson
hearing class) were 87%, and 87% at 3, 5, and 10 years, respectively. In patients with
before SRS, it was maintained in 100%, 93%, and 93% of pa-
tients, respectively. Hearing preservation was related to a margin
of 12 Gy ($P = 0.017$). At the last assessment, facial and trigeminal neu-
ropathy occurred in 98.2% and 96.4% of patients, respectively; the only
Brackmann grade III occurred in a patient who received a tumor
margin of 12 Gy. None of the patients treated with doses less than 12 Gy
experienced facial or trigeminal neuropathy. All patients continued to
work or were employed after GK SRS. No patient developed a second
tumor.

CONCLUSION: Our experience indicates that GK SRS is an effective management
strategy for younger patients with vestibular schwannoma, most of whom have no addi-
tional cranial nerve dysfunction.

KEY WORDS: Acoustic neuroma, Gamma knife, Hearing preservation, Stereotactic radiosurgery, Vestibular schwannoma



The younger is the better ...

Early Radiosurgery Improves Hearing Preservation in Vestibular Schwannoma Patients With Normal Hearing at the Time of Diagnosis

Berkcan Akpınar, BA,* Seyed H. Mousavi, MD,[†]
Michael M. McDowell, MD, Ajay Niranjani, MD,[†]
Amir H. Faraji, MD, PhD,[†] John C. Flickinger, MD,[†]
and L. Dade Lunsford, MD[†]

*University of Pittsburgh School of Medicine, and Departments of Neurological Surgery and
Radiation Oncology, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania

International Journal of
Radiation Oncology
biology • physics

Vol. 95, No. 2, pp. 729–734, 2016

Characteristic	Treat ≤2 years after diagnosis, n=57	Treat >2 years after diagnosis, n=31	P value
Preservation of GR class I*			<.0001
Percentage (Greenwood 95% CI range)			
1 year	95% (89%-101%)	84% (71%-97%)	-
3 year	89% (81%-97%)	65% (48%-81%)	-
5 year	77% (65%-89%)	53% (35%-71%)	-
10 year	51% (24%-77%)	29% (12%-47%)	-
Preservation of GR class III†			.006
Percentage (Greenwood 95% CI range)			
1 year	96% (92%-101%)	87% (75%-99%)	-
3 year	93% (85%-100%)	73% (57%-89%)	-
5 year	88% (79%-97%)	55% (34%-77%)	-
10 year	64% (33%-95%)	55% (34%-77%)	-
Tumor control‡			.73
Number (rate)			
Tumor decreased size	31 (55%)	18 (58%)	-
Tumor stable size	23 (40%)	10 (32%)	-
Tumor increased size	3 (5%)	3 (10%)	-

Abbreviations: CI = confidence interval; GR class = Gardner-Robertson class.

* Mantel-Cox log-rank test.

† Fisher exact test.

Variable	Stepwise analysis, HR (CI)*	P value	Nonstepwise analysis, HR (CI)*	P value
Patient age (<30 y vs ≥30 y)	1.07 (0.47-2.39)	.88	-	-
Tumor-side PTA (<20 dB vs ≥20 dB)	0.29 (0.13-0.64)	.002	0.29 (0.15-0.58)	.0009
Tumor-side SDS (>80% vs ≤80%)	0.36 (0.08-1.73)	.20	-	-
Tumor volume (<0.75 cc vs ≥0.75 cc)	1.02 (0.51-2.04)	.95	-	-
Gender (male vs female)	1.08 (0.76-1.54)	.66	-	-
Time to radiosurgery (≤2 y vs >2 y)	-	-	0.58 (0.41-0.81)	.002

Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; PTA = pure tone average; SDS = speech discrimination score.

* Confidence intervals are 95%, calculated with Greenwood method.

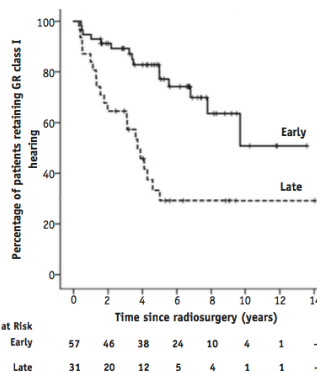


Fig. 1. Kaplan-Meier analysis showing percentage of patients with GR class I hearing after stereotactic radiosurgery (88 patients). The rate of GR class I preservation in the early (solid line) versus late (dashed line) treatment group was higher: $P < .0001$. Vertical notches in the data lines indicate patients censored because of loss to follow-up.

"Hearing subclassification may predict long-term auditory outcomes after SRS for VS patients with good hearing. »

Mousavi 2016 JNS

GR	Subjective hearing loss	PTA dB v ear contralateral	NB	Med PTA dB	Med speech discrimination scores / Funct Hear Pres
<i>Med FU 65 mths</i>					
IA	No		53	5	0% / 87%
IB1	Yes	≤ 10	56	13,5	8% / 43%
IB2	Yes	> 10 dB	57	28	40% / 5%

Long-term hearing preservation was significantly better if SRS was performed prior to subjective hearing loss.

In patients with subjective hearing loss, the difference in PTA between the affected ear and the unaffected ear was an important factor in long-term hearing preservation.

Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy

John Hopkins, Rigamonti et al adapted Linac 375 VS

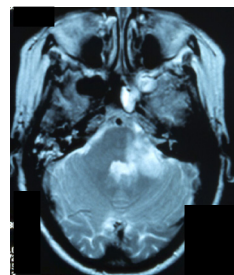
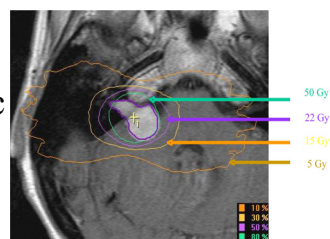
59% GRI-II preservation
worse VII nerve injury

Rhode Island, Noren et al GKS framebased
no benefit on hearing

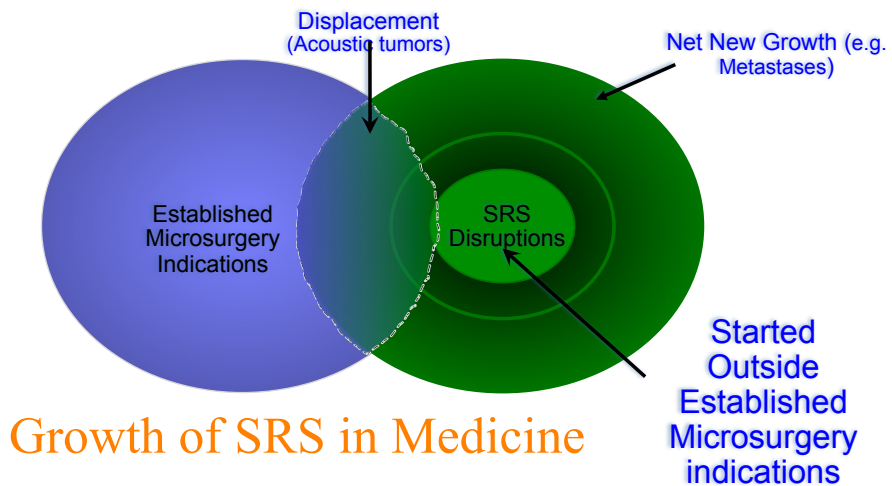
Reihms, Rousseau Hyperfractionation 135VS

82% at 1y and 43% at 3y

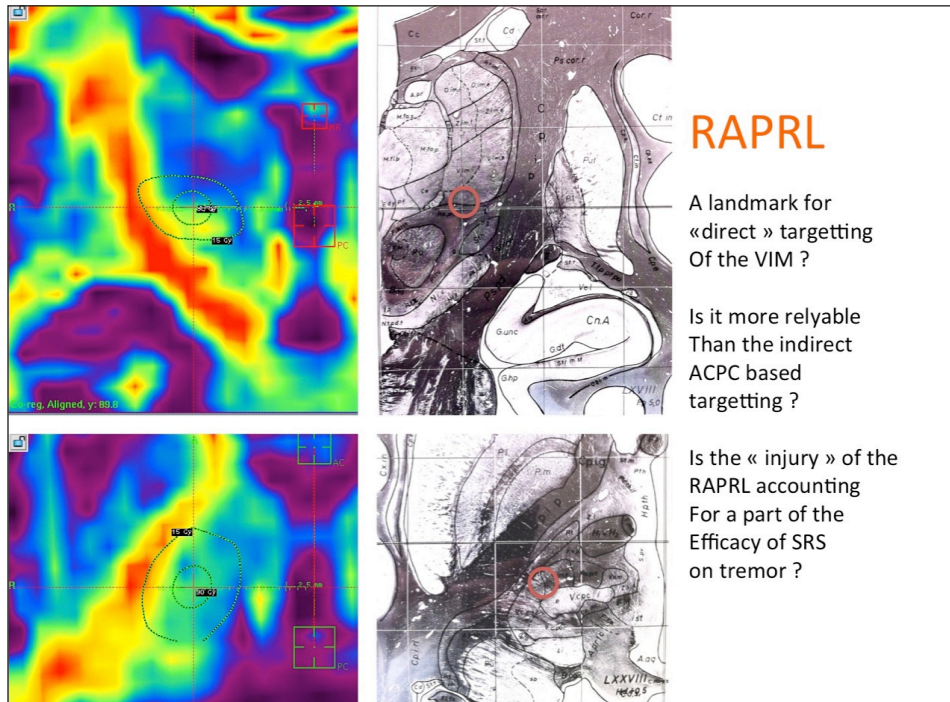
6 brainstem radionecrosis (1death)



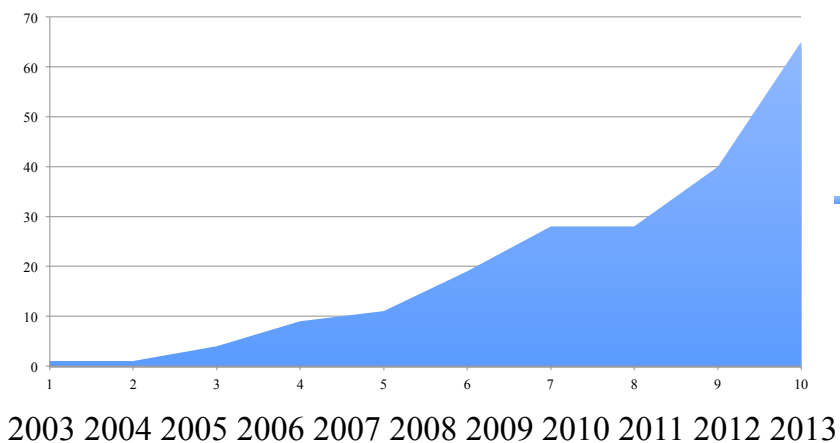
The Future of Radiosurgery



Witnessing Functional Radiosurgery Take Off



Movement disorders Take off in Marseille

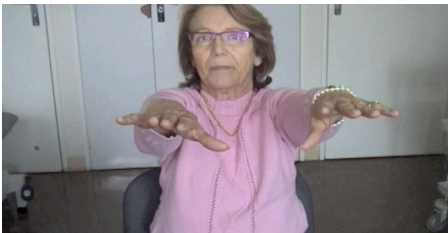


Mr M.



Park + déaff. 68 ans Droitier

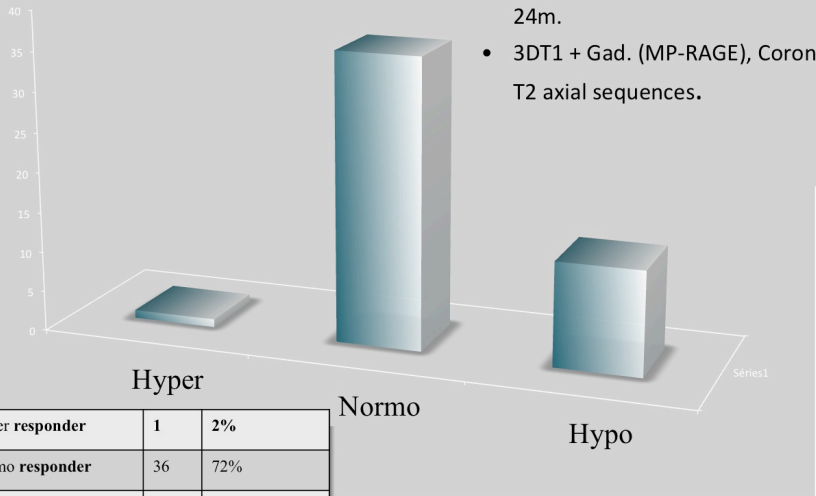
Mrs C.



TE 72 ans Droitière

MR Results

- Patients' serial MRI scans analysed.
- MRI scan performed at 3, 6m,12m, 24m.
- 3DT1 + Gad. (MP-RAGE), Coronal Flair, T2 axial sequences.

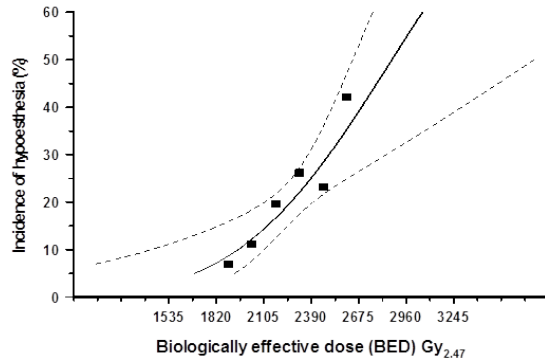


Hyper responder	1	2%
Normo responder	36	72%
Hypo responder	13	26%

GARP prospective trial (GK Respons Prediction)

BED is a better predictor of safety efficacy on the long term outcome than Dose.

1. Genetic sampling
2. Phenotype
3. Dti shot Location
4. Tremor Phenotype
5. Comorbidities (Diabetis, ..)
6. Medications at time of RS
7. Radiobiology
8. Chronobiology



Tuleasca et al

Previous studies (dose rate)

Marseille University Hospital data

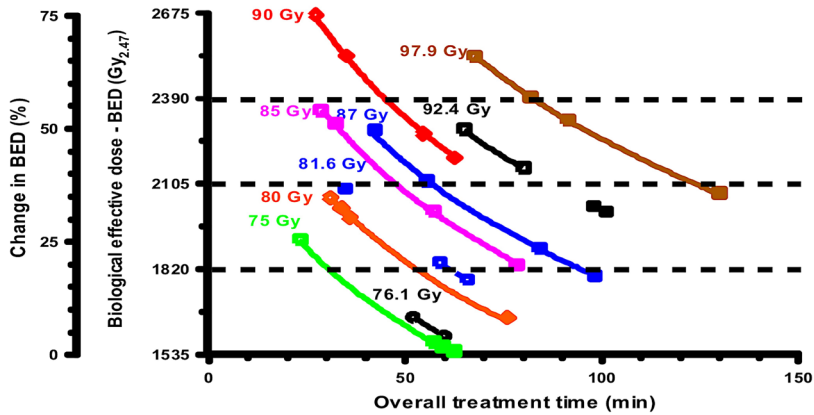
$$\text{Dose rate} = \frac{\text{Dose given to the nerve}}{\text{Treatment time}}$$

inpatient dose rate

This DR will vary due to:

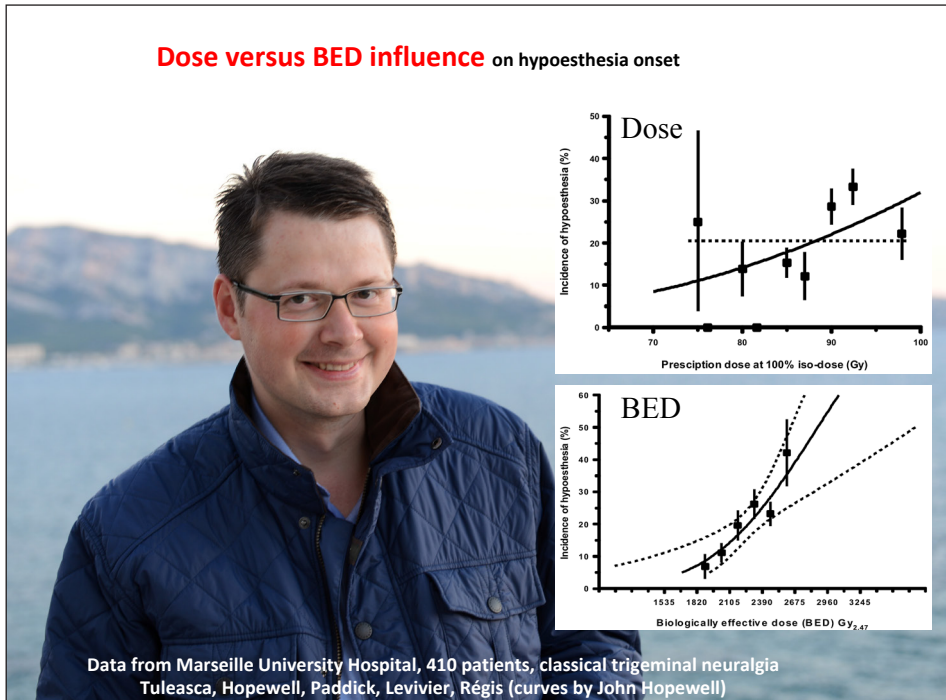
- ✓the standard reference DR
- ✓the size of the patient's head
- ✓the shape of the patient's head
- ✓the use of plugging
- ✓and to a lesser extent to the Gamma angle

What is the best predictor for outcomes (BED?)



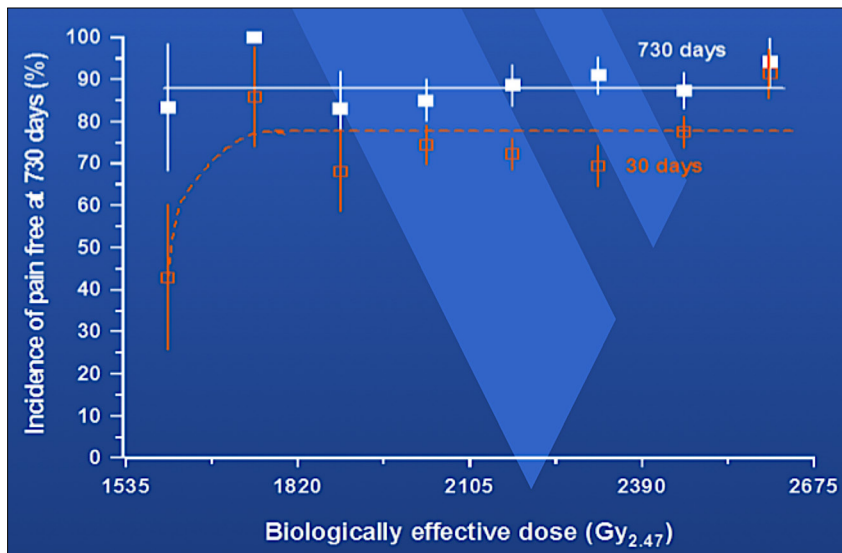
Data from Marseille University Hospital, 410 patients, classical trigeminal neuralgia
Tuleasca, Hopewell, Paddick, Levivier, Régis (curves by John Hopewell)

Dose versus BED influence on hypoesthesia onset

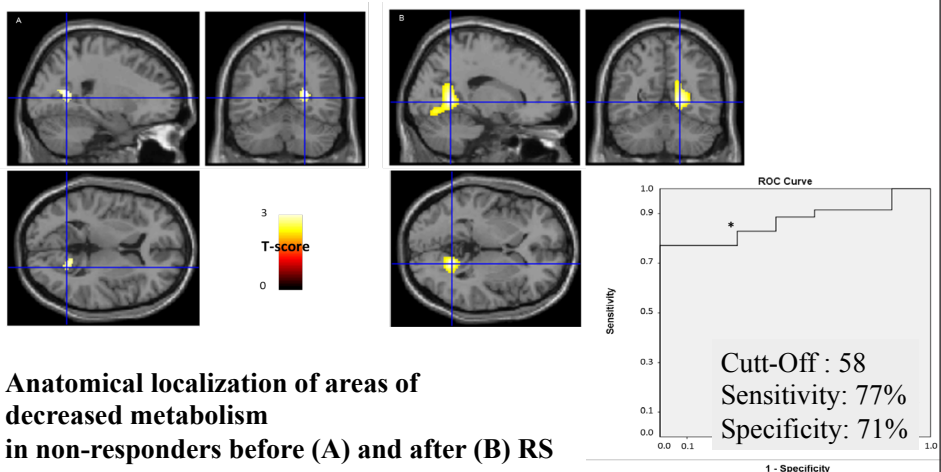


Data from Marseille University Hospital, 410 patients, classical trigeminal neuralgia
Tuleasca, Hopewell, Paddick, Levivier, Régis (curves by John Hopewell)

BED (long term pain relief 365 days)



CAN 18F-FDG PET EXPLAIN & PREDICT RESPONSE TO Right VIM RADIOSURGERY IN PATIENTS WITH ESSENTIAL TREMOR?



Anatomical localization of areas of decreased metabolism in non-responders before (A) and after (B) RS in comparison to responders

Neurosurgery 2018

Acta Neurochir
https://doi.org/10.1007/s00701-017-3391-x



ORIGINAL ARTICLE - FUNCTIONAL

Right Brodmann area 18 predicts tremor arrest after Vim radiosurgery: a voxel-based morphometry study

Constantin Tuleasca^{1,2,3} • Tatiana Witjas^{4,5} • Dimitri Van de Ville^{6,12} • Elena Najdenovska⁷ • Antoine Verger^{5,8,9} • Nadine Girard¹⁰ • Jerome Champoudry¹¹ • Jean-Philippe Thiran^{2,3,13} • Meritxell Bach Cuadra⁷ • Marc Levivier^{1,3} • Eric Guedj^{5,8,9} • Jean Régis¹¹

- 52 left VIM GKS in ET
- Only **higher baseline GMD of Right visual association cortex (BA 18)** correlated with better TS improvement at 1 year after Vim GKS (Spearman's rank correlation coefficient = 0.002).
- Routine baseline structural neuroimaging predicts TS improvement 1 year after Vim RS.
- The question whether visual areas should be included in the targeting remains open.

doi:10.1093/brain/awy094

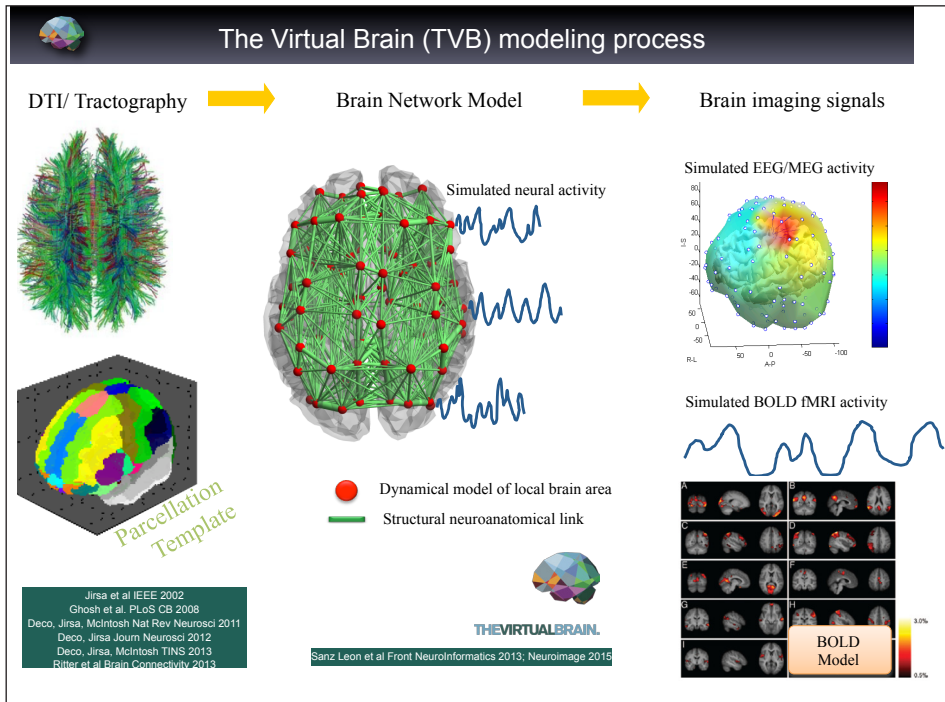
BRAIN 2018: Page 1 of 4 | el

BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

LETTER TO THE EDITOR

Visually-sensitive networks in essential tremor: evidence from structural and functional imaging

Constantin Tuleasca,^{1,2,3,4} Jean Régis,⁵ Elena Najdenovska,² Tatiana Witjas,⁶ Nadine Girard,⁷ Jean-Philippe Thiran,^{3,4,8} Meritxell Bach Cuadra,^{2,3} Marc Levivier,^{1,4} and Dimitri Van De Ville^{9,10}



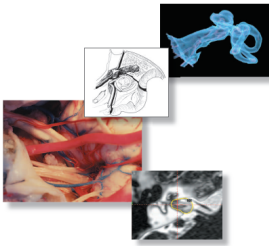
Gamma Knife Surgery

- Disruptive Neurosurgical Therapy
- Major paradigm shift in Neurosurgical practice
- 50% of Cranial Radiosurgery in Marseille Nowadays
- Major improvement in Functional Sparing for patients
- Highly cost effective
- Challenges for Neurosurgery:

Interfaces

Multidisciplinarity

Identity, education & training for RS and MS ...



Break up the paradigms !

- Multidisciplinarity
- Team approach with supraspecialization
- Managing the technological solutions
- Ethic of promising
- Cost efficacy issues
- Avoiding dishumanisation
- Keeping and expanding the frontiers
- Keep eyes wide open
- Keep the patient at the center +++

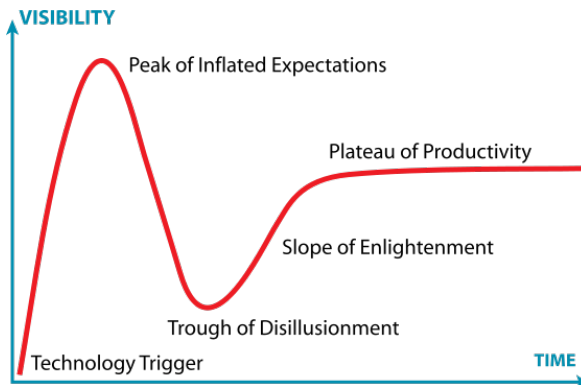
The best way
To predict the Future
Is to invent it

Alan Kay

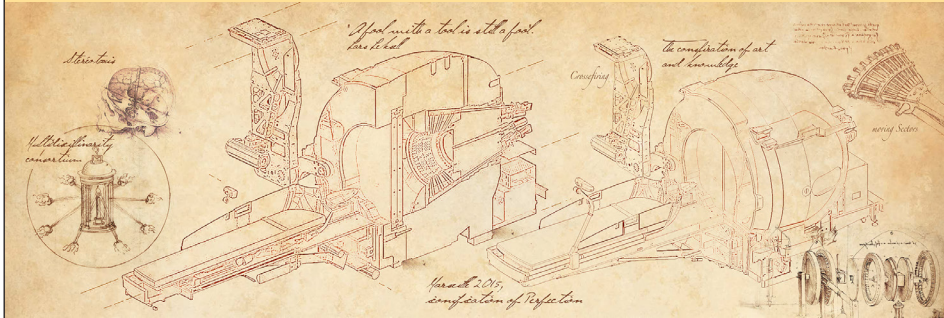
Neurosurgery may have to reinvent itself ...

Great Expectations

Neuroscience and the ethics of promising



Gamma Knife Surgery A paradigm shift in Neurosurgery



Jean Régis

LES AVANCÉES DE L'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM) ET LEURS APPLICATIONS CLINIQUES

Mélissa BAKIR

Siemens, Maroc



Session plénière solennelle de l'Académie Hassan II des sciences et techniques
27 février 2019

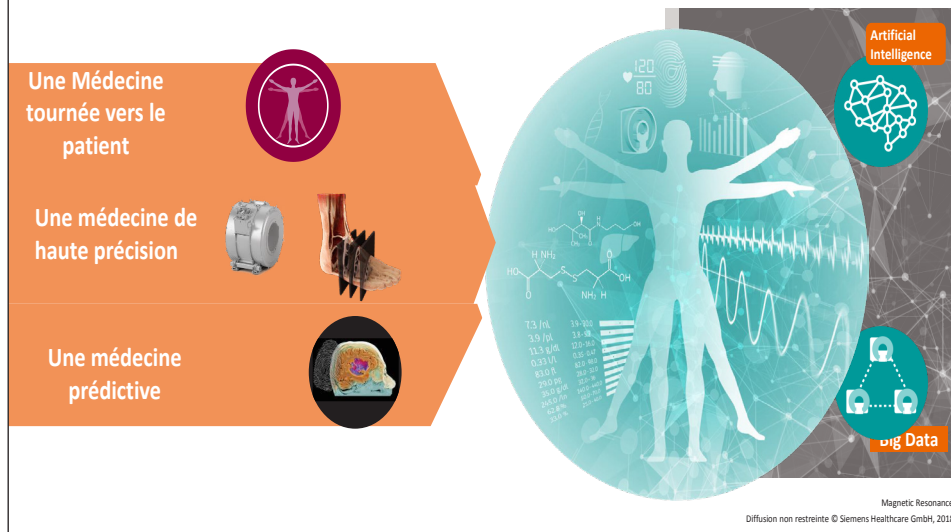
MAGNETOM

**NOUVEAUTÉS DANS LES
APPLICATIONS AVANCÉES
EN NEURO IMAGERIE**

Mélissa Bakir
melisa.bakir@siemens-healthineers.com

Magnetic Resonance
Unrestricted © Siemens Healthcare GmbH, 2019

Les avancées dans tous les domaines de la médecine



Le mouvement du patient est l'inconvénient le plus fréquent lors d'un examen IRM .

Prevalence of Unanticipated Events Associated With MRI Examinations: A Benchmark for MRI Quality, Safety, and Patient Experience

Gelembi Sadigh, MD^a, Kimberly E Applegate, MD, MS^b, Amit M Saundane, MD^c

Abstract

Purpose: To determine the prevalence of unanticipated events (UE) associated with MRI examinations in a multicenter academic radiology department.

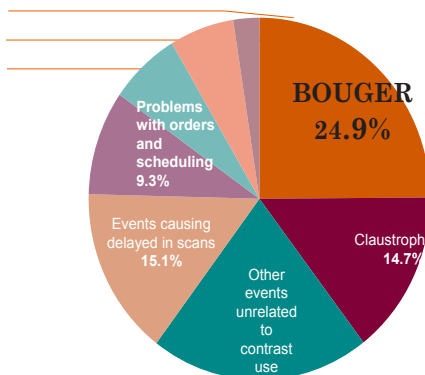
Methods: UE reported by MRI technologists for examinations performed between June 2013 and November 2014 on 17 scanners in a university- and community-affiliated single health system were retrospectively reviewed. Events were categorized into the following categories: (1) problems with orders and scheduling; (2) scan delays; (3) unanticipated foreign bodies; (4) non-contrast-related patient events (eg, patient motion, discomfort, claustrophobia, need for sedation); (5) contrast-related patient events; and (6) technical acquisition issues. Logistic regression analysis of UE was performed after adjusting based on scanner site (university- vs community-affiliated hospital), hospital setting (outpatient [OP] vs mixed outpatient and inpatient [OP/IP]), and timing of the scan (business days vs weekends/holidays).

Results: A total of 34,587 MRI examinations were assessed (87% university-affiliated, 58% OP) with 5775 (16.7%) UE (1.9% of patients had more than one category event). Rates of UE for each category were as follows: 1.9% orders and scheduling, 3.3% delays in scan, 0.5% foreign bodies, 10.4% non-contrast-related patient events, 1.3% contrast-related patient events, and 1.5% technical issues. After adjustment for location of scanner, clinical setting, and timing of the scan, the rate of overall UE was significantly higher in university-affiliated sites (coefficient, 0.09 [95% confidence interval (CI), 0.07-0.10]; $P < .001$), in scans performed in the mixed OP/IP setting (coefficient, 0.09 [95% CI, 0.08-0.09]; $P < .001$), and in scans performed during weekends/holidays (coefficient, 0.02 [95% CI, 0.01-0.04]; $P < .001$).

Conclusions: UE associated with MRI examinations are common (16.7%), with the majority being patient-related issues unrelated to contrast administration.

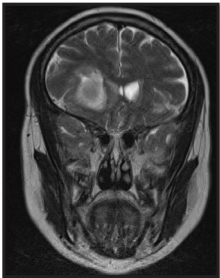
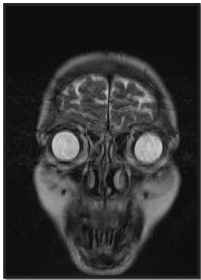
Key Words: Unanticipated events, MRI, quality, safety, benchmarking, The Joint Commission

J Am Coll Radiol 2017;16:1-11. Copyright © 2017 American College of Radiology



Magnetic Resonance
Diffusion non restreinte © Siemens Healthcare GmbH, 2018

Bouger : la préoccupation en IRM depuis toujours



Magnetic Resonance
Diffusion non restreinte © Siemens Healthcare GmbH, 2018

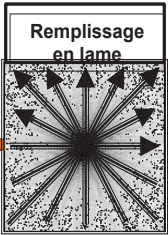
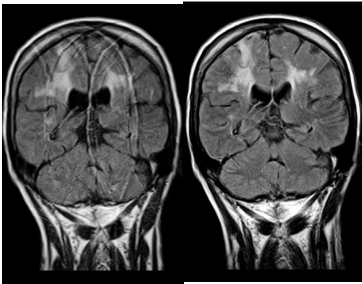
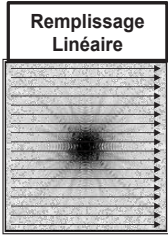
Bouger : la préoccupation en IRM depuis toujours

Disponible

- pour tous les contrastes
- Pour tous les organes
- Pour toutes les antennes

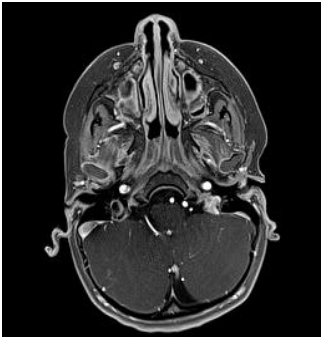
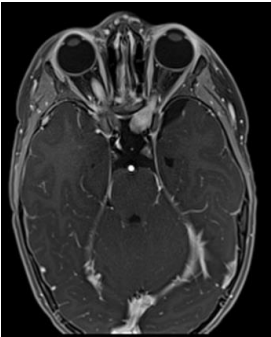
Technique
BLADE
PROPELLER

Disponible depuis
plus de 10 ans



Magnetic Resonance
Diffusion non restreinte © Siemens Healthcare GmbH, 2018

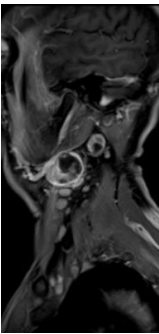
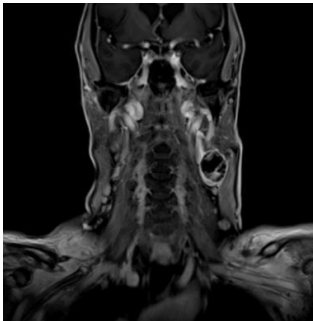
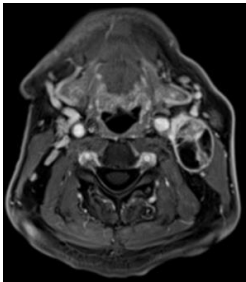
FREEZE it StarVIBE – robuste aux mouvements, en haute résolution pour les orbites



Magnetic Resonance

Diffusion non restreinte © Siemens Healthcare GmbH, 2018

FREEZEit StarVIBE – robuste aux mouvements , avec une parfaite suppression de graisse pour la sphère ORL



Magnetic Resonance
Diffusion non restreinte © Siemens Healthcare GmbH, 2018

Pouvons nous adapter l'examen IRM en fonction des patients...

... et obtenir une qualité d'examen indépendante
du type de patient ?

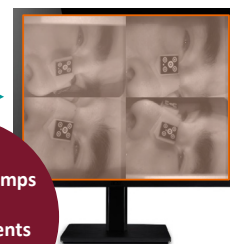


Magnetic Resonance
Diffusion non restreinte © Siemens Healthcare GmbH, 2018

Observation du patient et suivi du mouvement de la tête avec
BioMatrix Kinetic Sensor1



Détecte en temps
Réel
Les mouvements
De la tête



*The motion correction framework and all associated sequences are still under development and not commercially available yet. Its future availability cannot be ensured.

Magnetic Resonance
Magnetic Resonance
Diffusion non restreinte © Siemens Healthcare GmbH, 2018

Améliore la qualité du diagnostic pour l'imagerie neuro avec BioMatrix Kinetic Sensor1



Conçu pour une correction de mouvement prospective

En temps réel et in 3D

précision de 0.1 mm

Précision De 0.1°

with Kinetic Marker for head motion tracking



¹ The motion correction framework and all associated sequences are still under development and not commercially available yet. Its future availability cannot be ensured.



Magnetic Resonance
Diffusion non restreinte © Siemens Healthcare GmbH, 2018

Motion Correction – Comment ça marche ?

1

On place un marqueur Kinétique



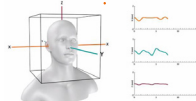
2

On active par défaut l'option correction de mouvement dans la séquence



3

La séquence MPRAGE Est acquise avec la correction de mouvement en temps réel .



4

La correction de mouvement est faite , un texte signale que l'acquisition s'est

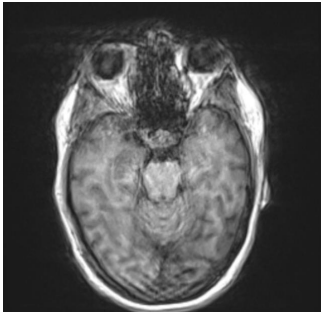


¹ The motion correction framework is 510(k) pending for MPRAGE sequence. It is not available in all countries. Due to regulatory reasons the future availability cannot be guaranteed.

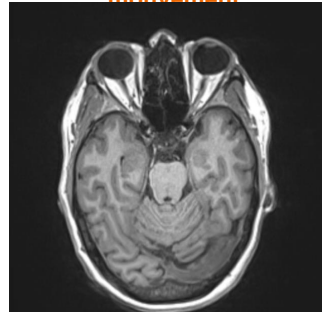
Magnetic Resonance
Diffusion non restreinte © Siemens Healthcare GmbH, 2018

MPRAGE avec et sans correction de mouvement prospective

conventionnel



Avec correction de mouvement



**MPRAGE, 0.9 mm iso, TA 5:05 min
256 x 256 matrix, 192 slices**

Magnetic Resonance
Diffusion non restreinte © Siemens Healthcare GmbH, 2018

Les avancées dans tous les domaines de la médecine

Une Médecine
tournée vers le
patient



Une médecine de
haute précision



Une médecine
prédictive

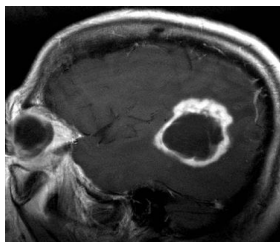


Artificial
Intelligence



Big Data

Magnetic Resonance
Diffusion non restreinte © Siemens Healthcare GmbH, 2018



Les Attente du neurochirurgien :

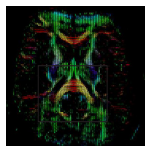
- Voir les anomalies des fibres nerveuses de la substance blanche
- Avoir un aperçu invivo de la trajectoire des fibres nerveuses qui sont touchées par la tumeur pour avoir la meilleure stratégie opératoire

Les autres indications des séquences DTI

Pathologies traumatiques

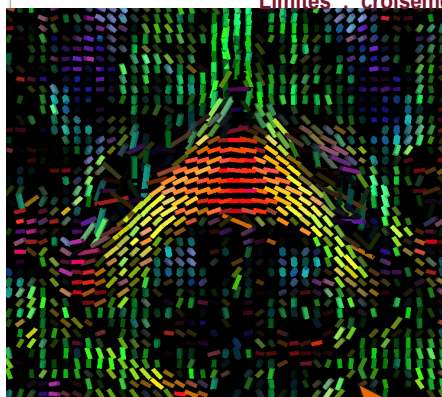
Alzheimer

Affections psychiatriques ...

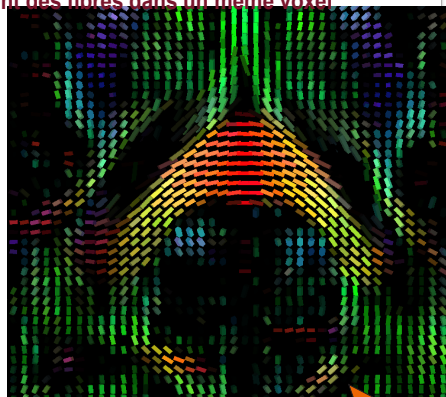


L'imagerie des tenseurs de diffusion permet d'observer la microanatomie, mais nécessite du S/B

Limites : croisement des fibres dans un même voxel



1 acq, 20 secondes



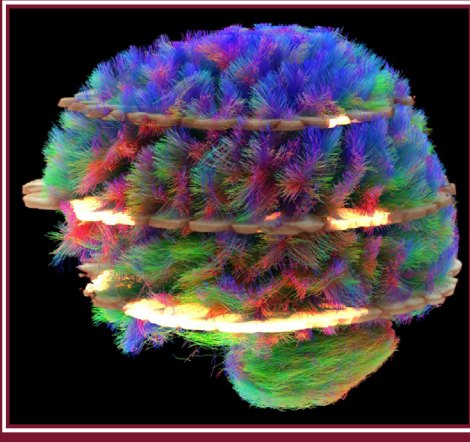
12 acq, 4 minutes

Problèmes et Limites de la Tractographie

- ❑ Le neurochirurgien a besoin d'avoir des informations précises sur l'orientation des fibres: minimum de directions au moins 20
- ❑ Plus on augmente le nombre de directions plus on augmente le temps d'acquisition
- ❑ Plus de signal demande un temps d'acquisition plus important
- ❑ Au final une séquence DTI exploitable a un temps d'acquisition élevé
- ❑ Le patient risque de bouger pendant l'examen irm
- ❑ Problème de reproductibilité : images difficiles à obtenir en routine clinique: protocole plus long au moins 40 minutes

Mélisa Bakir ingénieur
Application MR
Magnetic Resonance
Imaging Technology © Siemens Healthcare GmbH, 2018

SIMULTANEOUS MULTI-SLICE



- Réduit le temps d'acquisition d'au moins 68 % sans compromis sur la qualité image
- Permet l'utilisation des techniques avancées telle que le DTI et le BOLD dans la routine clinique
- Permet d'avoir une meilleure cartographie du crâne et donc pour une meilleure prise en charge du patient
- Repousse les limites de la recherche en neurosciences en réduisant le temps d'acquisition

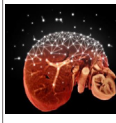
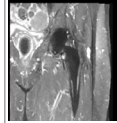
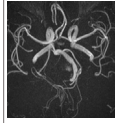
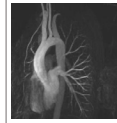
Mélisa Bakir ingénieur
Application MR
Magnetic Resonance
Imaging Technology © Siemens Healthcare GmbH, 2018

Portfolio des techniques d'accélération

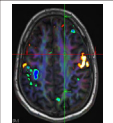
Compressed Sensing



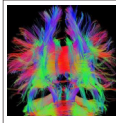
CS Cardiac Cine

CS GRASP-VIBE¹CS SEMAC² [1]CS 3D TOF²CS VIBE² [2]CS SPACE²TWIST 3D² [3]Hip and knee
implants^{2,3}Non-CE
Angiography²Dynamic breast
imaging²Breathhold MRCP²Dynamic Angio²

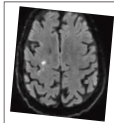
Simultaneous Multi-Slice



SMS BOLD



SMS Diffusion

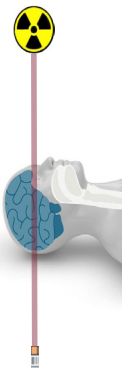
SMS TSE² [4]SMS RESOLVE² [5]SMS EPI² [6]SMS TRUF²

Brain and Body

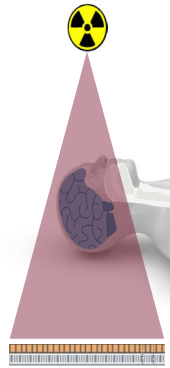
Neuro and MSK²Diffusion imaging²Body Diffusion²CINE and Time
Course Analysis²

Magnetic Resonance
Diffusion non restreinte © Siemens Healthcare GmbH, 2018

UNE ANALOGIE ?

CT mono
coupe

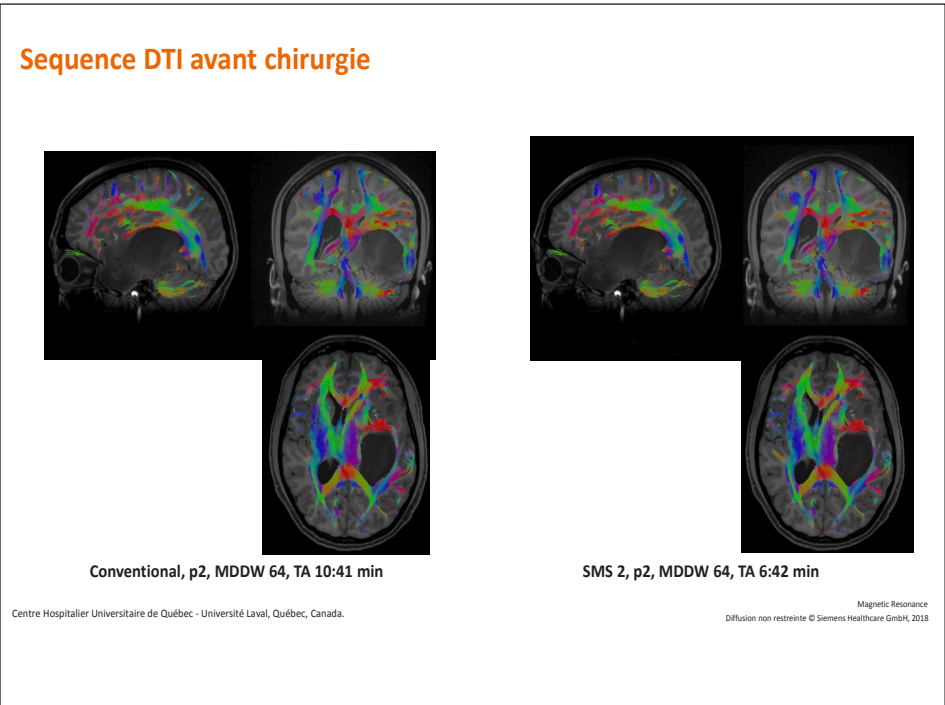
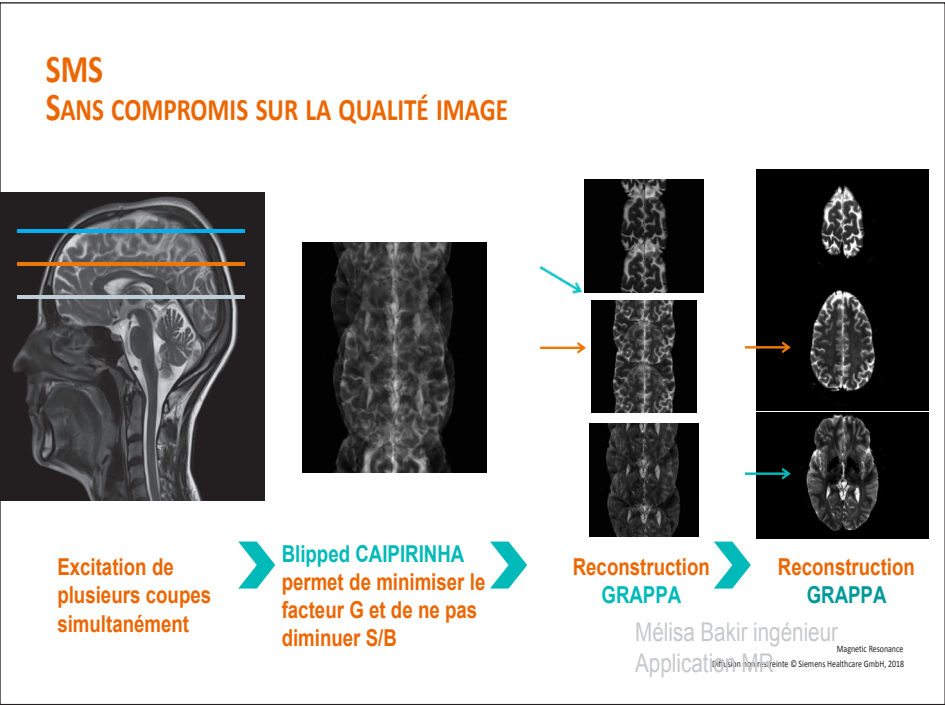
CT multi coupes



**Le passage à
l'imagerie multi
coupes en CT a
permis d'accélérer les
acquisitions de façon
significative.**

Mélisa Bakir ingénieur
Application MR

Magnetic Resonance
Diffusion non restreinte © Siemens Healthcare GmbH, 2018



The figure compares two fMRI acquisition methods: Conventional and SMS 8. Each method is represented by a brain slice image, a mean signal graph, and a translation graph.

Conventional:

- Finger tapping
- 48 slices
- 2 mm iso
- TR 3000 ms
- TA 4:30 mins
- 90 measurements

The Conventional mean graph shows a red line with a peak around 15 seconds. The translation graph shows a purple line with a peak around 15 seconds. A red circle highlights the peak in the translation graph.

SMS 8:

- Finger tapping
- 48 slices
- 2 mm iso
- TR 500 ms
- TA 4:30 mins
- 540 measurements

The SMS 8 mean graph shows a red line with a peak around 15 seconds. The translation graph shows a purple line with a peak around 15 seconds. A red circle highlights the peak in the translation graph.

The figure illustrates that SMS 8 provides a more accurate measurement of the peak in the translation graph compared to the Conventional method.

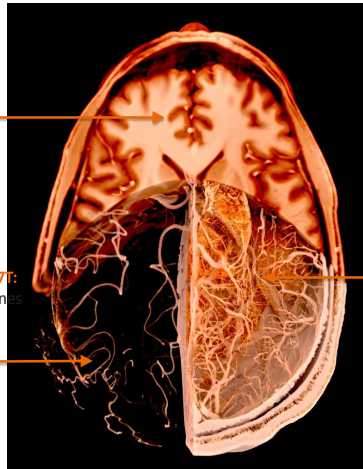
Entrez dans un nouveau territoire: traduisez le potentiel de la recherche 7T et en Clinique..

0.6 isotropic resolution at 7T:

Délimitation ultra fine entre la matière grise et la matière blanche

0.3 mm isotropic resolution at 7T:

Artères intra-crâniennes ultra-fines sans injection de produit de contraste

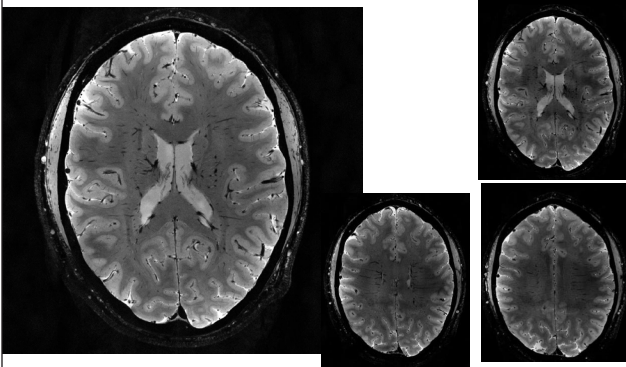


0.2 mm in-plane resolution at 7T:

Détails de la micro-structure et de l'anatomie, par ex. veines corticales et le putamen

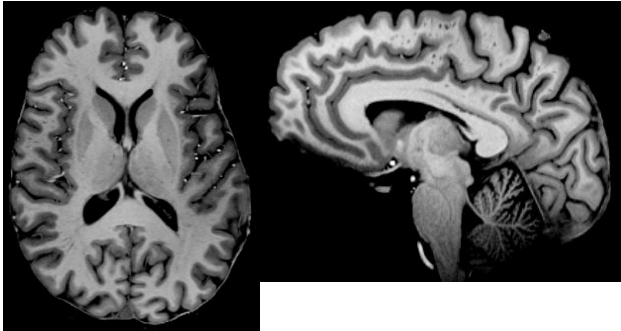
Magnetic Resonance
Diffusion non restreinte © Siemens Healthcare GmbH, 2018

Mode clinique - résolution anatomique ultra-fine de 0,2 mm pour visualiser des détails inédits auparavant invisibles



Magnetic Resonance
Diffusion non restreinte © Siemens Healthcare GmbH, 2018

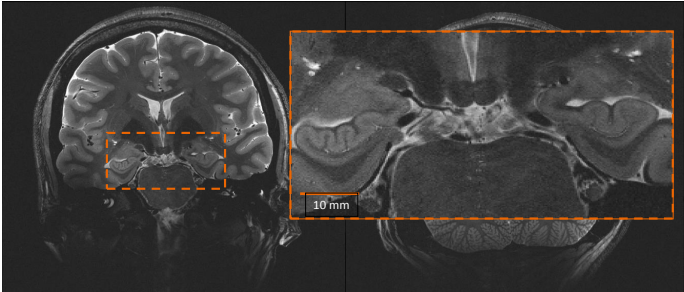
Clinical Mode – increased tissue contrast for clear identification of pathologies



Clear identification of anatomical structures with increased tissue contrast and high resolution at 7T

Magnetic Resonance
Diffusion non restreinte © Siemens Healthcare GmbH, 2018

Mode clinique - imagerie microscopique de l'hippocampe pour examens de la tête

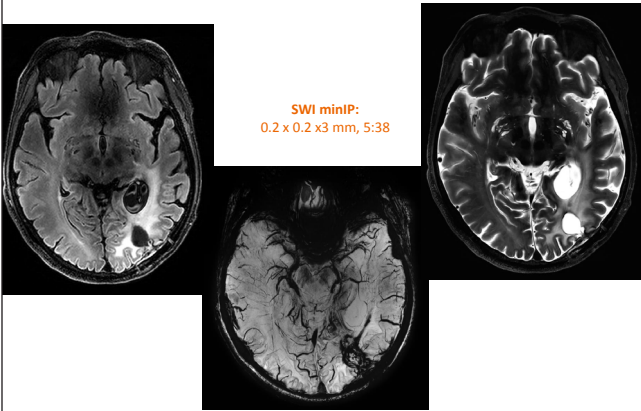


Informations anatomiques détaillées in vivo sur l'hippocampe

Maastricht University and Scanexus, Maastricht, The Netherlands
All images shown are from 7T scanners without CE or 510(k) clearance

Magnetic Resonance
Diffusion non restreinte © Siemens Healthcare GmbH, 2018

Mode clinique - Protocoles cliniques optimisés
patient atteint de tumeur

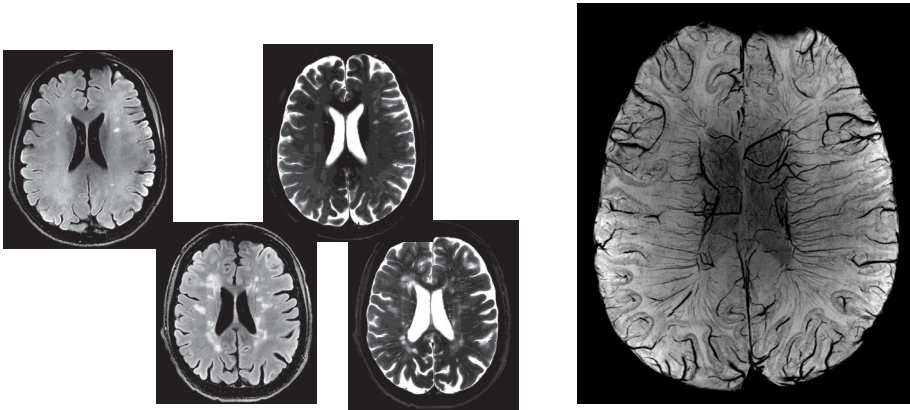


High resolution standard
protocols for detailed
visualisation of
pathologies
increased tissue contrast
and high resolution at

University Hospital, Erlangen, Germany

Magnetic Resonance
Diffusion non restreinte © Siemens Healthcare GmbH, 2018

Clinical Mode – MAGNETOM Terra
Patient atteint d'une SEP



Magnetic Resonance
Diffusion non restreinte © Siemens Healthcare GmbH, 2018

Les avancées dans tous les domaines de la médecine

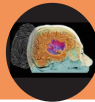
Une Médecine tournée vers le patient



Une médecine de haute précision



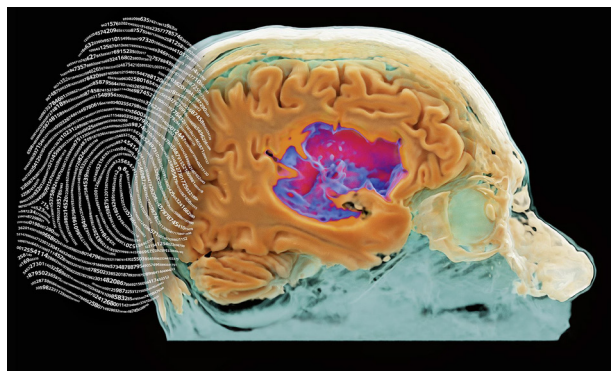
Une médecine prédictive



Magnetic Resonance

Diffusion non restreinte © Siemens Healthcare GmbH, 2018

Empreinte digitale par IRM conçue pour une nouvelle dimension



Magnetic Resonance

Diffusion non restreinte © Siemens Healthcare GmbH, 2018

Magnetic Resonance Fingerprinting¹

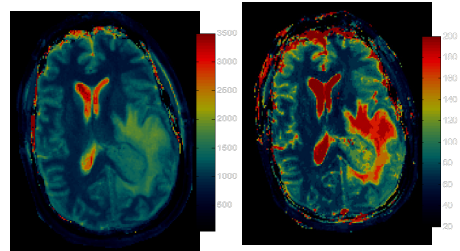
ARTICLE

doi:10.1038/nature11971

Magnetic resonance fingerprinting

Dan Ma¹, Vikas Gulani^{1,2}, Nicole Seiberich¹, Ke Cheng Liu¹, Jeffrey L. Sunshine², Jeffrey L. Duerk^{1,2} & Mark A. Griswold^{1,2}

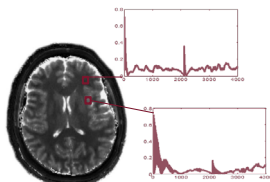
Magnetic resonance is an exceptionally powerful and versatile measurement technique. The basic structure of a magnetic resonance experiment has remained largely unchanged for almost 50 years, being mainly restricted to the qualitative probing of only a limited set of the properties that can in principle be accessed by this technique. Here we introduce an approach to data acquisition, post-processing and visualization—which we term ‘magnetic resonance fingerprinting’ (MRF)—that permits the simultaneous non-invasive quantification of multiple important properties of a material or tissue. MRF thus provides an alternative way to quantitatively detect and analyse complex changes that can represent physical alterations of a substance or early indicators of disease. MRF can also be used to identify the presence of a specific target material or tissue, which will increase the sensitivity, specificity and speed of a magnetic resonance study, and potentially lead to new diagnostic testing methodologies. When paired with an appropriate pattern-recognition algorithm, MRF inherently suppresses measurement errors and can thus improve measurement accuracy.



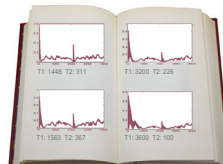
Magnetic Resonance
Diffusion non restreinte © Siemens Healthcare GmbH, 2018

Nouvelles séquences en IRM

Les tissus ont tous un signal différent

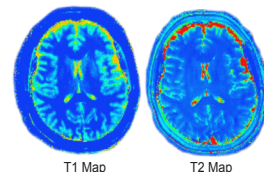


Pattern recognition



Donne une information quantitative sur le tissu

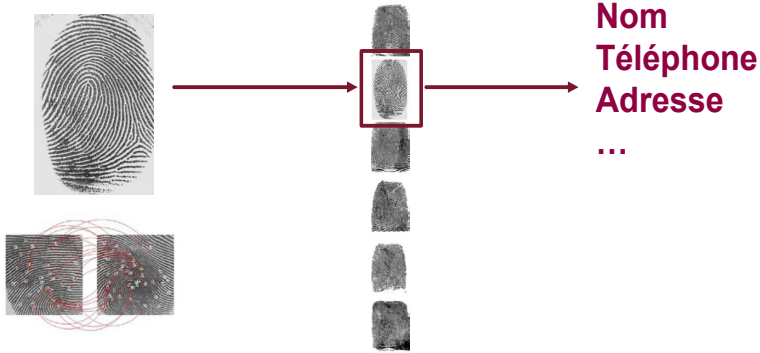
T₁, T₂, Water diffusion, Cellularity...



¹ Magnetic Resonance Fingerprinting is currently under development and not commercially available. It is not for sale in the US. Its future availability cannot be guaranteed.

Magnetic Resonance
Diffusion non restreinte © Siemens Healthcare GmbH, 2018

Magnetic Resonance Fingerprinting principe



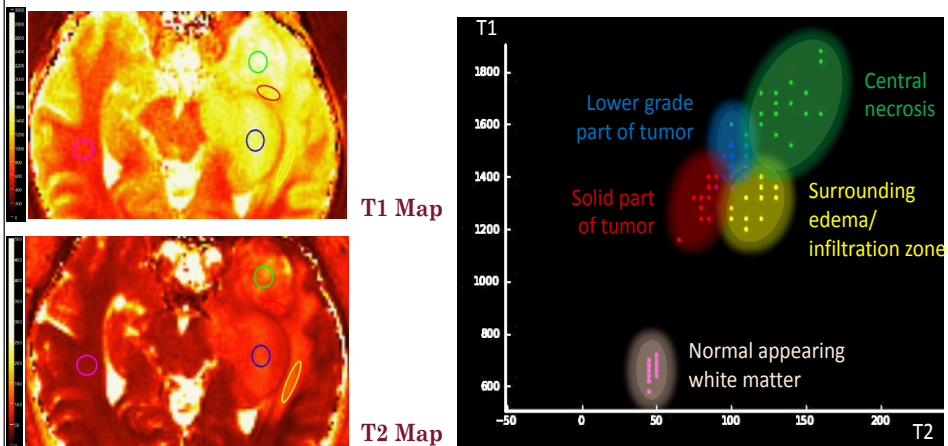
Images courtesy of Prof. Mark Griswold, Case Western Reserve University, Cleveland, USA

¹ Magnetic Resonance Fingerprinting is currently under development and not commercially available. It is not for sale in the US, its future availability cannot be guaranteed.

Magnetic Resonance

Diffusion non restreinte © Siemens Healthcare GmbH, 2018

Magnetic Resonance Fingerprinting prototype Etudes cliniques en cours chez des patients en oncologie



Medical University of Vienna, Austria

¹ Magnetic Resonance Fingerprinting is currently under development and not commercially available. Its future availability cannot be guaranteed.

Magnetic Resonance

Diffusion non restreinte © Siemens Healthcare GmbH, 2018

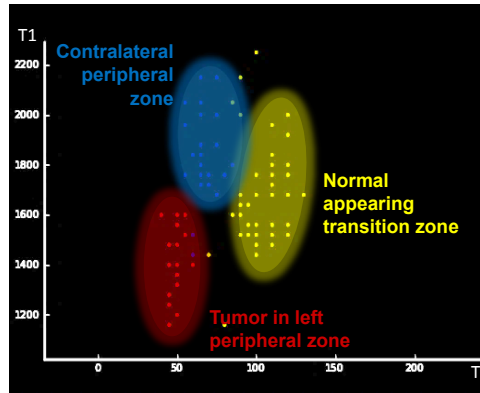
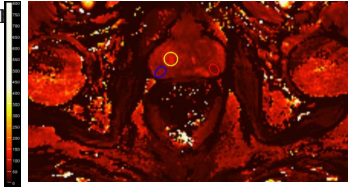
Magnetic Resonance Fingerprinting prototype

Etudes cliniques en cours chez des patients en oncologie

T1 Map



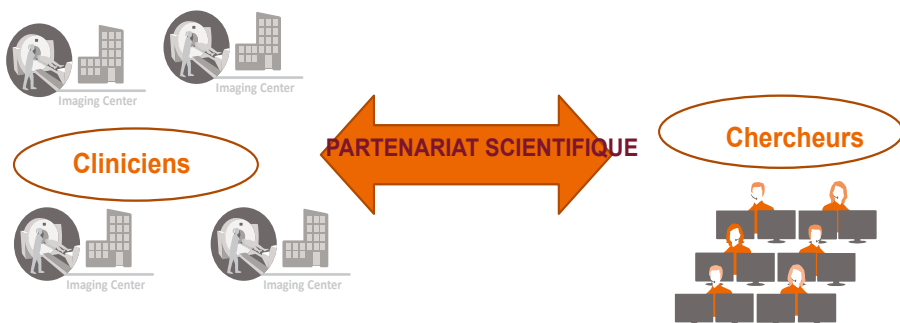
T2 Map



Universitätsklinikum Essen, Germany
 *Magnetic Resonance Fingerprinting is currently under development and not commercially available. Its future availability cannot be guaranteed.

Magnetic Resonance
 Diffusion non restreinte © Siemens Healthcare GmbH, 2018

Relations entre ingénieurs et médecins



Mélisa Bakir ingénieur

Application M...
 Diffusion non restreinte © Siemens Healthcare GmbH, 2018

Le projet : premier partenariat scientifique au maroc



Magnetic Resonance
Utilisation non restreinte © Siemens Healthcare GmbH, 2018

FROM COMPUTATIONAL IMAGING TO BRAIN CONNECTIVITY MAPPING: MODELS AND ALGORITHMS

Rachid DERICHE *

INRIA, Sophia Antipolis, France



1. Introduction

We live in a golden age of technological innovation and medical and scientific progress. Thanks to the convergence of technologies, applications areas and science progress, we live in an exciting period for science and there is probably no better time to be working as a scientist and help speed scientific progress.

Indeed, powerful technologies are transforming the digital world like never before: New generation of digital cameras are proposed every 6 months with higher resolution and pixels, performance which has been doubling every 18 months (Moore's Law), same for the capacity of density disks, memory, storage. We see also an increase of application areas where these technologies have found applicability far beyond the context in which they were originally developed. Exploiting the development of these new technologies, new insights and scientific progress happened and applied these technologies to applications areas such as biomedical imaging, robotics, remote sensing, post-production etc.

Throughout this article, I would like to emphasize and illustrate the importance of mathematical concepts in general and geometry modeling in particular, in three application areas where I have contributed during the last three decades i.e image processing, 3D

* Email address: Rachid.Deriche@inria.fr (Rachid Deriche).

computer vision and neuro-imaging. Most of my contributions to these application areas have been on pioneering and developing original techniques based on Geometry (Euclidean, Differential, Affine, Projective, Riemannian...) and tools such as variational methods, partial differential equations and level-set methods with a particular emphasis on the crucial criteria of well-posedness, accuracy, robustness and computational efficiency, just to name a few. The reader more generally interested by the importance of the appropriateness of the language of mathematics for the formulation of the laws of physics is kindly referred to the famous article by Eugene Wigner about *the unreasonable effectiveness of mathematics in the natural sciences*, published in Wigner (1960).

2. From computational imaging to neuro-imaging

My research activities have been first performed on computational image processing and 3D computer vision, with a particular emphasis in early vision and on the geometry of multiple views for 3D reconstruction where I advocated the use of differential and projective geometries, variational principles, partial differential equations and level-sets to solve some of the most challenging problems. The mathematical concepts and tools introduced for variational based edge detection Deriche (1987, 1990) level-set based image segmentation Cremers et al (2007) and PDE based regularization Tschumperle & Deriche (2005) are still effective, not to say state-of-the-art and used world-wide in laboratories and industry. Interestingly, some of them have been adapted to some specific real time applications using DSP, FPGA, ASIC Demigny et al. (1995). Then, the problem of image segmentation has been solved using geodesic active contours and regions through the use of differential geometry for the development of the level-set techniques. After contributing to detect and track moving objects and segment textured images Paragios & Deriche (2002a) using geodesic active contours Paragios & Deriche (2000), a totally innovative framework, the geodesic active region Paragios & Deriche (2002b), has been successfully adapted and applied to important problems such as scalar image segmentation, color and textured images and multivalued images detection, tracking and motion estimation Cremers et al (2007).

In 3D Vision, many contributions have permitted to develop a whole set of tools issued from the projective geometry to process and analyse images issued from multiple cameras or from temporal sequence of images. Among the most relevant works, together with some of my colleagues, we contributed to introduce the concept of Fundamental matrix Luong et al. (1993) and to develop its first robust estimation algorithm for matching two uncalibrated images Zhang (1995). These contributions have been a breakthrough and opened new perspectives in the computer vision community where they are at the heart of most 3D computer vision techniques such as mosaicking Zoghblami et al (1997), calibration Deriche (2009), auto-calibration Lourakis & Deriche (2000), stereo and reconstruction Robert & Deriche (1996); Deriche & Faugeras (1996); Alvarez et al. (2002). In all these contributions, the relevance of projective geometry in 3D Vision has been shown to lead to new approaches and algorithms which resulted in faster and more precise scene analysis and 3D reconstruction. After this scientific progress which led to a successful technology transfer to the company RealViZ, marketing software for post-production based on the

technology we developed at Inria, I decided to shift my research interest to neuro-imaging with a particular focus on computational brain connectivity mapping. This thematic move towards a totally new research domain was risky but extremely exciting with scientifically challenging problems, as mapping the brain architecture and functioning where the Riemannian geometry has been proven to be very relevant.

3. A core health ambition of modern science: Mapping the brain

In its reports published in (Andlin-Sobocki et al., 2005; Wittchen et al., 2011), the European Brain Council (EBC) investigated the socio-economic impact of brain diseases on European society and concluded that about one third of the burden of all diseases in Europe is due to brain diseases. Every year, over a third of the total EU population suffers from mental disorders and the burden of brain diseases (neurological, neurosurgical and psychiatric diseases together) in Europe is estimated to cost €798 billion per year. Both EBC reports project that this burden will further increase in the coming decades due to the ageing of the European society and conclude that for now and in the near future there is a very strong societal and economical need for improvement in diagnosis and therapy of brain diseases. They also call for increased efforts in basic and clinical research and strongly advocate the need for new models and computational approaches in neuroscience and neuroimaging to better understand the brain architecture and functioning.

Mapping the brain architecture and functioning is a core health ambition of the 21st century and one of the greatest challenges of modern science. The human brain is one of the most impressive and complex structures in the known universe. With approximately 85 to 100 billion neurons, the human brain is definitely an object of prodigious complexity. However, more important than the number of neurons is the extraordinary complex brain circuitry formed by the 1.000 trillion possible synaptic connections between the neurons. Since the work of pioneers such as Wernicke and Dejerine, and following Geschwind's revolutionary disconnectionist framework, many important neurological diseases and disorders including Alzheimer's, Schizophrenia, Autism, Brain trauma, Epilepsy and others have been shown to be related to pathological alterations in the connectivity of the brain (Johansen-Berg and Behrens, 2009).

This is why ambitious worldwide scientific efforts to understand the hierarchical, complex, architectural and functional network organization of the brain, are combined to conduct huge data generation projects in the USA (Human Connectome Project ¹ and Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies (BRAIN) Initiative ² and models integration project in Europe (FET Flagship Human Brain Project ³). Slightly smaller but equally ambitious complementary initiatives have been launched around the globe such as China's Brain Database to identify clues to tackling brain diseases and

1- <http://www.humanconnectomeproject.org/>

2- <http://www.nih.gov/science/brain/>

3- <https://www.humanbrainproject.eu>

disorders, Japan's Brain/MINDS (Brain Mapping by Integrated Neurotechnologies for Disease Studies) project, Israel Brain Technologies, Brain Canada, AusBrain (Australia) to name just a few. These large initiatives and brain research projects differ in scope and detail but all have been developed to federate efforts to improve our understanding of the brain.

Due to the vast amount of complex data to acquire, broad range of scales at which they have to be considered, huge variety of problems to tackle and models to integrate, projects as HCP, HBP, BRAIN etc are only a first step and there is clearly a long way to go to achieve the aims of precisely understanding the structure and functioning of the brain. Although exceptional progress has been obtained for exploring the brain during the past decades, the contribution from the exact sciences in this endeavor is still relatively less than what it should be, not to say insufficient and more appropriate models and robust methods for identifying and characterizing structural and functional brain connectivity are still lacking while very much needed. By providing the right mathematical and computational tools as well as the rigorous methodologies, exact sciences may indeed offer substantial added value for exploring the brain, still terra incognita and last continent remaining to discover. In addition, although various new insights from individual imaging modalities have been obtained for brain diseases, it is very clear that an effective research approach is to use various noninvasive imaging modalities and capitalize on the strengths of each of them to solve the limited view of the brain provided separately by any imaging modality.

4. Multi-modal imaging for Brain Connectivity Mapping

During the last decade, huge progress has been made with non-invasive and in vivo medical imaging technologies, such as diffusion and functional magnetic resonance image (dMRI, fMRI) (Buxton, 2002) as well as electro and magneto-encephalography (EEG & MEG jointly denoted as M/EEG) to reconstruct the hierarchical complex structural and functional network organization of the brain. Multi-modal imaging, integrating functional (fMRI & M/EEG) with structural (dMRI) descriptions has the potential to yield a detailed picture of brain architecture and dynamics and dramatically improve our understanding of brain connectivities. A broad range of studies have shown links between anatomical and functional whole-brain connectivity. However, there has been limited work on a systematic framework to investigate whole-brain interactions between structure and function.

A large amount of work has already been devoted to joint analysis methods for dMRI and fMRI data. Hence, a significant review study of dMRI and fMRI data fusion methodologies and their applications in cognitive and clinical neurosciences can be found in Zhu et al. (2014). The large amount of relevant literature published on dMRI and fMRI has been estimated to include hundreds of papers (at the date of March 2013) with methods categorized into three classes: fMRI assists dMRI, dMRI assists fMRI, and joint dMRI and fMRI fusion. This interest in combining dMRI and fMRI will certainly continue to

grow and I envision that effective multi-modalities fusion will play increasingly important roles in neuroimaging and brain sciences in the years to come. See for instance Castellanos et al. (2013) where clinical applications of the functional connectome are considered with a focus on how resting-state fMRI methods can lead to biomarker identification for brain disorders and to Gria et al. (2013) where interesting highlights and outlooks of structural connectomics for clinical applications in brain diseases are discussed.

However, if a large amount of work has been devoted to joint analysis methods for dMRI and fMRI data, much less work, not to say none, has been devoted for dMRI and M/EEG. Therefore, to advance our current fragmentary and limited understanding of the brain, and solve the limited view of the brain provided just by one imaging modality, I push forward the idea to map the brain connectivity with new generation of models and well appropriate noninvasive neuro-imaging modalities such as diffusion Magnetic Resonance Imaging (dMRI) & Electro and Magneto-Encephalography (EEG & MEG jointly as M/EEG) methods. At Inria, my research group Athena actively contributes in the field of non-invasive and multimodal brain imaging and has acquired a remarkable joint expertise in the modeling and analysis of dMRI & M/EEG data, which is clearly fundamental to non-invasively examine connections through combinations of functional and anatomical imaging techniques.

During the last decade, my research group has pushed far forward the state-of-the-art in both dMRI & M/EEG, developing new computational models and tools, tackling and solving a set of important and challenging problems to unleash the full power and multivariate information content of dMRI & M/EEG data. Combining the measurements obtained by these two types imaging modalities has the potential of providing a detailed view both in space and time of the functioning brain at a macroscopic level. Capitalizing on the strengths of dMRI & M/EEG and building on the bio-physical and mathematical foundations of our models will bring a remarkable and significant added clinical value to identify and characterize brain connectivity and positively impact brain diseases. In that spirit, I summarize in the sequel some challenges, with a particular emphasis on those related to dMRI, and target areas for the upcoming years and the rationale behind them.

5. Structural connectivity recovery using advanced diffusion MRI

To better understand the brain, it is important first to focus on its structural connectivity and to rely on diffusion MRI (dMRI) which is the unique in vivo and non-invasive technique capable of providing the structural connectivity information and investigating the complex microstructure of the cerebral white matter. Introduced in the mid 80's, dMRI is well adapted to detect, characterize and quantify possible white matter abnormalities of brain tissues that cannot be revealed by standard imaging techniques (Jones, 2011; Johansen-Berg and Behrens, 2009).

To take up the challenge to precisely and accurately recover and characterize the structural brain connectivity and map it with ever-increasing detail and richness, it is important to

develop generative and ground-breaking models for the advanced acquisition, processing and analysis of dMRI data. Overall, these last twenty years have seen an explosion of intensive scientific research which has vastly improved and literally changed the face of dMRI. These ground breaking changes range from improved and more powerful gradients, scanner-technology to acquisition, post-processing and reconstruction schemes, resulting in shorter acquisitions and more accurate modeling of the brain-tissues microstructure and connectivity. However, although great improvements have been made in the last twenty years (Assaf et al., 2008; Zhang et al., 2012; Descoteaux et al., 2011; Ozarslan et al., 2013), major improvements are still required primarily to optimally acquire dMRI data, better understand the biophysics of the signal formation, recover invariant and intrinsic microstructure features, identify biophysically important bio-markers and improve tractography. For short, there is still considerable room for improvement to take dMRI from the benchside to the bedside.

Some recent results and debates in the dMRI community perfectly illustrate this importance and the vital need to develop ground-breaking models for recovering a precise and accurate cerebral connectivity. Indeed, recently, VanWedeene & al. (Wedeene et al., 2012) have analyzed relationships of adjacency and crossing between cerebral fiber pathways in four nonhuman primate species and in humans by using dMRI. Their results suggest that the cerebral fiber pathways adhere to a simple and well organized three-dimensional geometric structure consisting of sheets of fibers that intersect at right angles like Manhattan-like grids. However, this point of view is not totally shared within the community, as pointed out by Catani & al. (Catani et al., 2012) who argue that Wedeene's method is likely to miss fibers crossing at angles less than about 70 degrees. They claim also that this view is clearly biased by the limits of their techniques, and conclude that our brain circuitry is wired more like London's chaotic tangle than Manhattan's organized grid. These results and debates clearly illustrate the challenge and complexity of recovering a precise and accurate cerebral connectivity, and the importance and the vital need to develop accurate and precise computational models and tools to help correctly answer such kind of concerns.

Today, it is well understood that more accurate models and better signal descriptions are necessary to overcome the limitations of these state-of-the-art signal reconstruction and tractography methods. Due to the ambiguities of low dMRI spatial resolution, complexities of the underlying tissue and uncertainties of signal noise, newer and more accurate dMRI models have to be found and developed. In my research group, we have recently contributed to design optimal acquisition schemes for single and multiple q-shell in diffusion MRI (Deriche et al., 2009; Caruyer et al., 2013). In particular, it is our optimal sampling scheme (Caruyer et al., 2013) freely available for download ⁴ (Caruyer et al., 2013), which has been used in the HCP (Human Connectome Project). We have also exploited the ability of Compressed Sensing to recover the whole 3D dMRI signal and some of its important features from a limited number of samples (Merlet and Deriche,

4- <http://www.emmanuelcaruyer.com/q-space-sampling.php>

2013). However, and up to now, in all our acquisitions schemes as well in those developed and used in the community, the gradient directions are optimized by considering only geometrical constraints i.e without taking into account any possible a-priori information related to the data and/or to the scanner. We believe it is important to revisit the important problem of the acquisition and tackle the challenging issue to develop more appropriate and efficient sampling schemes, in particular in some specific situations where we could have some prior knowledge on data and/or the used scanner.

The dMRI signal is highly complex, hence, the mathematical tools required for processing it have to be commensurate in their complexity. The dMRI signal is often analyzed partially (single q-shell or QBI) or more globally (DSI or multi-q-shell) and in various representations such as spherical coordinates or Cartesian coordinates. Hence, it is important to explore a number of new and sophisticated mathematical approaches to improve the quality, accuracy and efficiency of modeling the dMRI signal (Ghosh and Deriche, 2016). Historically, the first model in dMRI is the 2nd order diffusion tensor (DTI) (Basser et al., 1994) which assumes the EAP to be Gaussian centered at the origin. While practical, this assumption limited the ability of the DTI to describe complex, singular and intricate fiber configurations (U-shape, kissing or crossing fibers). To overcome this limitation, so-called Diffusion Spectrum Imaging (DSI) and High Angular Resolution Diffusion Imaging (HARDI) methods such as Q-ball imaging and other multi-tensors, compartment models and high order tensor models were developed to resolve the orientationality of more complicated fiber bundle configurations (Schultz et al., 2013; Jones, 2011; Johansen-Berg and Behrens, 2009; Ghosh et al., 2013; Ghosh and Deriche, 2009).

In particular, the exploration of high order tensors and the development of the theory of tensor invariants as a mathematical framework for computing new bio-markers for dMRI is an exciting and innovative research direction to better characterize white matter abnormalities (Ghosh and Deriche, 2009; Schultz et al., 2013). High order tensors will also allow to go beyond simple bio-markers, such as those derived from the classical second order diffusion tensor. Indeed, as of today, DTI based bio-markers such as Mean Diffusivity (MD) and Fractional anisotropy (FA) are those clinically used at this date but are well known to be definitely sensitive to confounding factors such as partial volume and axonal dispersion, severely lack specificity and do not capture the subtle effects that might be early indicators of diseases. New biomarkers from high order tensors will provide new insights to better understand the structural connectivity and help characterize important neurodegenerative diseases (Papadopoulos et al., 2014; Caruyer and Verma, 2015).

High order dMRI modeling allow also to infer and use micro-structural features, such as axonal diameter and density. Indeed, dMRI which is capable to measure the displacement of water molecules at the scale of tens of microns, is exquisitely sensitive to any change in tissue micro-structure and can provide unique insights and intrinsic parameters to precisely characterize white matter, in particular abnormalities that underpin diseases states. Tissue micro-structure parameters extracted from high order dMRI models could be used as important a-priori information in a unified and efficient micro-structure based tractography

algorithm. This clearly pave the way to a new generation of tractography algorithms and opens new perspectives for better reconstruct anatomical brain connectivity and impact on certain neurodegenerative diseases thanks to a better connectivity quantification. (Sherbondy et al., 2010; Girard et al., 2015).

All these challenging scientific problems, when solved, will lead to direct measurements of important micro-structural based biomarkers from high order model providing much greater and new insights to better understand the structural connectivity and help characterize important neurodegenerative disease mechanisms, recovery and development.

6. Functional connectivity recovery using advanced M/EEG

A second important challenge is to complement brain structural connectivity with brain functional connectivity. Indeed, if a better knowledge of the structural wiring of the brain is essential to move ahead, it is clearly not sufficient to understand the functioning of the brain. For instance, if one consider the tiny worm *C. elegans*, one of the simplest organisms with a nervous system, we are far from fully understanding its brain even though, the wiring diagram of its 302 only neurons has been comprehensively mapped with a connectome shown to be a small-world network.

dMRI provides only structural connectivity but, as of today, gives no clue on time-varying functional connectivity. Indeed, existing dMRI methods for mapping structural connectivity have provided numerous valuable insights but still remain inadequate to provide information about directionality. On the other hand, MEG and EEG (jointly denoted as M/EEG) provide (after source reconstruction) time courses of the activity of the cortical areas from which it is possible to compute dynamic connectivity measures. Indeed, M/EEG are two non-invasive neurophysiological techniques which directly record electrical voltages from electrodes placed on the scalp (EEG) and magnetic elds from SQUID sensors placed above the head (MEG). Both are fundamentally related through Maxwell's equations to the distribution of dipole moment throughout the brain and head and hence have similar millisecond temporal resolution and are very important functional neuroimaging modalities for studying the dynamics of neural activities

MEG and EEG can be measured simultaneously and reveal complementary properties of the electromagnetic elds of the brain (Hämäläinen et al., 1993) for studying the dynamics of neural activities. Contrarily to fMRI, which 'only' measures an haemodynamic response linked to the metabolic demand, MEG and EEG measure a direct consequence of the electrical activity of the brain.

While the few hundred time signals obtained using M/EEG have a clear clinical interest, the measurements are made outside, or on the surface of the head, and hence only provide partial information on the localization of the sources of activity. With a proper model of the head and the sources of this electromagnetic activity, it is possible to simulate the electrical propagation (*forward problem* (Kybic et al., 2005; Gramfort et al., 2010)) and

to recover the sources corresponding to measurements using an *inverse problem*. Solving the inverse problem is the key to identify and localize brain areas of the observed activity (Baillet et al., 2001) and developing ground-breaking tools and advanced M/EEG source reconstruction is one of the major objectives to achieve to push far forward the state-of-the-art in M/EEG.

7. Combining Structure and Function

dMRI provides a global and systematic view of the long-range structural connectivity within the whole brain. On the opposite, M/EEG measures brain activation over time and provides, after source reconstruction (solving the so-called inverse problem of source reconstruction), time courses of the activity of the cortical areas. Given its very high temporal resolution, the signal of reconstructed sources can be processed to reveal the functional connectivity between the nodes.

Such measures are however limited by source estimation methods that currently do not leverage any information on structural connectivity. Such information could improve functional connectivity by disambiguating multiple solutions corresponding to different hypotheses on how a given brain network operates. While dMRI and M/EEG have been the object of considerable research separately, there have been very few studies on combining the information they provide. Some existing studies deal with the localization of abnormal MEG signals, particularly in the case of epilepsy, and on studying the white matter tracts near the detected abnormal source but to our knowledge there are very few studies merging data coming both from M/EEG and dMRI at the analysis level (Philippe et al., 2012; Belaoucha et al., 2014; Philippe et al., 2014).

Combining the structural and functional information provided by dMRI and M/EEG is a difficult problem as the spatial and temporal scales of the two types of measures are extremely different. Nonetheless, combining the measurements obtained by these two techniques can potentially provide a detailed macroscopic view of the functioning brain both in space and time. All these considerations support the need to develop new models and computational tools for dMRI and M/EEG and integrate their information to reconstruct brain connectivities.

To complement the above challenges whose components are mainly concerned with developing sophisticated techniques for acquiring, processing and analyzing complex and multidimensional dMRI & M/EEG data, the different theoretical approaches to be developed above will have to be more closely integrated into a unified computational framework. This could be performed through the construction of a joint dynamical structural-functional network of the brain that will help to identify and characterize brain connectivity and see how far the developed framework can get close to explaining high-level brain structure and function. Advanced network analysis and machine learning tools will have to be developed to design theoretically well founded methods and metrics for developing, analyzing and validating this joint and dynamical anatomo-functional network.

This challenge will lead to the creation of a robust and complete connectivity characterization of patients and controls. The joint structural-functional network developed will define a unique relationship between structure and function thanks to the directionality information and the edgewise quantification of connectivity grounded on ne spatial domain resolution, micro-structure features and high order tensors for dMRI and on exquisite time domain sensitivity and high order models for M/EEG.

Last but not least, the advanced integrated and post-hoc analysis tools for the joint structural-functional connectivity analysis are expected to help elucidate patterns of abnormality in the studied population of patients by providing a measure of abnormal connectivity that can then be correlated with clinical measures of symptom severity, aiding in prognosis.

8. Conclusion

In this article, I started to address some problems in computational imaging where I contributed with pioneering and original techniques based on Geometry (Euclidean, Differential, Riemannian...) and tools such as variational methods, partial differential equations and level-set methods. Then, I described some of the challenges more recently solved and identified some of those still to be solved to achieve new frontiers in brain connectivity mapping through dMRI and M/EEG. Even if the described vision includes objectives for the upcoming years that can be considered as extremely challenging and very ambitious⁵. I am confident that the use of structural and functional brain connectomics to identify outcome biomarkers for brain disorders will greatly extend the capabilities of neuroimaging in cognitive and clinical neurosciences and that important progress with significant scientific results and clinical impact will occur in support of these objectives. This will push forward and far beyond the state-of-the-art measurements and modeling approaches that span across the disciplines of computer sciences, applied mathematics, neuroimaging and health science.

9. Acknowledgments

This work has received funding from the European Research Council (ERC) under the European Union's Horizon 2020 research and innovation program (ERC Advanced Grant agreement No 694665 : CoBCoM - Computational Brain Connectivity Mapping).

References

- Andlin-Sobocki, P., Jönsson, B., Hans-Ulrich Wittchen, H., and Olesen, J. (2005). Costs of disorders of the brain in Europe. *European Journal of Neurology*, 12(1).

5- The work leading to the objectives listed in this article has received funding from the European Research Council (ERC) under the European Union's Horizon 2020 research and innovation program (ERC Advanced Grant agreement No 694665 - From Sept. 1st, 2016 to Aug. 31st, 2021).

- Assaf, Y., Blumenfeld-Katzir, T., Yovel, Y., and Basser, P. J. (2008). Axciliber: a method for measuring axon diameter distribution from diffusion mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, 59(6):1347-54.
- Baillet, S., Mosher, J., and Leahy, R. (2001). Electromagnetic brain mapping. *IEEE Signal Processing Magazine*, 18(6):14-30.
- Basser, P. J., Mattiello, J., and Le Bihan, D. (1994). Mr diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical Journal*, 66(1):259-267.
- Belaoucha, B., Lina, J.-M., Clerc, M., Philippe, A.-C., Grova, C., and Papadopoulos, T. (2014). Using diffusion mri information in the maximum entropy on mean framework to solve meg/eeG inverse problem. In *Proceedings of Biomag*, Halifax, Canada.
- Buxton, R. B. (2002). *Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging*. Cambridge University Press.
- Caruyer, E., Lenglet, C., Sapiro, G., and Deriche, R. (2013). Design of multishell sampling schemes with uniform coverage in diffusion mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, 69(6):1534-1540.
- Caruyer, E. and Verma, R. (2015). On facilitating the use of fHARDI_g in population studies by creating rotation-invariant markers. *Medical Image Analysis*, 20(1):87-96.
- Castellanos, F. X., Martino, A. D., Craddock, R. C., Mehta, A. D., and Milham, M. P. (2013). Clinical applications of the functional connectome. *Neuroimage*, 80:527-540.
- Catani, M., Bodi, I., and F., D. (2012). Comment on «the geometric structure of the brain fiber pathways». *Science*, 337(6102):1605.
- Deriche, R., Calder, J., and Descoteaux, M. (2009). Optimal real-time q-ball imaging using regularized kalman filtering with incremental orientation sets. *Medical Image Analysis*, 13(4):564-579.
- Descoteaux, M., Deriche, R., Le Bihan, D., Mangin, J.-F., and Poupon, C. (2011). Multiple q-shell diffusion propagator imaging. *Medical Image Analysis*, 15(4):603-621.
- Ghosh, A. and Deriche, R. (2009). From second to higher order tensors in diffusion-mri. In Aja-Fernández, S., de Luis Garca, R., Tao, D., and Li, X., editors, *Tensors in Image Processing and Computer Vision*, Advances in Pattern Recognition, chapter 9, pages 315. Springer London.
- Ghosh, A. and Deriche, R. (2016). A survey of current trends in diffusion mri for structural brain connectivity. *Journal of Neural Engineering*, 13(1).
- Ghosh, A., Milne, T., and Deriche, R. (2013). Constrained diffusion kurtosis imaging using ternary quartics & mle. *Magnetic Resonance in Medicine*. Article first published online: 2 JUL 2013 - Volume 71, Issue 4, April 2014, Pages: 1581-1591.
- Girard, G., Fick, R., Descoteaux, M., Deriche, R., and Wassermann, D. (2015). Atract: Microstructure-driven tractography based on the ensemble average propagator. In *The 24th biennial international conference on Information Processing in Medical Imaging (IPMI)*, Springer Lecture Notes Computer Science (LNCS) series., pages 675-686.

- Gramfort, A., Papadopoulos, T., Olivi, E., and Clerc, M. (2010). OpenMEEG: opensource software for quasistatic bioelectromagnetics. *BioMedical Engineering OnLine*, 9(45).
- Griffa, A., Baumann, P. S., Thiran, J.-P., and Hagmann, P. (2013). Structural connectomics in brain diseases. *NeuroImage*, 80:515-526.
- Hämmäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R. J., Knuutila, J., and Lounasmaa, O. V. (1993). Magnetoencephalography: theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics*, 65(2):413-497.
- Johansen-Berg, H. and Behrens, T. E., editors (2009). *Diffusion MRI : From Quantitative Measurement to In vivo Neuroanatomy*. Elsevier - Academic Press.
- Jones, D. K., editor (2011). *Diffusion MRI: Theory, Methods, and Applications*. Oxford University Press.
- Kybic, J., Clerc, M., Abboud, T., Faugeras, O., Keriven, R., and Papadopoulos, T. (2005). A common formalism for the integral formulations of the forward eeg problem. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 24:12-28.
- Merlet, S. and Deriche, R. (2013). Continuous diffusion signal, eap and odf estimation via compressive sensing in diffusion mri. *Medical Image Analysis*, 17(5):556-572.
- Ozarslan, E., Koay, C., Shepherd, T., Komlosh, M., Irfanoglu, M., Pierpaoli, C., and Basser, P. J. (2013). Mean apparent propagator (MAP) MRI: a novel diffusion imaging method for mapping tissue microstructure. *Neuroimage*, 78:16-32.
- Papadopoulos, T., Ghosh, A., and Deriche, R. (2014). Complete set of invariants of a 4th order tensor: the 12 tasks of hardi from ternary quartics. In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI*, volume 17, pages 233-240, Boston, USA.
- Philippe, A.-C., Clerc, M., Papadopoulos, T., and Deriche, R. (2012). A nested cortex parcellation combining analysis of meg forward problem and diffusion mri tractography. In *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*, pages 518-521, Barcelona. IEEE.
- Philippe, A.-C., Papadopoulos, T., Benar, C., Badier, J.-M., Clerc, M., and Deriche, R. (2014). Propagation of epileptic spikes revealed by diffusion-based constrained meg source reconstruction. In *19th International Conference on Biomagnetism (BIOMAG 2014)*, Halifax, Canada.
- Schultz, T., Fuster, A., Ghosh, A., Deriche, R., Florack, L., and Lim, L.-H. (2013). Higher-order tensors in diffusion imaging. In Westin, C.-F. and Burgeth, B., editors, *Visualization and Processing of Tensors and Higher Order Descriptors for Multi-Valued Data*. Springer. Dagstuhl Reports.
- Sherbondy, A., Rowe, M., and Alexander, D. (2010). Microtrack: an algorithm for concurrent projectome and microstructure estimation. In et al., T. J., editor, *Med Image Comput Comput Assist Interv. (MICCAI)*, Part I. LNCS 6361, pages 183-190. Springer-Verlag.
- Wedeen, V. J., Rosene, D. L., Wang, R., Dai, G., Mortazavi, F., Hagmann, P., Kaas, J. H., and Tseng, W.-Y. (2012). The geometric structure of the brain fiber pathways. *Science*, 335(6076):1628-1634. See also the corrected version : Corrections and Clarifications, *Science* 11 May 2012: Vol. 336, Issue 6082, pp. 670, DOI: 10.1126/science.336.6082.670.

- Wittchen, H., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., Olesen, J., Allgulander, C., Alonso, J., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Jennum, P., Lieb, R., Maercker, A., van Os, J., Preisig, M., Salvador-Carulla, L., Simon, R., and Steinhausen, H.-C. (2011). Ecnp/ebc report 2011 - the size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, 21:655-679.
- Zhang, H., Schneider, T., Wheeler-Kingshott, C. A., and Alexander, D. C. (2012). NODDI: practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *NeuroImage*, 61:1000-1016.
- Zhu, D., Zhang, T., Jiang, X., Hu, X., Chen, H., Yang, N., Lv, J., Han, J., Guo, L., and Liu, T. (2014). Fusing dti and fmri data: A survey of methods and applications. *NeuroImage*, 102(Part 1):184-191.
- Deriche, R Using Canny's criteria to derive a recursively implemented optimal edge detector. *International Journal of Computer Vision*, 1(2):167-187, May 1987.
- Zhang, Z., Deriche, R., Faugeras, F. and Luong, Q.T. A robust technique for matching two uncalibrated images through the recovery of the unknown epipolar geometry. *Artificial Intelligence Journal*, 78:87-119, October 1995.
- Aubert, G., Deriche, R. and Kornprobst, P.. Computing optical ow via variational techniques. *SIAM Journal of Applied Mathematics*, 60(1):156-182, 1999.
- Kornprobst, P., Deriche, R., and Aubert, G. Image sequence analysis via partial dierential equations. *Journal of Mathematical Imaging and Vision*, 11(1):5-26, October 1999.
- Paragios, N. and Deriche, R. Geodesic active contours and level sets for the detection and tracking of moving objects. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 22:266-280, March 2000.
- Paragios, N. and . Deriche, R.. Geodesic active regions and level set methods for supervised texture segmentation. *The International Journal of Computer Vision*, 46(3):223-247, 2002.
- Paragios, N. and Deriche, R. Geodesic active regions: a new paradigm to deal with frame partition problems in computer vision. *Journal of Visual Communication and Image Representation, Special Issue on Partial Dierential Equations in Image Processing, Computer Vision and Computer Graphics*, 13(1/2):249-268, March-June 2002.
- Tschumperle, D. and Deriche, R. Vector-valued image regularization with pde's: A common framework for dierent applications. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 27(4):506-517, April 2005.
- Cremers, D., Rousson, M. and Deriche, R. A review of statistical approaches to level set segmentation: Integrating color, texture, motion and shape. *International Journal of Computer Vision*, 72(2):195{215, 2007.
- Zoghlami, I., Faugeras, O. and Deriche, R. Using geometric corners to build a 2d mosaic from a set of images. In *Proceedings of the International Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, San Juan, Puerto Rico, June 1997. IEEE Computer Society, IEEE.

- Zhang, Z., Faugeras, O. and Deriche, R. An effective technique for calibrating a binocular stereo through projective reconstruction using both a calibration object and the environment. *Journal of Computer Vision Research - VIDERE*, 1(1), 1997.
- Deriche, R. *Perception visuelle par imagerie video* - Michel Dhome Ed., chapter Auto-etalonage des capteurs video. L'Hermes, March 2009.
- Toscani, G., Vaillant, R., Deriche, R. and Faugeras, O. Stereo camera calibration using the environment. In *Proceedings of the 6th Scandinavian Conference on Image Analysis, SCIA89*, pages 953-960, 1989.
- Robert, L., Deriche, R. and Faugeras, O. Dense depth recovery from stereo images. In *Proceedings of the European Conference on Artificial Intelligence*, pages 821-823, Vienna, Austria, August 1992.
- Luong, Q.T., Deriche, R., Faugeras, O. and Papadopoulos, T. On determining the fundamental matrix: analysis of different methods and experimental results. In *Israeli Conf. on Artificial Intelligence and Computer Vision*, 1993. A longer version is INRIA Tech Report RR-1894.
- Deriche, R. and Faugeras, O. A level-set based approach for stereo. In Leonid I. Rudin and Simon K. Bramble, edit. *Investigative Image Processing*, Proceedings of the Proceedings of the International Society for Optical Engineering. SPIE - The international Society for Optical Engineering, Nov. 1996.
- Robert, L. and Deriche, R. Dense depth map reconstruction: A minimization and regularization approach which preserves discontinuities. In Bernard Buxton, editor, *Proceedings of the 4th European Conference on Computer Vision*, Cambridge, UK, April 1996.
- Lourakis, M. and Deriche, R. Camera self-calibration using the singular value decomposition of the fundamental matrix. In *Proc. of the 4th Asian Conference on Computer Vision*, volume I, pages 403-408, January 2000.
- Alvarez, L., Deriche, R., Weickert, J. and Sanchez, J. Dense disparity map estimation respecting image discontinuities: A PDE and scale-space based approach. *Journal of Visual Communication and Image Representation*, Vol. 13, Issues 1-2, March 2002, Pages 3-21.
- Demigny, D., Lorca, F., Kessal, L. and Cocquerez, J.P. Conceptions nouvelles du détecteur de contours de Deriche 15^{eme} Colloque sur le traitement du signal et des images, 1995.
- Deriche, R. Fast Algorithms for Low-Level Vision *IEEE Trans. on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, Vol. 12, No. 1. January 1990 Wigner, E. The Unreasonable Effectiveness of Mathematics in the Natural Sciences *Communications in Pure and Applied Mathematics*, Vol. 13, No. I (Feb. 1960).

SÉANCE V : TECHNIQUES 3D ET APPLICATIONS EN INGÉNIERIE BIOMÉDICALE

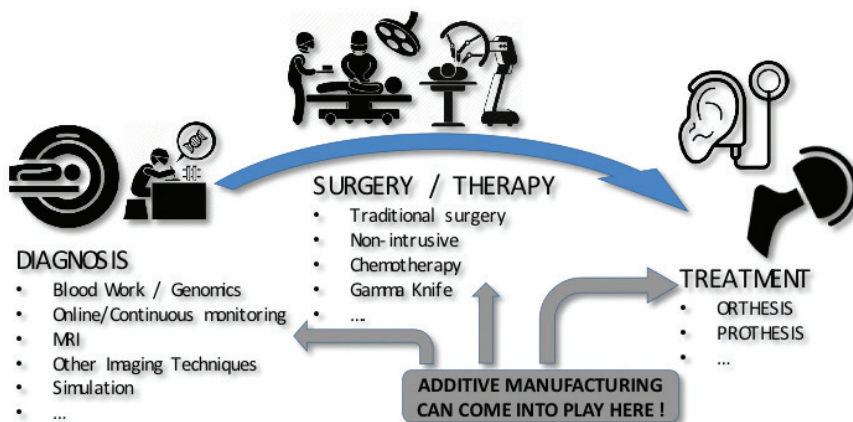
ADDITIVE MANUFACTURING, THE FUTURE OF HUMAN BODY RECONSTRUCTION?

*Sébastien VAUDREUIL, Khalil EL MABROUK,
Meriem BRICHA*

*Euromed Research Center, Université Euromed de Fès
(UEMF)*

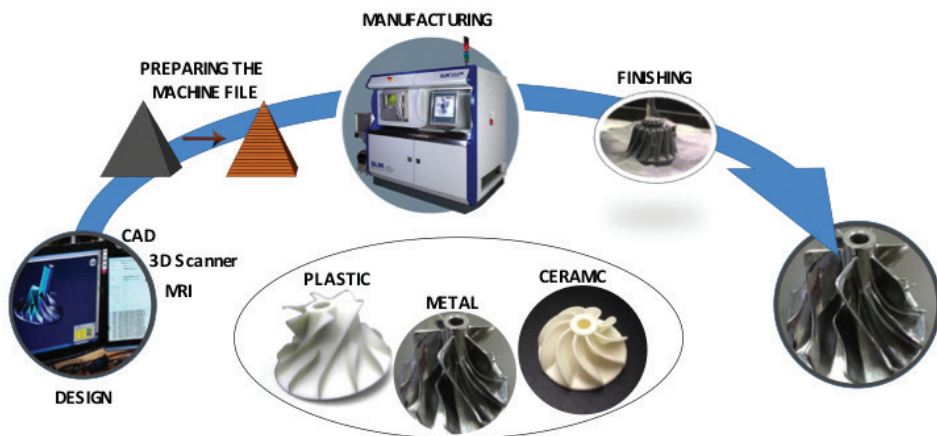


The Biomedical field is thriving with innovations and developments. Those innovations, oriented either for diagnosis, surgery or treatment, aim to facilitate the work of the medical staff while improving the patient's medical situation and recovery. Among the axis pursued through those developments, the achievement of a personalized medicine is one of the key driver. By its core operating principles, Additive Manufacturing (AM) can fulfill such goal by enabling the access to improved diagnosis and surgery tools, as well as personalized treatment.



To understand the potential of AM in the biomedical field, one has to understand the driving principles of this technology. Per the *American Society for Testing Material* definition [ASTM F2792], AM is defined as the process of joining materials to make objects from 3D model data, usually layer upon layer. AM is thus a process quite the opposite to subtractive manufacturing methodologies currently employed in many activities. This innovative process is better known by the public as *3D Printing*. If we can now talk of *Additive Manufacturing* instead of simply using *Rapid Prototyping*, it is because of years of development that enabled this process to achieve a maturity sufficient to be a substitute to certain fabrication processes while offering similar or better performances.

From *Idea* to a *Final part*, the process of Additive Manufacturing can be broken down into four steps. In the design step, the object to be produced is created as a numerical file. This file can be generated using either a CAD software, a 3D scanner or derived from a MRI scan or any other technique which would give the other shell of the object. This process is completely independent and unrelated to the chosen AM process. This enables a freer approach to design and reverse engineering, avoiding at this step any specific limitations.



In the second step of the process, the numerical file is transformed into a machine-readable format. This involves:

- Positioning/rotating the part(s) on the virtual build platform, taking into account the part's geometry and dimensions against the AM system characteristics;
- Adding supports if required by either the part geometry or the AM technology used. The wide range of AM technologies now available enables the production of parts from plastic, metal, ceramics and other materials. While the choice of material will orient toward one or more AM technology to be used, once selected, the chosen AM technique will be one of the deciding factor for the need of supports to successfully achieve a production;

- Adjusting various parameters for the build and slicing processes. This includes the laser scan speed and power, as well as the layer thickness. While a thicker layer permits a shorter build time, this creates a more pronounced “*steps effect*” which can be visually detrimental. Thinner layers reduce this effect, but will increase significantly the duration of the AM process;
- Slicing the part is the final step. This creates the machine-readable file containing detailed positioning instructions on where to deposit matter at each layer, and under which conditions.

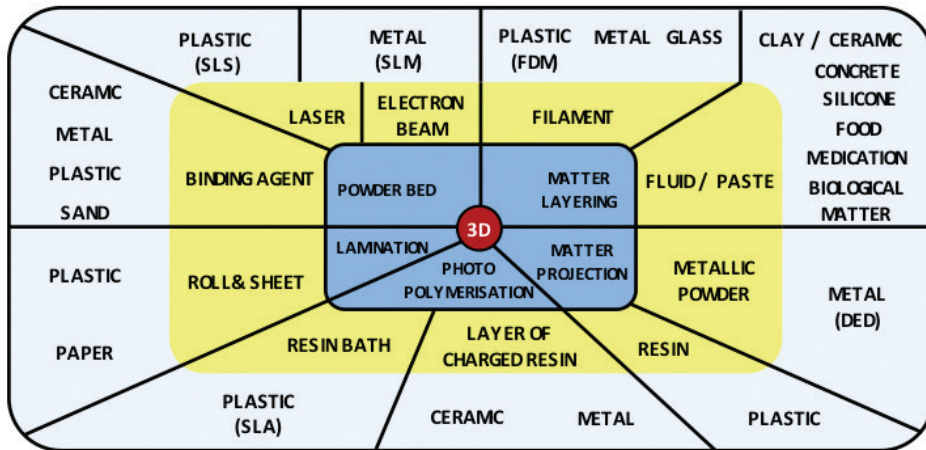
While the design phase and numerical file are independent of the AM technology to be used, and can be performed using various software and tools, the same cannot be said for the second step. In this case, both proprietary and open-source software exists, covering the various AM processes. As both *Fused Deposition Modelling* and *Stereolithography* have become readily accessible to the public, this created opportunities for open source software to be developed. For other AM processes, their complexity resulted in the development of proprietary software to perform the various steps to create a machine-readable file.

The third step is the manufacturing itself, using the machine-readable file and raw material. This raw material, taking the form of a liquid, a powder, a paste or a filament, is transformed layer by layer into a 3D object from the positioning instructions found in the file.

The fourth and last step is part finishing. Depending of the AM technique used, this step can be as simple as removing a few stringers, or complex enough to require multiple steps of grinding and polishing.

From the invention in 1986 of the *Stereolithography (SLA)* and *Selective Laser Sintering (SLS)* processes, followed in 1989 by *Fused Deposition Modelling (FDM)*, a wide range of technologies have been derived from these three processes. While the first technologies were limited to the production of plastic parts, this was soon expanded through technical improvement in various fields (as example, the availability of more powerful lasers resulted in the *Selective Laser Melting* process for metal) and innovative approaches such as the use of binding agents or powder projection. A wide range of materials is now available, covering not only plastic, metal and ceramics, but also glass, silicone, concrete and biological matter.

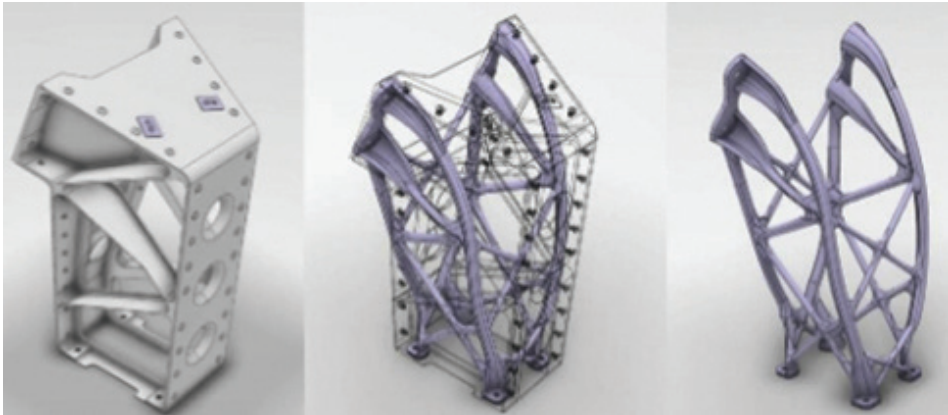
Current AM techniques could be classified by a three rings schematics corresponding to, from inner to outer ring: Matter layering technique, Matter state / matter processing and finally, nature of material processed. In the 30 years since its invention, AM is now showing an accelerating development, with new techniques and applications reaching the market faster and faster.



Additive Manufacturing's first purpose was to easily obtain prototypes that can be physically handled to evaluate for design anomalies. Technological developments in AM now results in objects that exhibits mechanical performances comparable to those produced by a subtractive process, opening up many new possibilities. While AM can be used to produce directly the desired object, it can also be used to produce rapidly the tooling required by subtractive processes, such as injection molds, for large scale production. In this case, extra features such as conformal cooling channels can be easily added for extra performances.

More than just another way of creating objects, AM possesses inherent advantages over conventional techniques that open up new possibilities. These advantages can be divided into three categories: Design, Economics and Customization.

AM, by operating on a layer-by-layer basis, remove all limitations associated with subtractive manufacturing where tooling pathways need to be planned ahead, especially for inner surfaces and channels. This gives AM a high freedom of forms that will translate to very complex geometries and a more organic look. When properly done, an *AM-designed* part exhibits a much lower weight (sometime with a 50% or more weight reduction) without compromise on performances. AM can also enable new designs and features impossible to produce by conventional techniques. To illustrate this liberty of design, the figure below shows a satellite antenna bracket produced by Thales Alenia Space. From the boxy design produced by conventional techniques, topological optimisation enabled a redistribution of the loads experienced by the part. This yielded a new organic design that not only fulfilled the same tasks while weighting less, but improved vibrational performances to higher frequencies [1].



AM can also distinguish itself on the *economics of production*. Because AM uses raw material only where it is required, this leads to lower material losses. From the 90% material losses often seen with subtractive manufacturing, a 5 to 10% loss level is easily achievable by additive manufacturing. For example, the *buy-to-fly* ratio for titanium on the Boeing® 787 can be as high as *40-to-1*. This implies that for each kilogram of structural titanium in the airplane, up to 40 kg of raw titanium has to be bought and shaped. This wasted titanium is not easily recyclable without going through complete smelting, making for an expensive recycling process. At the opposite, the unused AM powder can be sieved and then recycled back into the process for a next build.

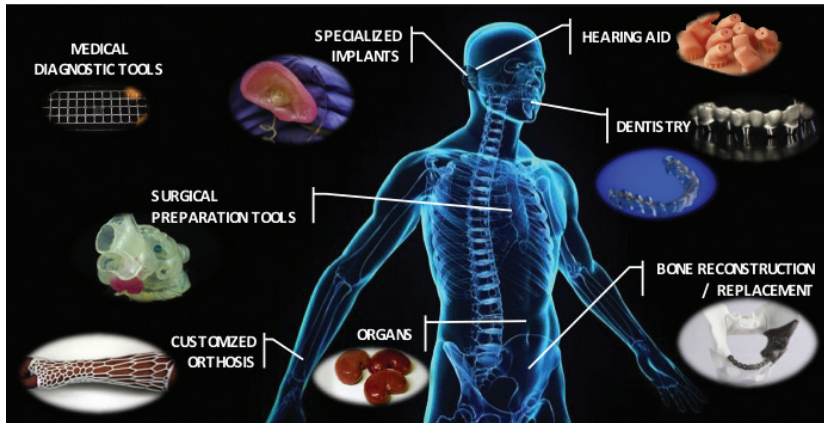
Even if raw material for AM is more expensive than for conventional processes and the process takes more time, a good business case exists when low volume parts production is required. As AM operates on a *tool less* manner, no investment such as an injection mold is required to produce a few units. The absence of initial expenses and delay in obtaining the production mold thus offset the higher cost of raw materials for AM.

Another economic advantage of AM is the *Idea-to-Product* process time. From the concept to a final product, going through various phases of design, prototype production and design iteration, the whole process time can be halved, often representing months in saved time. Many cases in the automotive sector have proven that AM had a significant impact on their process, be it during the design of a new component or to help in the manufacturing process. Those cases show that the move toward a wider use of AM will expand further.

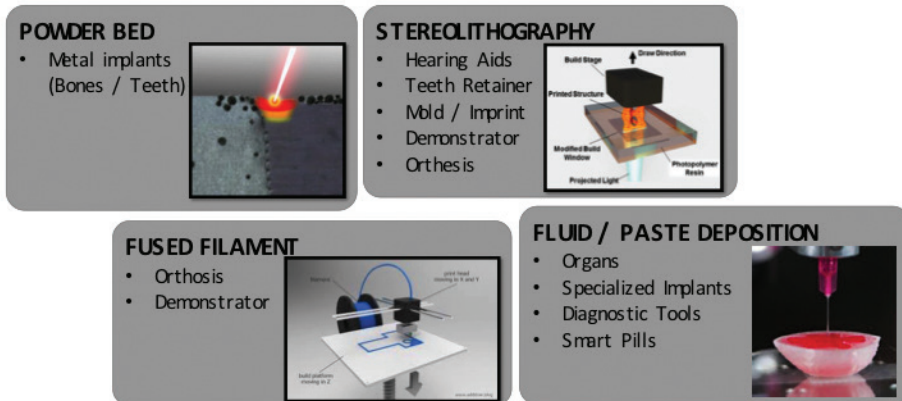
Another significant advantage of Additive Manufacturing is the ultra customization level that can be easily achieved in the design and production phases. Because AM operates on a *tool less* way, this lack of initial investment for production is an incentive to adapt a design to the situation. In the biomedical field, this is an opportunity to tailor the AM produced part to each patient.

Among all these reasons, the chief motives to use additive manufacturing in the biomedical field are its design and customization advantages over more conventional techniques. As the human body is a series of curved shapes and complex structures, AM would naturally

be better suited to reproduce them. Furthermore, the easiness to tailor and produce a design suited to each individual is one way to answer the need for a personalized medical treatment. Because of this, AM can become the centerpiece to provide innovative tools for diagnosis and surgery, while at the same time producing personalized treatment such as orthosis and prosthesis. Among activities underway in biomedical additive manufacturing are the development and production of medical diagnostic tools, surgical preparation tools, customized orthosis, specialized implants, hearing aids, in dentistry as well as for bone reconstruction and replacement.



Four additive manufacturing techniques are mainly used in the biomedical field, namely the powder bed process, the stereolithography, the fused filament fabrication and the fluid/paste deposition. These techniques, processing distinct materials, each fulfill a specific need.



In the case of powder bed, a powerful laser beam aimed precisely will melt a fine metallic powder into a small liquid pool that solidifies as soon as the laser spot move away. This process is repeated layer by layer, with a new coating of powder deposited in-between, to create a solid metal part. A wide array of metals are available for biomedical applications, among which is found Titanium, Cobalt-Chrome alloys and Stainless steel. Metallic implants for bone reconstruction are made using this powder bed technique, also called *Selective Laser Melting* (SLM).

Biocompatible polymers, such as PEEK, can also be used in the powder bed technique. As the laser in this case will not melt the polymer powder, but rather sinter the particles together, the process is called *Selective Laser Sintering* (SLS). Ceramic powders can also be used in this sintering process to create parts with complex geometries. A post-fabrication heat treatment is however required to finish densifying the ceramic.

The *Stereolithography* (SLA) process uses a photosensitive resin to create the final part. In this process, a UV laser (or any light source at 405nm wavelength) will solidify a thin layer of the liquid resin by photocrosslinking. By moving the base platform progressively, the part is built layer by layer. This technique has the advantage of having an extremely high resolution, enabling fine details to be created. Furthermore, as SLA resins are available in many colors and with various hardness level once solidified, this gives the builder a wider choice of possibilities for the built part. SLA is mostly used for the production of the hearing aids' outer shell, where the shape is adapted to fit in the patient's ear channel. SLA is also used in dentistry to create the teeth imprint used to prepare teeth retainers, as well as for the creation of custom orthosis.

Fused Filament Fabrication (FFF), also called *Fused Deposition Modeling* (FDM), uses a continuous plastic filament as the raw material. By passing this filament inside a short heated section, the plastic reach a molten state and can now be extruded through a small nozzle to create the object, layer by layer. By using multiple extruders, it is possible to create parts with two or more materials and/or colors. The use of a soluble polymer to create dissolvable supports is helpful for complex parts having supports difficult to reach in the post-fabrication process. Because of its simple design, ease of operation and lower costs, the FDM enjoy a widespread diffusion. In the biomedical field, FDM has found uses in orthosis production, as well as for demonstrators used in surgical preparation.

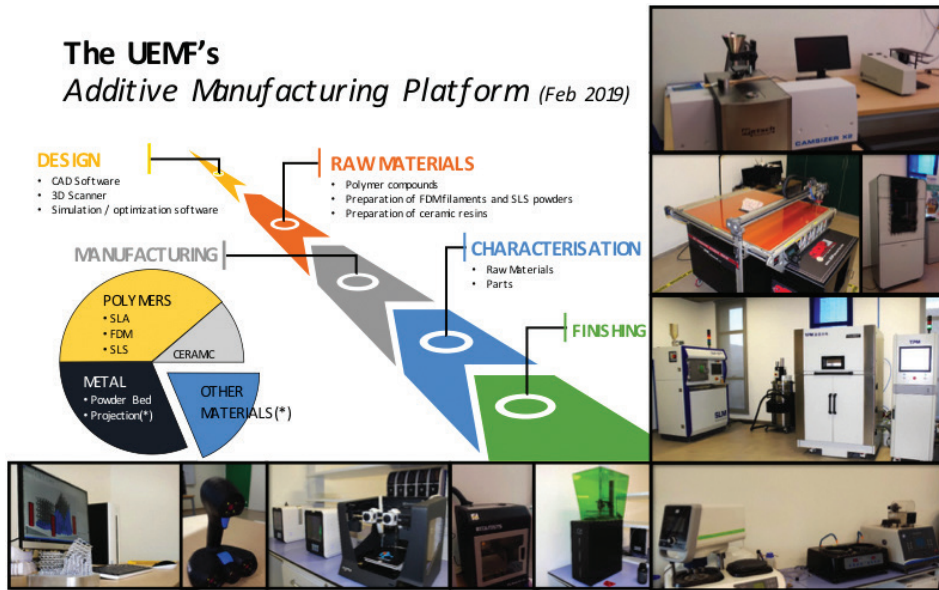
The last technique, which opens up many possibilities for biomedical applications, is derived from the initial FDM process. By replacing the filament extruder by a fluid or paste deposition system, usually a syringe where the plunger is mechanically or pneumatically actuated, it becomes possible to deposit cells-containing biological fluids, prescription drugs, silicone and much more. This opens up possibilities to *3D print* smart pills and diagnostic tools, and in a near future, organs.

Smart pills created by 3D printing could be used as ingestible electronic sensor to relay information about a patient health state. In this case, a combination of 3D printed geometries in a dissolvable structure enable the patient to swallow easily the sensor, where it unfold and fix itself for a time period before being eliminated naturally [2]. Another approach to Smart pills is the creation of pills tailored to each patient and manufactured to release the medication at the correct time and location through the day. In this instance, a 3D printer will create drug-containing structures with specific geometries. These structures are designed to be broken down in a controlled manner to release the active drug in the body [3].

Diagnostic tools can also be created by *3D printing* microfluidic chips that identify diseases through nucleic acid amplification tests (NAATs). This type of *lab-on-a-chip* can detect low levels of antigens from a single drop of blood. By using inkjet technology to print an array of antibodies tagged with fluorescent markers onto a glass slide, this diagnostic tool can show physicians how much of a particular antigen is present [4]. Such system has shown, in preliminary testing, to be quicker, less expensive and easier to operate than the standard ELISA method. At present, the implementation of assays for disease markers is limited to laboratories with expensive equipment and trained technicians. If made available in non-traditional venues and for developing countries, these tests could help provide rapid and effective treatment.

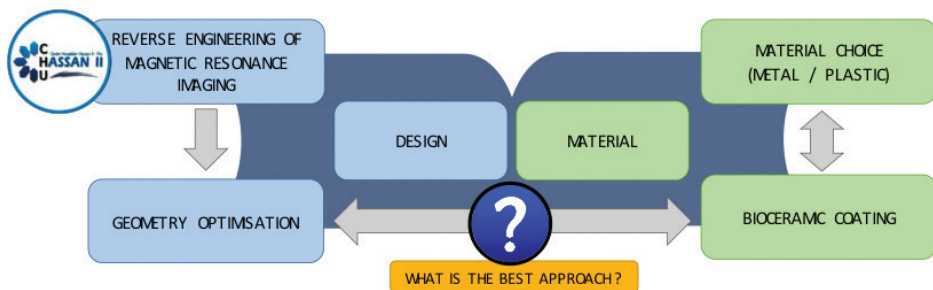
Achieving 3D printing of organs will be seen as a step closer to reconstruct the human body. While not yet possible at this stage of development, promising developments in that field are getting interest from the medical community because of their potential. Among the complex organs where promising results have been published [5] are the skin, kidney, liver, heart, cornea and bones. The interest for 3D printing these organs arise from them being frequently transplanted. It is hoped that the 3D printed organ would avoid rejection from the host body, thus avoiding the continuous use of specific medication. To achieve such objective, the raw material used in bioprinter is “*bioinks*”, a mixture prepared either from stem cells or with culture cells from the patient and biopolymer gel. The added biopolymer gel acts as a 3D molecular scaffold, where cells will attach to it, enabling the cells to spread, grow and proliferate. The gel also provide protection to the cells during the printing process. This exciting field of *3D printing* is assured to grow in the coming years, as improvements in 3D bioprinters and bioinks will enable more complex tissues. One factor that contributed to the expansion of bioprinting is the considerable reduction in pricing of 3D printers and Bioprinters. This enabled more research groups of smaller size and with more modest budgets to join in the research activities. This, in return, spurred more creative approaches to answer the various issues of bioprinting.

In order to respond to the technological evolutions in progress that will affect various sectors of industrial activities of Morocco, the Euromed University of Fes (UEMF) invested heavily in the additive manufacturing sector, setting up a dedicated research and teaching platform rarely found in the academic sector. This platform is well equipped in the software and equipment required to perform the various AM tasks. From design to parts finishing, various software and systems are available to perform design, characterization of raw materials and produced parts, as well as the manufacturing of plastic, ceramic and metallic parts. Among the various components can be found CAD software, a 3D scanner, powder characterization system, plastic 3D printers (SLA, FDM of various size, SLS), ceramic 3D printer, metallic 3D printer and metallographic preparation systems. Other systems are being purchased to expand the capabilities of the UEMF AM platform.



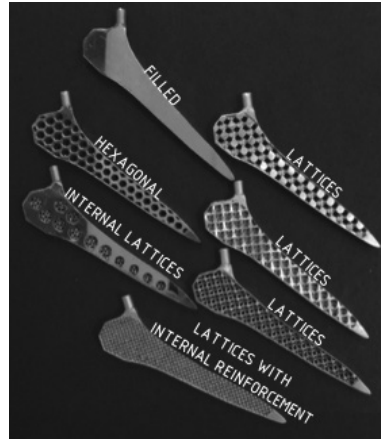
A research project currently on going at the UEMF aims at the development of customized metallic implants. This project, in collaboration with the CHU Hassan II of Fes, address two critical aspects, namely *Design* and *Material*. The final objective is the production of a *custom-made* implant that will exhibit high bio-integration with the body, thus limiting the need to replace after 5 to 10 years the implant because of bio-rejection.

The *Design* component of the project will involves performing a Reverse Engineering of the bone to be replaced, using Magnetic Resonance Imaging on a patient. Using MRI, the topology of the bone and its surrounding can be isolated precisely. This will enable the creation of a computer file that represent the bone's exterior appearance and dimensions and, if required, the inside structure as well.



Once the patient's bone structure is imaged, the second step is a geometry optimisation, also called *Topological Optimisation*. During this process, changes in appearance and structures are performed with the objectives of reducing weight while maintaining the same mechanical characteristics. The possibility of performing Topological Optimisation is one of the strong advantages of AM over classical fabrication processes, as very complex and organic-looking structures can easily be achieved. Internal lattices are also

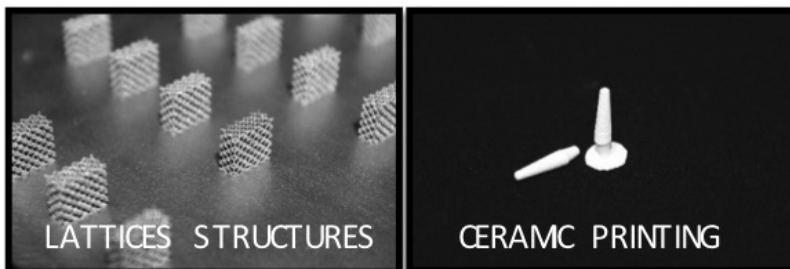
possible, the only requirement being that a small hole must exist in the outside wall to evacuate the un-melted powder. Various lattices geometry are currently being tested to evaluate their mechanical performances against the ~50% weight reduction achieved.



Another critical aspect of the chosen design is bio-integration. While this can be also influenced by the use of a bio-ceramic coating, it was shown that micro-textures produced during the additive manufacturing process have beneficial aspects on bio-integration [6].

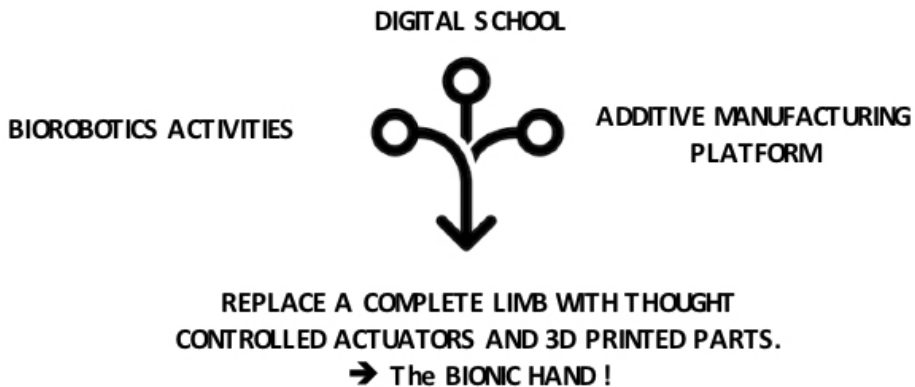
The second part of the project is *Material*. This encompass both material choice as well as *Bioceramic* coating. While the first implants during the design optimisation phase are currently made of stainless steel for costs consideration, the metal used in the final implant could be Titanium or a Cobalt-Chrome alloy. Choice will be made on considerations of costs, availability and biocompatibility. The work performed on stainless steel will however be used and adapted.

The use of bioceramics is another way to improve biocompatibility of an implant in the human body. A well-formulated hydroxyapatite-based ceramic will exhibit a good integration with the natural bone structure, as the human body will be able to adequately do the dissolution / regeneration process naturally occurring within the natural bone. Two type of tests are currently underway, the first with ceramic parts entirely made of the bioceramic developed in-house, the second with a bioceramic coating on a metallic lattice. The first type of test aims to evaluate the bio-regeneration capabilities of the ceramic, while the second aims to develop the coating process yielding the best ceramic-metal adhesion, even after the required heat treatment.

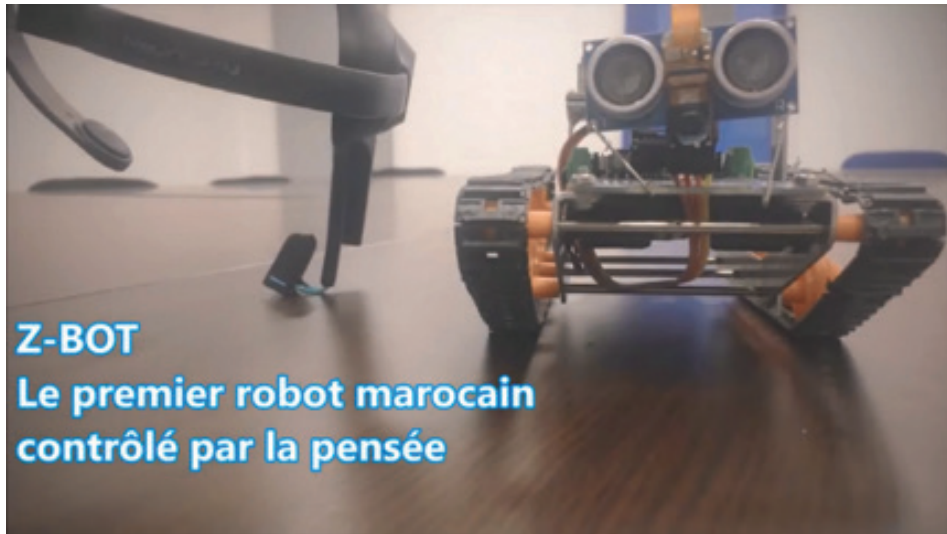


While Additive Manufacturing will contribute in a not so far future to the complete human body reconstruction, either by producing the required “parts” (complex organs, bones or teeth), or by helping the body to adapt through customized orthoses, this will not be sufficient. While a complete limb could accurately be 3D printed, this will not give the new limb all of the same functions as the natural limb, even with added actuators. To achieve this, involvement of biorobotics is required.

This lead us to the last field of activities initiated in the research laboratories of UEMF, where *Biorobotics* activities will be combined with the *Digital School* and the *Additive Manufacturing Platform*. The objective is to replace a complete limb with thought-controlled actuators and 3D printed parts. The “bionic” hand is a good example of such replacement limb, as many actions are performed automatically on a subconscious level, without involvement from the higher brain functions. In the case of a replacement limb, the suitable sensors will need to be developed through Biorobotics activities, sensors that will need to accurately receive commands. From these primary inputs, the use of “artificial intelligence” will interpret them and automate many of the actions usually processed by the lower brain functions. Additive manufacturing will in this case reproduce the limb though the various techniques available.



One example of the work on *thought control* currently conducted by the Biorobotic researchers at UEMF is the Z-Bot [7]. Through a helmet that reads brain signals, the user can command the robot to move in all direction without any physical input. With additional layers of processing, it will be possible to perform tasks that are more complex.



As concluding remarks, the Additive Manufacturing processes applied to the Biomedical field can be seen as a provider of tools for training and diagnostic, as well as a mean of offering PERSONNALIZED treatment to patients. Such use of AM would cover the production of medical devices such as prosthesis and orthosis, eventually reaching the possibility of creating complex organs to be grafted.

Combining AM with Big Data, Numerical Simulation, Biorobotics and Imaging/Diagnostic techniques will offer a faster, better and more personalized medical treatment to patient, from A to Z.

REFERENCES:

- [1] <https://spacenews.com/european-satellite-builders-turn-to-poly-shape-for-metal-3d-printed-parts/>
<https://3dprint.com/142012/thales-alenia-components/>
<https://www.3dsystems.com/learning-center/case-studies/tipping-point>
- [2] Y.L. Kong, X. Zou, C.A. McCandler, A.R. Kirtane, S. Ning, J. Zhou, A. Abid, M. Jafari, J. Rogner, D. Minahan, J.E. Collins, S. McDonnell, C. Cleveland, T. Bense, S. Tamang, G. Arrick, A. Gimbel, T. Hua, U. Ghosh, V. Soares, N. Wang, A. Wahane, A. Hayward, S. Zhang, B.R. Smith, R. Langer and G. Traverso, “3D-Printed Gastric Resident Electronics” **Adv. Mater. Technol.** 2019, 4, 1800490.
- [3] <https://www.smithsonianmag.com/innovation/future-3d-printed-pills-180956292/>
<https://www.aprecia.com/technology/zipdose>
<https://multiplylabs.com/>
- [4] D.Y. Joh, A.M. Hucknall, Q. Wei, K.A. Mason, M.L. Lund, C.M. Fontes, R.T. Hill, Rebecca Blair, Z. Zimmers, R.K. Achar, D. Tseng, R. Gordan, M. Freemark, A. Ozcan and A. Chilkoti, “Inkjet-printed point-of-care immunoassay on a nanoscale

polymer brush enables subpicomolar detection of analytes in blood” **PNAS**, August 22, 2017 114 (34) E7054-E7062

K. Kadimisetty, J. Song, A.M. Doto, Y. Hwang, J. Peng, M.G. Mauk, F.D. Bushman, R. Gross, J. Jarvis, C. Liu, “*Fully 3D printed integrated reactor array for point-of-care molecular diagnostics*” **Biosensors and Bioelectronics** 109 (2018) 156–163

J.U. Lind, T.A. Busbee, A.D. Valentine, F.S. Pasqualini, H. Yuan, M. Yadid, S.-J. Park, A. Kotikian, A.P. Nesmith, P.H. Campbell, J.J. Vlassak, J.A. Lewis, K.K. Parker, “*Instrumented cardiac microphysiological devices via multimaterial three-dimensional printing*” **Nature Materials** Vol. 16, (2017) p. 303–308

- [5] <https://all3dp.com/2/5-most-promising-3d-printed-organs-for-transplant/>
K.A. Homan, D.B. Kolesky, M.A. Skylar-Scott, J. Herrmann, H. Obuobi, A. Moisan, J.A. Lewis, “*Bioprinting of 3D Convulated Renal Proximal Tubules on Perfusable Chips*” **Scientific Reports**, vol. 6, Article number: 34845 (2016)

A. Isaacson, S. Swioklo, C.J. Connon, “*3D bioprinting of a corneal stroma equivalent*” **Experimental Eye Research** 173 (2018) 188–193

N. Hakimi, R. Cheng, L. Leng, M. Sotoudehfar, P. Ba, N. Bakhtyar, S. Amini-Nik, M. G. Jeschke and A. Guenther, “*Handheld Skin Printer: In-Situ Formation of Planar Biomaterials and Tissues*” **Lab Chip**, (2018) 18, 1440-1451.

- [6] D.S. Ruppert, O.L.A. Harrysson, D.J. Marcellin-Little, S. Abumoussa, L.E. Dahners, P.S. Weinhold, “*Osseointegration of Coarse and Fine Textured Implants Manufactured by Electron Beam Melting and Direct Metal Laser Sintering*”, **3D Printing and Additive Manufacturing**, Volume 4, Number 2, (2017) 91-97.

A.C. Ionescu, E. Brambilla, F. Azzola, M. Ottobelli, G. Pellegrini, L.A. Francetti, “*Laser microtextured titanium implant surfaces reduce in vitro and in situ oral biofilm formation*”, **PLoS ONE**, September 7, 2018 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202262>

- [7] <https://www.youtube.com/watch?v=Awnq4OP6aFY>

COLLABORATIVE INNOVATION IN MEDICAL DEVICE

Michel CAILLIBOTE

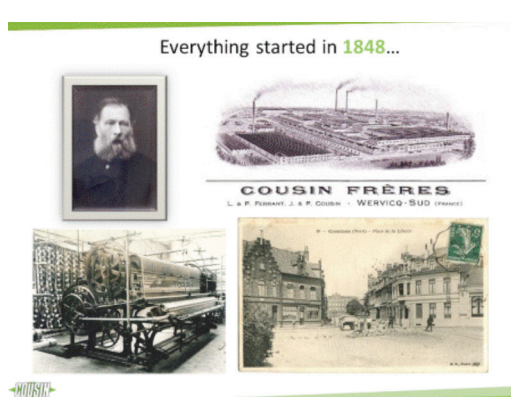
*Directeur recherche-développement de la société
Cousi Biotech, France*



Background

Cousin Medical Group is a major French player in the market of implantable medical devices based on technical textile used for various surgical applications.

Cousin Biotech textile activities belong to a very long and rich history, deeply rooted into the North France, historically capital for innovative textile industries. The Family owned Group started in 1848 its entrepreneurial journey based always based on value added solutions and constant focus on cutting edge machinery and manufacturing process.



Built on the Cousin Group's long-established know-how, Cousin Medical Group was founded in 1995 and has since established itself as a reference in the market for medical devices based on technical textile. The Group generates a turnover of approximately €22 million and manufactures its proprietary implants and OEM products in its recent manufacturing unit in Wervicq-Sud.

Medical developments in the Cousin Group's textile expertise resulted in the creation of the Cousin Medical Group. Its main subsidiary Cousin Biotech has for the past twenty years stood out as a renowned player in textile-based medical implants in three main sectors: abdominal surgery, spinal surgery and outsourcing for large international groups. With a very specific know-how and a high-end production system certified by the European, American and Asian regulatory authorities, the group offers surgeons technical and innovative products in response to the needs of a constantly evolving market, guided by the central tenet of significantly improving the patient's quality of life.

Powerful Environment...

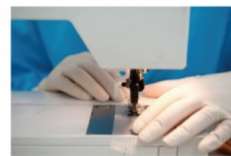
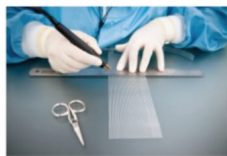
First Clean Room in 93'



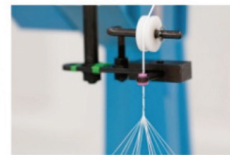
Now in 2019...



Powerful People...



Powerful Machinery...



The Group devotes more than 15% of its turnover to R&D and has a portfolio of 39 active patents. With a focus on the human element and employee development, the company today has 100 employees in addition to those at Cousin Bioserv and Cousin Endosurg, a total of 110 people and a turnover of €22 million, of which 75% is realised abroad.

Innovation process: all about close Cooperation with Medical Expert

Our Innovative process aims to offer and deliver better solutions for patients. To achieve so, we are solidly anchored into the deep and global medical field problems and demands. Since years, we have established and continue to grow at international level, multiple cooperation with Medical Expert (surgeons, physiotherapist...). Those Experts help the company and the R&D team, to better understand current problems (pain points), new

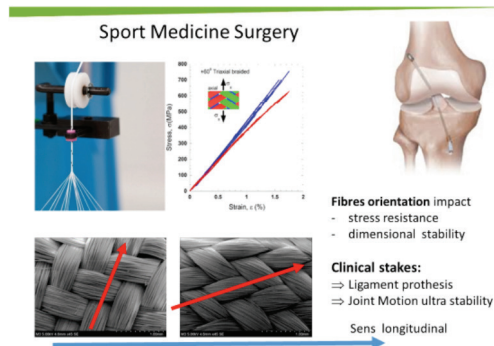
surgical demands (new opportunities) but also to understand highly scientific and medical evolution (Trends) that guide and leverage overall solutions for patients.

Understand Medical demands at the Heart of Innovation...



Pain points, New Opportunities and Mid term Trends guide us to build a mid – long term vision for our scientific collaboration with international universities and laboratories.

Three achievements to demonstrate scientific and technical Power into medical application



Sport Medicine Surgery = smart textile solutions to deliver unique and reliable artificial ligament or artificial anchoring system to reconstruct ACL ligament. Medical demands extremely stable material under very high-tension load, for a certain period (3-6 months) to allow physiological reconstruction. Medical demands also robust solution with extremely mini-invasive approach (arthroscopy) to reduce operating time and accelerate best recovery after surgery.

Cousin Biotech has developed unique braid solution with critical features to ensure all medical requirement, as:

- Ultra-high tenacity filament
- Braiding technic to maximise tension load (before breakage) with very low elongation
- Minimal sizing

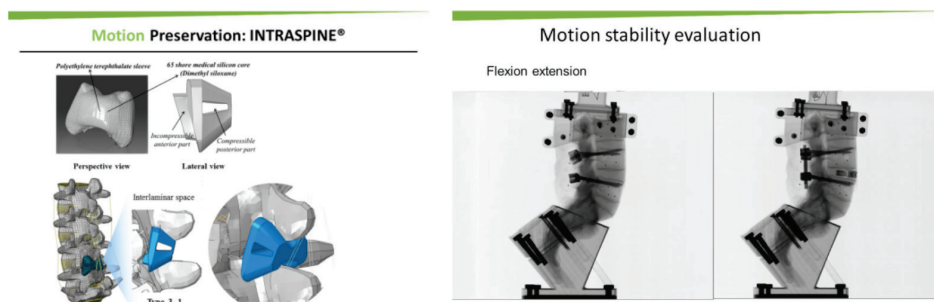
Spine Surgery = innovative dynamic solution for Motion Preservation

For more than 10 years, Cousin Biotech has been promoting innovative solution into the field of spine surgery (for disc hernia repair, degenerative disc disease and stenosis). Those solutions take roots on patients focus and more specially on long term mobility and motion preservation after surgery (alternative to usual surgery with bone fusion).



To achieve this goal, we have established since years collaboration with international leading biomechanical laboratory (Institut Biomécanique Charpak, ENSAM Paris) lead by Pr Wafa Skalli.

This lab provides extremely reliable expertise and knowledge on spine biomechanical science but also tailor-made solutions for ex-vivo dynamic characterization for our devices.

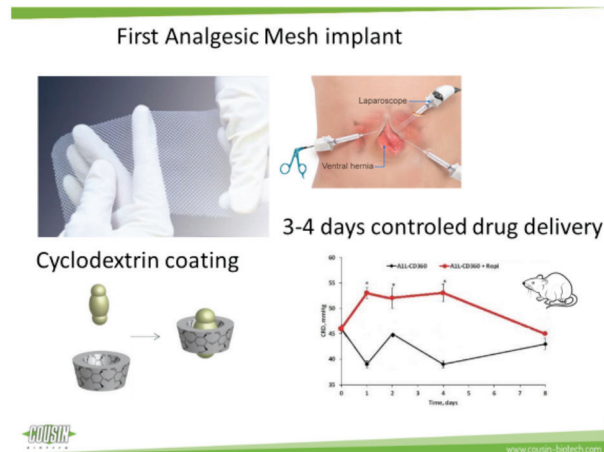


During this collaboration, we invest in two main directions to validate overall performance of our devices but also to further understand in details overall kinetics and adjacent level impact

- Dynamic testing protocol assisted with EOS x-ray system to replicate human movement (flexion / extension, rotation, lateral bending) where we can closely and scientifically express impact on the implanted device vs. control (i.e. no device or competitive solution)
- Modelisation of the lumbar spine, including anatomical shape and including all physiological criteria. This model allows scientific and industrial to observe and learn deeper into the mechanism involved, look at adjacent level (load & deformation reported at upper or lower level) and anticipate ageing phenomena after surgery.

This type of collaboration is critical for an industrial to pursue deep learning on biomechanical science for human spine and to generate scientific protocol for mechanical characterization around new device design (allowing international publications).

Innovation in Visceral surgery with Bio-Functionalisation



last example tends to demonstrate cross-fertilisation between complementary scientific field, as said Biomaterials and Textile mesh for visceral surgery.

Since 2008, Cousin Biotech has established academic collaboration with CNRS lab and INSERM into the field of biomaterials. Purpose of the collaboration was to evaluate and deliver innovative approach for bio-functionalisation on synthetic textile meshes.

This collaboration with long history in biomaterials has promoted the use of Cyclodextrin molecule (as molecule cage) to carry and control release of active drug delivery.

This team over a period of ten years, has secured cyclodextrin coating on synthetic textile mesh (polyester) before to demonstrate the performance on medical field.

We have conducted extensive lab trials, before to demonstrate some evidences on rat model where we load the system with Ropivacaine active molecule (for analgesic benefit). Animal protocol has showed robust evidence on ability to “load” quantity of active drug molecule, but more important has demonstrated the ability to control the release kinetic over a period of 3-4 days.

Based on such extensive academic work, Cousin Biotech is already conducting clinical trials (280 patients, functional bio-activation vs. control (none)).

Conclusion

Process of Innovation in medical field is significantly costly over a long period of incubation and development phase. The recent reinforcement for substantial clinical evidences is also reinforcing the overall cost and large demand of resources to deliver new medical devices. In such environment, Academic and Scientific collaboration remains absolutely critical to better understand fundamental science and mechanism involved in order to drive and optimise resources along the innovative process.

PLATEFORMES DE DÉLIVRANCE À BASE DE SCAFFOLD 3D POUR UNE RÉPARATION AMÉLIORÉE DES OS ET DES CARTILLAGES

Fergal J. O'BRIEN

Royal college of Surgeons, Ireland



RCSI

Leading the world
to better health



**3D scaffold-based delivery platforms for
enhanced bone & cartilage repair**

Prof. Fergal J. O'Brien PhD, FAS, FEAMBES, CEng, FIEI, MRIA

Professor of Bioengineering & Regenerative Medicine
Deputy Director of Research & Innovation, RCSI
Head of Tissue Engineering Research Group
Deputy Director, Advanced Materials & BioEngineering Research
(AMBER) Centre

Dept. of Anatomy & AMBER Centre,
Royal College of Surgeons in Ireland

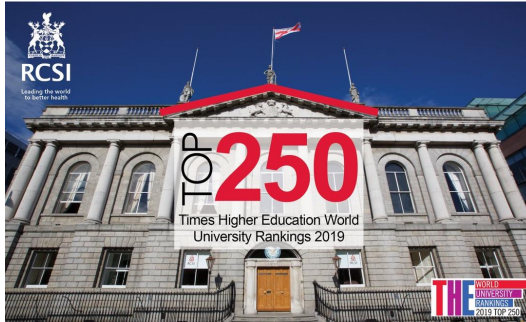


@fjobrien @TissueEngDublin @AmberCentre



Royal College of Surgeons in Ireland (RCSI)

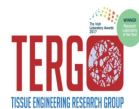
Independent College of Health Sciences
Founded 1784



Research Mission: "Research informed by clinical problems, translated into better therapies and interventional strategies for patient benefit"



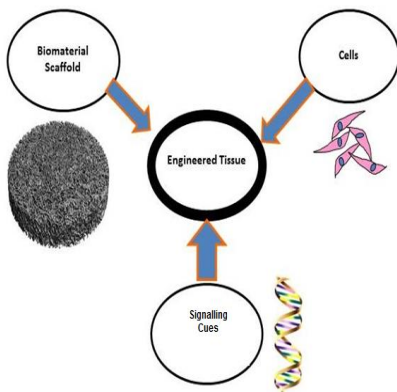
Tissue engineered solutions to repair diseased or damaged organs



Research Mission

Traditional approaches:
Organ transplantation/tissue grafting
(Limitations: lack of donors/ lack of tissue)

Biomimetic biomaterial scaffolds as
therapeutics to regenerate organs



Designer Collagen-based Scaffolds for Tissue Repair

- Altered composition
(including addition of GAGs, ceramic, elastin, chitosan, alginate, fibrin)

Tierney CM+ (2009) JMBBM 2(2): 202-209.

Tierney CM+ (2009) JBMR:A 91A(1):92-101.

Alhag+ (2011) Oral & Maxillofacial Surg 15(1):31-9.

Lyons F+ (2010) Biomaterials 31(35):9232-43.

- Altered crosslinking to improve scaffold mechanical properties

Keogh MB + (2011) Biotechnology & Bioengineering 108(5): 1203-1210

Keogh MB + (2010) Acta Biomaterialia 6(11):4305-13.

Keogh MB + (2010) Cell and Tissue Research 340(1): 169-177.

Haugh MG + (2011) Tissue Engineering: A 17(9-10):1201-8.

Haugh MG + (2010) Tissue Engineering: C 16(5):887-94.

Haugh MG + (2010) JBMR:A 89A(2): 363-369.

- Altered scaffold pore size

Murphy CM + (2011) JMBBM 11: 53-62.

Murphy CM & O'Brien FJ (2010) Cell Adhesion & Migration 4(3): 377-381.

Murphy CM + (2010) Biomaterials 31: 461-466

Byrne EM+ (2008) J Materials Science: Materials in Medicine 19(11): 3455-3463.



Bone Repair

- 2.5 million bone grafts procedures annually worldwide
 - Non-union fractures
 - Implants, plates & screws
 - Spinal fusion
 } orthopaedic
- Regeneration following injury, infection & disease eg: osteosarcoma, osteomyelitis
- Reconstructive surgery eg: maxillofacial and dental applications
- Second most transplanted tissue after blood
- Current clinical treatment:
 - Autografts: lack of tissue & donor site morbidity
 - Allografts: lack of donors & risk of infection
 - Bone graft substitutes and other approaches: no 'gold standard'



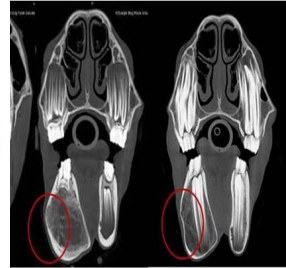
HydroxyColl: Collagen-hydroxyapatite scaffolds as a viable alternative to bone grafting



ment of HydroxyColl: Equine Case Study
oughbred filly with large cystic lesion (right mandible)
d resumption of racing activity within 12 months

2 Months

14 Months



J.; de Swarte, M.; Jahns, H.; Gleeson, J.P. and O'Brien, F.J.
Engineering & Regenerative Medicine, Oct.9(10):1193-9.

ENTERPRISE IRELAND US & EU I
Transforming Irish Industry

TERGO
TISSE ENGINEERING RESEARCH GROUP

AMBER



Surgacoll
Surgical Innovation delivered naturally



Cartilage Repair

- Damage to cartilage frequently occurs due to disease and sporting injury
- Cartilage has poor regenerative ability
- Generally leading to the requirement for joint replacement
- Treatments include:
 - Microfracture
 - Mosaicplasty
 - Autologous Chondrocyte Implantation



➤ Current techniques do not result in long term success



ERC Advanced Grant €3million 2018-2022

RECAP. Regeneration of Articular Cartilage using Advanced Biomaterials and Printing Technology

- Combines 3D printing of biomaterials with world class expertise in natural polymers & gene activated scaffolds to develop a paradigm shifting approach to articular joint repair

Irish Independent €3m grant to repair human joints through 3D printing



Irish-based researchers receive €8.3m in funding from ERC RTE

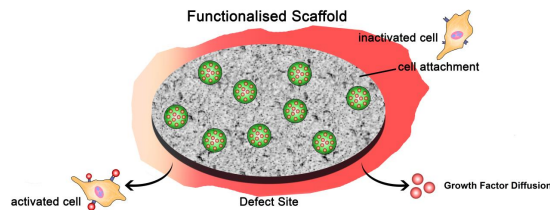


Kick Off: Autumn 2018

We're Hiring!!

Clinical Need for Advanced Therapeutics

- In order to heal very large defects in humans an extra stimulus may be required
- Stem cells, biomolecules/drugs (antibiotics, growth factors & genes)
- Safe, effective delivery systems needed
- Scaffolds for controlled, sustained, transient release of therapeutic biomolecules

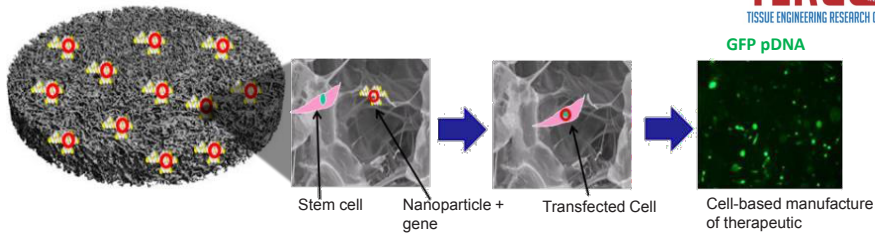


Gene-activated Scaffolds



- Gene-activated scaffolds as an efficient alternative to protein delivery
- Nucleic acids: pDNA/ siRNA/ microRNAs & mRNAs (non-viral technologies)
- By delivering genes, the protein can be released in a sustained and controllable manner i.e. the cells act as a drug factory

Non-viral gene-activated Scaffolds



- PEI
Polyethyleneimine

Tierney et al. (2012) *Journal of Controlled Release* 158(2):304-11
 Tierney et al. (2013) *Journal of Controlled Release* 165(3):173-82
 Tierney et al. (2013) *Organogenesis*. 9(1). 158-164
 Laiva et al. (2018) *International Journal of Pharmaceutics*. 544(2):372-379.

- Cell penetrating peptides (GET: Shakesheff/Dixon, RALA: Nottingham & McCarthy, QUB)

- New materials (CURAM and AMBER)

Walsh et al (2017) *Gene Therapy*. doi: 10.1038/gt.2017.58
 Walsh et al (2018) *Molecular Pharmaceutics*. 7;15(5):1878-1891

- Star-shaped dendrimers
- Layered double hydroxides

- Chitosan

Raftery et al. (2015) *Journal of Controlled Release* 210: 84–94
 Raftery et al. (2016) *Advanced Materials* 28(27):5447-69
 Raftery et al. (2017) *Biomaterials* 149:116-127.
 Raftery et al. (2018) *Journal of Controlled Release* 283:20-31

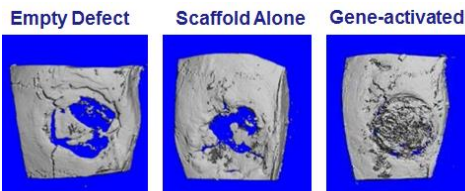
- Hydroxyapatite

Curtin et al. (2012) *Advanced Materials*. 24(6):749-54
 Curtin et al. (2015) *Advanced Healthcare Materials*. 4(2):223-7



In Vivo
Healing
in Just 4
Weeks

Gene-activated Scaffolds



Materials
Views

www.MaterialsViews.com

ADVANCED
MATERIALS
www.advmat.de

Innovative Collagen Nano-Hydroxyapatite Scaffolds Offer a Highly Efficient Non-Viral Gene Delivery Platform for Stem Cell-Mediated Bone Formation

Caroline M. Curtin, Gráinne M. Cunneiffe, Frank G. Lyons, Kazuhisa Bessho,
 Glenn R. Dickson, Garry P. Duffy, and Fergal J. O'Brien*



Curtin et al. (2012) *Advanced Materials*. 24(6):749-54
 Curtin et al. (2015) *Advanced Healthcare Materials*. 4(2):223-7



microRNA-activated scaffolds



A novel collagen-nanohydroxyapatite microRNA-activated scaffold for tissue engineering applications capable of efficient delivery of both miR-mimics and antagomiRs to human mesenchymal stem cells



Irene Mencía Castaño ^{a,b,c}, Caroline M. Curtin ^{a,b,c}, Georgina Shaw ^d, J. Mary Murphy ^d,
Garry P. Duffy ^{a,b,c,*}, Fergal J. O'Brien ^{a,b,c,*}

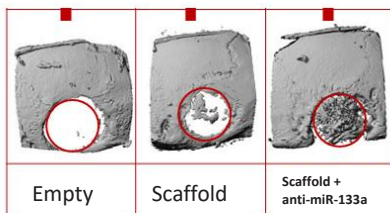
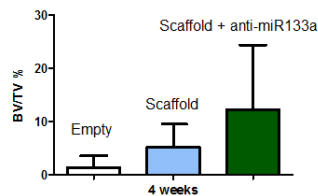
⁴ Tissue Engineering Research Group, Department of Anatomy, Royal College of Surgeons in Ireland, 123 St. Stephens Green, Dublin 2, Ireland

^b Trinity Centre for Bioengineering, Trinity College Dublin, College Green, Dublin 2, Ireland

* Advanced Materials and Bioengineering Research (AMBER) Centre, RCSI & TCD, Dublin 2, Ireland

* Regenerative Medicine Institute, National University of Ireland, Galway, Ireland

microRNA-mediated bone repair after just 4 weeks (anti-miR-133a)

Mencía Castaño et al. 2018, *In Review*

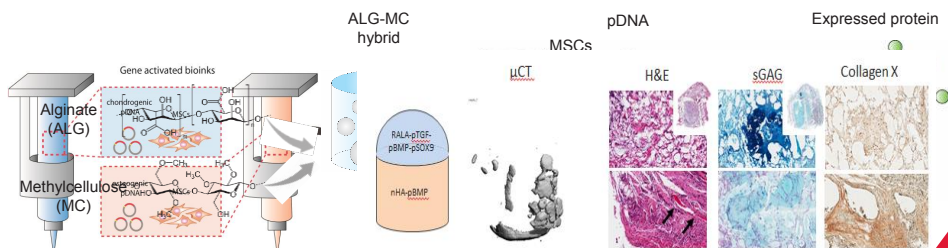
Development of pore-forming bioinks for 3D printing of temporally controlled non-viral gene delivery *in vivo*

- **Challenge**

- Regenerating complex tissue interfaces.
- Gene delivery has been shown to enhance bone & cartilage regeneration, but no success yet in effective delivery for interface tissue engineering.

- **Solution:** 3D bioprinted constructs that provide spatial & temporal gene delivery

- Spatially patterned therapeutic gene delivery within mechanically reinforced osteochondral gene activated constructs can modulate MSC fate zonally *in vivo*



Gonzalez-Fernandez+ Tissue Eng Part A. 2016 22(9-10):776-8
Gonzalez-Fernandez+ Acta Biomater 2017 55:226-238.

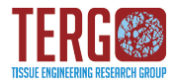
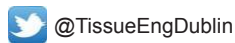


State of the Art & Future Directions

- Gene therapy presents major opportunities for musculoskeletal repair
- Gene-activated scaffolds provide an opportunity to deliver cargo in a sustained, controllable but transient manner i.e. effective but safe
- 3D printing may provide enhanced scaffolds and spatio-temporal gene delivery for complex tissues
- Challenges exist to develop efficacious products and convince funders and regulators to the opportunities that may exist



Acknowledgements



Transforming Irish Industry



SÉANCE VI : PANEL
AU MAROC : LA COLLABORATION ENTRE
INGÉNIEURS ET CLINICIENS AU SERVICE
DE LA MÉDECINE

Modérateur : Mahfoud Ziyad

Membre résident de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques



Rapporteur : Rajae El Aouad

Membre résident de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques



Participants :

Adyl Melhaoui

Université Mohammed V de Rabat, Rabat, Maroc



Hamid Abouchadi

Université Mohammed V de Rabat, Ecole Normale Supérieure de l'Enseignement Technique (ENSET), Rabat, Maroc



Mustapha Fadili

Université Hassan II de Casablanca, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc



Abdelali Laamarti

Faculté de Médecine, Université Hassan II de Casablanca, Casablanca, Maroc



Compte-rendu du panel de la session plénière solennelle 'Ingénierie et médecine, au service du diagnostic, de la prévention et de la thérapie' du 26-28 février 2019

Le panel est intitulé '*La collaboration entre ingénieurs et cliniciens au service de la santé*'. Il a pour but de discuter les points qui, compte tenu de l'ampleur du sujet et du temps consacré aux exposés pendant la session plénière, non pas fait l'objet de conférence ni de discussions appropriées.

Le panel était composé du :

- Professeur Adyl Melhaoui, enseignant-chercheur à la faculté de médecine de Rabat, service de neurochirurgie, centre national de réhabilitation et de neurosciences.
- Mr. Abdelali Laamarti, Ingénieur PhD, faculté de médecine de Casablanca. Laboratoire de neurosciences.
- Professeur Ahmed réda Haddoun (en remplacement du professeur Mustapha Fadili), enseignant-chercheur, chef de service de traumatologie-orthopédie au CHU Ibn Rochd de Casablanca.
- Professeur Hamid Abouchadi, enseignant-chercheur à l'ENST, Rabat.

Après avoir remercié tous les participants le modérateur du panel M. Ziyad a évoqué l'utilité de la collaboration entre les ingénieurs et les cliniciens en citant quelques exemples historiques particulièrement significatifs qui ont introduit dans la pratique de la médecine des ruptures qui ont amené l'ingénierie à pénétrer le domaine médical. Parmi ces ruptures on peut citer la découverte de rayons X par W. Röntgen, physicien, ingénieur qui a reçu le premier prix Nobel en 1901. Cette découverte a donné lieu au développement de la radiologie.

Pasteur et Flemming n'étaient pas des médecins, mais ils ont fait faire à un bon immense à la médecine et à l'humanité. Leurs découvertes et les concepts mis en œuvre dans leurs travaux sont probablement à la base de l'augmentation spectaculaire de l'espérance de vie que nous avons atteinte aujourd'hui.

La médecine est ainsi jalonnée de ruptures découlant de l'apparition de nouveaux médicaments et de nouvelles technologies. Le médecin d'aujourd'hui ne travaille plus 'les mains nues', il utilise et doit apprendre à utiliser à bon escient une grande quantité de techniques mises au point grâce aux nanotechnologies, biotechnologies, informatique et sciences cognitives.

L'innovation dans les technologies médicales ne provient plus du clinicien isolé et l'exemple le plus frappant est celui de l'impression additive de la peau par laser en partant de cellules vivantes. Cette technologie a nécessité sept brevets et une intense collaboration entre divers métiers.

Le modérateur de la séance c'est ensuite adressé au professeur H. Abouchadi qui est un utilisateur de la fabrication additive pour lui demander comment il gère le développement très évolutif de cette technologie et les suggestions qu'il pourrait faire pour améliorer cette collaboration entre les cliniciens et les ingénieurs.

Après avoir remercié l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques et son Secrétaire perpétuel pour l'invitation à cette session solennelle, le professeur Abouchadi a rappelé que la fabrication additive a fait son entrée dans le cursus des étudiants de l'ENST. Dans la pratique, elle est utilisée en collaboration avec des cliniciens pour mettre au point des orthèses pour certaines parties du corps humain qui auraient été endommagées soit par des accidents soit par des maladies. Ces orthèses doivent évidemment respecter des normes dont la couleur de la peau ainsi que sa texture. Nous avons ainsi pu, après maints essais, concevoir un nez pour une dame qui souffrait énormément d'une cavité au milieu du visage après avoir perdu le sein. Le processus mis en œuvre est classique. Il débute par une prise d'empreintes puis par un passage au scanner qui permet la conception par fabrication additive du moule définitif. Cette réussite nous a encouragés à développer une importante collaboration avec des cliniciens des centres orthopédiques. Deux autres réussites du même genre ont été menées pour la fabrication d'une oreille qu'un patient a perdue dans un accident et d'un doigt pour un enfant.

La fabrication additive comparativement aux bénéfices qu'elle procure aux patients reste accessible. L'entretien des machines et des technologies mises en œuvre sont aujourd'hui maîtrisées. Pour conclure, le professeur Abouchadi, a souligné l'importance qu'il faut accorder aux techniques et technologies qui font aujourd'hui partie de la vie courante. Il a recommandé de renforcer dans le cursus des étudiants l'apprentissage et la sensibilisation aux nouvelles technologies, car c'est cela qui fera accroître la collaboration entre ingénieurs et cliniciens. Cette collaboration est essentielle pour un développement mutuel et équilibré des deux parties.

Le modérateur s'est ensuite adressé monsieur Abdelali Laamarti du laboratoire de neurosciences de la faculté de médecine de l'Université Hassan II en rappelant qu'il se situe dans une chaîne complexe de mise au point et fabrication d'exosquelettes pour aider les personnes à mobilité réduite à améliorer leur qualité de vie. Il faut fabriquer les éléments mécaniques de ces exosquelettes, leur adjoindre toute l'informatique nécessaire et puis ajuster tout le montage sur un humain. Quelles sont les difficultés auxquelles vous êtes confronté? Est-ce qu'à la faculté de médecine de Casablanca on dispense des formations qui vont dans ce sens? Quelles sont les recommandations que vous feriez pour développer cette activité pluridisciplinaire?

Monsieur A. Laamarti a répondu en disant qu'il était ingénieur en microélectronique et automatique titulaire d'un PhD en neurosciences. Il collabore avec des médecins pour aider les handicapés à accroître leur indépendance. Il s'agit essentiellement de paraplégiques et d'accidentés ayant perdu l'usage d'un membre. Ceci nécessite une étroite collaboration entre le médecin et nous même pour concevoir les interfaces cerveau-machine nécessaires

au fonctionnement de l'exosquelette myoélectrique. Il a particulièrement décrit la fabrication d'une main pour l'un de ses frères (exoHand) en implantant des capteurs capables de détecter des millivolts sur des parties encore valides du membre atrophié. Cette façon de faire est moins coûteuse et plus facile à mettre en œuvre que les techniques plus invasives. Le dispositif fabriqué est muni d'un système d'auto-calibrage qui permet de l'adapter, si nécessaire, sur d'autres patients. Ce travail a nécessité, bien évidemment, la collaboration de cliniciens et d'ingénieurs pour relier les capteurs au système nerveux central.

Le modérateur s'est ensuite adressé au professeur Ahmed Réda Haddoun chef de service de traumatologie/orthopédie du CHU Ibn Rochd de Casablanca en spécifiant que dans sa pratique il utilise des matériaux divers pour remplacer ou consolider des articulations ou des os qui ont subi des dommages externes. Est-ce que vous utilisez des robots pour automatiser ou peut-être accroître la précision de certaines tâches délicates et fastidieuses? En d'autres termes est-ce que vous faites appel à l'intelligence artificielle dans vos interventions? Quelle est la place et l'avenir du médecin face au déferlement de toute la technologie auquel nous assistons?

Le professeur Ahmed Réda Haddoun a répondu en remerciant l'Académie pour l'invitation et en présentant les excuses du professeur Mustapha Fadili qui ne pouvait pas venir pour des raisons de service. Il a indiqué qu'il débiterait son intervention en dressant l'état des lieux de la coopération entre ingénieur biomédical et praticien dans le fonctionnement courant du service d'orthopédie du CHU Ibn Rochd. L'ingénieur biomédical applique les principes de génie à l'étude du fonctionnement du corps humain. Il participe à la conception, la fabrication, l'installation et le fonctionnement des dispositifs médicaux. Il doit donc collaborer avec les médecins et tous les autres intervenants hospitaliers. C'est au niveau de cette collaboration que jaillissent tous les problèmes. Existe-t-il réellement une collaboration entre praticiens et ingénieurs? Quelles sont les contraintes de cette collaboration? Peut-on en optimiser la rentabilité?

Le CHU Ibn Rochd a été créé en 1921. Il comporte trois centres : l'hôpital Ibn Rochd, l'hôpital 20 août et l'hôpital pour enfants. Il gère 1120 lits et dispose de 44 services. Il ne dispose de trois ingénieurs biomédicaux dont deux recrutés juste récemment. L'organisation actuelle de cette équipe biomédicale est composée d'un ingénieur et de cinq techniciens dont la mission est quasi limitée à la maintenance des dispositifs médicaux. Pour l'ensemble des médecins ce service biomédical est essentiellement un atelier de réparation des machines défectueuses et une liaison avec les sociétés qui vendent du matériel au CHU. Cette situation qui est presque un statuquo résulte d'une mauvaise sensibilisation de l'ensemble du personnel de l'hôpital y compris les praticiens du bénéfice qu'ils pourraient tirer de l'existence à l'hôpital d'ingénieurs biomédicaux. Le professeur Haddoun a ajouté qu'en réalité les attentes au niveau du service de traumatologie/orthopédie sont nombreuses. Il cité le besoin en conseil dans le choix de l'acquisition des dispositifs médicaux, la création ou l'amélioration de dispositifs à partir des échanges d'idées entre ingénieur et praticien. L'ingénieur biomédical pourrait aussi intervenir dans la formation et l'assistance du praticien dans l'utilisation et l'optimisation des dispositifs médicaux.

Par la suite le professeur Haddoun a donné comme exemple de réussite de cette collaboration médecin/ingénieur celle de l'hôpital Aso Iizuka au Japon. Le programme de formation d'ingénieurs biomédicaux est une licence d'une durée de quatre ans de formation à l'université ou trois ans dans une école polytechnique. Cet hôpital dispose de 62 ingénieurs biomédicaux alors que l'hôpital Ibn Rochd n'en a que trois pour environ la même capacité litière. Le service d'ingénierie biomédicale dans cet hôpital est un département à part entière. Il s'occupe des centres d'hémodialyse, de cardiologie... et d'une cellule qui travaille sur la transformation en innovations d'idées émanant de diverses sources. Ces idées sont collectées et évaluées avant le passage à la pratique. Elle aboutit souvent à la production de prototypes commercialisables. Cette cellule est dirigée par un clinicien et des ingénieurs biomédicaux.

Le professeur Haddoun a conclu son intervention en citant des travaux encourageant effectués à l'hôpital Ibn Rochd dans le service du professeur Fadili sur le développement d'une main bio-ionique destinée aux patients amputés d'un membre supérieur. Il a ajouté que le rôle d'un ingénieur biomédical n'est pas uniquement de réparer les machines défectueuses mais d'innover et concevoir en concertation avec les praticiens des dispositifs médicaux susceptibles d'alléger les souffrances des malades et handicapés.

Le modérateur c'est ensuite adressé au professeur Adyl Melhaoui en rappelant qu'il utilise une technologie qui révolutionne la pratique de la médecine et qui permet des traitements très ciblés. Ces traitements vont certainement s'intensifier surtout que les sciences du numérique vont dans quelques années accueillir l'ordinateur quantique. Evidemment, ces technologies coûtent cher, mais la santé n'a pas de prix. Est-ce qu'il n'y aura pas d'exclusion de ces soins pour les faibles revenus? Quelle est la solution de cette question éthique? Les médecins d'un autre côté deviennent super-spécialisés, cependant, la technologie n'est qu'un aspect des traitements médicaux. Qu'en est-il de la polyvalence des praticiens?

Le professeur A. Melhaoui a pris la parole pour tout d'abord remercier l'Académie pour l'invitation, puis il a indiqué que ses propos ont surtout pour objectif de fédérer toutes les compétences au service des maladies du cerveau en utilisant la chirurgie 'Gamma Knife'. Le cerveau est un organe noble. Il a fait l'objet d'énormes recherches couronnées par d'importants progrès qui sont le fruit d'une collaboration intense entre de multiples compétences. Bien évidemment, il reste beaucoup de défis à relever. L'importance du sujet est grande et pour avancer dans nos connaissances, il est impératif que cette collaboration entre ingénieurs et praticiens s'intensifie.

La machine 'Gamma Knife' est un bijou de technologie. Elle rassemble presque toutes les techniques modernes en matière d'informatique, de robotique et d'imagerie embarquée. Quels axes de développement et de recherche devons-nous privilégier ? Il y a les axes de contention et les outils de positionnement qui ne donnent pas entière satisfaction et qu'il faudra modifier. La machine est aussi très puissante et nous voudrions exploiter ses capacités extra-cérébrales notamment au niveau des lésions cervicales et oculaires. Il y

a également la recherche sur tout ce qui concerne les logiciels et l'analyse automatique des images de tumeurs cérébrales afin d'établir des plannings inverses de ces métastases et automatiser les bases de données (gestion de Big Data) et les comptes-rendus pour la recherche clinique.

En conclusion le professeur A. Melhaoui a indiqué que l'exemple de la chirurgie par 'Gamma Knife' n'est qu'un exemple parmi d'autres de neurochirurgie ou les projets de recherche impliquant médecins et ingénieurs peuvent être développés. Il a cité explicitement les domaines : de l'informatique et du numérique, des matériaux et de l'impression 3D, les nanotechnologies et la biomécanique.

Après les interventions des médecins et ingénieurs figurants au panel, la parole a été donnée à la salle pour un débat général sur l'ensemble de ce qui a été présenté.

Mme W. Skalli membre correspondant de l'Académie Hassan II est intervenue en disant qu'au cours des présentations faites nous avons été témoins de réalisations magnifiques et puisque nous sommes dans le domaine de la recherche je voudrais signaler qu'il existe une confusion entre les termes 'ingénieur biomédical' en français le terme équivalent anglais 'Biomedical Engineering'. En anglais il correspond à la catégorie d'ingénieurs qui appliquent les principes de l'ingénierie à la médecine. Ce terme ne doit être confondu avec 'Biomedical Equipment Technician' qui désigne le technicien. Je voudrais savoir comment passer du travail d'ingénieur à des questions de recherche quels sont les freins les entraves dans cette quête ? Comment voyez-vous la valorisation de ce type de recherche au Maroc?

Mr. A. Boukhari membre résident de l'Académie a posé des questions concernant les difficultés de cette collaboration ingénieur/cliniciens. Quel type d'ingénieur biomédical faut-il former et comment le former?

Un participant au débat, Mr. Chaoufe Mohamed, a évoqué le processus de coopération ingénieur/médecins qui a permis à la Turquie de fabriquer la machine qui élimine les calculs rénaux. Grâce à cette collaboration, la Turquie figure aujourd'hui parmi les grands fabricants de ce dispositif médical qui est commercialisé à 350 000 dollars pièce. Cette expérience montre que lorsque les cliniciens comprennent qu'il faut collaborer avec toutes les compétences disponibles on arrive à réaliser de grandes choses.

Mr. Le Chancelier de l'Académie est intervenu pour féliciter tous les participants au panel et particulièrement le professeur Abouchadi pour ses réalisations. Il a fait remarquer que le polyamide utilisé dans la fabrication 3D était toxique et a préconisé de l'éviter car il n'est pas stable. Il est d'ailleurs interdit d'utilisation en Europe. Il a également insisté sur l'importance de l'histoire des sciences dans la compréhension des processus et des enchainements d'idées qui mènent au progrès.

Mme R. Cherkaoui, membre résident de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques a par la suite pris la parole pour exprimer des inquiétudes en ce qui concerne la formation des ingénieurs biomédicaux. Est-ce que de telles formations existent réellement au Maroc ? Si elles existent, elles doivent tenir compte de la spécificité du milieu marocain. Elle a ajouté que l'université marocaine dispose de diverses compétences qu'il conviendrait se fédérer pour arriver à former des ingénieurs biomédicaux et les engager dans des recherches compétitives à l'image de ce qui se fait à l'hôpital Aso Iizuka au Japon. Il y a probablement aussi un défaut de textes législatifs qui devraient réglementer la profession.

Le professeur T. Chkili, membre résident de l'Académie Hassan II a ensuite pris la parole pour évoquer les entraves qui empêchent la construction de cette collaboration entre cliniciens et ingénieurs. Il s'agit d'après le professeur Chkili de difficultés institutionnelles et psychologiques. Dans le volet institutionnel on peut dire que les groupes et les entités qui existent dans nos universités sont mal structurés. Ces regroupements d'enseignants chercheurs sont hasardeux et les éléments qui les constituent s'ignorent souvent les uns les autres. Ils sont formés de manière fortuite et souvent opportuniste et ne peuvent donc rien construire de positif. Le deuxième volet qui freine tout progrès est l'égo trop expansif des directeurs de groupes. Ces patrons ne tolèrent aucune initiative qui n'émane pas d'eux. Mr. Chkili a ajouté qu'il existe également, comme signalé auparavant, une confusion entre ingénieur et technicien. Actuellement, c'est surtout la maintenance qui constitue la préoccupation première dans les services hospitaliers. Il faut trouver un moyen pour faire travailler les ingénieurs des différentes institutions et du privé uns avec les autres pour créer des valeurs ajoutées.

La parole a été ensuite donnée à Mr. M. Smani qui a félicité les intervenants du panel pour l'espoir qu'ils ont fait naître dans la recherche et la collaboration entre cliniciens et ingénieurs. Il a imputé la faiblesse des résultats de la recherche d'une manière générale au manque de solidité dans les processus de développement : le processus qui va de l'idée à l'application n'est pas construit au Maroc. Les ressources humaines sont mal employées et les mécanismes qui devraient alimenter la chaîne idée/application comporte des failles souvent dues à un manque de compétence. L'une des solutions aux entraves qui touchent notre système d'innovation est l'introduction de projets collaboratifs dans les appels à projets qui permettraient de faire travailler les institutions universitaires avec le monde socioéconomique.

La parole a été ensuite donnée au professeur Khamlichi, membre résident de l'Académie Hassan II. Il a exprimé sa satisfaction quant aux résultats présentés et découlant du panel. Le panel a répondu aux objectifs de la session même si nous sommes encore devant le problème de la faiblesse de la collaboration entre les différents intervenants et animateurs des centres hospitaliers. Le panel a montré qu'il y a des niches à exploiter. Il a aussi montré que des collaborations existent sur des sujets importants et qu'elles aboutissent à des résultats intéressants. L'instrumentation devrait être au cœur de cette collaboration car les dépenses dans ce domaine sont énormes. Les dispositifs médicaux acquis ne sont pas toujours adaptés aux besoins. L'exemple de la Turquie précédemment cité est intéressant

car il permet des économies et une indépendance vis-à-vis des fabricants de matériel. Le problème dans cette collaboration n'est d'ailleurs pas uniquement financier. Il est comme l'a indiqué le professeur Chkili d'ordre institutionnel et psychologique.

Professeur T. Bounahmidi, membre résident de l'Académie Hassan II, a ensuite pris la parole en disant que le panel a montré que cette thématique était importante et qu'il serait judicieux de la développer. Cette thématique est tout à fait à la portée du Maroc qui dispose d'ingénieurs et de médecins compétents. Le problème reste à savoir comment faire. Le professeur Chkili a posée la problématique. Elle ne concerne d'ailleurs pas uniquement la collaboration entre cliniciens et ingénieurs. Elle est plus générale et profondément installée dans la société. Le problème doit être attaqué de deux côtés : le côté formation et le côté recherche. Pour le côté formation il faut d'abord répertorier les besoins et mettre en place les textes et les programmes. Pour ce qui est de la recherche, ce n'est pas les thèmes, comme cela a été rappelé par nos collègues cliniciens, qui manquent.

Ce panel est peut-être aussi une excellente occasion pour créer une association autour de cette importante question de collaboration entre ingénieurs et cliniciens. Cette association ou comité aura pour mission, dans un premier temps, de lancer l'idée et ensuite de s'adresser aux différentes universités pour réellement développer des recherches dans ce domaine de l'ingénierie médicale.

La parole a été ensuite donnée au professeur M. Ghallab, membre associé à l'Académie Hassan II. Il a indiqué que cette session et en particulier cette séance a pour but de nous amener à faire des recommandations qui pourraient améliorer la recherche multidisciplinaire en sciences médicales. Pour réussir cette collaboration entre cliniciens et ingénieurs il faudrait tout d'abord intensifier la recherche transdisciplinaire. Cela pourrait être fait en mettant en place des thèses encadrées conjointement par des médecins et des ingénieurs. L'académie pourrait mettre en place un soutien aux thèses multidisciplinaires en sciences médicales. Cela conduira forcément à des collaborations transdisciplinaires d'au moins la durée d'une thèse. Dans le même ordre d'idée on pourrait aussi mettre en place un financement de structures matricielles au sein d'établissements universitaires qui peuvent aller à moyen terme vers cette transdisciplinarité. Dans un premier temps, il faudrait surtout se focaliser sur le mode de financement de ces structures qui favorise la collaboration multidisciplinaire.

Mme Brechignac, membre associée à l'Académie Hassan II a pris ensuite la parole pour exprimer son optimisme quant à l'avenir de cette collaboration entre ingénieurs et cliniciens. Elle a souligné la complexité du problème auquel bien évidemment les réponses ne peuvent être que complexes. Lorsqu'on fait travailler des chercheurs de différentes disciplines, a-t-elle dit, il faut éviter les hiérarchies de valeurs qui compliquent la situation et créent des conflits superflus. Il faut travailler ensemble et les structures viendront automatiquement après. Les présentations qui ont été faites sont intéressantes et encourageantes. Cette main bio-ionique qui a été présentée, qui se lève et s'ouvre donne énormément d'espoir et d'envie de continuer...

Après les nombreux commentaires et questions de la salle la parole a été donnée aux panélistes pour fournir des compléments d'informations et apporter des réponses aux questions qui ont été posées.

Le professeur Abouchadi est revenu sur la question qui concerne les travaux effectués et leur lien avec la recherche. Il a indiqué qu'à l'ENST plusieurs étudiants sont engagés dans des thèses sur différents thèmes concernant la fabrication additive et surtout sur les matériaux biocompatibles qui pourraient directement être utilisés dans l'impression 3D sans passer par les moules. Il est essentiel dans les collaborations de sortir des relations informelles pour aller vers le structurel et ainsi institutionnaliser les relations ingénieur clinicien. Les prothèses que nous fabriquons sont à base de silicium et non de polyamide qui évidemment toxique.

A son tour Professeur Melhaoui a pris la parole et a insister sur le rôle de la recherche dans l'avancement de la science. Il faut des personnes dédiées car les professeurs de médecines sont surchargés et dispose de peu de temps à consacrer à la recherche. Nous sommes demandeurs de collaboration et j'espère que cette session de l'Académie arrivera à construire un pont entre les ingénieurs biomédicaux, les chercheurs de l'université et les cliniciens.

Mr. Laamarti qui est lui même ingénieur a dit que cette collaboration est vitale. L'ingénieur biomédical dans un centre hospitalier enregistre les remarques mais quand il a besoin de réaliser une idée il est obligé de chercher les compétences à l'extérieur. Par ailleurs, il y a un manque de moyens financiers dans les services hospitaliers...

Le professeur A. R. Haddoun a, quant à lui, déploré le manque d'ingénieurs biomédicaux proches des cliniciens, qui écoutent et s'approprient les problèmes. La chirurgie n'est pas stéréotypée, elle change continuellement et diffère d'un patient à l'autre. Il faut également organiser des stages d'immersion pour les ingénieurs afin d'améliorer au maximum leur formation.

Mahfoud Ziyad

SÉANCE VII : SYNTHÈSE DES TRAVAUX ET DÉBAT GÉNÉRAL

Présentation de la synthèse des travaux et éléments pour le débat général

Modérateur : Claude Griscelli

Académie Hassan II des Sciences et Techniques, Maroc



Rapporteur : Abdelaziz Sefiani

Académie Hassan II des Sciences et Techniques, Maroc



Synthèse des travaux et débat général

Après ouverture de la session par le directeur de séance, le professeur Claude Griscelli a pris la parole pour faire la synthèse des travaux de la session plénière. Il a exprimé d'abord ses vifs remerciements à tous les conférenciers et aux équipes multidisciplinaires qui ont contribué aux travaux de la session. Le professeur Claude Griscelli s'est excusé de ne pas pouvoir être exhaustif dans sa synthèse, en raison de la richesse et la diversité des présentations, et Il a proposé de donner le point de vue du médecin qu'il est sur le déroulement de cette session plénière.

Le Professeur Claude Griscelli s'est réjoui de voir les différentes communications répondre aux fonctions principales du médecin, à savoir le diagnostic, la thérapeutique, l'accompagnement des patients, la prévention, et l'intégration des questions économiques et éthiques.

Dans le domaine du diagnostic, le Professeur Claude Griscelli a exprimé sa satisfaction de voir les grands progrès réalisés dans le domaine de l'imagerie rapportés par plusieurs présentations. L'imagerie 3D et surtout les IRM, de plus en plus performantes jusqu'au 7 Tesla, atteignent effectivement une finesse dans la définition de l'image jamais égalée. Le professeur Claude Griscelli a exprimé cependant sa surprise de ne pas voir les progrès réalisés dans le domaine de l'échographie, outil d'imagerie le plus utilisé par les médecins, évoqués par les différents intervenants.

Toujours dans le domaine du diagnostic, le professeur Claude Griscelli a remarqué qu'à une biologie déjà complexe, s'ajoute aujourd'hui une biologie fine au niveau cellulaire. Le thème de la conférence inaugurale du professeur Subra Suresh en est une parfaite illustration. Le professeur Subra Suresh a exposé l'apport de certains systèmes physiques dans l'exploration de la flexibilité des cellules et leur intérêt dans le diagnostic de certaines maladies comme la drépanocytose et la sphérocytose bien avant que les signes cliniques apparaissent.

Le Professeur Claude Griscelli a retenu de la présentation du professeur Carlos Martinez Alonso sur l'apport de l'ingénierie biomédicale à la santé des personnes, d'une part l'intérêt de considérer le microbiote comme un nouvel organe impliqué dans la survenue de nombreuses pathologies et d'autre part le développement du séquençage du génome humain qui révolutionne le diagnostic et la prise en charge de nombreuses maladies génétiques.

Dans le domaine de la thérapie, le professeur Claude Griscelli a souligné que plusieurs orateurs ont mis l'accent sur les progrès réalisés dans le domaine de la chirurgie. Le gamma Knife est un exemple de collaboration réussie entre neurochirurgiens et ingénieurs dans la radiochirurgie des tumeurs cérébrales, dans le traitement des mouvements anormaux et celui des épilepsies. L'orthopédie assistée par imagerie 3D, en particulier dans les scolioses et les infirmités motrices cérébrales, est également un exemple réussi de cette collaboration.

L'utilisation de différents biomatériaux dans la chirurgie réparatrice et l'usage des robots symbiotiques sont des exemples d'avancées technologiques majeures présentées lors de cette session et qui améliorent la prise en charge des malades.

Les avancées dans le traitement des cancers ont été également abordées lors de cette session. Les traitements à base d'anticorps monoclonaux sont de plus en plus utilisés dans les thérapies ciblées des cancers, alors que les recherches sur les radiations ionisantes visent à cibler de manière précise le tissu tumoral et épargner les tissus normaux environnants.

Certaines présentations ont évoqué des approches futuristes, comme l'utilisation des cellules souches, les thérapies géniques et l'édition du génome par la méthode CRISPR. Cette dernière technologie a permis à des chercheurs chinois de modifier le patrimoine génétique d'embryons humains avant leur implantation intra-utérine, ce qui constitue une dérive éthique condamnable.

Pour l'accompagnement des patients, le professeur Claude Griscelli a souligné que des exemples de coopération entre médecins et ingénieurs ont été présentés lors de cette session. Le contrôle par des robots des mouvements anormaux dans la maladie de Parkinson et l'analyse continue de la glycémie pour une libération régulière et adaptée de l'insuline, cherchent à améliorer la qualité de vie des patients.

Dans le domaine de la prévention, le professeur Claude Griscelli a rappelé la présentation faite par le professeur Sellama Nadifi sur les possibilités de détection des personnes porteuses de mutations des gènes BRCA. Ces personnes sont à haut risque de développer des cancers du sein et/ou des ovaires et doivent être correctement prises en charge pour dépister précocement leurs cancers ou mieux les prévenir.

Le Professeur Claude Griscelli a consacré la fin de son intervention aux questions économiques et éthiques que posent ces nouvelles technologies. Il a cité comme exemple le coût excessif de ces innovations qui ne sont pas à la portée de la majorité des patients et les risques, non encore contrôlés, des effets indésirables des biotechnologies et de la thérapie génique.

Le directeur de séance a par la suite donné la parole à l'audience et le premier intervenant, le professeur Albert Sasson, a rappelé que lors de la préparation de cette session, il a été décidé d'aborder les problèmes éthiques soulevés par ces nouvelles technologies au cours de la discussion générale. Il a par conséquent attiré l'attention sur le scandale des implants mammaires dont ont été victimes, par ignorance des matériaux utilisés, des milliers de femmes. Le professeur Albert Sasson a plaidé pour que l'Académie puisse dénoncer de telles pratiques. La deuxième remarque du Professeur Albert Sasson a concerné l'impression 3D, dont l'importance et la complexité informatique ont été soulignées par des équipes marocaines de grande qualité. Sur cette base, et en accord avec la tendance actuelle au sein de l'Académie, le professeur Albert Sasson propose de soutenir ces équipes et leur donner les moyens qui leur permettent d'avancer dans leur recherche, et de jeter des ponts avec d'autres équipes, mettant en place ainsi une véritable multidisciplinarité.

Abdelmajid Wadii, professeur universitaire à l'ENSA de Kénitra a plaidé pour une intégration et une institutionnalisation de la fonction d'ingénierie dans les processus de soins de santé.

Le professeur Mohamed Hassan, nouveau membre associé de l'Académie, a exprimé sa satisfaction de la qualité des communications programmées lors de cette session et qui illustrent la collaboration existante entre médecins et ingénieurs. Le professeur Mohamed Hassan a souligné la nécessité de se pencher sur les aspects éthiques et économiques pour rendre ces nouvelles technologies adaptées à notre environnement.

Mme Kenza Sahaf, ingénieure et doctorante a souligné la nécessité d'impliquer les ingénieurs logisticiens dans les processus de soins et a donné l'exemple de l'amélioration des traitements des patients en oncologie grâce à une meilleure chaîne logistique, à l'ingénierie du management et à une bonne communication.

Pour un dialogue pluridisciplinaire efficace entre médecins et ingénieurs, le professeur Wafa Skalli a insisté sur la nécessité de mettre en place des formations transversales interuniversitaires diplômantes afin de fluidifier la relation entre chercheurs et entreprises, sur une meilleure sensibilisation aux questions éthiques et d'entrepreneuriat, et sur une recherche innovante avec valorisation industrielle.

Le professeur Mostapha Bousmina, Chancelier de l'Académie, a exprimé sa grande satisfaction du déroulement de la session qu'il a considéré comme une belle réussite. A titre de recommandations, il a proposé le soutien direct de l'Académie à des équipes marocaines compétentes dans au moins deux domaines. Le premier domaine est celui des applications diagnostiques et curatives du gamma Knife où existe déjà au Maroc des équipes compétentes, qu'il faudrait renforcer par plus d'ingénieurs, de mathématiciens et de biophysiciens. Le deuxième domaine concerne la fabrication additive, où le Maroc dispose l'déjà de plateformes uniques et des ressources humaines qualifiées et compétentes, en particulier à l'ENSET et à l'université euroméditerranéenne de Fès. Il faudrait, là aussi, renforcer ces structures par plus de cliniciens de différentes spécialités. Le professeur Mostapha Bousmina a annoncé que des contacts ont déjà été pris pour mettre en place un réseau élargi sur la fabrication additive et considère qu'en plus du succès du déroulement de ses travaux, le soutien de ces équipes fera de cette session de l'Académie une grande réussite.

Le professeur Abdelaziz Sefiani a rappelé à l'assistance que le patient marocain a déjà accès à certaines technologies innovantes, comme le séquençage du génome, souvent à travers des firmes internationales présentes au Maroc. Il a jugé nécessaire de mettre en place, au sein du ministère de la santé, d'une unité de veille technologique dont le rôle serait d'évaluer la pertinence, le coût et l'impact de ces innovations sur la santé des citoyens.

Le professeur Ali Boukhari a plaidé pour une recherche sur les matériaux et leur utilisation dans le domaine médical. Il a rappelé les différentes étapes du processus de développement de ces biomatériaux avant leurs utilisations en médecine et a proposé un recensement des équipements disponibles au Maroc et le renforcement des plateformes existantes.

Le professeur Moulay Tahar Alaoui, et après avoir salué tous les organisateurs de la session plénière pour cette riche programmation, a rappelé que la recherche au Maroc se fait actuellement par militantisme. Cette recherche nécessite des ressources humaines qui ont à la fois la capacité et la motivation, et qui doivent travailler dans des institutions qui assurent la pérennité de leurs actions. Ces cadres doivent être rassurés sur leur statut et leur évolution. Le professeur Alaoui propose, comme recommandation, la création dans les institutions de recherche publiques existantes, d'un cadre spécial dédié à la recherche dans le domaine de la médecine et de la santé.

Avant de lever la séance, le directeur des séances a exprimé sa grande satisfaction du déroulement de la plénière qu'il a jugé riche, très instructive et constitue un véritable motif de fierté. Il a ajouté que malgré le caractère technique et hyperspécialisé de certaines présentations, l'assistance a beaucoup appris de la collaboration entre médecins et ingénieurs, surtout à travers des exemples de belles réussites au Maroc que l'Académie devrait accompagner dans le futur. Le directeur de séances estime que l'évolution technologique pose de nombreux défis démocratiques et sociétaux qu'il faudra relever, ce qui cadre bien avec les orientations adressées par SM le Roi Mohammed VI à l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques lors de son installation.

RAPPORT D'ACTIVITÉ
2018 - 2019

RAPPORT D'ACTIVITÉS 2018 - 2019

Pr. Omar FASSI-FEHRI

*Secrétaire Perpétuel de l'Académie Hassan II
des Sciences et Techniques*



ROYAUME DU MAROC

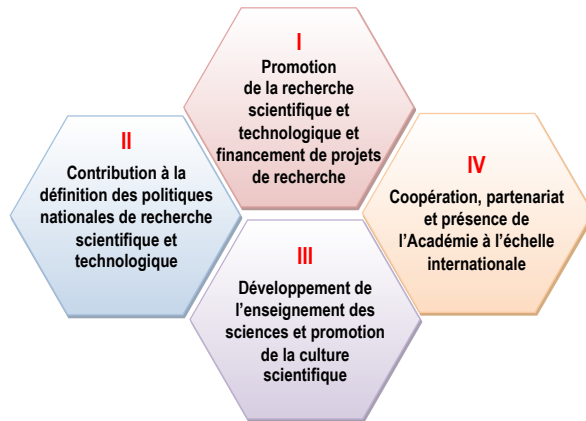
ACADÉMIE HASSAN II DES SCIENCES ET TECHNIQUES



RAPPORT D'ACTIVITÉS 2018-2019

Session plénière solennelle 2019

SOMMAIRE

Rappel des principales missions de l'Académie

RAPPORT D'ACTIVITÉS 2018-2019

2

Activités réalisées par l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques durant l'année 2018-2019 dans le cadre de ses missions telles que fixées par la Loi l'instituant.



RAPPORT D'ACTIVITÉS 2018-2019

3

Mission I. Promotion de la recherche scientifique et technologique et financement de projets de recherche

Activité I.1 : Réunions des organes directeurs

Organe directeur		Nombre de réunions
Conseil d'Académie		5
Commission des Travaux		5
Collèges Scientifiques	Ingénierie, Transfert et Innovation Technologique	11
	Sciences Physiques et Chimiques	7
	Sciences et Techniques du Vivant	6
	Sciences et Techniques de l'Environnement, de la Terre et de la Mer	6
	Etudes Stratégiques et Développement Economiques	1
Sciences de la Modélisation et de l'Information		1



Mission I. Promotion de la recherche scientifique et technologique et financement de projets de recherche

Activité I.2 : Organisation des sessions ordinaires

Thèmes traités	Date
<ul style="list-style-type: none"> - Commémoration du 12^{ème} anniversaire de l'installation de l'Académie ✓ Préparation de la session plénière 2019 ✓ Présentation du canevas du nouveau document sur la recherche et l'innovation 	10 mai 2018
<ul style="list-style-type: none"> - Adoption de l'avant-projet de la session plénière 2019 ✓ Présentation du nouveau document sur la recherche et l'innovation 	19 juillet 2018
<ul style="list-style-type: none"> - Validation du programme de la session plénière 2019 - Activités de l'Académie sur le plan international 	03 décembre 2018
<ul style="list-style-type: none"> - Préparation de la session plénière solennelle 2019 - Préparation de la Célébration du 20^{ème} anniversaire de l'Intronisation de Sa Majesté le Roi - Projet du thème général de la session plénière solennelle 2020 à soumettre à la Haute Approbation de notre Protecteur Sa Majesté Le Roi (Préservation du patrimoine naturel et développement durable, 25-26 et 27 Février 2020) 	25 janvier 2019



Mission I.**Promotion de la recherche scientifique et technologique
et financement de projets de recherche****Activité I.3 : Préparation de la session plénière solennelle 2019**
- Session plénière solennelle

Thème général de la session plénière 2019 :
**«Ingénierie et médecine au service du diagnostic,
 de la prévention et de la thérapie»**

Membres de la Commission
 Préparatoire, validée par la Commission
 des Travaux

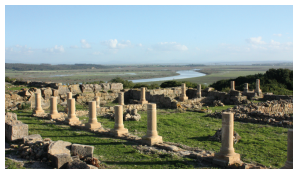
**Membre**

Pr. Albert SASSON
 Pr. Taïeb CHKILI
 Pr. Wafa SKALLI
 Pr. Rajae EL AOUAD
 Pr. Rajaâ CHERKAOUI
 Pr. Sellama NADIFI
 Pr. Abdeslam EL KHAMLIHI
 Pr. Malik GHALLAB
 Pr. Abderrahim MAAZOUZ
 Pr. Abdel Aziz SEFIANI
 Pr. Abdeslam HOUMMADA

Mission I.**Promotion de la recherche scientifique et technologique
et financement de projets de recherche****Activité I.3 : Préparation de la session plénière solennelle 2019**
- Visite touristique et culturelle dans quelques villes du Nord du Maroc

Visite aux villes de Tanger, Tétouan et Chefchaouen

Comité de préparation

**Membre**

Pr. Omar Fassi-Fehri
 Pr. Mostapha Bousmina
 Pr. Najib El Hatimi
 Mr. Lahou Mitali



Mission I.**Promotion de la recherche scientifique et technologique
et financement de projets de recherche****Activité I.4 : Appui à la recherche****PROJETS SOUTENUS**

	Nombre de projets
Appel d' offres 2007	17
Appel d' offres 2010	12
Collaborations internationales (Brésil, Espagne et Sénégal)	04
Partenariat Public Privé: Académie, Ministère & Groupe SAFRAN	03
Hors appels d' offres	04
Total	40

RAPPORT D'ACTIVITÉS 2018-2019

8

Mission I.**Promotion de la recherche scientifique et technologique
et financement de projets de recherche****Activité I.4 : Appel à projets 2017-2018****DÉMARCHE (1)****• Définition des thématiques prioritaires :**

- Physique statistique ;
- Big data (Masses de données) ;
- Sciences du climat ;
- Sciences des matériaux ;

• Production de documents pour le lancement de l'appel à projets :

- Description des thématiques retenues et de la nature des projets attendus ;
- Lignes directrices pour la préparation des demandes de financement ;
- Formulaire «Demande de Financement» ;
- Formulaire «Curriculum Vitae» des porteurs de projets et des membres associés au projet ;
- Affiche.

• Lancement de l'appel à projets :

- Site internet de l'Académie : annonce et accès à l'ensemble des documents produits ;
- Courriers aux Présidents des Universités & Chefs d'établissements de recherche ;
- Affiche.

• Réception des demandes de financement :

- Formulaires téléchargeables sur le site internet de l'Académie.

RAPPORT D'ACTIVITÉS 2018-2019

9

Mission I.**Promotion de la recherche scientifique et technologique
et financement de projets de recherche****Activité I.4 : Appel à projets 2017-2018****DÉMARCHE (2)**

- Evaluation des demandes par les collègues et les experts externes
 - Formulaire à utiliser pour l'examen des demandes ;
 - Formulaire relatif à la confidentialité et conflit d'intérêt à signer par l'examineur ;
 - Critères d'évaluation retenus dans le document portant sur les modalités de soutien par l'Académie aux projets de recherche.
- Sélection des projets à soutenir : Comité de sélection définitive (5 projets déjà sélectionnés + 1)
- Statut pour leur volet financier : Conseil d'Académie (à finaliser)
- Annonce des résultats

Mission I.**Promotion de la recherche scientifique et technologique
et financement de projets de recherche****Activité I.4 : Appel à projets 2017-2018****THÉMATIQUES RETENUES****SCIENCES DU CLIMAT :**

Contribution au renforcement de l'information et des connaissances sur l'impact du changement climatique au Maroc et à la mise au point de mesures d'adaptation à ce changement.

MASSSES DE DONNÉES :

Méthodes et connaissances relatives au traitement de grandes masses de données.

PHYSIQUE STATISTIQUE :

Développement de l'expertise en matière de description des systèmes.

SCIENCES DES MATÉRIAUX :

Amélioration des connaissances scientifiques et développement de technologies innovantes précieuses pour les industriels des Matériaux

Mission I.

Promotion de la recherche scientifique et technologique
et financement de projets de recherche

Activité I.4 : Appel à projets 2017

NOMBRE DE PROJETS SOUMIS

Thématique	Nombre de demandes reçues
Sciences du climat	41
Sciences des matériaux	49
Masses de données	28
Physique statistique	4
Autre	5
TOTAL	127

RAPPORT D'ACTIVITÉS 2018-2019

12

Mission I.

Promotion de la recherche scientifique et technologique
et financement de projets de recherche

Activité I.4 : Appel à projets 2017-2018

RÉSULTATS DE L'APPEL A PROJETS (1)

Titre du projet & Coordonnateur du projet et Domiciliation	Montant total accordé (DH)	Durée du projet (ans)	Thématique
Changement et variabilité climatiques passés et actuels au Maroc: forçages, réponses, impacts et rétroactions - Bases pour la proposition de solutions d'adaptations. "CHARISMA"	1 556 500	4	Sciences du climat
Porteur de projet : BOUCHAOU Lhoussaine, Université Ibn Zohr, Faculté des Sciences, Agadir			
Gestion conservatoire des eaux et des sols pour un développement agricole durable dans un contexte de changement climatique dans la région Nord du Maroc	1 630 700	4	
Porteur de projet : CHIKHAOUI Mohammed, Institut Agronomique et Vétérinaire Hassan II, Rabat			
Effets du réchauffement climatique sur le paysage désertique de l' Est et du Sud marocain (Merzouga, Dakhla). Analyse des données bioclimatiques, naturelles et anthropiques et modélisation de l' érosion éolienne	1 411 250	4	
Porteur de projet : LAHRACH Abderrahim, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Faculté des Sciences et Techniques de Fès			

Mission I.**Promotion de la recherche scientifique et technologique
et financement de projets de recherche****Activité I.4 : Appel à projets 2017-2018****RÉSULTATS DE L'APPEL A PROJETS (2)**

Titre du projet & Coordonnateur du projet et Domiciliation	Montant total accordé (DH)	Durée du projet (ans)	Thématique
Utilisation de la coque de noix d'arganier à l'échelle nanométrique pour le développement de Bio-nanocomposites à base de matrice thermoplastique	1 512 000	3	Sciences des matériaux
Porteur de projet : BENSALAH Mohammed-Ouadi, Université Mohammed V de Rabat, Faculté des Sciences			
Effet du recyclage de la poudre AlSi7Mg0.6 sur les pièces fabriquées par SLM (Selective Laser Melting)	1 942 600	3	Sciences des matériaux
Porteur de projet : VAUDREUIL Sébastien, Université Euro-Méditerranéenne de Fès			

RAPPORT D'ACTIVITÉS 2018-2019

14

Mission I.**Promotion de la recherche scientifique et technologique
et financement de projets de recherche****Activité I.4 : Appel à projets 2017-2018****RÉSULTATS DE L'APPEL A PROJETS (3)**

Titre du projet & Coordonnateur du projet et Domiciliation	Montant total accordé (DH)	Durée du projet (ans)	Thématique
Contribution à l'étude des phases de Dirac et topologique d'une classe de nouveaux matériaux	1 375 000	4	Physique statistique
Porteur de projet : DRISSI Lalla Blissam, Université Mohammed V de Rabat, Faculté des Sciences			
Imagerie satellite multispectrale, data mining et applications agricoles	1 518 000	4	Masses de données
Porteur de projet : BOURZEIX Francois, Moroccan foundation for Advanced Science, Innovation and Research (MAScIR), Rabat			

RAPPORT D'ACTIVITÉS 2018-2019

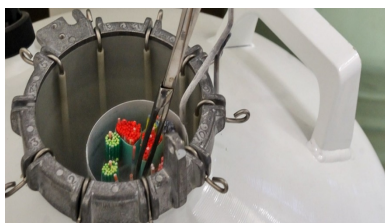
15

Mission I. Promotion de la recherche scientifique et technologique et financement de projets de recherche

Activité I.4 : Appel à projets 2017-2018

ETAT ACTUEL

- CONVENTIONS SIGNÉES
- PREMIÈRE TRANCHE VERSÉE



RAPPORT D'ACTIVITÉS 2018-2019

16

Mission I. Promotion de la recherche scientifique et technologique et financement de projets de recherche

Activité I.5 : Soutien aux manifestations scientifiques entre 2018-2019

<i>Nombre de demandes reçues</i>	<i>Nombre de manifestations soutenues</i>	<i>Nombre de doctorants soutenus</i>	<i>Budget total alloué</i>
41	30	216	196 450,00 Dhs



Mission I.**Promotion de la recherche scientifique et technologique
et financement de projets de recherche****Activité I.5 : Soutien aux manifestations scientifiques entre 2018-2019 (1/3)**

<i>Thème de la manifestation</i>	<i>Date et lieu</i>	<i>Nombre de doctorants soutenus</i>
Journée de culture scientifique destinée aux élèves du Bir Anzarane de Sefrou	10 mars 2018, Sefrou	Contribution aux frais d'organisation
Ecole CIMPA «Algèbres non associatives. Aspects analytique, géométrie et applications»	06-16 mars 2018 Casablanca	10
Congrès International ICCAD 2018 (International Conference on Control, Automation and Diagnostic)	19-21 mars 2018 Marrakech	2
VI ^{ème} Conférence Nanosciences France-Maghreb : Nouveaux défis des nanomatériaux dans les domaines de l'énergie et de l'environnement	19-21 mars 2018 Casablanca	10
Congrès international des études sur l'eau et l'environnement,	20-21 mars 2018 Al-Hoceima	10
Les 44 ^{ème} Journées des équilibres entre phases	21-23 mars 2018 Agadir	10
International workshop on perspectives on High-dimensional data analysis	09-13 avril 2018 Marrakech	3
3 ^{ème} rencontre maroco-andalouse sur les algèbres et leurs applications	12-14 avril 2018 Chefchaouen	10
International conference on electronic engineering and renewable energy	15-17 avril 2018 Saidia	2
5 ^{ème} congrès international de thermique	18-19 avril 2018 Safi	10

Mission I.**Promotion de la recherche scientifique et technologique
et financement de projets de recherche****Activité I.5 : Soutien aux manifestations scientifiques entre 2018-2019 (2/3)**

<i>Thème de la manifestation</i>	<i>Date et lieu</i>	<i>Nombre de doctorants soutenus</i>
1 ^{er} Congrès Franco-Marocain de mathématiques appliquées	16-20 avril 2018 Marrakech	Contribution aux frais d'organisation
1 ^{er} Symposium International des jeunes chercheurs en neurosciences	18-20 avril 2018 Beni Mellal	15
2 ^{ème} Conférence internationale sur les sciences de l'ingénierie des matériaux pour l'énergie verte	25-27 avril 2018 Rabat	2
3 ^{ème} édition du congrès «Mathématiques appliquées aux sciences de la santé, ingénierie et finances»	25-27 avril 2018 Fès	10
8 ^{ème} réunion du groupe marocain du Permien et du Trias	25-27 avril 2018 Casablanca	8
2 ^{ème} Conférence internationale des sciences des matériaux et environnement	26-28 avril 2018 Saidia	4
4 ^{ème} Conférence internationale en dynamique non linéaire structurelle et diagnostique	25-27 avril 2018 Tanger	3
International Conference on Algebra and Related Topics	02-05 juillet 2018 Rabat	8
Journées nationales des doctorants et jeunes chercheurs	18-20 juillet 2018 Rabat	Contribution aux frais d'organisation
9 ^{ème} Congrès International de Linguistique Africaine	25-28 août 2018 Rabat	Contribution aux frais d'organisation
2 ^{ème} Colloque des mathématiques marocaines à l'étranger	27-29 septembre 2018 Marrakech	10
The 1st International Conference of Computer Science and Renewable Energies	29-30 septembre 2018 Ouerzazate	2

Mission I.

Promotion de la recherche scientifique et technologique
et financement de projets de recherche

Activité I.5 : Soutien aux manifestations scientifiques entre 2018-2019 (3/3)

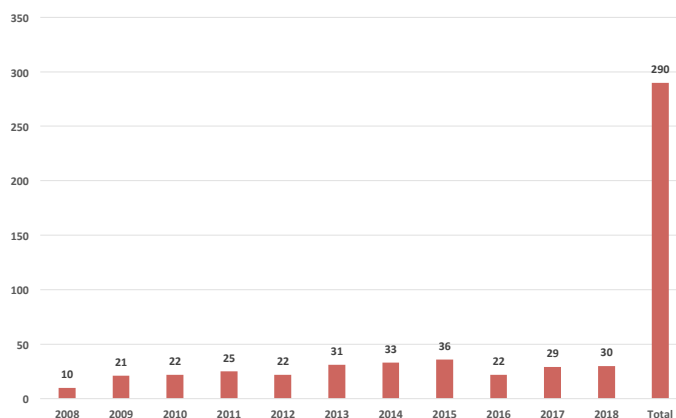
Thème de la manifestation	Date et lieu	Nombre de doctorants soutenus
7 ^{ème} Congrès international de Toxicologie	11-13 octobre 2018 Rabat	Contribution aux frais d'organisation
45 ^{ème} édition du congrès de la société francophone de chronobiologie	22-25 octobre 2018 Rabat	5
5 ^{ème} édition du symposium international sur le thème «énergie et villes du futur»	25-26 octobre 2018 Fès	10
7 ^{ème} édition de la rencontre internationale sur la valorisation et la protection du patrimoine paléontologique	07-09 novembre 2018 Errachidia	15
Symposium international sur le thème «advanced electrical and communication technologies»	21-23 novembre 2018 Kénitra	3
4 ^{ème} symposium international sur les inondations rapides	04-06 décembre 2018 Casablanca	10
The international conference on electronics, control, optimization and computer science»	05-06 décembre 2018 Kénitra	4
Matériaux appliquées à l' environnement	05-07 décembre 2018 Agadir	40

RAPPORT D'ACTIVITÉS 2018-2019

Mission I.

Promotion de la recherche scientifique et technologique
et financement de projets de recherche

Évolution du nombre de manifestations scientifiques soutenues par l' Académie depuis 2007



RAPPORT D'ACTIVITÉS 2018-2019

21

Mission I. Promotion de la recherche scientifique et technologique et financement de projets de recherche

Activité I.6 : Allocations d'excellence

Pour la neuvième année consécutive, des allocations d'excellence (édition 2018) ont été attribuées aux lauréats du concours général en sciences et techniques, organisé pour les meilleurs bacheliers des disciplines scientifiques et techniques, dans le cadre de la convention de partenariat signée avec le Ministère de l'Éducation Nationale.

Aujourd'hui, 48 étudiants bénéficient encore des allocations d'excellence, dont 16 en classes préparatoires aux grandes écoles ou dans les 2 premières années de Facultés de médecine et de pharmacie ou Faculté de médecine dentaire. Les autres sont inscrits à des niveaux de doctorat, de master ou d'écoles d'ingénieurs.

Trois soutenances de doctorat sont prévues au cours de premier semestre 2019:

- un normalien (rue d'ULM) finalisant à l'Université Paris Sud un doctorat sur "l'existence des courbes rationnelles sur les surfaces K3",
- une diplômée de l'Ecole des Mines de Nancy qui prépare un doctorat à l'université de Grenoble Alpes (France) dans la spécialité «Matériaux, Mécanique, Génie civil, Electrochimie»,
- un diplômé de l'Ecole Hassania des Travaux Publics (Casablanca) inscrit en doctorat à l'Ecole Nationale Supérieure d'Electricité et de Mécanique (Casablanca) sur le thème «Etude de comportement des graves non traitées et rationalisation de leur utilisation dans les chaussées routières marocaines».

Cinq autres préparent des doctorats pour des soutenances en 2020 et 2021, l'un au Centre de Paris Saclay – INSTN (France), le second à MIT-USA, le troisième au Montréal Institute of Learning Algorithms (Canada), le quatrième à l'Université of California-Berkeley et le cinquième à l'INSTN (CEA-France).



Mission I. Promotion de la recherche scientifique et technologique et financement de projets de recherche

Activité I.7 : Autres actions de promotion de la recherche scientifique

Prix de thèse aux jeunes diplômés en sciences économiques	L'Académie continue d'apporter son appui à l'Association marocaine de sciences économiques en accordant des prix de thèse aux jeunes diplômés en sciences économiques. Résultat : éditions d'ouvrages sur l'économie marocaine
Trophées Lalla Hasnaa Littoral Durable	L'Académie a participé au jury des Trophées Lalla Hasnaa Littoral Durable qui a eu lieu à Rabat le 26 novembre 2018 et le 16 janvier 2019.
Comité de pilotage de l'enquête sur la R&D dans les entreprises	L'Académie a participé à la réunion du Comité de pilotage de l'enquête sur la R&D dans les entreprises qui a eu lieu à Rabat le 17 avril 2018.
Soutien à l'édition	<p>L'Académie apporte, suite à une évaluation, un soutien financier à l'édition d'ouvrages ou de monographies scientifiques écrits par les membres de l'Académie et par les chercheurs nationaux.</p> <p>- Edition des conférences publiques organisées par l'Académie :</p> <ul style="list-style-type: none"> o Renaissance et promesses de l'intelligence artificielle (Pr. Jean-Gabriel GANASCIA) o La communication scientifique (Arnaud BENEDETTI) o L'industrialisation, un impératif pour le développement (Pr. Mohamed BERRADA) o Traiter le Luppas sans effets secondaires (Pr. Sylviane MULLER)

Mission II. Contribution à la définition des politiques de la recherche scientifique et technologique

«En matière de politique nationale de recherche scientifique et technique; l'Académie a pour mission d'émettre des recommandations sur les priorités et sur les moyens susceptibles d'assurer la réalisation des objectifs nationaux en matière de recherche.» (Loi, Art. 2)



24

RAPPORT D'ACTIVITÉS 2018-2019

Mission II. Contribution à la définition des politiques de la recherche scientifique et technologique

Activité II.1 : *Elaboration d'un nouveau document sur la recherche et l'innovation au Maroc.*

En matière d'évaluation et de financement des programmes de recherche scientifique : l'Académie est chargée de réaliser des études, des analyses et des enquêtes sur le secteur de la recherche » (Loi, Art. 2)

Suite à la publication par l'Académie, en mars 2009, du document intitulé «*Pour une relance de la recherche scientifique et technique au service du développement du Maroc*» ; document ayant exploité les données de sciences et technologies relatives à l'année 2006; l'Académie a procédé, en 2012, en collaboration avec ses partenaires, à l'actualisation de ces données. Les données produites pour cet exercice ont été analysées par un comité restreint composé d'Académiciens, présidé par le Secrétaire perpétuel, qui a abouti à l'édition d'un document intitulé «*Développer la recherche scientifique et l'innovation pour gagner la bataille de la compétitivité*».

Un troisième document intitulé «*une politique scientifique, technique et d'innovation pour accompagner le développement du Maroc; Vers un développement plus inclusif et plus créateur de richesses et d'emplois*» est en cours d'impression. Ce nouveau document présente un état des lieux du système national de recherche et d'innovation et montre les évolutions entre 2010 et 2016 sur le plan des ressources humaines et financières et sur le plan de la production scientifique et technologique ainsi qu'une série de propositions et de recommandations susceptibles de renforcer l'efficacité des efforts entrepris et donner un nouvel élan à la politique nationale en la matière pour relancer le système national de recherche scientifique et technique et promouvoir l'innovation dans notre pays ; ces recommandations portent sur sept axes-clés : les domaines prioritaires en matière de R&D, le développement de l'industrie par l'innovation technique, la formation et la mobilisation des compétences, le financement de la R&D, la gouvernance du système national de recherche et d'innovation, l'évaluation et suivi des activités de R&D et la promotion de la culture scientifique et technique.

25 RAPPORT D'ACTIVITÉS 2018-2019

Mission II. Contribution à la définition des politiques de la recherche scientifique et technologique

Activité II.2 : Participation de l'Académie aux travaux d'instances nationales

- ▶ Commission Nationale de Coordination de l'Enseignement Supérieur (CNACES),
- ▶ Conseil Supérieur de l'Education, de la Formation et de la Recherche Scientifique (CSEFRS),
- ▶ Conseil d'Administration du Centre National pour la Recherche Scientifique et Technique (CNRST),
- ▶ Conseil d'Administration de l'Agence Nationale de l'Evaluation et de l'Assurance de la qualité de l'Enseignement supérieur et de la Recherche scientifique,
- ▶ Conseil d'Administration du Centre de Technologie Digitale Intelligente,



26

RAPPORT D'ACTIVITÉS 2018-2019

Mission III. Développement de l'enseignement des sciences et promotion de la diffusion de la culture scientifique

- ▶ « L'Académie est chargée de proposer aux autorités concernées les voies et les moyens capables de développer l'esprit scientifique au sein de la société marocaine et d'entreprendre des actions de diffusion de la science par des colloques, des manifestations scientifiques, des publications et par la création des bibliothèques scientifiques » (Loi, art. 2)



RAPPORT D'ACTIVITÉS 2018-2019

27

Mission III. Développement de l'enseignement des sciences et promotion de la diffusion de la culture scientifique

Activité III.1 : Développement de l'enseignement des sciences

Activités
<i>Participation à l'atelier sur « la promotion de l'enseignement des sciences » organisé par le conseil supérieur de l'éducation, de la formation et de la recherche scientifique, le 8 février 2018 à Rabat.</i>
<i>Participation à la deuxième édition du Salon Maghrébin du Livre, organisée du 18 au 21 octobre 2018 à Oujda.</i>
<i>Participation au Symposium international sur le thème « Intégration de la jeunesse : fondement du développement durable en Afrique », organisé par la Fondation Meftah Assâd du Capital immatériel du Maroc, du 09 au 11 novembre 2018 à la Bibliothèque Nationale à Rabat.</i>
<i>Participation à la rencontre des jeunes reporters pour l'environnement tenue au siège de l'AREF à Rabat</i>
<i>Visite du responsable de la bibliothèque de l'Académie à la 24^{ème} édition du salon international de l'édition et du livre qui a eu lieu du 08 au 18 février 2019 à la foire de Casablanca.</i>
<i>Reprise en 2019 des journées « les jeunes et la science au service du développement », annonce faite avant-hier à l'ouverture de la session plénière solennelle par M. le Ministre.</i>







RAPPORT D'ACTIVITÉS 2018-2019

28

Mission III. Développement de l'enseignement des sciences et promotion de la diffusion de la culture scientifique

Activité III.2 : Organisation du cycle de conférences

« L'Académie est chargée d'assurer une communication de haut niveau entre la communauté scientifique nationale et l'élite scientifique mondiale » (Loi, art.2). Conférences organisées avec l'aide du Service Culturel de l'Ambassade de France.

Titre de la Conférence	Conférencier	Date et lieu	
« Renaissance et promesses actuelles de l'intelligence artificielle »	Pr. Jean-Gabriel Ganascia	26 mars 2018 Rabat	
« La communication scientifique et technique, hier et aujourd'hui »	Pr. Arnaud Benedetti	04 avril 2018 Rabat	
« Sciences souterraines : les signaux du silence »	Pr. Georges Waysand	14 mai 2018 Rabat	
« Traiter le LUPUS sans effet secondaire : de l'innovation fondamentale au médicament »	Pr. Sylviane Muller	17 septembre 2018 Rabat	
« Skyrmions : de la topologie à la technologie »	Pr. Stefan Blügel	07 décembre 2018	
« Vers une thérapie génétique des maladies infectieuses »	Pr. Jean-Laurent Casanova	07 janvier 2019 Rabat	

Mission III.

Développement de l'enseignement des sciences
et promotion de la diffusion de la culture scientifique

Activité III.3 : Organisation des rencontres scientifiques

« L'Académie est chargée d'assurer une communication de haut niveau entre la communauté scientifique nationale et l'élite scientifique mondiale » (Loi, art.2)

Titre de la rencontre	Date et lieu
Atelier sur le thème «Renforcement du lien entre la Recherche-Développement et l'Innovation pour la création de richesse dans le contexte africain»	22 mars 2018 Rabat
Séminaire sur le thème «Mécanismes de soutien à la Recherche-Développement et à l'Innovation»	28 mars 2018 Rabat
Workshop sur le thème «Ingénierie et médecine»	26 juin 2018 Rabat
Journée sur le thème «Mathématiques, applications et interactions avec la physique»	24 septembre 2018 Siège de l'Académie -Rabat
Workshop sur le thème «Villes intelligentes et durables : entre réalité et aspiration»	11 octobre 2018 Siège de l'Académie -Rabat
Workshop sur «Recherche, éducation en neurosciences»	13 octobre 2018 Siège de l'Académie -Rabat
Symposium sur le thème «Résilience des agroécosystèmes oléicoles au changement climatique»	23 octobre 2018 Siège de l'Académie -Rabat
Symposium sur le thème «Les dernières avancées en médecine régénérative et thérapie biomoléculaire»	01 décembre 2018 Siège de l'Académie -Rabat

RAPPORT D'ACTIVITÉS 2018-2019

30

Mission III.

Développement de l'enseignement des sciences
et promotion de la diffusion de la culture scientifique

Activité III.4 : Publications de l'Académie durant 2017-2018

- ▶ Actes de la session plénière solennelle 2018,
- ▶ Bulletin d'information de l'Académie (N°23, 24 et 25),
- ▶ Lettres de l'Académie (N°32, 33 et 34),
- ▶ En 2018-2019, 3 numéros du Journal scientifique de l'Académie «Frontiers in Science and Engineering»,
- ▶ Conférences et documents édités:
 - ✓ Renaissance et promesses de l'intelligence artificielle
 - ✓ La communication scientifique
 - ✓ L'industrialisation, un impératif pour le développement
 - ✓ Traiter le Luppus sans effets secondaires



31

Mission III. Développement de l'enseignement des sciences et promotion de la diffusion de la culture scientifique

Activité III.5 : Bibliothèque de l'Académie

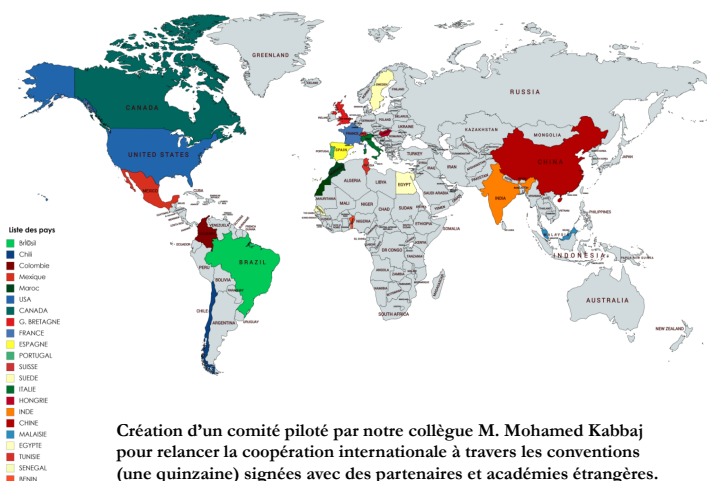


- Présentation des publications de l'Académie dans le cadre de la participation de notre Institution à plusieurs salons nationaux.
- Réception des dons des Académiciens et des personnalités nationales et internationales.
- Traitement de documents achetés par l'Académie et/ou reçus en dons par des personnes, des institutions nationales et internationales.
- Visite de plusieurs personnalités et délégations d'institutions nationales et internationales.
- Réaménagement de la salle d'archives des publications de l'Académie éditées depuis son installation en 2006; Installation d'une nouvelle unité de déshumidification/Climatisation ainsi que la réorganisation du stock.

RAPPORT D'ACTIVITÉS 2018-2019

32

Mission IV. Coopération, partenariat et présence de l'Académie à l'échelle internationale

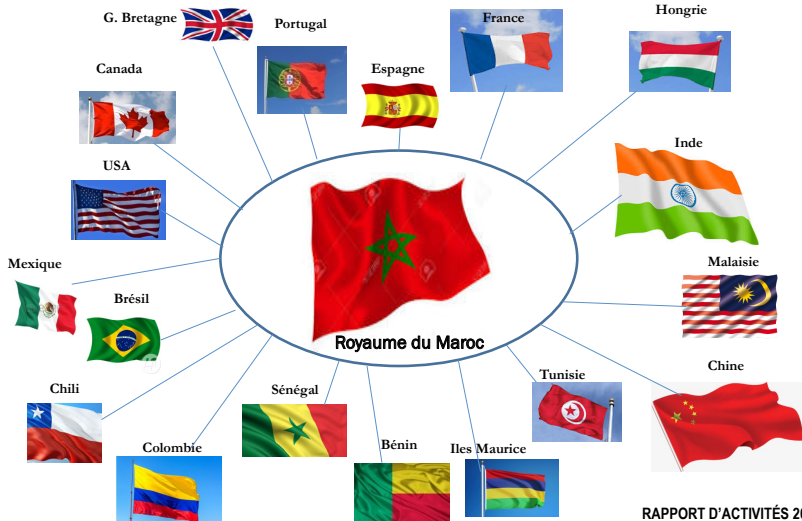


Création d'un comité pilote

RAPPORT D'ACTIVITÉS 2018-2019 33

Mission IV. Coopération, partenariat et présence de l'Académie à l'échelle internationale

Activité I.1 : Coopération bilatérale



Mission IV. Coopération, partenariat et présence de l'Académie à l'échelle internationale

Activité I.2 : Coopération multilatérale

Manifestation	Date	Lieu	Représentant de l'Académie
Réunion du Comité exécutif de l'Inter Academy Partnership of Health (2016-2019)	02-06 septembre 2018	Berne Suisse	Pr. Rajae El Aouad
Forum africain pour la constitution du Bureau Régional de l'Afrique au sein de l'International Science Council (ISC)	17 octobre 2018	Pretoria Afrique du Sud	Pr. Abdeslam Houmada
Réunion pour la création de l'Alliance internationale des organismes scientifiques	02-06 novembre 2018	Pékin Chine	Pr. Mostapha Bousmina
14 ^{ème} réunion annuelle des Académies africaines	11-15 novembre 2018	Cotonou Benin	Pr. Mostapha Bousmina Et Pr. Rajaâ Cherkaoui
Congrès de l'Union Africaine pour la constitution du Conseil Africain de la Recherche et de l'Innovation (CARS)	27-29 novembre 2018	Abuja Nigeria	Pr. Driss Ouazar et Pr. Abdeslam Houmada Le Maroc a été élu Vice-Président Prochaine réunion la semaine prochaine à Abuja
Réunion du GID	13-17 février 2019	Paris France	Pr. Rajaâ Cherkaoui



Mission IV. Coopération, partenariat et présence de l'Académie à l'échelle internationale

Activité I.3 : Participation de l'Académie aux rencontres et manifestations scientifiques au niveau national et international

Manifestations scientifiques

	Manifestation	Lieu	Date	Représentant de l'Académie
	Perspectives de la diversification de l'économie marocaine	Rabat	06 mars 2018	Pr. Najib El Hatimi
	Tables rondes de l'Arbois et réunion du conseil scientifique et industriel de l'Europôle d'Arbois	Arbois France	28-31 mars 2018	Pr. Omar Fassi-Fehri
	Forum des Compétences marocaines aux USA	Marrakech	03-05 avril 2018	Pr. Najib El Hatimi
	4 ^{èmes} Rencontres de l'Innovation de Rabat	Rabat	16 avril 2016	Pr. Najib El Hatimi
	Présentation des résultats de l'étude sur l'adéquation formation emploi au Maroc	Rabat	17 avril 2018	Pr. Najib El Hatimi
	Conférence «Protection de l'environnement et préservation des ressources naturelles : apport de la recherche et de la technologie»	Beni Mellal	15 mai 2018	Pr. Omar Fassi-Fehri
	Conférence «De l'homo sapiens à l'intelligence artificielle»	Beni Mellal	15 mai 2018	Pr. Mostapha Bousmina
	Atelier sur «innovation et nouvelles technologies»	Skhirat	05 juillet 2018	Pr. Najib El Hatimi
	Journée sur le transfert de technologies et valorisation de la recherche scientifique	Rabat	08 novembre 2018	Pr. Najib El Hatimi
	Assises nationales de la protection sociale	Skhirat	12-13 novembre 2018	Pr. Najib El Hatimi
	Forum de l'ALESCO	Rabat	17-19 décembre 2018	Pr. Abdeslam Houmada
	Réunion avec le Chef des politiques de la science et technologie de l'OCDE	Rabat	14 janvier 2019	Pr. Abdeslam Houmada
	Colloque X-Maroc 2019 sur le thème «La R&D comme levier de croissance», organisé par Association X-2019, titre de la communication «Vers un système de R&D	Casablanca	15 janvier 2019	Pr. Omar Fassi-Fehri

Mission IV. Coopération, partenariat et présence de l'Académie à l'échelle internationale

Activité I.4 : Visites à l'Académie

- Dans le cadre de renforcement des relations de partenariat, de coopération et de collaboration entre l'Académie et les différents partenaires et institutions scientifiques, l'Académie continue à recevoir la visite de responsables, de personnalités et des délégations scientifiques, appartenant à différentes institutions nationales ou étrangères. Au cours de l'année 2017-2018, l'Académie a reçu la visite de :

Délégation	Date
Visite de trois Professeurs de la République Populaire de Chine	20 mars 2018
Délégation du Collège Royal d'enseignement militaire supérieur – Présentation de l'Académie et de ses activités	04 avril 2018
Délégation de la «Beijing Association for Science and Technology»	08 mai 2018

Organisation administrative de l'Académie



RAPPORT D'ACTIVITÉS 2018-2019

38

Organisation administrative de l'Académie

VI: Les ressources humaines

- L'Académie a procédé au recrutement d'un cadre en 2019 qui viendra renforcer la Direction des Programmes ce qui fait que le nombre du personnel de l'Académie s'élève aujourd'hui à 30 personnes dont 16 cadres supérieurs (docteurs d'Etat ou ingénieurs). Il est composé du personnel statutaire, du personnel détaché, du personnel mis à disposition et de contractuels. Ce personnel est chargé de mettre en œuvre les différentes tâches et activités de l'Académie au sein des différents organes directeurs et administratifs de l'Académie.
- L'Académie prévoit de recruter courant 2019, deux techniciens, un pour le service du Comptable Général et un autre pour la Bibliothèque.



RAPPORT D'ACTIVITÉS 2018-2019

39

Organisation administrative de l'Académie

V.II: Budget de l'Académie en Dirhams

Dépenses	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Fonctionnement	10 700 000,00	10 700 000,00	10 884 000,00	8 667 067,47	11 286 577,44	20 012 064,81	18 323 174,80
Equipement	56 961 159,13	61 672 166,02	71 447 329,79	68 102 317,92	74 786 115,78	75 719 223,49	78 957 143,49
TOTAL	67 661 159,13	72 372 166,02	82 331 329,79	76 769 385,39	86 072 693,22	95 731 288,30	97 280 288,29
Coût de la Session plénière	1 880 388,36	2 483 090,31	2 673 881,12	2 345 932,48	2 439 706,46	2 150 506,74	2 284 344,81
Coût Journée d'étude	195 572,00	30 000,00	119 287,40	-	37 939,00	33 712,00	22 492,00
Coût des Sessions ordinaires	132 462,00	99 385,00	149 998,00	-	438 777,16	353 295,00	347 529,75
Conventions de recherche	2 409 500,00	990 400,00	6 046 111,00	5 150 945,00	7 092 494,00	3 947 624,00	4 250 320,00
Soutien aux manifestations scientifiques	111 047,40	249 367,19	309 868,22	275 080,00	90 200,00	158 000,00	196 450,00

(4)
RAPPORT D'ACTIVITÉS 2018-2019

Conclusion

En poursuivant ses activités, l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques essaye donc inlassablement de s'acquitter progressivement de sa mission en donnant à la science et à la recherche scientifique une place majeure dans l'échelle des valeurs nationales, et en tendant toujours vers l'objectif qui s'inscrit parfaitement dans le cadre du souhait et des Hautes orientations de Sa Majesté le Roi Mohammed VI – que Dieu Le garde – qui dans Son Discours d'installation de notre Institution, a insisté à ce que «la recherche scientifique, le développement technologique et l'innovation doivent servir l'amélioration des conditions de vie de nos citoyens et la préservation de leur dignité, outre le fait d'initier une action inlassable pour favoriser leur intégration dans la société du savoir».

Merci pour votre attention

COMPTE RENDU DE LA SESSION PLÉNIÈRE SOLENNELLE 2019

L'Académie Hassan II des Sciences et Techniques a tenu sa session plénière solennelle 2019 à Rabat, les 26, 27 et 28 février 2019, sous le thème scientifique général «**Ingénierie et médecine au service du diagnostic, de la prévention et de la thérapie**». Les travaux de cette session sont synthétisés dans le présent compte rendu.

Mardi 26 février 2019 (après-midi)

Séance interne de l'Académie

(Réunion des Collèges)

Cérémonie d'ouverture

Allocution d'ouverture

Conférence inaugurale : «*Etude des maladies humaines aux carrefours de l'ingénierie, des sciences et de la médecine*»

Le mardi 26 février 2019, de 14h à 16h, les six collèges scientifiques de l'Académie se sont réunis séparément dans les locaux de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques, pour passer en revue le bilan des activités de l'année écoulée 2018, discuter leur plan d'action pour l'année en cours 2019 et renouveler leurs instances dirigeantes.

A 16h30, dans la grande salle de Conférences de l'Académie du Royaume du Maroc ; l'Académie a commencé ses travaux par l'élection du nouveau Directeur des Séances, Pr. Mohamed BERRIANE. La cérémonie d'ouverture de la session plénière solennelle 2019 s'est déroulée en présence des académiciens, de plusieurs personnalités invitées, des enseignants-chercheurs, des chercheurs, des médecins, des ingénieurs et des doctorants ; étaient également présents plusieurs représentants des médias (presse écrite, radios et chaînes de télévision). Etaient également présents MM le Chef du gouvernement, plusieurs Ministres (Ministre de l'Education Nationale, de la Formation Professionnelle, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique, Ministre de la Santé, Ministre de l'Urbanisme, de l'Aménagement du Territoire, de l'Habitat et de la Politique de la Ville, Secrétaire d'Etat chargé de la Recherche Scientifique).

Au début de la cérémonie d'ouverture, la parole fut donnée au Secrétaire perpétuel de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques pour prononcer le Discours d'ouverture, présenter le thème scientifique général de la session et souhaiter la bienvenue aux participants.

Après les remerciements et le mot de bienvenue adressés aux personnalités qui ont bien voulu répondre à l'invitation de l'Académie, le Secrétaire perpétuel a salué et présenté les nouveaux membres résidents, associés et correspondants qui ont eu l'agrément de Sa Majesté le Roi pour leur nomination comme nouveaux membres au sein de l'Académie.

A tous, l'Académie a adressé ses plus chaleureuses félicitations pour la Confiance Royale et leur a souhaité la bienvenue au sein de notre l'Académie.

Ensuite, le Secrétaire perpétuel a rappelé la Haute approbation de Sa Majesté Le Roi Mohammed VI -que Dieu Le protège- pour que l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques tienne sa session plénière solennelle 2019 sur le thème scientifique général **«Ingénierie et médecine au service du diagnostic, de la prévention et de la thérapie»**.

A cet égard, le Secrétaire perpétuel a insisté sur l'importance extrême, acquise aujourd'hui, en fait depuis maintenant plus d'un siècle, par la science et la technologie dans les activités humaines. Il a souligné que tout le monde s'accorde pour dire que la recherche-développement et l'innovation, surtout technologique, sont les moteurs de la croissance économique, de la production de nouveaux produits, des soins de santé, de la protection de l'environnement, de l'accroissement de l'espérance de vie (en 250 ans l'espérance de vie a plus que triplé passant de 25 ans à 80 ans), du développement de nouvelles technologies de l'information et de la communication,...Ce sont autant d'exemples et de résultats bénéfiques pour l'humanité réalisés grâce à la science et aux résultats de la recherche scientifique. Dans un monde où les économies des Nations sont de plus en plus fondées sur le savoir et la technologie, le renforcement des capacités nationales dans ces domaines n'est pas un luxe mais une nécessité, qui passe par le développement d'une solide base nationale scientifique et technologique.

Il a rappelé aussi que la session tenue aujourd'hui est appelée à examiner cette nécessité à travers le champ de la médecine ; comment la science et la technologie peuvent-elles être mobilisées pour le traitement de nos maladies ? Le programme de cette session a été conçu en se concentrant sur un certain nombre de maladies, assez fréquentes au Maroc, notamment les maladies cardiovasculaires, l'orthopédie, les cancers, la neurologie, et l'on se propose d'examiner comment les avancées technologiques et les progrès scientifiques dans différentes disciplines, en sciences physiques, en mathématiques, en sciences chimiques, environnementales peuvent-elles être mobilisées pour le traitement de ces maladies ?

Après cette allocution, la parole fut donnée respectivement à Monsieur le Chef du Gouvernement, à Monsieur le Ministre de l'Education Nationale, de la Formation Professionnelle, de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche scientifique et à Monsieur le Ministre de la Santé.

A la fin de ces allocutions, l'Académie a poursuivi ses travaux par une conférence inaugurale sur le thème **«Etude des maladies humaines aux carrefours de l'ingénierie, des sciences et de la médecine»**, présentée par le Pr. Subra Suresh, Président de l'Université Nanyang, Singapour.

Une discussion a suivi cette conférence inaugurale, animée principalement par le Pr. Mohamed BERRIANE, Directeur des séances.

Mercredi 27 février 2019 (matin, première partie)

Séance plénière I : Ingénierie et médecine face aux maladies cardio-vasculaires.

La première partie de la matinée du mercredi 27 février 2019 fut consacrée à l'accueil et à la présentation des nouveaux membres résidents, associés et correspondants de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques.

Comme nouveau membre résident, l'Académie a accueilli Monsieur **Abdeslem El Khamlichi**, membre correspondant de l'Académie, Professeur de Neurochirurgie, Président honoraire de la Fédération mondiale des sociétés de neurochirurgie.

Les nouveaux membres associés sont Monsieur **Mohamed Hassan du Soudan**, lauréat de l'Université d'Oxford, Ph.D. en mathématiques, Doyen de l'Ecole des Sciences Mathématiques de l'Université de Khartoum, ancien Président du Réseau Mondial des Académies des Sciences l'IAP (InterAcademy Partnership), et Monsieur **Robin Crewe** d'Afrique du Sud, lauréat de l'Université Natal d'Afrique du Sud et de l'Université de Georgie USA où il a obtenu son Ph.D., Professeur de Zoologie et ancien Président du réseau NASAC des Académies africaines des sciences.

Trois nouveaux membres correspondants ont été nommés. Il s'agit de Monsieur **Omar El Fallah**, mathématicien, Professeur à l'Université Mohammed V de Rabat, titulaire en 2016 du prestigieux Prix «2016 AMMSI Philip Griffiths Prize» délivré par «l'Institut d'études avancées de Princeton», de Madame **Lalla Btissam Drissi**, physicienne, Professeur à l'Université Mohammed V de Rabat et de Madame **Zhor Sarah Aboussalam**, géologue, Professeur-chercheur à l'Université de Münster en Allemagne, qui a entamé sa formation supérieure à l'Université Ibn Zohr d'Agadir et l'a finie en Allemagne à Berlin.

Au cours de cette présentation, la parole fut donnée aux nouveaux membres pour interagir à leur présentation et exprimer leurs remerciements et leur gratitude à Sa Majesté le Roi Mohammed VI, Protecteur Tutélaire de l'Académie.

Suite à cette présentation, l'Académie a poursuivi ses travaux par la première séance plénière consacrée au thème «ingénierie et médecine face aux maladies cardio-vasculaires», au cours de laquelle trois exposés pléniers furent présentés, successivement par :

- Pr. Carlos Martinez Alonso, Membre associé de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques sur «*Apport de l'ingénierie biomédicale à la santé des personnes*»;
- Pr. Philippe Cinquin, Professeur à l'Institut d'Ingénierie et de l'Information de Santé, Université de Grenoble Alpes, Grenoble, France, sur «*Vers des robots symbiotiques: cas de la prévention des ré-hospitalisations pour insuffisance cardiaque*»;
- Pr. Anas Slaoui (Hôpital Abulcasis, Rabat, Maroc) sur «*Collaboration entre cliniciens et ingénieurs : quels enjeux en cardiologie ?*».

Une séance de discussion, animée par Pr. Fahd Karami, Professeur à l'Université Cadi Ayyad de Marrakech, a suivi ces exposés.

Mercredi 27 février 2019 (matin, deuxième partie)
Séance plénière II : Ingénierie et médecine en orthopédie
et dans les troubles musculo-squelettiques

Après la pause, la deuxième séance de la matinée du mercredi 27 février 2019 fut consacrée au thème Ingénierie et médecine en orthopédie et dans les troubles musculo-squelettiques, au cours de laquelle trois exposés pléniers furent présentés, successivement par :

- Pr. Wafa Skalli, Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure des Arts et Métiers, ENSAM, Paris (France) et Membre correspondant de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques, sur *«Modélisation personnalisée, simulation numérique et progrès en chirurgie orthopédique»*;
- Pr. Ismat Ghanem, Professeur à l'Université Saint-Joseph, Beyrouth, Liban, sur *«Pour une meilleure compréhension des anomalies musculo-squelettiques chez le patient paralysé cérébral : l'apport du binôme clinicien-ingénieur»*;
- Pr. Abderrahim Maazouz, Professeur à l'Institut National des Sciences Appliquées, INSA de Lyon (France) et Membre résident de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques, Maroc, sur *«Implants orthopédiques constitués de bio-polymère et de bio-verre»*.

Une discussion a suivi ces exposés, animée par le Pr. Hamid Abouchadi, Professeur à l'Université Mohamed V, Ecole Normale Supérieure de l'Enseignement Technique, Rabat.

Mercredi 27 février 2019 (après- midi, première partie)

Séance plénière III : Ingénierie et médecine dans le traitement des cancers

Après déjeuner, la première partie de l'après-midi du mercredi 27 février 2019 fut consacrée à la troisième séance plénière sur le sous-thème **«Ingénierie et médecine dans le traitement des cancers»**, au cours de laquelle quatre exposés furent présentés, respectivement, par :

- Pr. Abdellatif Benider, Professeur à l'Université Hassan II de Casablanca sur le thème : *«Ingénierie et techniques d'irradiation dans le traitement des cancers»*;
- Pr. Sellama Nadifi, Professeur à l'Université Hassan II de Casablanca et Membre résident de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques, sur *«Apport des biotechnologies et de la génétique à une meilleure appréhension des cancers»*;
- Mme. Kawtar Hafidi (Argonne National Laboratory, Lemont, Illinois, Etats-Unis) sur *«Les radio-isotopes et leurs applications dans le domaine médical, spécialement dans le diagnostic et la thérapie»*;
- Pr. Catherine Picard, Professeur à l'Institut National Polytechnique de Grenoble, (France), sur *«Ingénierie tissulaire et médecine individualisée : quelles perspectives pour le patient ?»*

Une discussion a suivi ces exposés, animée par le Pr. Abdeslam El Khamlichi, membre résident de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques, Maroc.

Mercredi 27 février 2019 (après-midi, deuxième partie)

Séance plénière IV : Ingénierie et médecine dans le traitement du système nerveux central

La deuxième partie de l'après-midi du mercredi 27 février 2019 fut consacrée à la quatrième séance plénière sur le sous-thème **«Ingénierie et médecine dans le traitement du système nerveux central»** au cours de laquelle quatre exposés furent présentés par :

- Pr. Abdeslam El Khamlichi, Membre résident de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques, sur «*Une expérience réussie pour le développement des neurosciences cliniques au Maroc et en Afrique*»;
- Pr. Jean Régis, Professeur à l'Hôpital La Timone, Marseille (France), sur «*Le gamma knife, une collaboration entre cliniciens et ingénieurs au service du patient*»;
- Mme. Mélissa Bakir (Siemens, Maroc), sur «*Les avancées de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et leurs applications*»;
- Pr. Rachid Deriche (Sophia Antipolis, France), sur «*De l'imagerie computationnelle à l'imagerie cérébrale : apports de la modélisation à la cartographie et à la connectique cérébrale*».

Une discussion a suivi ces interventions et fut animée par le Pr. Ali Ben Omar, Membre correspondant de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques.

Jeudi 28 février 2019 (matin, première partie)

Séance plénière V : Techniques 3D et applications en ingénierie biomédicale

La première partie de la matinée du jeudi 28 février 2019 fut consacrée à la cinquième séance plénière sur le sous-thème «**Techniques 3D et applications en ingénierie biomédicale**», qui a donné lieu à quatre interventions présentées par :

- Pr. Sebastien Vaudreuil, Professeur à l'Université Euromed, Fès, Maroc, sur «*La fabrication additive, l'avenir de la reconstruction du corps humain ?*»;
- Pr. Michel Caillibote, Directeur recherche-développement de la société Cousi Biotech (France), sur «*Les implants à base de textile*»;
- Pr. Fergal J. O'Brien, Professeur au Royal College of Surgeons (Irlande), sur «*Plates-formes de délivrance à base de scaffold 3D pour une réparation améliorée des os et des cartilages*».

Une discussion a suivi ces exposés, animée par le Pr. Abdelali Laamarti, Professeur à l'Université Hassan II de Casablanca, Ecole Nationale Supérieure de l'Electricité et de Mécanique (ENSEM), (Casablanca).

Jeudi 28 février 2019 (matin, deuxième partie)

Panel : La collaboration entre ingénieurs et cliniciens au service de la médecine au Maroc

La deuxième partie de la matinée du jeudi 28 février 2019 fut consacrée au panel sur le sous-thème «**La collaboration entre ingénieurs et cliniciens au service de la médecine au Maroc**», modéré par le Pr. Mahfoud Ziad, Membre résident de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques et rapporté par le Pr. Rajae El Aouad, Membre résident de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques, Ce panel a donné lieu à l'intervention de quatre participants :

- Pr. Adil Melhaoui, Professeur à l'Université Mohammed V de Rabat,
- Pr. Hamid Abouchadi, Professeur à l'Université Mohammed V de Rabat, Ecole Normale Supérieure de l'Enseignement Technique (ENSET),

- Pr. Mustapha FADILI , Professeur à l'Université Hassan II de Casablanca, CHU Ibn Rochd, Casablanca,
- Pr. Abdelali Laamarti, Professeur à l'Université Hassan II de Casablanca, Ecole Nationale Supérieure de l'Electricité et de Mécanique (ENSEM), Casablanca.

Jeudi 28 février 2019 (matin, troisième partie)
Synthèse des travaux et débat général

La troisième partie de la matinée du jeudi 28 février 2019 fut consacrée à la synthèse des travaux et à un débat général sur le thème de la session ; le débat fut introduit par le Pr. Claude Griscelli, Membre résident de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques et rapporté par le Pr. Abdeaziz Sefiani, Membre résident de l'Académie Hassan II des Sciences et Techniques.

Jeudi 28 février 2019 (après-midi)
Séance interne de l'Académie
Présentation du rapport d'activité 2018-2019
Renouvellement des instances de l'Académie
&
Clôture de la Session

La première partie de la séance interne du jeudi 28 février 2019 après-midi a été consacrée à la présentation et à la discussion du rapport d'activité février 2018- février 2019.

Dans ce rapport, présenté par le Secrétaire perpétuel, ont été rappelées les différentes actions menées par l'Académie au cours de l'année écoulée conformément aux missions que le Dahir de sa création lui confère :

- *En matière de promotion, développement et financement de la recherche scientifique et technologique, les actions menées sont :*
 - Réunions des organes directeurs de l'Académie (Conseil d'Académie (5 réunions), Commission des Travaux (5 réunions), Collèges scientifiques (32 réunions), sessions ordinaires (au nombre de 3 réunions);
 - Session ordinaire pour la commémoration du 12ème anniversaire de l'installation de l'Académie;
 - Présentation et adoption du canevas du nouveau document sur la recherche et l'innovation (10 mai 2018);
 - Adoption de l'avant-projet de la session plénière 2019;
 - Présentation du nouveau document sur la recherche et l'innovation (session ordinaire du 19 juillet 2018);
 - Validation du programme de la session plénière 2019;
 - Activités de l'Académie sur le plan international;
 - Préparation de la Célébration du 20^{ème} anniversaire de l'Intronisation de Sa Majesté le Roi;

- Projet du thème général de la session plénière solennelle 2020 à soumettre à la Haute Approbation de notre Protecteur Sa Majesté Le Roi;
 - Présentation des résultats de l'appel d'offre 2017-2018;
 - Soutien des manifestations scientifiques entre 2018-2019;
 - Allocations d'excellence.
- *En matière de Contribution à la politique nationale de la recherche scientifique et technologique par :*
 - Elaboration d'un nouveau document sur la recherche et l'innovation au Maroc;
 - Organisation et participation à des rencontres consacrées à la recherche scientifiques et technologique;
 - Participation de l'Académie aux travaux d'instances nationales;
 - Commission Nationale de Coordination de l'Enseignement Supérieur;
 - Conseil Supérieur de l'Education, de la Formation et de la Recherche Scientifique;
 - Conseil d'Administration du Centre National pour la Recherche Scientifique et Technique;
 - Conseil d'Administration de l'Agence Nationale de l'Evaluation et de l'Assurance de la qualité de l'Enseignement supérieur et de la Recherche scientifique;
 - Conseil d'Administration du Centre de Technologie Digitale Intelligente (Université Hassan II de Casablanca).
- *En matière de développement de l'enseignement des sciences et de promotion de la culture scientifique :*
 - Participation à l'atelier sur «la promotion de l'enseignement des sciences» organisé par le conseil supérieur de l'éducation, de la formation et de la recherche scientifique, le 8 février 2018 à Rabat;
 - Participation à la deuxième édition du Salon Maghrébin du Livre, organisée du 18 au 21 octobre 2018 à Oujda;
 - Participation au Symposium international sur le thème «Intégration de la jeunesse : fondement du développement durable en Afrique», organisé par la Fondation Meftah Assâd du Capital immatériel du Maroc, du 09 au 11 novembre 2018 à la Bibliothèque Nationale à Rabat;
 - Reprise en 2019 des journées «les jeunes et la science au service du développement», annonce faite à l'ouverture de la session plénière solennelle 2019 par M. le Ministre.
- *En matière de promotion de la coopération scientifique et du renforcement de la présence de l'Académie sur le plan international :*
 - Réunion du Comité exécutif de l'Inter Academy Partnership of Health (2016-2019) (réunion tenue à Londres);
 - Forum africain pour la constitution du Bureau Régional de l'Afrique au sein de l'International Science Council (ISC, réunion en Afrique du Sud);

- Réunion pour la création de l'Alliance internationale des organismes scientifiques (réunion à Pékin);
- 14^{ème} réunion annuelle des Académies africaines (réunion à Bénin);
- Congrès de l'Union Africaine pour la constitution du Conseil Africain de la Science, de la Recherche et de l'Innovation (CARSI) (réunion à Abuja);
- Réunion du GID (réunion tenue à Paris).

Après cette présentation, les académiciens purent entamer une discussion sur le rapport d'activité 2018-2019 qui a permis de dégager les remarques et recommandations suivantes:

- Plusieurs intervenants se sont félicités de la réussite tant sur le plan scientifique que matériel de cette session plénière solennelle, et ont souligné l'importance de son thème général ainsi que la nécessité de collaboration entre les médecins, les ingénieurs et les industriels;
- Proposer la création de prix de l'Académie pour encourager les chercheurs et les scientifiques de haut niveau;
- Inviter les académiciens à visiter la bibliothèque de l'Académie et consulter les riches documents acquis par elle;
- Proposer à l'Académie de procéder à l'échange de ses publications avec les établissements universitaires;
- Procéder à la mise en place d'un comité du suivi des propositions issues des travaux de cette session plénière;
- Faire plus de lobbying pour faire connaître les documents édités par l'Académie, en impliquant les Institutions nationales dans le débat sur la science et la technologie au Maroc.

Suite à cette discussion et recommandations, le Secrétaire perpétuel a pris la parole pour apporter les précisions supplémentaires suivantes :

- Se féliciter de la réussite de la session plénière sur le plan organisationnel et sur le plan de l'équilibre entre les intervenants marocains et étrangers ainsi que sur le niveau de la discussion et du débat scientifique très riche qu'elle a suscité;
- La question des prix de l'Académie a été soulevée par la commission de fondation de l'Académie avant son installation solennelle par Sa Majesté le Roi le 18 mai 2006. Avant de prendre une décision, il faut s'assurer de la pérennité de ces prix, pour qu'ils gardent en permanence une qualité et un niveau exceptionnel;
- Concernant la valorisation des résultats de la recherche, cette mission incombe aux départements ministériels de l'industrie, de la recherche et du secteur privé;
- Améliorer davantage le contenu et la présentation du site web de l'Académie avec l'appui d'une agence de communication;
- Mettre très vite à la disposition des instances nationales les résultats de cette session plénière;

- Saluer pour la première fois la réussite de la transmission en direct, via le support YouTube, qui a permis de relayer les travaux de la session plénière;
- Inviter les instances de l'Académie et tous ses membres à redoubler d'efforts pour que nous soyons à la hauteur des attentes de notre Tuteur Sa Majesté le Roi Mohammed VI que Dieu le Garde et de la communauté scientifique nationale.

Après cette discussion, l'Académie a poursuivi ses travaux par la présentation des résultats de l'élection des directeurs et des co-directeurs des collèges. Ces résultats, présentés par le Secrétaire perpétuel, ont montré que tous les directeurs et co-directeurs des collèges ont été reconduits :

- ***Collège des Sciences et techniques du vivant***
Directeur : Mme Sellama Nadifi (élue)
co-directeur : Mr. Karim Felali Maltouf (élu)
- ***Collège des Sciences et Techniques de l'environnement, de la terre et de la mer***
Directeur : Mr. Ahmed El Hassani (reconduit)
co-directeur : Mr. Driss Ouazar (reconduit)
- ***Collège des Sciences physiques et chimiques***
Directeur : Mr. Abdelilah Benyoussef (élu)
co-directeur : Mr. Mokhtar Sassi (élu)
- ***Collège des Sciences de la modélisation et de l'information***
Directeur : Mr. Youssef Ouknine (reconduit)
co-directeur : Mr. Omar El Fellah (élu)
- ***Collège des Ingénierie, Transfert et Innovation technologiques***
Directeur : Mr. Mahfoud Zyad (élu)
co-directeur : Mr. Abderrahim Maaouz (élu)
- ***Collège des Etudes stratégiques et Développement économique***
Directeur : Mr. Noureddine El Aoufi (reconduit)
co-directeur : Mr. Redouane Taouil (reconduit)

Pour ce qui est du Conseil de l'Académie et de la Commission des travaux, les élections ont conduit aux résultats suivants :

Membres du Conseil d'Académie :

- Mr. Omar Fassi-Fehri, Secrétaire perpétuel,
- Mr. Mostapha Bousmina, Chancelier,
- Mme. Sellama Nadifi,
- Mr. Ahmed El Hassani,
- Mr. Mahfoud Zyad.

Membres de la Commission des travaux :

Mr. Omar Fassi-Fehri, Secrétaire perpétuel

Mr. Mostapha Bousmina, Chancelier,

Mr. Mohamed Berriane,

Mr. Malik Ghellab (?),

Mme Rajae El Aouad,

Mr. Albert Sasson,

Mr. Ali Boukhari,

Mr. Hassan Saidi.

A la fin de cette séance, Monsieur le Secrétaire perpétuel a dégagé les principales conclusions tirées de cette session, en insistant sur sa richesse scientifique et sur la qualité des invités, des interventions et des débats ; il a également exprimé ses vifs remerciements à ses confrères et consœurs, aux enseignants-chercheurs, aux étudiants, à tout le personnel de l'Académie, aux interprètes ainsi que ses félicitations pour la réussite de cette session.

La clôture des travaux est intervenue à l'issue de cette séance, au cours de laquelle l'ensemble des académiciens ont adopté un message de loyauté, de gratitude et de déférence adressé à Sa Majesté le Roi Mohammed VI –que Dieu L'assiste et Le protège– pour la Haute Sollicitude dont Il entoure l'ensemble de la communauté scientifique du Maroc, et Ses bienveillants encouragements, que Dieu perpétue Ses bienfaits.

LISTE DES PARTICIPANTS

LISTE DES PARTICIPANTS à la session plénière (26-28 février 2019)

Membres de l'Académie

Prénom et NOM	Qualité/Profession	Collège
Daoud AIT-KADI	Membre résident Professeur, Université Laval, Canada	SMI
Mohamed AIT-KADI	Membre résident, Professeur, IAV Hassan II, Rabat	STETM
Omar ASSOBBEI	Membre résident Professeur, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès	STETM
El Hassan BELARBI HAFTALLAOUI	Membre correspondant, Professeur, Université d'Almeria, Espagne	STV
Rachid BENMOKHTAR BENABDELLAH	Membre résident Professeur	ESDE
Abdelilah BENYOUSSEF	Membre résident Professeur, Université Mohammed V de Rabat	SPC
Mohamed BERRIANE	Membre résident Professeur, Université Mohammed V de Rabat	ESDE
Ali BOUKHARI	Membre résident, Professeur, Université Ibn Tofail de Kénitra	ITIT

Collèges (abréviations) :

- SPC : Sciences Physique et Chimiques
- STV : Sciences et Techniques du Vivant
- SMI : Sciences de la Modélisation et de l'Information
- ESDE : Etudes Stratégique et Développement Economique
- ITIT : Ingénierie, Transfert et Innovation Technologique
- STETM : Sciences et Techniques de l'Environnement, de la Terre et de la Mer

Prénom et NOM	Qualité/Profession	Collège
Tijani BOUNAHMIDI	Membre résident Professeur, Université Mohammed V de Rabat	ITIT
Mostapha BOUSMINA	Membre résident, Professeur, Chancelier Académie Hassan II des Sciences et Techniques	SPC
Catherine BRECHIGNAC	Membre associé, Professeur, Académie des Sciences, France	SPC
Rajaa CHERKAOUI EL MOURSILI	Membre résident Professeur, Université Mohammed V de Rabat	SPC
Taïeb CHKILI	Membre résident Professeur, Université Mohammed V de Rabat	STV
Silvio CRESTANA	Chercheur, Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuaria «EMBRAPA», Brésil	STV
Rajae EL AOUD	Membre résident, Professeur, Institut National d'Hygiène Rabat	STV
Noureddine EL AOUI	Membre résident Professeur, Université Mohammed V de Rabat	ESDE
Ahmed EL HASSANI	Membre résident Professeur, Université Mohammed V de Rabat	STETM
Abdelhaq EL JAI	Membre résident, Professeur, Université Perpignan, France	SMI
Nadia EL KISSI	Membre correspondant, Directeur de Recherche - CNRS - France	SPC
Abdeljabbar EL MANIRA	Membre correspondant, Professeur, Karolinska Institute, Suède	STV
El Mokhtar ESSASSI	Membre résident Professeur, Université Mohammed V de Rabat	SPC
Omar FASSI-FEHRI	Membre résident Professeur, Université Mohammed V de Rabat Secrétaire Perpétuel, Académie Hassan II des Sciences et Techniques	SPC
Abdelkrim FILALI MALTOUF	Membre correspondant, Professeur, Université Mohammed V de Rabat	STV
Francisco GARCIA GARCIA	Membre associé	STV
Claude GRISCELLI	Membre associé Professeur, Université René Descartes – France	STV

Prénom et NOM	Qualité/Profession	Collège
Mohamed KABBAJ	Membre résident Université Euro-Méditerranéenne de Fès	ESDE
Abderrahim MAAZOUZ	Membre résident Professeur – INSA, Lyon - France	ITIT
Carlos MARTINEZ ALONSO	Membre associé, Professeur, CSIC – Madrid, Espagne	STV
Abdallah MOKSSIT	Membre correspondant Direction de la Météologie Nationale, Casablanca	STETM
Sellama NADIFI	Membre résident, Professeur, Université Hassan II de Casablanca	STV
Driss OUAZAR	Membre résident Professeur, Université Mohammed V de Rabat	STETM
El Maati OUHABAZ	Membre correspondant, Professeur, Université de Bordeaux, France	SMI
Youssef OUKNINE	Membre résident, Professeur, Université Cadi Ayyad Marrakech	SMI
Valerinano RUIZ HERNANDEZ	Directeur Général du Centre Technologique Avancé des Energies Renouvelables, Séville, Espagne	ITIT
El Hassan SAIDI	Membre résident Professeur, Université Mohammed V de Rabat	SPC
Albert SASSON	Membre résident Professeur	STV
Abdelaziz SEFIANI	Membre résident, Professeur, Institut National d'Hygiène Rabat	STV
Khalid SEKKAT	Membre résident, Professeur, Université Libre de Bruxelles, Belgique	ESDE
Wafa SKALLI	Membre correspondant, Professeur, ENSAM, Paris	ITIT
Mohamed SMANI	Membre correspondant, R&D Maroc	ITIT

Prénom et NOM	Qualité/Profession	Collège
Philippe A. TANGUY	Membre associé, Professeur, Ecole Polytechnique, Montréal, Canada	ITIT
Redouane TAOUIL	Membre correspondant, Professeur, Centre de Recherche en Économie de Grenoble, France	ESDE
Rachid YAZAMI	Membre correspondant, Professeur, Nanyang Technological University - Singapour.	SPC
Mahfoud ZIYAD	Membre résident Professeur, Université Mohammed V de Rabat	ITIT

LISTE DES INVITÉS

ayant présenté une communication

Prénom et NOM	Affiliation
Hamid ABOUCHADI	Université Mohammed V de Rabat, Ecole Normale Supérieure de l'Enseignement Technique (ENSET), Rabat
Mélissa BAKIR	Siemens, Maroc
Abdellatif BENIDDER	Université Hassan II de Casablanca, Maroc
Michel CAILLIBOTE	Directeur recherche-développement de la société Cousin Biotech, France
Philippe CINQUIN	Université Grenoble-Alpes, F-38000 Grenoble, France
Rachid DERICHE	INRIA, Sophia -Antipolis, France
Mustapha FADILI	Université Hassan II de Casablanca, CHU Ibn Rochd, Casablanca
Ismat GHANEM	Professeur de Chirurgie Orthopédique Pédiatrique, Hôpital Hôtel-Dieu de France Université Saint Joseph, Beyrouth, Liban
Kawtar HAFIDI	Associate Laboratory Director, Argonne National Laboratory, Lemont, Illinois, USA
Abdelali LAAMARTI	Faculté de Médecine, Université Hassan II de Casablanca, Casablanca, Maroc
Adyl MELHAOUI	Université Mohammed V de Rabat, Rabat
Fergal J. O'BRIEN	Royal College of Surgeons, Ireland
Catherine PICARD	Institut National Polytechnique de Grenoble, France
Jean RÉGIS	Professor of Neurosurgery, Aix Marseille University. Head of the Stereotactic, Functional Neurosurgery and Radiosurgery Department
Anas SLAOUI	Hôpital Abulcasis, Rabat, Maroc
Subra SURESH	Président de l'Université technologique de Nanyang, à Singapour
Sébastien VAUDREUIL	Euromed Research Center, Université Euromed de Fès (UEMF)



صورة المشاركين في الدورة العامة الرسمية لسنة 2019
Photo des participants à la Session Plénière Solennelle 2019

• أعضاء لجنة الأعمال:

- السيد عمر الفاسي الفهري، أمين السر الدائم،
- السيد مصطفى بوسمينة، نائب أمين السر الدائم،
- السيد محمد بريان،
- السيدة رجاء العواد،
- السيد ألبير ساسون،
- السيد علي البخاري،
- السيد الحسن السعيد.

عند نهاية هذه الجلسة، أعطيت الكلمة من جديد للسيد أمين السر الدائم حيث تطرق لأهم النتائج التي تم استخلاصها من هذه الدورة، وأكد على جودة وغنى المداخلات والمناقشات، كما جدد تشكراته لجميع المساهمين في هذه الدورة وخصوصا للشخصيات التي تقدمت بعروض أو مداخلات في الموضوع العلمي العام لهذه الدورة. كما تقدم بتشكراته إلى كافة أعضاء الأكاديمية، وإلى كل العاملين بها، وإلى طاقم الترجمة وهنأهم على إنجاح أشغال هذه الدورة.

بعد ذلك أعلن مدير الجلسات عن اختتام أشغال هذه الدورة بعد المصادقة على نص برقية الولاء والإخلاص المرفوعة إلى السدة العالية بالله صاحب الجلالة الملك محمد السادس نصره الله والشفوعة بمشاعر التقدير والعرفان، وبعبارات الشكر والامتنان.

• هيئة علوم وتقنيات البيئة والأرض والبحر

- المدير: إعادة انتخاب السيد أحمد الحسني
- نائب المدير: إعادة انتخاب السيد إدريس وزار.

• هيئة علوم الفيزياء والكيمياء

- المدير: انتخاب السيد عبد الإله بن يوسف
- نائب المدير: انتخاب السيد المختار الساسي.

• هيئة علوم التنظير والإعلام

- المدير: إعادة انتخاب السيد يوسف أوكنين
- نائب المدير: انتخاب السيد عمر الفلاح.

• هيئة علوم الهندسة، الإبداع والنقل التكنولوجي

- المدير: انتخاب السيد محفوض زياد
- نائب المدير: انتخاب السيد عبد الرحيم معزوز.

• هيئة الدراسات الإستراتيجية والتنمية الاقتصادية

- المدير: إعادة انتخاب السيد نور الدين العوفي
- نائب المدير: إعادة انتخاب السيد رضوان الطويل.

فيما يتعلق بانتخاب أعضاء مجلس الأكاديمية، وأعضاء لجنة الأعمال، أسفرت النتائج على ما يلي:

• أعضاء مجلس الأكاديمية :

- السيد عمر الفاسي الفهري، أمين السر الدائم،
- السيد مصطفى بوسمينة، نائب أمين السر الدائم،
- السيدة سلامة الناضيفي،
- السيد أحمد الحسني،
- السيد محفوض زياد.

في نهاية هذه المناقشة، أعطيت الكلمة للسيد أمين السر الدائم لتقديم بعض التوضيحات الإضافية التالية:

- الإصرار بالإشادة على نجاح الدورة الرسمية العامة لسنة 2019 على مستوى التنظيم وعلى مستوى التوازن بين المتدخلين المغاربة والأجانب وأيضا على مستوى العروض العلمية والمناقشة التي تلتها،
- بخصوص المسألة المتعلقة بخلق جائزة الأكاديمية، فقد سبق وأن طرحت من طرف اللجنة التأسيسية للأكاديمية قبل تنصيب الأكاديمية من طرف صاحب الجلالة الملك محمد السادس نصره الله في 18 مايو 2006. ولأجل اتخاذ القرار في هذا الشأن، يجب العمل على ضمان استدامة هذه الجائزة، وتمكنها من المحافظة على جودتها ومستواها الاستثنائي بشكل دائم،
- فيما يتعلق بتثمين نتائج البحوث، فهذه المهمة تؤول إلى القطاعات الوزارية المكلفة بالصناعة وبالبحث العلمي وبالقطاع الخاص،
- ضرورة العمل على زيادة تحسين محتوى موقع الإلكتروني للأكاديمية ودعمه من طرف وكالة خاصة بالاتصال،
- وضع نتائج هذه الدورة الرسمية رهن إشارة المؤسسات الوطنية في أقرب الآجال،
- التنويه بنجاح البث المباشر لأول مرة، عبر YouTube، الشيء الذي مكن من نقل أشغال الدورة الرسمية عبر منصة الوسائط المتعددة الإلكترونية،
- دعوة أجهزة الأكاديمية وجميع أعضائها لمضاعفة الجهود حتى نكون عند حسن ظن وتطلعات صاحب الجلالة الملك محمد السادس - حفظه الله -، راعي الأكاديمية، والمجموعة العلمية الوطنية.

بعد تقديم هذه التوضيحات الإضافية، واصلت الأكاديمية أشغالها بإعطاء نتائج انتخاب مدير ونائب مدير كل هيئة التي تم خلال اجتماع الهيئات العلمية الذي انعقد يوم 26 فبراير 2019 قبل الجلسة الافتتاحية، وانتخاب ممثلي أعضاء الأكاديمية في مجلس الأكاديمية ولجنة الأعمال، حيث أسفرت النتائج التالية:

مدير ونائب مدير الهيئات العلمية :

• هيئة علوم وتقنيات الأحياء

- المدير: انتخاب السيدة سلامة الناضيفي

- نائب المدير: انتخاب السيد كريم فيلاي ملطوف

- تنظيم حلقة المحاضرات، والمساهمة في تنظيم الندوات، واللقاءات والأيام الدراسية....
- نشر منشورات الأكاديمية (وقائع جلسات الدورة الرسمية 2018، النشرة العلمية رقم 23 و24 و25، رسالة الأكاديمية رقم 32 و33 و34 والمجلد 8 (رقم 1) من مجلة الأكاديمية «حدود في العلوم والهندسة»،
- نشر عدد من المحاضرات التي نظمت من طرف الأكاديمية،
- تعزيز أنشطة مكتبة الأكاديمية.

- النهوض بالتعاون العلمي وتعزيز حضور الأكاديمية على مستوى الدولي من خلال:
 - حضور اجتماع الهيئة التنفيذية للشبكة العالمية لأكاديميات العلوم المكلفة بالصحة of Help IAP، التي انعقدت بلندن،
 - المشاركة في اللقاء الإفريقي لإنشاء المكتب الجهوي الإفريقي التابع للمجلس العالمي للعلوم ISC المنعقد في إفريقيا الجنوبية،
 - حضور اجتماع لإنشاء التحالف الدولي للمنظمات العلمية (بكين)،
 - المشاركة في الاجتماع السنوي الرابع عشر لشبكة أكاديميات العلوم الأفريقية (بنين)،
 - المشاركة في أشغال مؤتمر الاتحاد الإفريقي لتشكيل المجلس الإفريقي للعلوم والبحوث والابتكار (أبوجا)،
 - حضور اجتماع مجموعة بين الأكاديميات للتنمية GID المنعقد في باريس.

بعد تقديم هذا العرض، جرت مناقشة واسعة بين الأكاديميين حول تقرير أنشطة الأكاديمية للسنة المنتهية، التي أسفرت على عدة ملاحظات وتوصيات يمكن تلخيصها فيما يلي:

- الإشادة بنجاح هذه الدورة وبأهمية موضوعها العلمي العام، وضرورة العمل على تشجيع التعاون بين الأطباء والمهندسين والمقاولين لخدمة الطب،
- اقتراح إنشاء جائزة الأكاديمية لتشجيع كبار العلماء والباحثين،
- دعوة الأكاديميين لزيارة مكتبة الأكاديمية والاطلاع على الكتب والوثائق الغنية التي تكتنيها،
- اقتراح تبادل المنشورات بين الأكاديمية والجامعات،
- تشكيل لجنة لمتابعة التوصيات والمقترحات الناتجة عن أشغال الدورة الرسمية لسنة 2019،
- بذل المزيد من الجهود للتعريف بالوثائق والتقارير التي نشرتها الأكاديمية، والعمل على حث المؤسسات الوطنية على النقاش حول العلوم والتكنولوجيا في المغرب.

في هذا التقرير تم عرض مختلف الأنشطة التي قامت بها الأكاديمية خلال سنة 2018-2019 والتي تدرج في إطار المهام الأساسية التالية:

- النهوض وتنمية وتمويل البحث العلمي والتكنولوجي من خلال:
 - اجتماعات الأجهزة المشرفة على إدارة أكاديمية الحسن الثاني للعلوم والتقنيات (مجلس الأكاديمية (5 اجتماعات)، لجنة الأعمال (5 اجتماعات)، الهيئات العلمية (32 اجتماع)،
 - عقد الدورة العادية للاحتفاء بالذكرى الثانية عشر لتنصيب الأكاديمية،
 - إعداد وتهيئ الدورة الرسمية العامة لسنة 2019،
 - عقد الدورة العادية للموافقة على برنامج الدورة الرسمية العامة لسنة 2019،
 - المصادقة على أنشطة الأكاديمية على المستوى الدولي،
 - مواصلة دعم التظاهرات العلمية التي تنظمها المجموعة العلمية الوطنية،
 - تقديم منح التميز للفائزين في المباراة الوطنية في العلوم والتقنيات التي شارك فيها المتفوقون الأولون الحاصلين على شهادة البكالوريا لسنة 2018 في المسالك العلمية والتقنية،
- المساهمة في تحديد السياسة الوطنية للبحث العلمي والتقني من خلال:
 - نشر تقرير جديد يتعلق بالبحث العلمي والابتكار التكنولوجي في المغرب،
 - المساهمة في أشغال الهيئات الوطنية المكلفة بالبحث العلمي (المجلس الأعلى للتربية والتكوين والبحث العلمي، اللجنة الوطنية لتنسيق التعليم العالي، المجلس الإداري للمركز الوطني للبحث العلمي والتقني، المجلس الإداري للوكالة الوطنية لتقييم جودة التعليم العالي والبحث العلمي...)،
- تطوير تدريس العلوم والنهوض بالتقافة العلمية من خلال:
 - المشاركة في أشغال اللجنة التي أنشأتها وزارة التربية الوطنية والتكوين المهني لقيادة وتتبع مسألة تدريس العلوم والتكنولوجيات، وتوجيه التلاميذ نحو هذه المسالك،
 - المشاركة في أشغال الندوة حول «النهوض بتدريس العلوم» التي نظمها المجلي الأعلى للتربية والتكوين والبحث العلمي يوم 8 فبراير 2018 بالرباط،
 - المشاركة في النسخة الثانية للمعرض المغاربي للكتاب بوجدة،
 - المشاركة في أشغال الملتقى الدولي حول موضوع «إدماج الشباب: أساس التنمية المستدامة في إفريقيا» أيام 9 و10 و11 نوفمبر 2018 بالرباط.

الخميس 28 فبراير 2019 صباحا (الجزء الثاني)
الجلسة العامة السادسة حول
«التعاون بين المهندسين والأطباء في خدمة الطب داخل المغرب»

بعد الاستراحة، استأنفت أكاديمية الحسن الثاني للعلوم والتقنيات أشغال دورتها الرسمية بانعقاد الجلسة العامة السادسة حول «التعاون بين المهندسين والأطباء في خدمة الطب داخل المغرب» على شكل مائدة مستديرة، سيرها الأستاذ محفوط زياد، عضو مقيم بأكاديمية الحسن الثاني للعلوم والتقنيات، تميزت بالاستماع إلى أربعة مداخلات قدمت من طرف كل من:

- الأستاذ عادل ملحوي، أستاذ بجامعة محمد الخامس بالرباط،
- الأستاذ حميد أبو شادي، أستاذ بالمدرسة العليا للأساتذة بجامعة محمد الخامس بالرباط،
- الأستاذ مصطفى فاضلي، أستاذ بكلية الطب بجامعة الحسن الثاني بالدار البيضاء،
- الأستاذ عبد العالي العمارتي، أستاذ بكلية الطب بجامعة الحسن الثاني بالدار البيضاء.

الخميس 28 فبراير 2019 صباحا (الجزء الثالث)
خلاصة الأشغال ومناقشة عامة

خصص الجزء الثالث من صباح يوم الخميس 28 فبراير 2019 لخلاصة أشغال الدورة الرسمية حيث أشرف على إعدادها وتقديمها الأستاذ كلود كريزيلي، عضو مشارك بأكاديمية الحسن الثاني للعلوم والتقنيات، تلتها مناقشة عامة.

الخميس 28 فبراير 2019 زوالا
الجلسة الداخلية المغلقة
تقديم ومناقشة تقرير أعمال ونشاط الأكاديمية خلال السنة المنتهية
تجديد أجهزة الأكاديمية
و
الجلسة الختامية

زوال يوم الخميس 28 فبراير 2019، واصلت الأكاديمية أشغالها في جلسة مغلقة، خصصت لتقديم ومناقشة التقرير السنوي لعمل وأنشطة الأكاديمية خلال سنة 2018-2019. في بداية هذه الجلسة، أعطيت الكلمة لأمين السر الدائم لأكاديمية الحسن الثاني للعلوم والتقنيات لتقديم التقرير عن أنشطة الأكاديمية خلال السنة المنتهية وذلك في سياق تفعيل المهام الرئيسية للأكاديمية المنصوص عليها في الظهير الشريف المحدث لها.

الأربعاء 27 فبراير 2019 زوالا (الجزء الثاني)

الجلسة العامة الرابعة حول «الهندسة والطب في علاج أمراض الجهاز العصبي المركزي»

خصص الجزء الثاني من زوال يوم الأربعاء 27 فبراير 2019 للجلسة العامة الرابعة حول موضوع « الهندسة والطب في علاج أمراض الجهاز العصبي المركزي»، حيث تم خلالها الاستماع إلى أربعة عروض قدمت من طرف:

- الأستاذ عبد السلام الخمليشي، عضو مقيم بأكاديمية الحسن الثاني للعلوم والتقنيات حول «التجربة الناجحة لتطوير علم الأعصاب الاستشفائية في المغرب وإفريقيا»؛
 - الأستاذ جان ريجيس (مستشفى لا تيمون - مارسيليا - فرنسا)، حول «gamma knife»
تعاون بين الأطباء والمهندسين في خدمة المريض»؛
 - السيدة ميليسا باكير (سيمنز - المغرب)، حول «تطورات التصميم بالرنين المغناطيسي وتطبيقاته»؛
 - الأستاذ رشيد ديريش (صوفيا انتيبوليس، فرنسا)، حول «من التصوير الحاسوبي إلى تصوير الدماغ : مساهمات من النمذجة إلى التصميم والتوصيل في الدماغ».
- بعد نهاية هذه العروض تم فتح مناقشة عامة أدارها الأستاذ علي بنعمر، عضو مراسل بأكاديمية الحسن الثاني للعلوم والتقنيات.

الخميس 28 فبراير 2019 صباحا (الجزء الأول)

الجلسة العامة الخامسة حول «تقنيات وتطبيقات 3D -

الأبعاد في الهندسة الطبية الحيوية»

خصص الجزء الأول من صباح يوم الأربعاء 28 فبراير 2019 للجلسة العامة الخامسة حول موضوع « تقنيات وتطبيقات 3D - الأبعاد في الهندسة الطبية الحيوية»، حيث تم خلالها الاستماع إلى ثلاثة عروض علمية قدمت من طرف:

- الأستاذ سيباستيان فودوي (الجامعة الأورومتوسطية بفاس - المغرب) حول «التصنع التكميلي، ومستقبل إعادة بناء جسم الإنسان»؛
- الأستاذ ميشيل كاليبوت (مدير الأبحاث والتطوير في Cousine Biotech فرنسا)، حول «الابتكار التعاوني، الأصول الأساسية في الأجهزة الطبية»؛
- الأستاذ فيرغال ج أوبريان (الهيئة الملكية للجراحين، إيرلندا)، حول «منصات 3D لتسليم الأنسجة لتحسين وإصلاح العظام».

بعد نهاية هذه العروض تم فتح مناقشة عامة أدارها الأستاذ عبد العالي العمارتي، أستاذ بكلية الطب بالدر البيضاء - المغرب.

• الأستاذة وفاء الصقلي، عضوة مراسلة بأكاديمية الحسن الثاني للعلوم والتقنيات، أستاذة بالمدرسة الوطنية العليا للفنون والمهن بباريس، حول موضوع «نمذجة مشخصة، محاكاة عددية وتقدم في جراحة العظام»؛

• الأستاذ عصام غانم، أستاذ بجامعة القديس يوسف ببيروت، حول «لفهم أفضل للتشوهات العضلية الهيكلية لدى المريض المشلول الدماغ: مساهمة الطبيب والمهندس»؛

• الأستاذ عبد الرحيم معزوز، عضو مقيم بأكاديمية الحسن الثاني للعلوم والتقنيات، أستاذ بالمعهد الوطني العالي للعلوم التطبيقية بليون، فرنسا، حول «زرع عظمي من البوليمير والزجاج الحيويين».

بعد نهاية هذه العروض نظمت مناقشة عامة سيرها الأستاذ حميد أبوشادي، أستاذ بالمدرسة العليا لأساتذة التعليم التقني بجامعة محمد الخامس بالرباط.

الأربعاء 27 فبراير 2019 زوالا (الجزء الأول)

الجلسة العامة الثالثة حول

«الهندسة والطب في علاج السرطان»

خصص الجزء الأول من زوال يوم الأربعاء 27 فبراير 2019 للجلسة العامة الثالثة حول موضوع «الهندسة والطب في علاج السرطان»، حيث تم خلالها الاستماع إلى أربعة عروض علمية قدمت من طرف:

• الأستاذ عبد اللطيف بن يدر، أستاذ بجامعة الحسن الثاني بالدر البيضاء، حول «تقنيات الهندسة والإشعاع في علاج السرطان»؛

• الأستاذة سلامة الناضيفي، عضوة مقيمة بأكاديمية الحسن الثاني للعلوم والتقنيات، أستاذة بجامعة الحسن الثاني بالدار البيضاء، حول «مساهمة التكنولوجيا الحيوية وعلم الجينوم لفهم أفضل للسرطان»؛

• السيدة كوثر حفيضي، باحثة في مختبر أرغون الوطني، بليمون، إلينوا بالولايات المتحدة، حول «النظائر الإشعاعية وتطبيقاتها في مجال التشخيص والعلاج الطبي»؛

• الأستاذة كاترين بيكار، أستاذة بمعهد البوليتكنيك الوطني بغرونوبل بفرنسا، حول «الانتعاش الحيوي للطب التجديدي وعلاج السرطان».

بعد هذه العروض حصلت مناقشة عامة سيرها الأستاذ عبد السلام الخمليشي، عضو مقيم بأكاديمية الحسن الثاني للعلوم والتقنيات.

حسن من السودان، خريج جامعة أكسفورد، حاصل على دكتوراه في الرياضيات، عميد كلية الرياضيات بجامعة الخرطوم، ورئيس سابق للشبكة العالمية للأكاديميات IAP، والسيد روبن كرو من جنوب إفريقيا، خريج جامعة ناتال بجنوب إفريقيا وجامعة جورجيا بالولايات المتحدة، أستاذ علم الحيوان ورئيس سابق للشبكة الإفريقية للأكاديميات العلوم، كأعضاء مشاركين جدد في الأكاديمية. كما تم تقديم واستقبال ثلاثة أعضاء مراسلين جدد، ويتعلق الأمر بكل من السيدة للا ابتسام دريسي، فيزيائية، أستاذة بجامعة محمد الخامس بالرباط، والسيدة زهور سارة أبو سلام، حاصلة على دكتوراه في الجيولوجيا، أستاذة باحثة بجامعة مونستر بألمانيا، والتي بدأت تعليمها العالي في جامعة ابن زهر بأكادير وأنهته بألمانيا بمدينة برلين، والسيد عمر الفلاح، حائز على دكتوراه في علوم الرياضيات، وعلى جائزة «AMMSI Philip Griffiths 2016» المرموقة لعام 2016، والتي يمنحها «معهد برينستون للدراسات المتقدمة».

بعد هذا الاستقبال والتقديم، أعطيت الكلمة إلى الأعضاء الجدد للرد والتفاعل مع التعيين الملكي السامي والإعراب عن شكرهم وامتنانهم لصاحب الجلالة الملك محمد السادس، راعي الأكاديمية.

بعد ذلك، تابعت الأكاديمية أشغالها بالجلسة العامة الأولى حول موضوع «الهندسة والطب في مواجهة أمراض القلب والشرابين»، حيث تم خلالها الاستماع إلى ثلاثة عروض قدمها كل من:

- الأستاذ كارلوس مارتينيس ألونسو، إسبانيا، عضو مشارك بأكاديمية الحسن الثاني للعلوم والتقنيات، حول موضوع «مساهمة الهندسة الطبية الاحيائية في صحة الناس»؛
- الأستاذ فيليب سنكوكين، أستاذ بمعهد الهندسة والمعلومات الصحية بجامعة غرونوبل ألب بفرنسا، حول موضوع «نحو الروبوتات التكيفية: حالة الوقاية من الرجوع إلى المستشفى بسبب فشل القلب»؛
- الأستاذ أنس السلاوي بجامعة الزهراوي الدولية لعلوم الصحة بالرباط، حول «التعاون بين الأطباء والمهندسين: ما هي التحديات في طب القلب».

بعد هذه العروض فتح باب المناقشة التي سيرها الأستاذ فهد كرامي، أستاذ بجامعة القاضي عياض بمراكش.

الأربعاء 27 فبراير 2019 صباحا

الجلسة العامة الثانية حول

«الهندسة والطب في أمراض العظام والاضطرابات العضلية الهيكلية»

بعد الاستراحة، تابعت الأكاديمية أشغالها بانعقاد الجلسة العامة الثانية حول موضوع «الهندسة والطب في أمراض العظام والاضطرابات العضلية الهيكلية»، حيث تم خلالها الاستماع إلى ثلاثة عروض قدمها كل من:

وفي هذا الصدد، أكد أمين السر الدائم أولاً على الأهمية القصوى التي اكتسبتها اليوم العلوم والتكنولوجيا في الأنشطة البشرية. كما أشار إلى أن الجميع يتفق الآن على أن البحث التنموي والابتكار، وخاصة الابتكار التكنولوجي، أصبحا من المحركات الأساسية للنمو الاقتصادي، ولإنتاج المنتجات الجديدة، وللرعاية الصحية، ولحماية البيئة، وللزيادة في متوسط العمر (حيث أن متوسط العمر، خلال 250 عام الماضية، ارتفع بأكثر من ثلاثة أضعاف من 25 إلى 80 عاماً)، ولتطوير التقنيات الجديدة للمعلومات والاتصالات، ... هذه كلها أمثلة ونتائج تعود بالفائدة على الإنسانية التي تحققت من خلال العلم ونتائج البحث العلمي. في عالم تعتمد فيه اقتصادات الأمم بشكل متزايد على المعرفة والتكنولوجيا، فإن بناء القدرات الوطنية في هذه البلدان ليس ترفاً ولكنه ضرورة، مما يتطلب إعداد وتنفيذ سياسة علمية مبتكرة في مجال العلم والتكنولوجيا، وخلق وتطوير قاعدة وطنية قوية علمية وتكنولوجية قادرة على مواكبة النموذج التنموي الجديد، لا سيما في المجال الاقتصادي والاجتماعي.

كما أشار إلى أن الدورة الرسمية الحالية ستعقد على دراسة هذه الضرورة في مجال الطب؛ وذلك من خلال الأجوبة المتعلقة بكيفية تعبئة العلوم والتكنولوجيا والهندسة لعلاج الأمراض البشرية. كما ستركز أشغال هذه الدورة خصوصاً على عدد من الأمراض الشائعة في المغرب، من بينها أمراض القلب والشرابين، وجراحة العظام، والسرطانات، وعلم الأعصاب، كما سيتم دراسة ومناقشة التقدم التكنولوجي العلمي الحاصل في مختلف التخصصات العلمية، كالعلوم الفيزيائية، والرياضيات، والعلوم الكيميائية، وعلوم الهندسة وكيفية تعبئتها لأجل تمكينها من علاج هذه الأمراض.

بعد الكلمة الافتتاحية لأمين السر الدائم لأكاديمية الحسن الثاني للعلوم والتقنيات، أعطيت الكلمة على التوالي للسيد رئيس الحكومة، والسيد وزير التربية الوطنية والتكوين المهني والتعليم العالي والبحث العلمي، والسيد وزير الصحة.

مباشرة بعد هذه الكلمات، واصلت الأكاديمية أشغالها بالاستماع إلى المحاضرة الافتتاحية التي ألقاها الأستاذ سوبرا سوريش، رئيس جامعة نانينغ بسنغافورة حول موضوع «دراسة الأمراض البشرية عند تقاطعات الهندسة والعلوم والطب». بعد نهاية هذه المحاضرة فتح باب المناقشة سيرها الأستاذ محمد بن ريان مدير الجلسات.

الأربعاء 27 فبراير 2019 صباحاً

الجلسة العامة الأولى حول «الهندسة والطب في مواجهة أمراض القلب والشرابين»

خصص الجزء الأول من صباح يوم الأربعاء 27 فبراير 2019 لاستقبال وتقديم الأعضاء المقيمين والمشاركين والمراسلين الجدد بأكاديمية الحسن الثاني للعلوم والتقنيات، ويتعلق الأمر بكل من السيد عبد السلام الخليلشي، عضو مراسل سابق في الأكاديمية، أستاذ جراحة المخ والأعصاب، والرئيس الفخري للاتحاد العالمي لجمعيات جراحة الأعصاب، كعضو مقيم جديد، والسيد محمد

انعقدت الدورة الرسمية العامة لسنة 2019 لأكاديمية الحسن الثاني للعلوم والتقنيات بقاعة المحاضرات بمقر أكاديمية المملكة المغربية بالرباط أيام الثلاثاء 26 والأربعاء 27 والخميس 28 فبراير 2019، حول الموضوع العلمي العام «الهندسة والطب في خدمة التشخيص والوقاية والعلاج».

الثلاثاء 26 فبراير 2019 زوالا

جلسة مغلقة للأكاديمية

(اجتماع الهيئات العلمية)

الجلسة الافتتاحية

انتخاب رئيس الجلسات

الكلمة الافتتاحية لأمين السر الدائم لأكاديمية الحسن الثاني للعلوم والتقنيات

المحاضرة الافتتاحية

حول موضوع «دراسة الأمراض البشرية عند تقاطعات الهندسة والعلوم والطب»

يوم الثلاثاء 26 فبراير 2019 اجتمعت الهيئات العلمية الستة للأكاديمية، على الساعة الثانية زوالا، بشكل منفصل في قاعات أكاديمية الحسن الثاني للعلوم والتقنيات لمناقشة حصيلة أنشطتها لسنة 2018 ودراسة خطة عملها لسنة 2019، وانتخاب ممثلي أعضاء الأكاديمية في الأجهزة المشرفة على إدارة أكاديمية الحسن الثاني للعلوم والتقنيات.

وفي الساعة الرابعة والنصف من زوال نفس اليوم، انطلقت أشغال الجلسة الافتتاحية للدورة العامة الرسمية لسنة 2019 لأكاديمية الحسن الثاني للعلوم والتقنيات بالقاعة الكبرى للمحاضرات بمقر أكاديمية المملكة بالرباط، بحضور عدد من الشخصيات المدعوة، من بينهم السيد رئيس الحكومة وعدد من الوزراء في الحكومة المغربية، وعدد من ممثلي وسائل الإعلام السمعية البصرية والكتوبة.

عند بداية الجلسة الافتتاحية تم انتخاب الأستاذ محمد بريان مديرا للجلسات خلفا للأستاذ عبد الإله بن يوسف الذي انتهت ولايته. مباشرة بعد ذلك أعطيت الكلمة للأستاذ عمر الفاسي الفهري، أمين السر الدائم لأكاديمية الحسن الثاني للعلوم والتقنيات، لإلقاء الكلمة الافتتاحية لهذه الدورة للترحيب بالمدعوين وتقديم الموضوع العلمي العام لهذه الدورة الرسمية.

في بداية كلمته الافتتاحية، قدم أمين السر الدائم الأعضاء المقيمين والمشاركين والمراسلين الجدد الذين حصلوا على موافقة جلالة الملك لتعيينهم كأعضاء جدد للأكاديمية، وهنأهم بهذه المناسبة على الثقة المولوية التي حظوا بها من طرف راعي الأكاديمية صاحب الجلالة الملك محمد السادس نصره الله. بعد ذلك، ذكر أمين السر الدائم بالموافقة السامية لصاحب الجلالة الملك محمد السادس - حفظه الله - على أن تعقد أكاديمية الحسن الثاني للعلوم والتقنيات جلستها العامة الرسمية لسنة 2019 حول الموضوع العلمي العام «الهندسة والطب في خدمة التشخيص والوقاية والعلاج».

محضر أشغال الدورة الرسمية العامة السنوية لأكاديمية
الحسن الثاني للعلوم والتقنيات
لسنة 1439 هجرية الموافق لسنة 2019 ميلادية

حول موضوع :

«الهندسة والطب في خدمة التشخيص والوقاية والعلاج»

حفظكم الله، يا مولاي، بما حفظ به الذكر الحكيم، وأبقاكم ذخرا وملأنا لهذه الأمة، تجددون لها أمرها، وتعلون صروح مجدها، وترفعون راية عزها ورقيتها، وأقر عينكم بولي عهدكم صاحب السمو الملكي الأمير الجليل مولاي الحسن، وبشقيقته الجليلة صاحبة السمو الملكي الأميرة للأخديجة، وشد أزركم بشقيقكم السعيد صاحب السمو الملكي الأمير المولى الرشيد، وبسائر أفراد الأسرة الملكية الشريفة، إنه على ما يشاء قدير، وبالإجابة جدير.

والسلام على السدة العالية بالله ورحمة الله تعالى وبركاته.

خديم الأعتاب الشريفة
عمر الفاسي الفهري

حرر بالرباط، يوم الجمعة 23 جمادى الثانية 1440
الموافق ل 01 مارس 2019

بسنغافورة، انعقدت عدة جلسات، تم خلالها الاستماع إلى عروض ومداخلات علمية هامة، قدمت من طرف عدد من أعضاء الأكاديمية، ومن قبل علماء باحثين بارزين تمت دعوتهم من المغرب وخارجه (سنغافورة، لبنان، فرنسا، إسبانيا، إيرلندا، الولايات المتحدة الأمريكية)، تلتها مناقشة مستفيضة همت مواضيع الهندسة والطب في مواجهة عدد من الأمراض الشائعة في المغرب كأضرار القلب والشرايين، وجراحة العظام والاضطرابات العضلية الهيكلية، والسرطانات، والأمراض العصبية، بالإضافة إلى موضوع تقنية الطباعة الثلاثية الأبعاد (3D) في مجال الهندسة الطبية الحيوية. كما تم خلال هذه الدورة تخصيص إحدى الجلسات لدراسة موضوع **"التعاون والتدخل في التخصصات بين المهندسين والأطباء في خدمة الطب"** أسفرت عن صدور اقتراحات مهمة من شأنها تعزيز هذا التعاون، ووضع برامج مشتركة في الهندسة والطب والصناعة.

مولاي صاحب الجلالة،

تميزت أيضا هذه الدورة بكلمة تحية لأعضاء الأكاديمية ألقاها السيد رئيس الحكومة في الجلسة الافتتاحية، مرحبا بالمشاركين أجنب ومغاربة ومنوها بالدور الهام للبحث العلمي في العملية التنموية الشاملة والمستدامة لبلادنا، تلتها كلمة السيد وزير التربية الوطنية والتكوين المهني والتعليم العالي والبحث العلمي تجاوبت مع اهتمامات أعضاء الأكاديمية الرامية إلى ضرورة تقوية البحث العلمي في بلادنا، وكذلك إلى ضرورة اتخاذ التدابير الكفيلة بنشر الثقافة العلمية وتحسين تدريس العلوم خاصة على صعيد التعليم المدرسي باعتماد اللغات المتداولة عالميا في هذا الباب.

وقد تميزت هذه الدورة باستقبال الأعضاء الجدد الذين حظوا برضى مولانا المنصور بالله على انتمائهم لأكاديمية الحسن الثاني للعلوم والتقنيات التي تحظى بسايف رعايتكم الغالية، وبشرف حمل إسم الملك العظيم والدكم المنعم فقيد البلاد المغفور له صاحب الجلالة الملك الحسن الثاني طيب الله ثراه. وقد أعرب الأكاديميون الجدد والقدامى عن امتنانهم الأكيد لصاحب الجلالة الملك محمد السادس نصره الله، راجين من الله سبحانه وتعالى أن يكونوا عند حسن ظن جلالكم وأن يوفقهم في خدمة وطنهم، آخذين الإصر على العمل بتوجيهات ونصائح جلالكم في تحقيق مقاصد أكاديمية الحسن الثاني للعلوم والتقنيات في أفق الارتقاء بمكانة البحث العلمي والتطور التكنولوجي في اطراد التطور الاجتماعي والنماء الاقتصادي لهذا الوطن العزيز، والمساهمة في الجهود المباركة التي ما فتئتم، أعز الله أمركم، تبذلونها في مجال التربية والتكوين وفي سبيل حماية ورعاية شباب هذا الوطن العزيز من خلال تكوينه تكوينا متكاملا ومتجانسا، يجمع بين تحصيل المعرفة وبناء الفكر، واستيعاب الكفايات والمهارات، وتعلم واكتساب الخبرات، وتشجيعه على الانخراط الجاد في الحياة الوطنية بروح المواطنة الهادفة وفضائل السلوك المتسامح، وتحفيزه على الاندماج في سياق عصر الانفتاح ومجتمع العلم واقتصاد المعرفة.

وفي ختام أشغال هذه الدورة، تم تقديم التقرير السنوي لأنشطة الأكاديمية خلال السنة المنتهية الذي يتضمن كل الأنشطة السنوية التي قامت بها الأكاديمية، وذلك طبقا لمقتضيات الظهير الشريف المنشئ لأكاديمية الحسن الثاني للعلوم والتقنيات، تلتها مناقشة من طرف أعضاء الأكاديمية الذين أوصوا بأن تستمر الأكاديمية بالقيام بدورها الكامل في النهوض بالعلم والتكنولوجيا في وطننا العزيز، حتى تصبح منارة لسمو الفكر، ومنبرا لإشعاع العلم في شتى مجالات المعرفة العلمية.

بسم الله الرحمن الرحيم، والصلاة والسلام على أشرف المرسلين

نعم سيدي أعزك الله

حضرة صاحب الجلالة،

حفظكم الله يا مولاي، وسدد خطاكم، وخلد في الصالحات ذكركم، ورفع بالعز والنصر المبين رأيكم، والسلام على مقامكم العالي بالله ورحمته وبركاته.

مولاي صاحب الجلالة،

بسم الله الرحمن الرحيم، والصلاة والسلام على أشرف المرسلين،

بعد تقديم ما يليق بمقام صاحب الجلالة الملك محمد السادس نصره الله وأيده، من فروض الطاعة والولاء، ومن أصدق مشاعر الإخلاص والوفاء، يتشرف محب وخديم الأعتاب الشريفة، أمين السر الدائم لأكاديمية الحسن الثاني للعلوم والتقنيات، أصالة عن نفسه ونيابة عن أعضاء الأكاديمية وأفراد طاقم إدارتها، أن يعبر لأmir المؤمنين عن ما يغمر كافة أعضاء الأكاديمية وجميع الموظفين التابعين لها، من موفور السعادة وسابغ الاعتزاز بمناسبة اختتام أشغال الدورة العامة الرسمية الرابعة عشر لأكاديمية الحسن الثاني للعلوم والتقنيات، المنعقدة بمقر أكاديمية المملكة، بعاصمة المملكة المغربية الشريفة، أيام الثلاثاء والأربعاء والخميس 20 و21 و22 جمادى الثانية 1440 هجرية، الموافق ل 26 و27 و28 فبراير 2019.

مولاي صاحب الجلالة،

تمحورت أشغال هذه الدورة العامة الرسمية، التي انعقدت بموافقكم السامية حول موضوع "الهندسة والطب في خدمة التشخيص والوقاية والعلاج"، على دراسة ومناقشة النتائج العلمية والابتكارات الرئيسية الجديدة في مجال الطب. وتتعلق هذه الابتكارات، على سبيل الذكر، بالتقدم الهائل في ميدان التصوير الطبي مما أدى إلى تحسين التشخيص والحد من التدخل الجراحي، وفي ميدان التسلسل الجيني مما مكن من التشخيص المبكر والعلاج الجيني، وكذلك في ميدان الطباعة الثلاثية الأبعاد مما أفضى إلى تطوير الغرسات الشخصية وتسريع الأبحاث في هندسة الأنسجة، وأيضا في مجال تطوير الواقع الافتراضي والنمذجة الشخصية والمحاكاة الرقمية، إلى جانب التحكم في أساليب الذكاء الاصطناعي مما سيمكن من اتخاذ القرارات الطبية الصائبة، وكذلك فيما يتعلق بتطوير أجهزة الاستشعار الحيوية المندمجة والروبوتات الطبية التي ستسفر على خلق ثورة في مجال الطب عن بعد، مما سيسمح من تحسين حصول المرضى على التشخيص والعلاج في مختلف المناطق والجهات.

بعد الاستماع إلى المحاضرة الافتتاحية حول موضوع "دراسة الأمراض البشرية على مفترق طرق الهندسة والعلوم والطب" التي ألقاها الأستاذ سوبرا سوريش، رئيس جامعة نانينغ

**نص البرقية المرفوعة
إلى السدة العالفة بالله
صاحب الجلالة الملك محمد السادس نصره الله
على إثر اختتام أشغال الدورة العامة الرسمية لسنة 2019**

- تطوير الواقع الافتراضي والنمذجة الشخصية والمحاكاة الرقمية، إلى جانب أساليب الذكاء الاصطناعي مما يمكن من الإسهام في اتخاذ القرارات الطبية،
- تطوير أجهزة الاستشعار الحيوية المندمجة والروبوتات الطبية التي من شأنها أن تؤدي إلى إحداث ثورة في مجال الطب عن بعد، مع إمكانية تحسين حصول المرضى على التشخيص والعلاج في مناطق مختلفة.

في هذا السياق، تبقى عدة أسئلة معلقة منها: كيف يمكن أن نشجع ونعزز تطوير البحوث الطبية الحيوية ذات جودة في المغرب، وأن تصبح مرتكزة أساسا على حوار فعال متعدد التخصصات، وقادرة على تحقيق الترابط المستمر بينها وبين الابتكار التكنولوجي؟ وكيف يمكن أيضا الأخذ بعين الاعتبار الإمكانيات والحاجيات، مع تشجيع الإبداع والمخاطرة؟ وما هي المنافذ الممكنة لتطوير التقدم السريع في هذه البحوث؟ وما هي البحوث المتعددة التخصصات على المدى الطويل؟

في هذا الشأن، علينا أن نستحضر التوجيهات السامية لصاحب الجلالة الملك محمد السادس أيده الله ونصره، التي جاءت في الرسالة الملكية الموجهة إلى المشاركين في المناظرة الوطنية حول الصحة، الذي انعقدت بمراكش يوم 01 يوليو 2013، حيث قال جلالته: "من منطلق إيماننا بالدور المحوري للعنصر البشري في إنجاح الأوراش الإصلاحية، فإننا ندعوكم لإيلاء مسألة الموارد البشرية بهذا القطاع الحيوي ما تستحقه من عناية، على أساس ضمان جودة تكوينها، بهدف تأهيلها وملاءمتها مع التطور العلمي والتكنولوجي في مجال العلاج والوقاية، والتدبير والحكمة الصحية، وفق المعايير الدولية، علاوة على ضرورة توفير العدد الكافي منها في جميع التخصصات والمهن الصحية، استجابة للطلب المتزايد على الخدمات الصحية، وتشجيع البحث والابتكار في مجال الطب والصيدلة، والصناعة الوطنية للأدوية".

إن الدورة العامة الرسمية الرابعة عشرة لسنة 2019 للأكاديمية، حول موضوع "الهندسة والطب في خدمة التشخيص والوقاية والعلاج"، ستسمح بمراجعة بعض التطورات الرئيسية في مجال البحث في هذا المجال، ومناقشة الآفاق في المغرب. إن هذه الدورة تتضمن عدة مجالات علمية، كالميكانيك الإحيائية، والمواد الإحيائية، والطباعة ثلاثية الأبعاد، والمحاكاة الرقمية. كما أنها فرصة لتعزيز التعاون بين الأطباء والمهندسين، ولإعداد برامج بحثية مشتركة في الهندسة والطب.

مقدمة

يمثل متوسط الإنفاق على الصحة في المغرب حوالي 5.8 % من الناتج الداخلي الخام؛ هذا الإنفاق، الذي يتزايد باطراد كل سنة (بحوالي 4.4 %)، من المنتظر أن يرتفع أكثر فأكثر نظرا للنمو الديمغرافي واعتبارا للتحسن الحاصل في زيادة متوسط العمر عند المغاربة (المحدد حاليا في 75 سنة).

إن العديد من التحديات الطبية أصبحت اليوم مرتبطة بشيخوخة الساكنة وبالأضرار والإصابات الناتجة عن حوادث السير (لا سيما في البلدان النامية التي تتزايد فيها حركة السير بسرعة فائقة)، وكذلك بتفاقم الأمراض المزمنة المرتبطة بالتغيرات الحاصلة في نمط الحياة (الحياة الغير المستقرة، وأعراض السمنة) أو بالتغيرات المناخية. كما أن أمراض القلب والشرابين، وأمراض الجهاز التنفسي، أصبحت من الأسباب الرئيسية للوفيات. كما باتت أيضا الاضطرابات العضلية الهيكلية تحتل المرتبة الرابعة في التأثير على صحة السكان، وثاني أكبر سبب للإعاقة.

ولمواجهة جل هذه التحديات، يظل البحث الطبي الحيوي من الأولويات لفهم الآليات المرجحة التي تتحكم في السلوك الطبيعى والمختل للإنسان، ولتحقيق الوقاية والعلاج بشكل أحسن، وتطوير التدبير والحكامة الصحية، علاوة على ضرورة تأمين أمثل للتكاليف. إن تطوير برامج البحث في الهندسة الطبية الحيوية، والتعاوض الوثيق بين العلماء والمهندسين والأطباء، سيمكنان من مواجهة العديد من التحديات الصحية.

وفي هذا الصدد، يتميز القرن الواحد والعشرون بابتكارات علمية رئيسية ناجمة عن تعزيز تعدد التخصصات العلمية والتعاون الوثيق بين الأطباء والباحثين في علوم الحياة، والباحثين في علوم الرياضيات والفيزياء وعلوم الهندسة، والصناعيين، أدت إلى جعل الابتكار التكنولوجي في خدمة المريض، نذكر منها على سبيل المثال:

- التقدم الهائل في ميدان التصوير الطبي مما أدى إلى تحسين التشخيص والوصول إلى الحد الأدنى من التدخل الجراحي،
- تسلسل الجينوم البشري الذي سمح بإجراء التشخيص المبكر وإمكانية العلاج الجيني،
- الطباعة الثلاثية الأبعاد التي أدت إلى تطوير الغرسات الشخصية المنخفضة التكلفة، وتسريع الأبحاث في ميدان هندسة الأنسجة،



المملكة المغربية
أكاديمية الحسن الثاني للعلوم والتقنيات

أشغال الدورة العامة الرسمية لسنة 2019

الموضوع

الهندسة والطب في خدمة
التشخيص والوقاية والعلاج

الرباط، 26 - 28 فبراير 2019



صاحب الجلالة الملك محمد السادس - نصره الله -

راعي أكاديمية الحسن الثاني

للعلوم والتقنيات



المملكة المغربية
أكاديمية الحسن الثاني للعلوم والتقنيات

أشغال الدورة العامة الرسمية لسنة 2019

الموضوع
الهندسة والطب في خدمة التشخيص
والوقاية والعلاج

الرباط، 26 - 28 فبراير 2019