

LES BIOTIC EN ILE-DE-FRANCE

*Modélisation et simulation
appliquées aux sciences du vivant*



Contexte et historique de l'étude	p. 4
Introduction	p. 8
Modélisation et simulation appliquées aux sciences du vivant	p. 10
• <i>Modélisation des réseaux biologiques</i>	<i>p. 11</i>
• Modélisation dans l'âge de la post-génomique	p. 13
• Modélisation des réseaux biologiques	p. 14
• Techniques utilisées	p. 15
• Groupes en Île-de-France	p. 16
• <i>Modélisation moléculaire</i>	<i>p. 18</i>
• Contexte	p. 21
• Marché de la modélisation moléculaire	p. 23
• Description des techniques	p. 27
• Secteurs d'application	p. 29
• Offre et demande	p. 31
• Tendances et freins	p. 39
• Position de l'Île-de-France	p. 50
• Synthèses et voies de développement	p. 51

- ***Modélisation des phénomènes physiques dans les sciences du vivant*** **p. 54**
 - Contexte p. 59
 - Définitions p. 60
 - Segmentation technique p. 62
 - Marché p. 63
 - Offre et demande p. 66
 - Tendances et freins p. 71
 - Positionnement de l'Île-de-France p. 84
 - Synthèses et voies de développement p. 84
 - Annexes p. 88



Objectif : structurer, promouvoir et dynamiser les filières optique, électronique et ingénierie logicielle en Ile-de-France.



Objectif : animer un pôle en génomique, post-génomique et sciences connexes, favorisant l'essor des biotechnologies.



Applications des BioTIC

- Traitement et stockage de l'image
- Les TIC dans l'aide au diagnostic
- Modélisation et simulation numérique appliquées aux sciences du vivant



- Principaux offreurs de technologies en Ile-de-France et nouvelles tendances
- Besoins des donneurs d'ordre afin d'identifier les besoins d'innovation



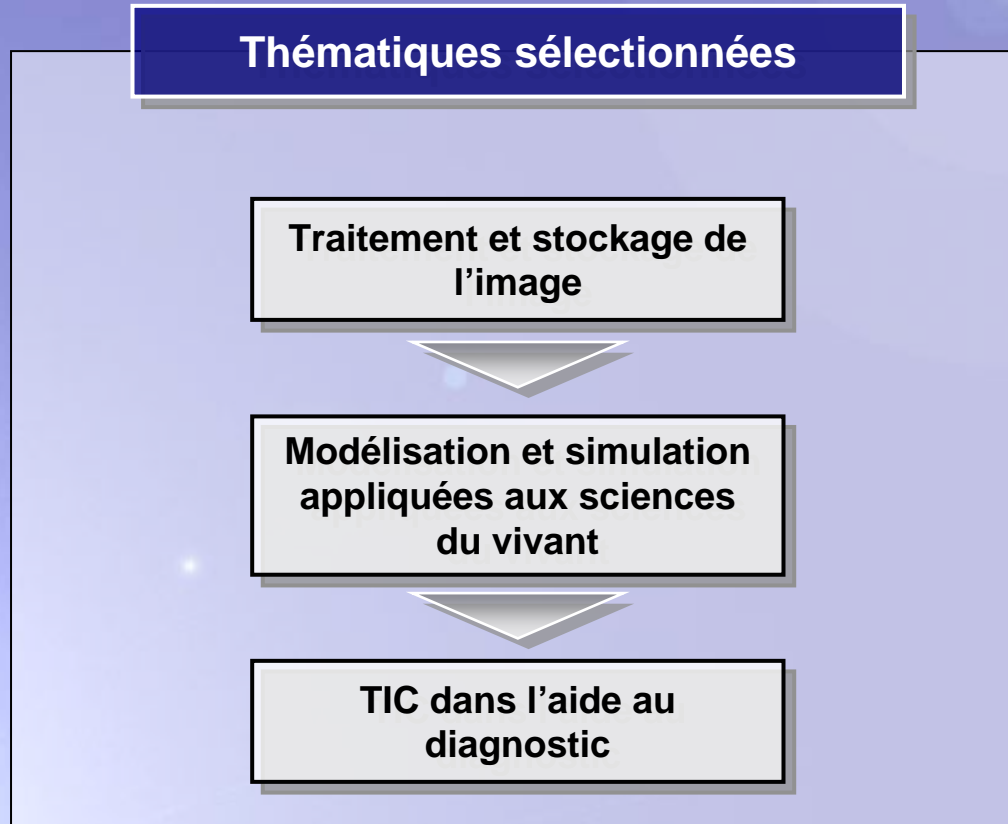
Société de conseil et d'aide à la décision spécialisée dans les sciences de la vie à l'interface entre science et busines.

- **Opticsvalley** et Genopole® mènent depuis 2003, dans le cadre des missions qui leurs sont confiées par le Conseil général de l'Essonne, une action en **Biophotonique** visant à identifier les avancées technologiques en cours, les applications attendues dans les sciences de la vie, les acteurs académiques et industriels français et plus précisément franciliens, ainsi que des projets de transferts technologiques actifs dans les laboratoires.
- Cette action a été appuyée en 2004 par une forte volonté des acteurs du réseau de poursuivre le travail d'analyse entrepris, notamment en donnant la priorité à des thèmes très porteurs comme l'**imagerie *in vitro*** et ***in vivo*** et le **photodiagnostic**.
- L'intérêt manifesté dès 2004 pour l'amélioration du traitement, du stockage et du transfert des images et la conclusion de la troisième édition du colloque Paris-Biophotonique en 2005, ont mis en évidence l'intérêt de la communauté pour une poursuite de l'action **Biophotonique** sur le croisement entre les sciences du vivant et les TIC.

Un recensement des TIC appliquées aux sciences du vivant a été mené depuis 2005. Une vingtaine d'applications innovantes ont été présélectionnées, dont six apparaissent les plus pertinentes à traiter.

- En 2006, **Opticsvalley** étend son métier d'animateur de Réseau au domaine de l'électronique et de l'ingénierie logicielle. Pour que le soutien au développement économique des acteurs de ces trois filières en Ile-de-France soit efficace, **Opticsvalley** souhaite être en mesure de délivrer les informations pertinentes sur les besoins technologiques, donc sur les opportunités de développement économique.
- En 2006, dans la continuité de ses activités dans le domaine des sciences du vivant, **Opticsvalley** mène une action sur les « Applications des BioTIC », qui se conclura cette année par une manifestation lors du carrefour **EuroBiO 2006** (Carrefour européen des biotechnologies) qui se tiendra le 25 octobre 2006 au Palais des Congrès à Paris. Afin de structurer son étude, **Opticsvalley** a créé un *Comité de Pilotage* restreint, regroupant le CEA, Centrale Santé, l'IGR&D, l'INRIA, Genopole® et Thales IS.

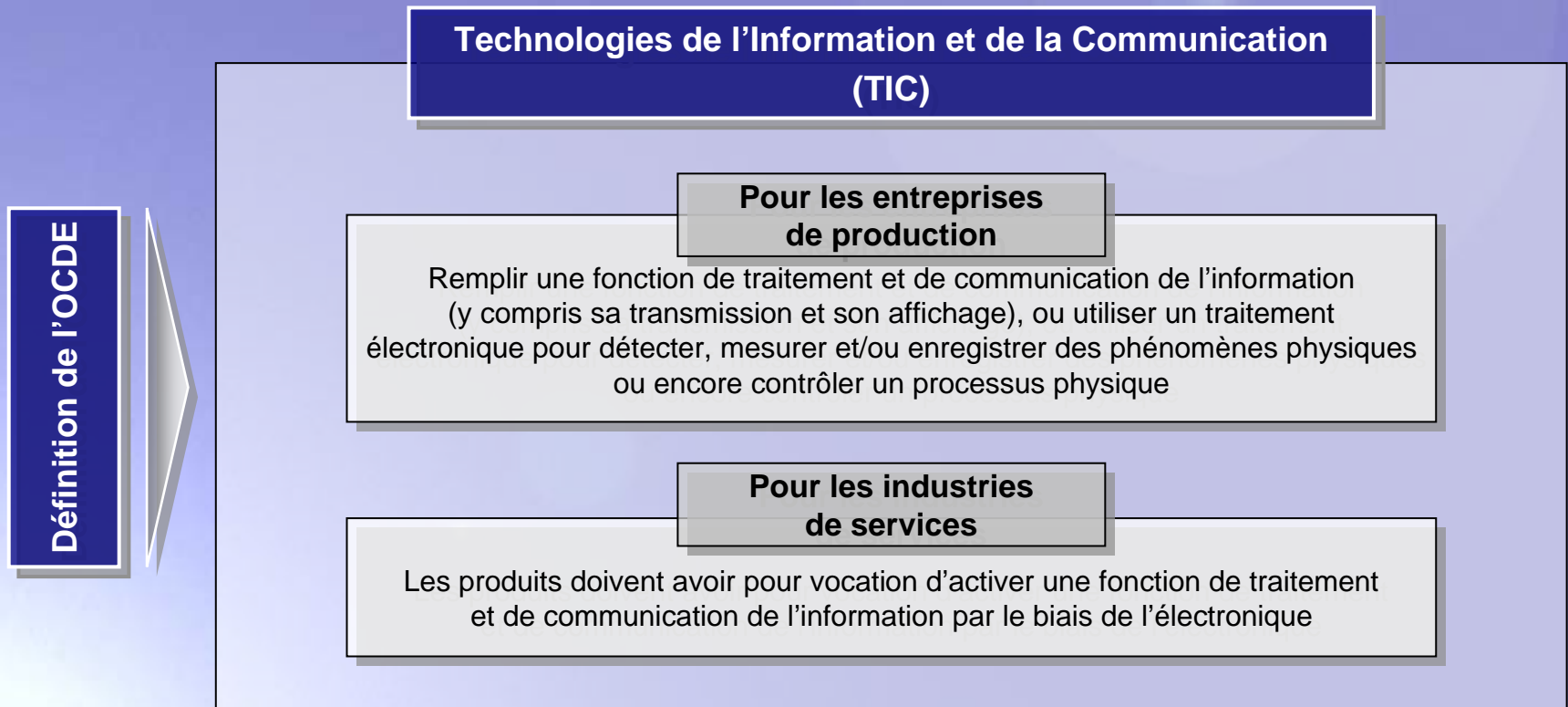
- Traitement et stockage de l'image, Modélisation et simulation du vivant et TIC dans l'aide au diagnostic sont les trois thématiques sélectionnées avec le *Comité de Pilotage* pour l'action « Applications des BioTIC » 2006



→ Opticsvalley, Genopole® et ALCIMED souhaitent remercier le *Comité de Pilotage* pour l'aide et le suivi de cette étude

Contact	Organisme
Pierre Chagvardieff	CEA
Fatima Chakrani	Genopole®
Yves Champey	Genopole G1J
Gérard Dine	Centrale Santé
Claude Dubois	IGR&D
Chiraz Frydman	Opticsvalley
Nicolas Godard	Genopole®
Corinne Jacquemin	Thales IS
François Képès	Epigénomique / Genopole®
Sébastien Magnaval	Opticsvalley
David Monteau	INRIA

- L'OCDE définit les TIC en fonction des contextes d'application : entreprises de production et industries de services



Définition du périmètre



→ Le périmètre de l'offre étudiée dans cette étude comprend le logiciel et le service avec une expertise à haute valeur ajoutée

Offre

Publique / Académique

Privée

Logiciel



Développements suffisamment matures pour proposer un logiciel « commercialisable »

Logiciel commercial ou actions de développement technologique ou commercial en cours dans le domaine

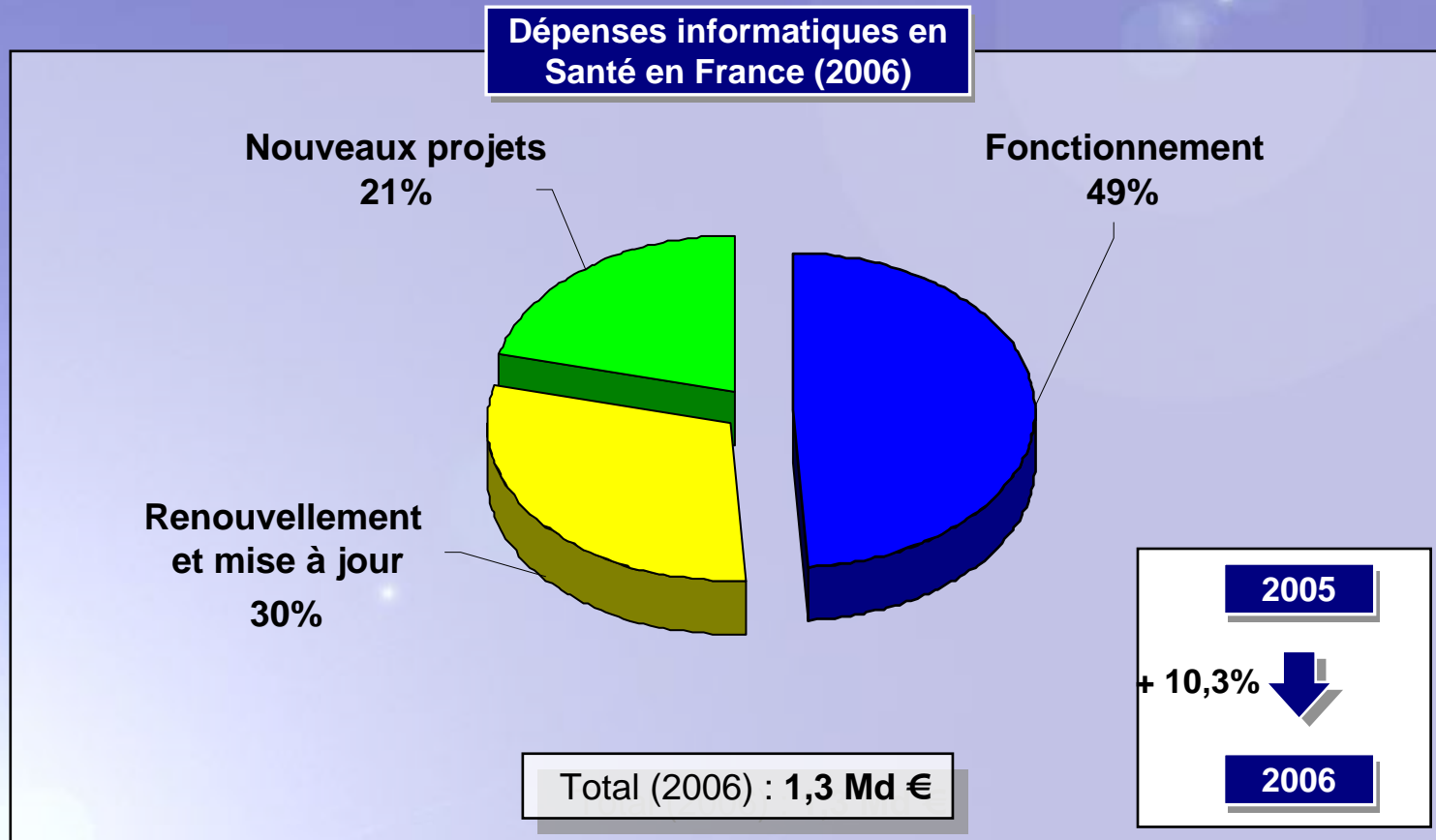
Service



Activité ou possibilités de prestation de service grâce à une expertise forte dans le domaine

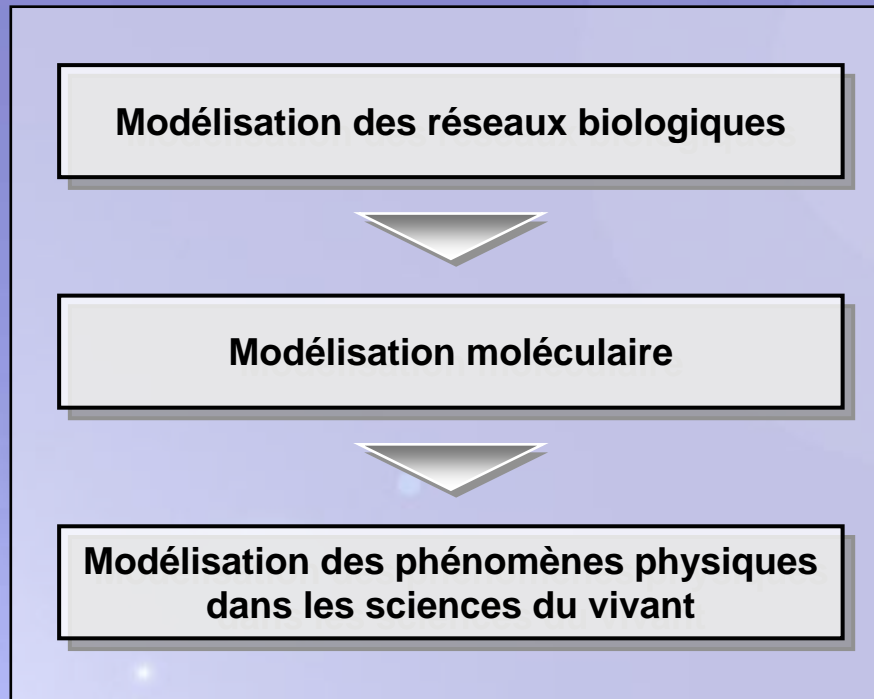
Prestation de service avec une proposition à forte valeur ajoutée et une forte expertise dans le domaine

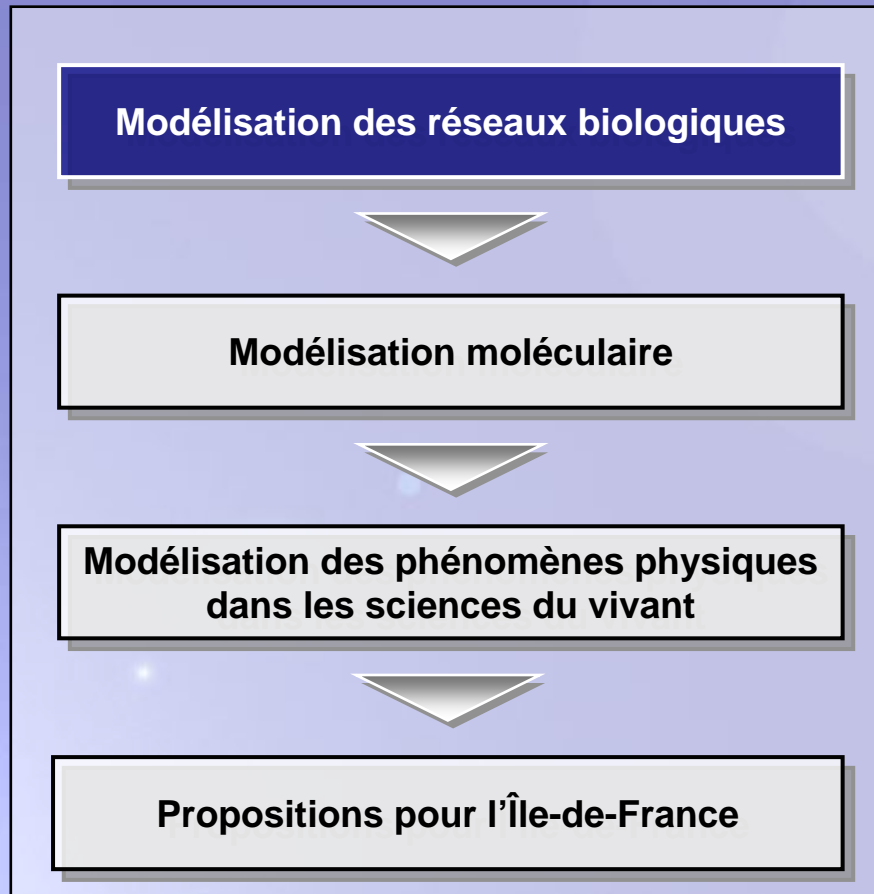
- Les dépenses informatiques en santé en France doivent augmenter pour atteindre un total de 1,3 Md € en 2006, dont plus de 20% pour la mise en oeuvre de nouveaux projets



Source : Les Echos (13/06/2006), IDC

Note : Ces chiffres incluent les dépenses attendues en 2006 pour la mise en place du Dossier Médical Personnel (DMP)





→ La modélisation étroitement couplée à l'expérimentation permet de faire face à la grande quantité de données issues de la post-génomique et d'ouvrir de nouvelles pistes pour la compréhension du vivant

Génomique



Enjeux



Post-génomique



Modélisation

- Les avancés scientifiques ont permis l'accès et une rapide accumulation de très grandes quantités de données génomiques (le projet génome, les puces à ADN, la PCR quantitative, les puces à protéines, etc.)
- La bioinformatique « classique » et les annotations ont permis de caractériser, structurer et exploiter cette grande masse de données
- Néanmoins la taille de cette masse d'information génomique et protéomique et son hétérogénéité limitent grandement son interprétation par des techniques classiques

Comprendre les interactions entre les fonctions biologiques et prédire les comportements face aux perturbations

Être capable de **contrôler et designer** ces systèmes de régulation de réseaux biologiques

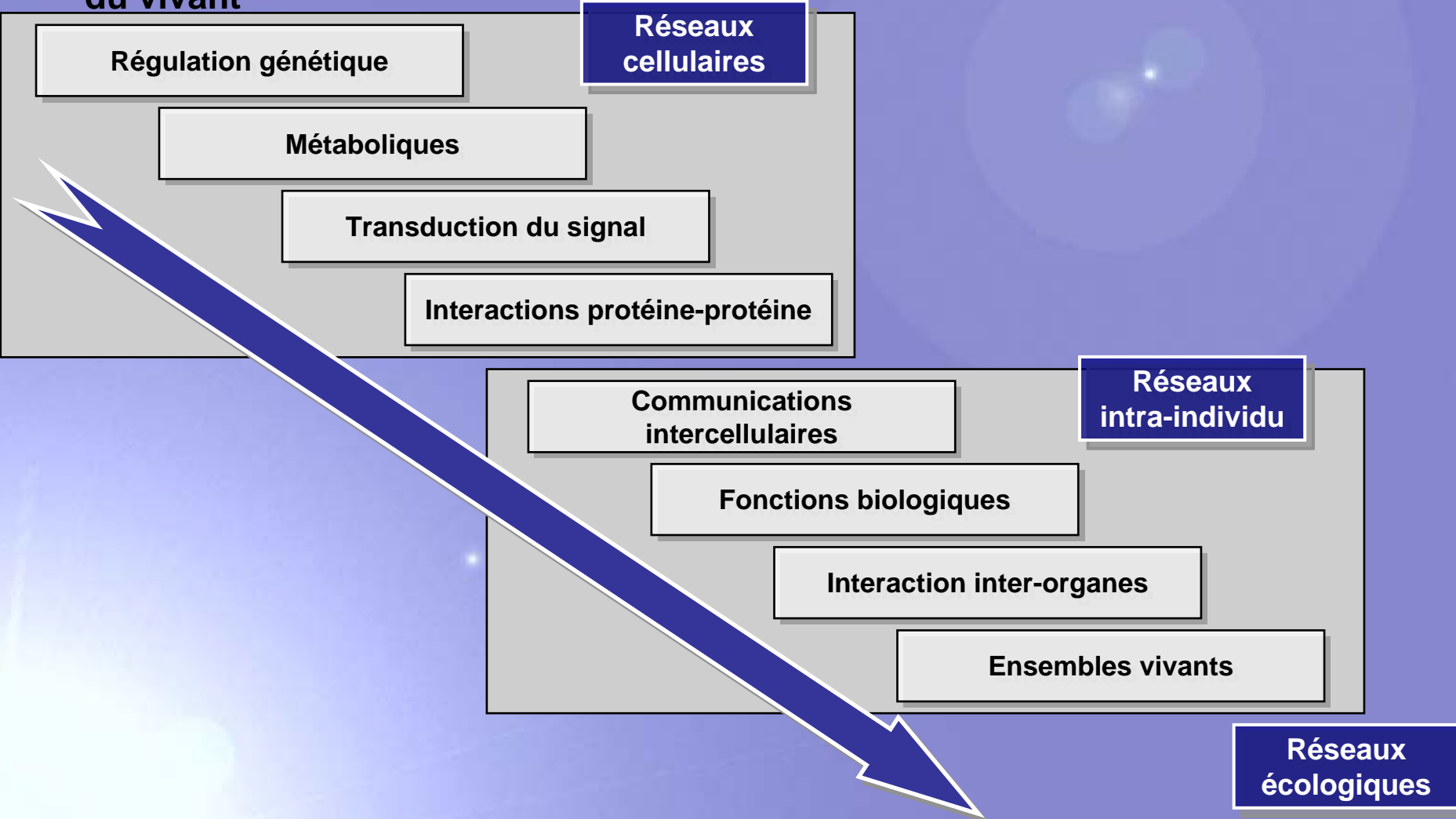
- L'utilisation des techniques de modélisation et simulation numériques permettront d'explorer ces données et de formuler des hypothèses et théories et finalement les tester à la lumière de l'information recueillie.
- La clef du succès de ces développements repose sur la mise en place d'une interface réussie entre biologistes, mathématiciens, informaticiens, physiciens, chimistes...
- Ces développements doivent répondre à la liaison étroite « informatique-paillasse »

Mise en œuvre de l'ensemble des moyens mathématiques, biologiques, chimiques et physiques pour la compréhension du vivant

Modélisation des réseaux biologiques



→ La modélisation des réseaux biologiques englobe l'ensemble des échelles du vivant



→ Des modèles statiques et dynamiques sont utilisés pour l'étude et la compréhension des réseaux biologiques

Statiques

L'étude de la **topologie des réseaux biologiques**, notamment à grande échelle, génomique, permet d'identifier des propriétés statistiques qui traduisent des marqueurs des mécanismes biologiques.

Ces propriétés peuvent être liées à la dynamique des mécanismes, leur évolution ou les deux.

Les **graphes** sont les outils mathématiques mis en œuvre : distribution des degrés des sommets, des coefficients de clustering, des distances entre sommets et des motifs du réseau.

Dynamiques

L'étude dynamique des réseaux biologiques permet de s'approcher des **fonctions biologiques**.

La **comparaison avec l'expérience** permet d'affiner le modèle et/ou d'apporter une vision du comportement dynamique du système.

Deux grandes difficultés ont poussé le développement de modèles sophistiqués :

- La difficulté d'obtenir des paramètres pertinents (constants thermodynamiques...) à partir des techniques expérimentales actuelles.
- La non-linéarité intrinsèque des fonctions de modélisation du système.

Modèles continus

Les **systèmes d'équations différentielles** ont été les principaux outils au service de ces études.

Pour pallier les difficultés théoriques et expérimentales, des modèles simplifiés **linéaires par morceaux** sont actuellement étudiés.

Modèles discrets

Les modèles discrets permettent un compromis entre les détails des observables et le type d'analyse.

Les nouvelles approches concernent les modèles **stochastiques**, les réseaux **booléens**, de **logique généralisée**, de **Petri** et les **formalismes basés sur des règles de production**.

→ L'Île-de-France détient un potentiel remarquable dans le domaine de la modélisation des réseaux biologiques, notamment parmi les acteurs académiques

Plateforme

Le programme **épigénomique** à **Genopole®** dirigé par François Képès et Gilles Bernot est une structure transversale qui stimule et anime les projets en post-génomique impliquant un volet de modélisation des processus biologiques.

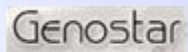
Le programme épigénomique a pour vocation de **fédérer les efforts de la recherche en Île-de-France** de biologistes, mathématiciens, physiciens, informaticiens et chimistes. Le programme regroupe 6 laboratoires « sans mur », soit un réseau de 250 scientifiques.

Groupes actifs

Sociétés privées (exemples)



Directeur : *Jean Baptiste Dumas*
Logiciels et services dans le domaine des réseaux biologiques et la systémique.



Directeur : *Patrice Garnier*
logma™, gestion des données biologiques, exploration fonctionnelle et simulation d'interactions biologiques.



Directeur : *Manuel Gea*
CABI, logiciel pour l'élaboration de modèles biologiques d'organismes et interactions physiologiques.

Groupes académiques (exemples)

IBISC (Genopole®)

- **Florence d'Alché Buc** : Apprentissage, Modélisation et Intégration de données pour les Systèmes Biologiques
- **Franc Delaplace** : Théorie des jeux pour la compréhension des systèmes biologiques.

LRB (Paris-Sud 11)

- **Patrick Amar** : Hsim, pour l'étude des assemblages et désassemblages d'un grand nombre de molécules dans une cellule.

Contraintes (INRIA - Rocquencourt)

- **François Fages** : BIOCHAM, modélisation des systèmes biochimiques par logique temporelle.

LPS (ENS)

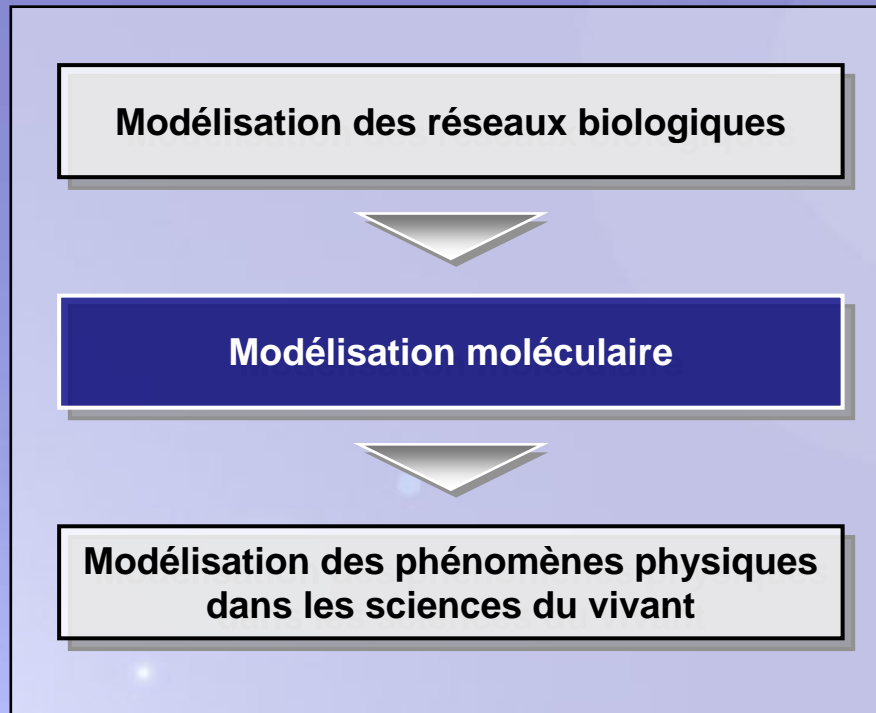
- **Vincent Hakim** : processus d'évolution *in silico* par algorithme génétique.

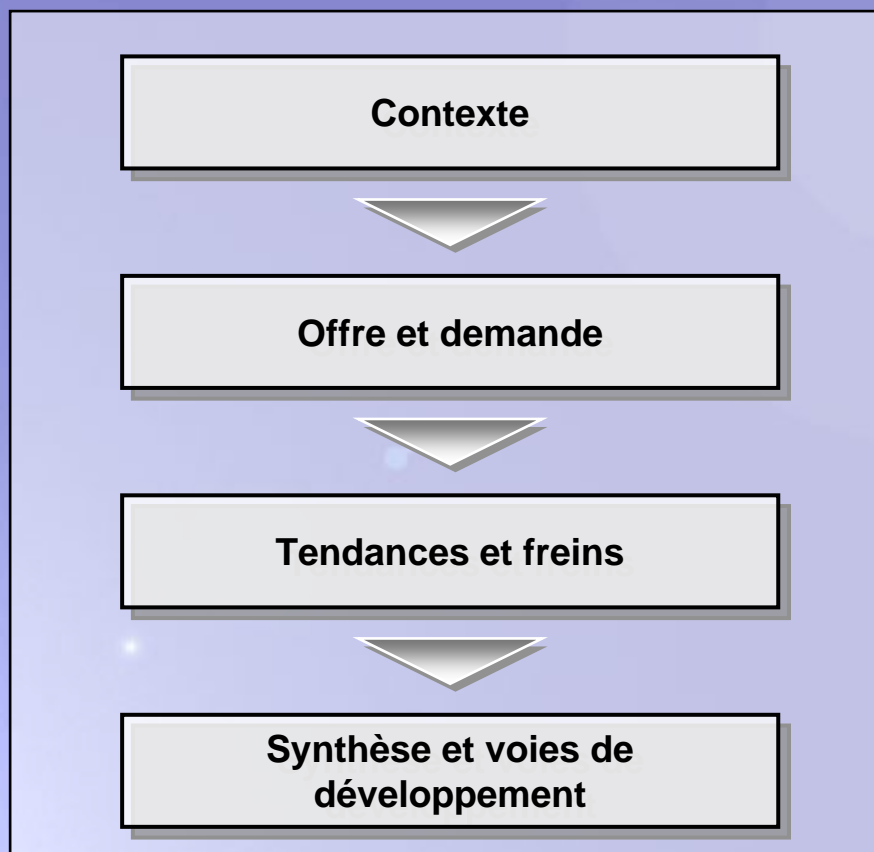
- L'intégration de la génomique et protéomique pour l'étude des réseaux biologiques n'a pas été retenue comme un des sujets de cette étude mais il pourrait en faire l'objet dans le future

La modélisation des phénomènes biologiques à l'âge de la post-génomique, notamment l'intégration de la génomique et la protéomique pour l'étude des réseaux biologiques n'a pas été retenue par le Comité de Pilotage de l'étude comme un des sujets prioritaires de ce travail.



Etant donnée son intérêt, sa place importante dans le panorama francilien et son potentiel, ce sujet pourrait faire l'objet d'une future étude.





Remerciements



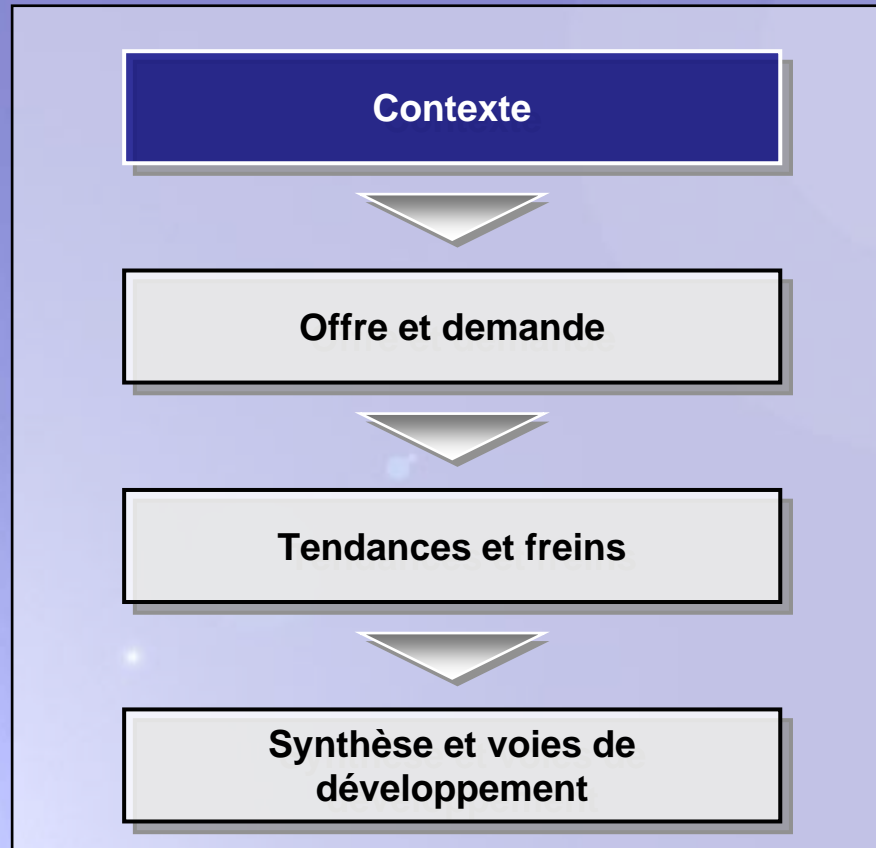
➔ Opticsvalley, Genopole® et Alcimed souhaitent remercier les organismes et les personnes cités pour leur contribution à ce travail

Utilisateurs et donneurs d'ordre

Fournisseurs et développeurs

Organisme	Contact
Chimie des Substances Nat.	Elise Tran
Institut du Médicament	Arnaud Ducruix
Servier	Eric Raimbaud
Sanofi-Aventis	Emmanuel Pham
Université Paris V	Pierre Laurent-Puig
Université Paris V	Nelly Morellet
Université Paris V	Bruno Villoutreix

Organisme	Contact
Ariana Pharmaceuticals	Mohammad Afshar
CadCOM	Patrick Urbaniak
DNA Therapeutics	Marie Dutreix
Epigénomique	François Képès
MEDIT	Fabrice Moriaud
Université de Lyon	Christophe Geourjon
Université Paris V	Bruno Villoutreix



→ Cette étude vise à analyser le potentiel de développement de la filière de la modélisation moléculaire en Île-de-France

Contexte

- La **modélisation moléculaire** est aujourd'hui reconnue comme une partie intégrante du processus de découverte de nouveaux médicaments.
- Les évolutions en précision et puissance de calcul des outils informatiques rendent aujourd'hui possible de concevoir un véritable « **drug design** » piloté par les outils de modélisation informatique.

Constats

- La France, dispose d'équipes publiques de recherche dans le domaine, mais **manque d'acteurs privés** de taille internationale.
- Un atelier organisé en 2006 par **Opticsvalley**, Genopole® et Alcimed a relevé :
 - Une perception négative des utilisateurs quant aux **limitations techniques** des outils existants.
 - Des **problèmes de communication** entre les développeurs et les utilisateurs.
 - Une difficulté à identifier la **valeur ajoutée** des technologies de modélisation.

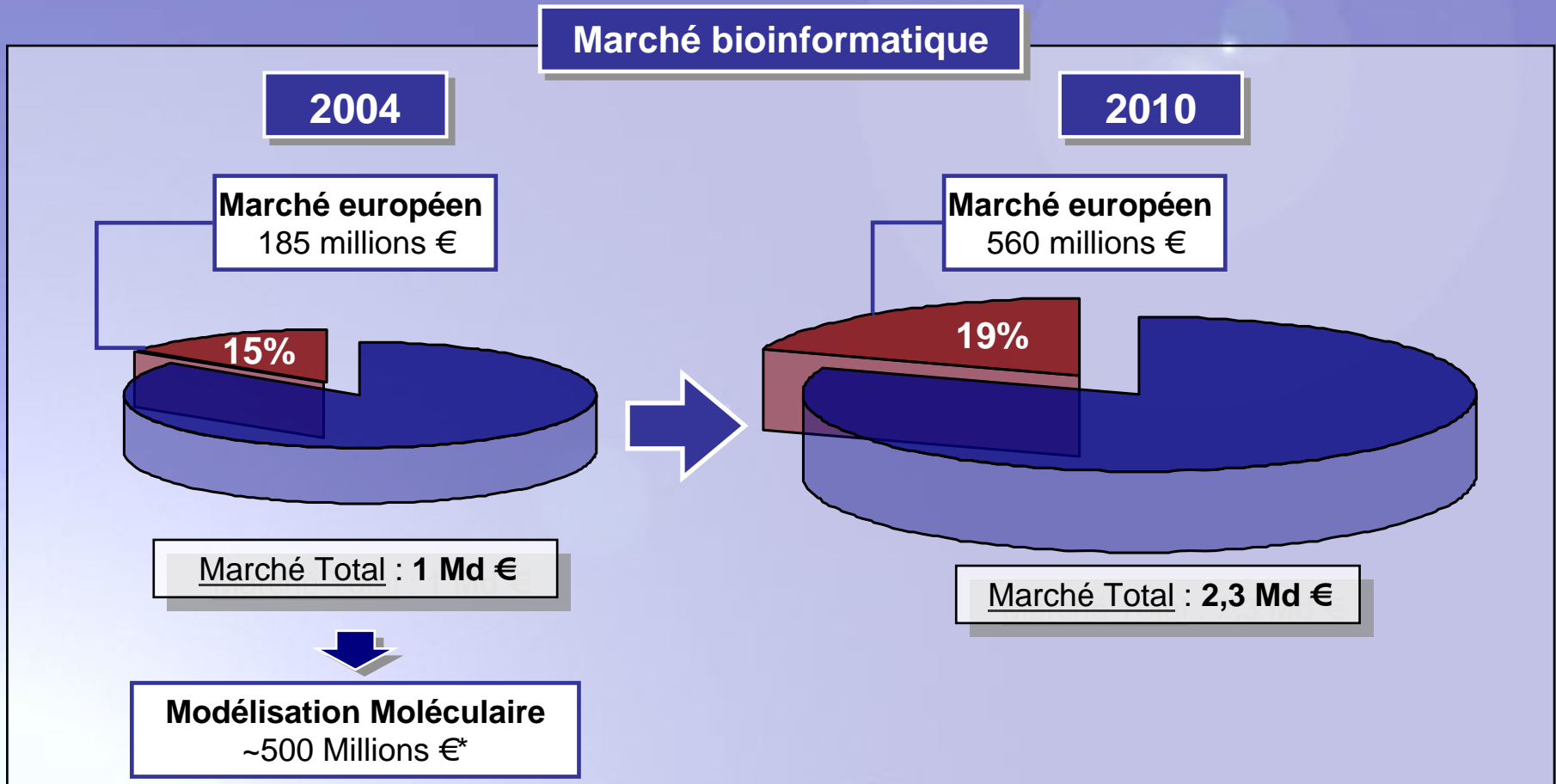
Objectifs de l'étude

- Identifier l'offre actuellement disponible en Île-de-France en modélisation moléculaire
- Constater les principales tendances et les freins au développement du secteur
- Comprendre la position et le potentiel de l'Île-de-France dans le domaine

Marché de la modélisation moléculaire



→ La modélisation moléculaire représente environ 500 millions d'Euros dans un marché de la bioinformatique, aujourd'hui en forte croissance

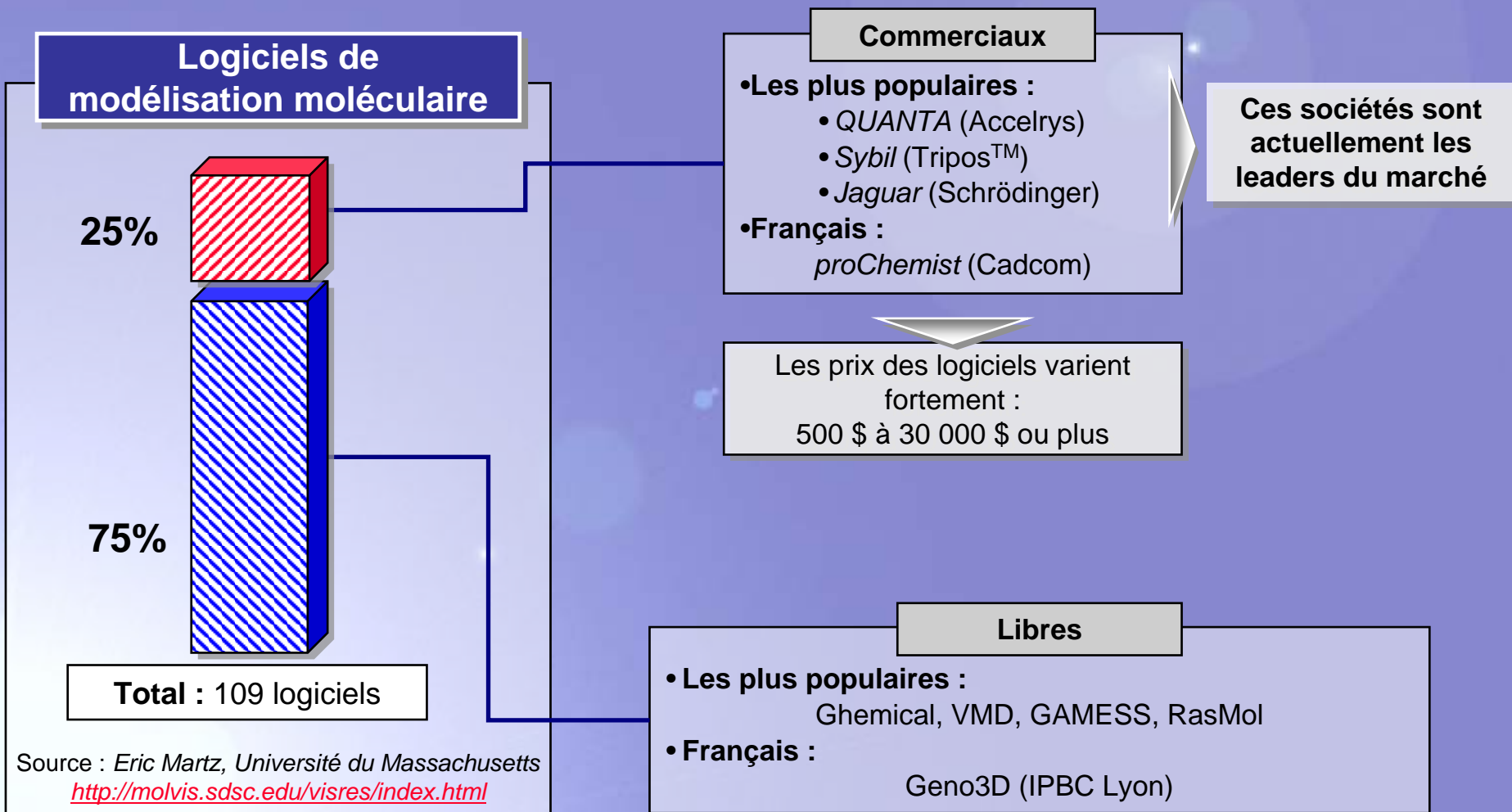


Source : *Bioinformatics Business: Technical Status and Market Prospects*, Business Communications Company, 2005
* Information recueillie auprès d'un acteur francilien

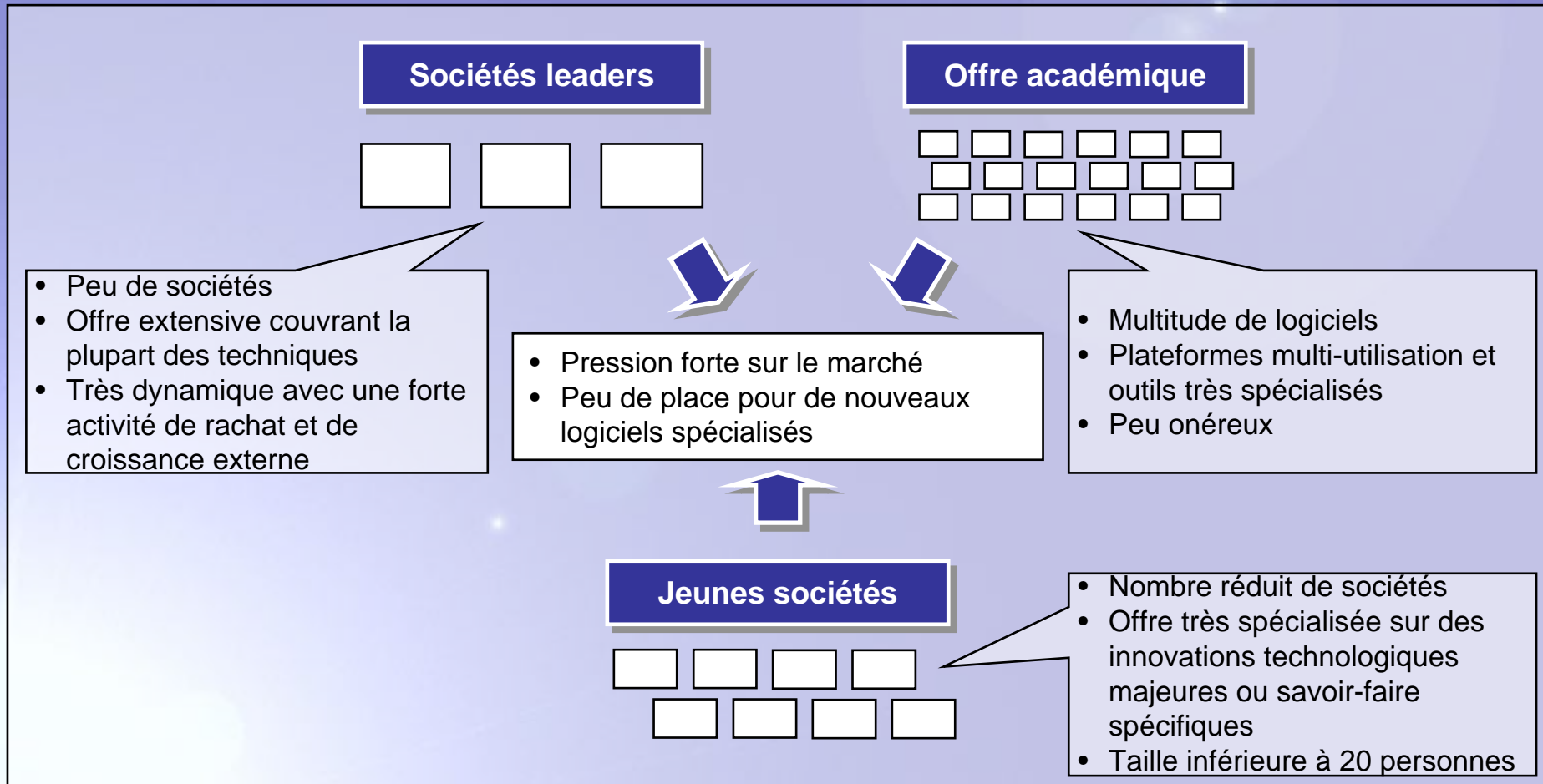
Logiciels disponibles et sociétés leaders



→ Si 75% des outils de modélisation sont des logiciels libres, uniquement 25% sont des solutions commerciales contrôlées par les sociétés leaders



→ Pris entre les sociétés leaders et le large éventail de solutions libres, le marché de la simulation moléculaire semble dispose de peu de place pour de nouvelles solutions



- Les accords sur des plateformes de modélisation moléculaire peuvent donner lieu à d'importantes sources de revenus comme c'est le cas pour Tripos™ et Pfizer



2001: Accord pour l'utilisation et le développement de la technologie *Lithium* de Tripos™. *Lithium* est une plateforme de chimie computationnelle et de modélisation moléculaire pour le développement de molécules et études ADME. Ce projet a une durée de 4 ans et a rapporté environ 90 millions de dollars à Tripos™.

→ La modélisation moléculaire et la Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) sont les deux principales techniques informatiques pour étudier la structure et l'activité des molécules d'intérêt biologique

Modélisation moléculaire

- Ensemble de techniques de calcul informatique qui permet l'étude de la structure tridimensionnelle des molécules et des complexes moléculaires (molécule-ligand, molécule-molécule).
- Utilise les lois de la mécanique newtonienne et quantique, ainsi que les principes chimiques telle l'homologie pour définir des variables de proximité structurale.

Quantitative Structure-Activity Relationship

- La QSAR permet d'étudier la corrélation mathématique entre les descripteurs structuraux des molécules et leur activité.
- Les descripteurs des techniques de QSAR peuvent inclure la topologie, l'hydrophobie, les propriétés électroniques, la stéréochimie des molécules...

Applications

Repliement et stabilité des protéines, catalyse enzymatique, formation de complexes moléculaires, reconnaissance moléculaire de protéines et ADN ...

Déduction de la structure des récepteurs biologiques, prédiction de la toxicité des molécules, études ADME *in silico*...

Champ de l'étude

Hors champ

→ Trois grands groupes de techniques existent actuellement en modélisation moléculaire

Ab-initio

Ces techniques s'appuient sur des calculs quantiques pour définir un champ de forces et une fonction d'énergie dépendants de la structure. Cette fonction, minimisée, donnerait la structure naturelle de la molécule.

Les techniques *ab-initio*, ou *de novo*, sont en théorie plus puissantes mais restent encore peu satisfaisantes et demandent une grande puissance de calcul.



Techniques lentes et difficilement utilisables pour des molécules avec plus de 50 atomes.

Semi-empirique

Ces approches permettent de simplifier les opérations et obtenir des résultats satisfaisants en paramétrant des intégraux du calcul quantique.

Les techniques de threading sont utilisées quand il n'y a pas de structure homologue connue. La séquence à étudier est comparée à une base de données de structures connues et une fonction de « scoring » donne la proximité entre les structures.

Les approches pharmacophoriques se basent sur l'identification des sous-structures moléculaires responsables de l'activité biologique de la molécule.



Techniques très utilisées, notamment pour l'étude de molécules de taille intermédiaire.

Empirique

Utilisent les principes physiques « non-quantiques » de la mécanique moléculaire.

Les techniques d'homologie, plus performantes, se basent sur le principe que deux molécules homologues auront des structures similaires.

A partir de la structure de la protéine connue, chaque aminoacide est substitué par un acide aminé de la structure inconnue.



Techniques plus rapides, permettent d'étudier des molécules avec plus de 200 atomes.

- Les technologies de modélisation moléculaire peuvent être appliquées à la recherche fondamentale, au développement de médicaments et potentiellement au diagnostic

Recherche fondamentale

Les outils de modélisation moléculaire sont utilisés en recherche fondamentale non seulement pour la recherche de médicaments, mais aussi pour la compréhension des mécanismes biologiques.

Développement de médicaments

Ces technologies peuvent apporter des solutions et des améliorations à plusieurs étapes de la chaîne de développement de nouveaux médicaments, depuis l'identification de nouvelles cibles jusqu'à l'optimisation des candidats, en passant par la prévision de la toxicologie.

Diagnostic

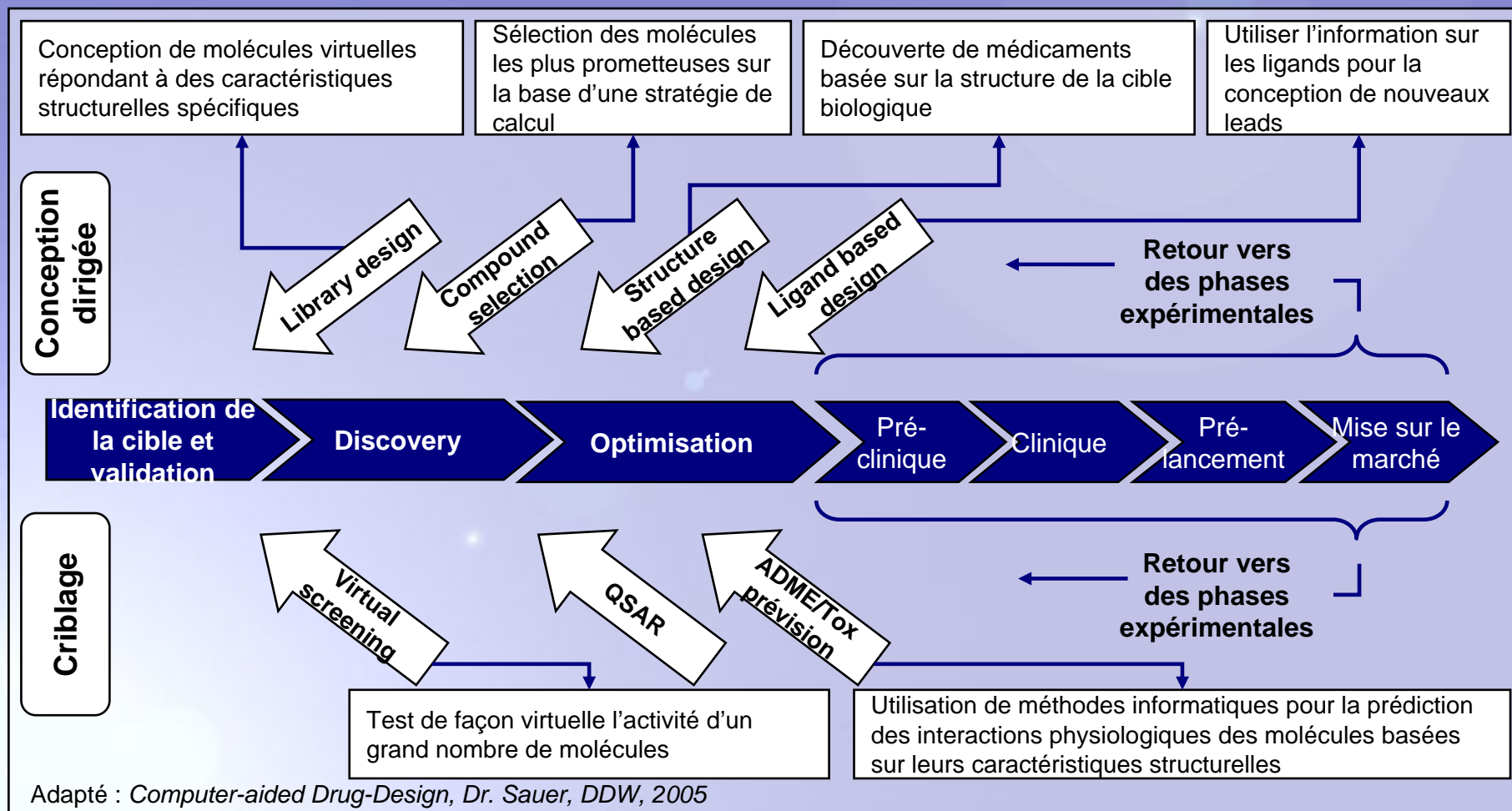
Malgré son potentiel théorique (conception de récepteurs de marqueurs biologiques, prévision de la sensibilité d'un récepteur à un marqueur donnée...), peu d'utilisations ont été identifiées dans le domaine du développement de nouveaux diagnostics.

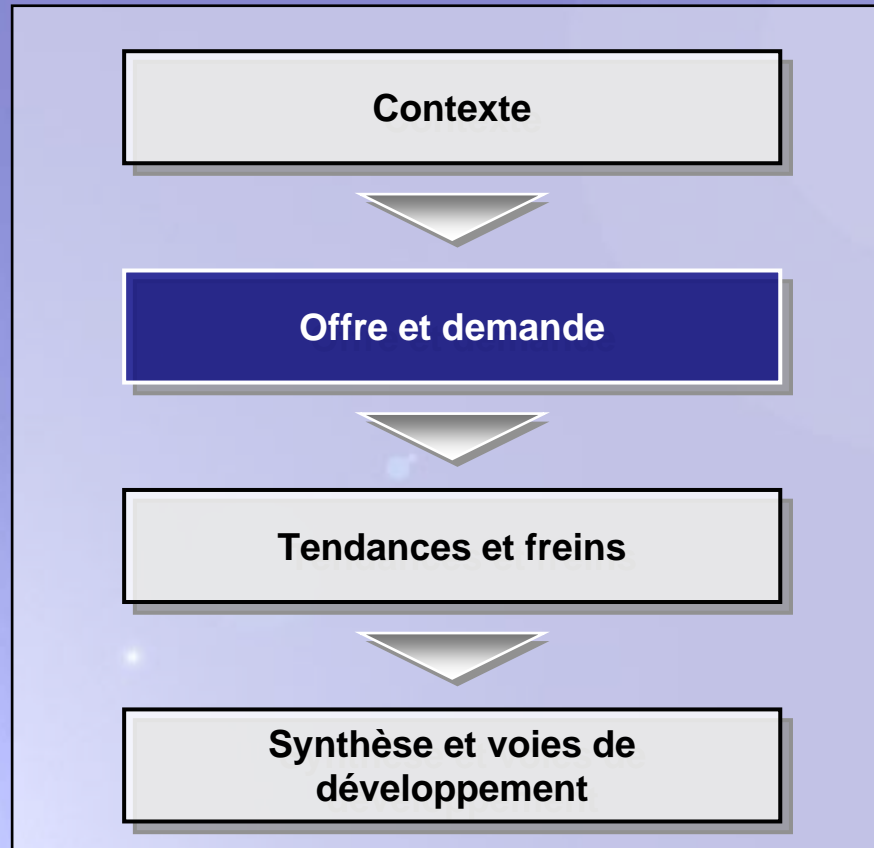
Utilisation pour le développement de médicaments



30

→ Ces technologies peuvent apporter des solutions et des améliorations à plusieurs étapes de la chaîne de développement de nouveaux médicaments





→ **Accelrys[®], Tripos[™] et Schrödinger LLC sont les trois sociétés les plus importantes au niveau mondial qui développent des outils de modélisation moléculaire**



- **Localisation** : San Diego, USA
- **Création** : 2001 (fusion)
- **Chiffre d'affaires** : 70 millions \$
- **Produit leader** : *Cerius2, QUANTA*, modélisation moléculaire
- **Business model** : Produits et services en modélisation moléculaire
- **Principales acquisitions** : Fusion en 2000 de Molecular Simulations, Oxford Molecular, Synopsys, Synomics et SciTegic

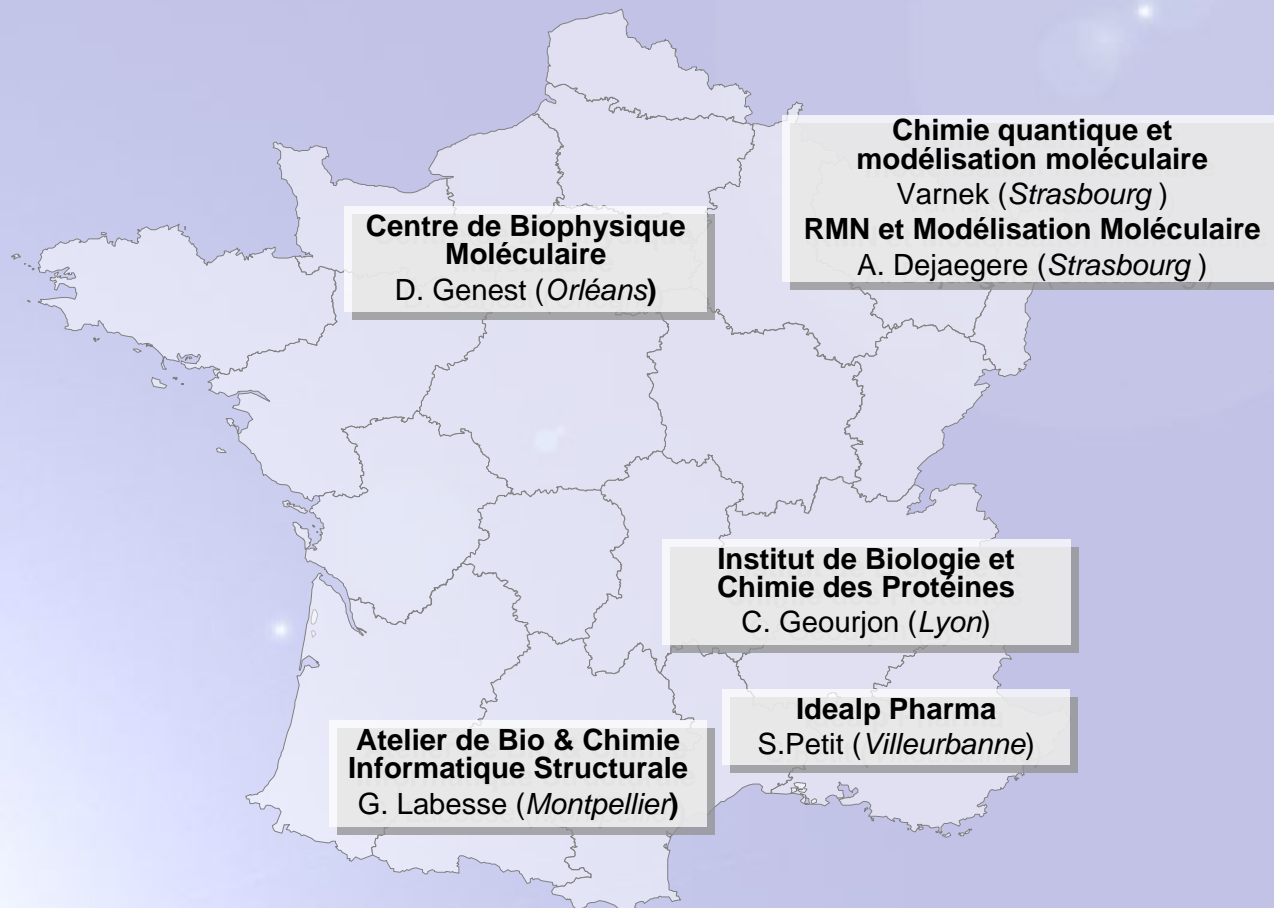


- **Localisation** : St. Louis, USA
- **Création** : 1979
- **Chiffre d'affaires** : 55 millions \$
- **Produit leader** : *SYBYL*, plateforme informatique modélisation moléculaire et QSAR
- **Business model** : Logiciels et services informatiques et de laboratoire
- **Principales acquisitions** : 1997 Receptor Research, 2005 Optive Research



- **Localisation** : Portland, USA
- **Création** : 1990
- **Chiffre d'affaires** : N/D
- **Produit leader** : *Jaguar*, modélisation moléculaire *ab initio*
- **Business model** : Vente de logiciels de modélisation moléculaire
- **Principales acquisitions** : Décembre 1998, technologie MacroModel développé par Clark Still à l'Université de Columbia

→ Lyon, Strasbourg et Montpellier constituent les principaux pôles de développement en modélisation moléculaire hors Île-de-France





→ L'Ile-de-France compte un nombre important d'acteurs académiques développant des outils de modélisation moléculaire...

**Bioinformatique
Génomique et
Moléculaire**

- **Localisation** : Paris, Université Paris VII
- **Directeur** : *Catherine Etchebest*
- **Activités** : Etude des mécanismes de fonctionnement des complexes et assemblages macromoléculaires

**Bioinformatique
structurale**

- **Localisation** : Paris, Institut Pasteur
- **Directeur** : *Michael Nilges*
- **Activités** : Association entre protéines et protéine-ligand, « docking » et criblage virtuel

**Structure
dynamique des
macromolécules**

- **Localisation** : Paris, Institut Pasteur
- **Directeur** : *Marc Delarue*
- **Activités** : Modélisation moléculaire (Prévision de chaîne latérale, homologie et dessin de séquence). Propose des applications logiciel en libre accès

**Mathématique
Informatique et
Génome**

- **Localisation** : Jouy-en-Josas, INRA
- **Directeur** : *François Rodolphe*
- **Activités** : Relations séquence-structure 3D, notamment des approches de modélisation *de novo*

**IBISC
STIC & Vivant**

- **Localisation** : Evry, Genopole®
- **Directeur** : *Rachid Gherbi*
- **Activités** : Systèmes de réalité augmentée 3D dans le domaine de la biologie moléculaire

**Biologie Joliot-
Curie**

- **Localisation** : Saclay, CEA
- **Directeur** : *Pierre Le Grain*
- **Activités** : Nouveaux outils pour la modélisation des protéines; fonctionnalité des cytochromes P450 et simulation moléculaire des systèmes membranaires

**Modélisation et
Ingénierie des
Protéines**

- **Localisation** : Orsay, Université Paris-Sud 11
- **Directeur** : *Michel Desmadril*
- **Activités** : Développement de nouveaux algorithmes afin d'explorer la dynamique des protéines à des échelles de temps des événements biologiques



→ ...mais elle compte un plus faible nombre d'acteurs privés proposant des services et des outils basés sur des approches technologiques diverses

**Ariana
Pharmaceuticals**



• **Localisation** : Pasteur Biotop **Directeur** : *Mohammad Afshar*
• **Activités** : *KEM*, aide à la décision en développement de médicaments et activité de service pour les entreprises pharmaceutiques (Selective virtual Screening, Bio Assays, Structure Based Design – Crystallography)

BioQuanta



• **Localisation** : Paris **Directeur** : *Jean-Michel Mauclair*
• **Activités** : Prestation de services en modélisation moléculaire, « docking », QSAR et criblage virtuel pour la recherche de médicaments

CADCOM



• **Localisation** : Saint Denis **Directeur** : *Patrick Urbaniak*
• **Produit** : *proChemist*, outil de modélisation moléculaire, QSAR et data mining

Cerep



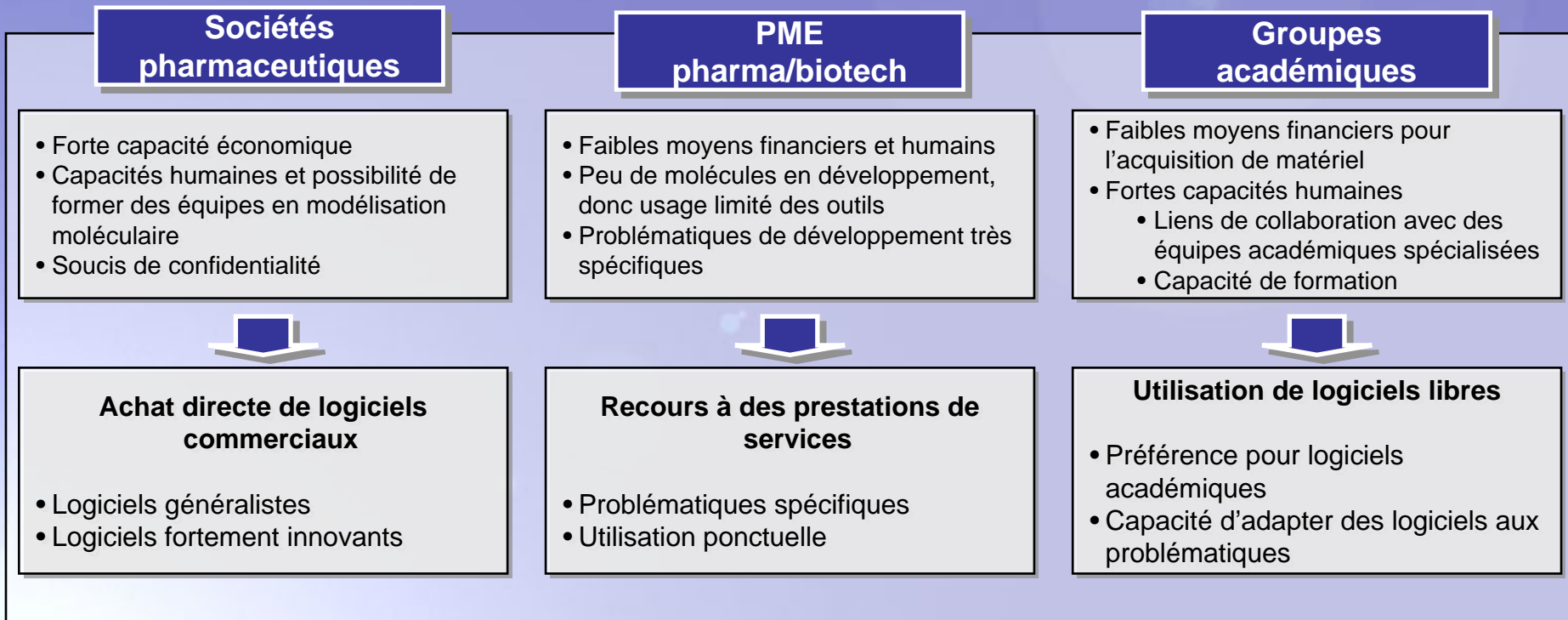
• **Localisation** : Paris **Directeur** : *Thierry Jean*
• **Activités** : Société de services dans la recherche amont de médicaments. Prestation de service avec des outils de modélisation moléculaire

MEDIT

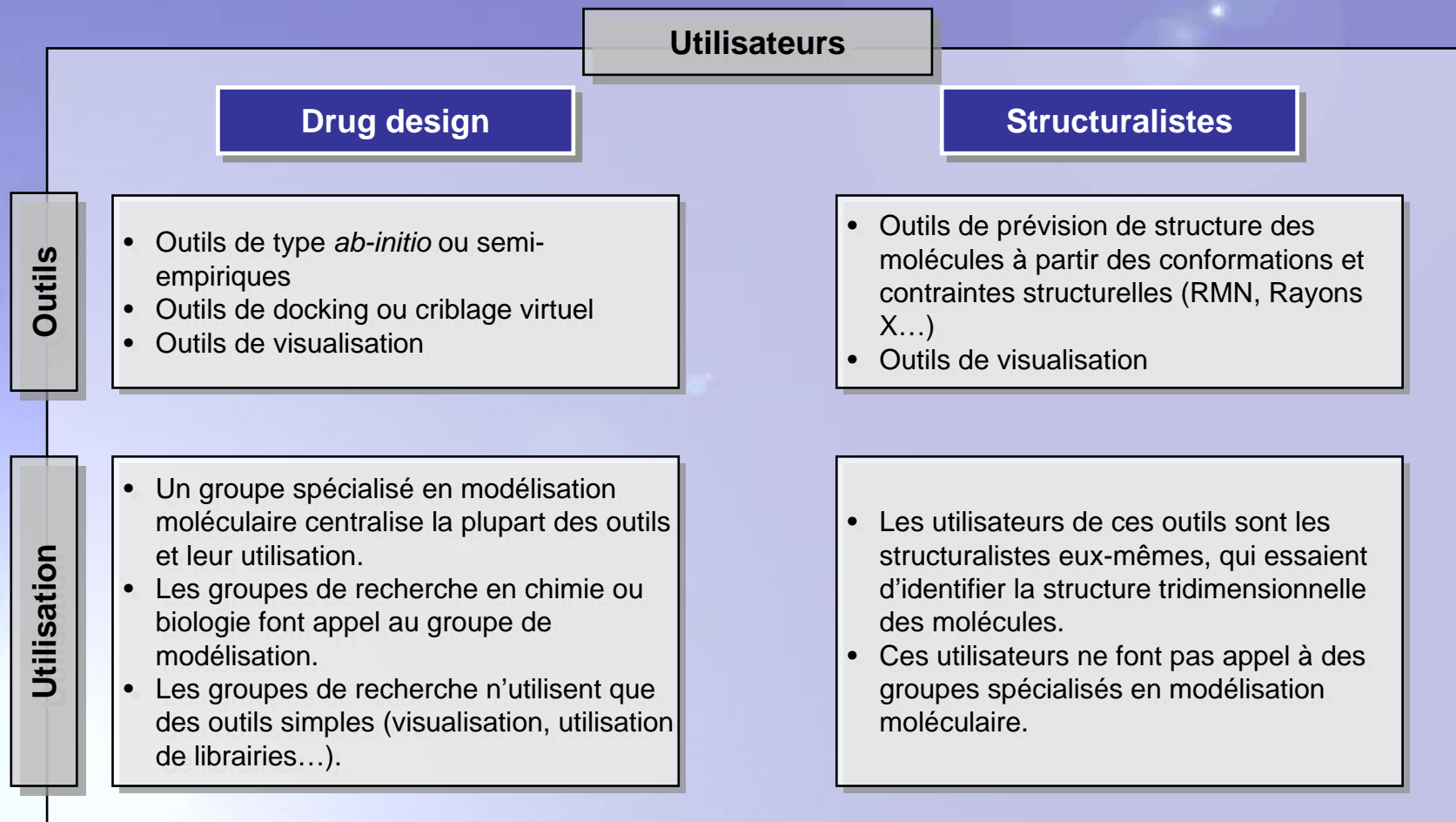


• **Localisation** : Palaiseau **Directeur** : *François Delfaud*
• **Produit** : Prestation de services, action de formation et vente de logiciels de modélisation moléculaire. *Med-Sumo* (développement propre sur base d'un brevet académique), Molecular Conceptor

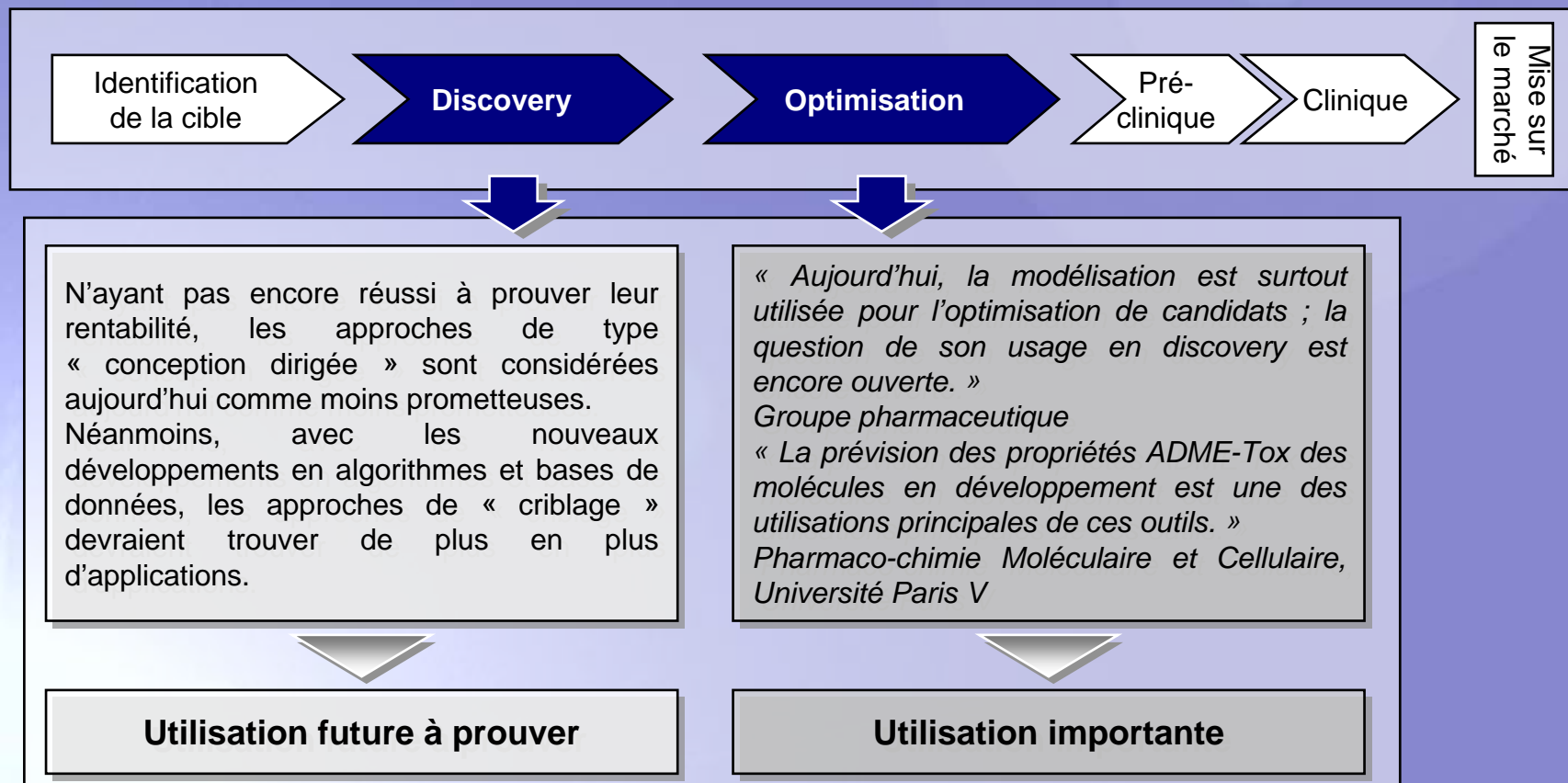
→ Les demandes varient en fonction des profils des structures utilisatrices des logiciels de modélisation moléculaire

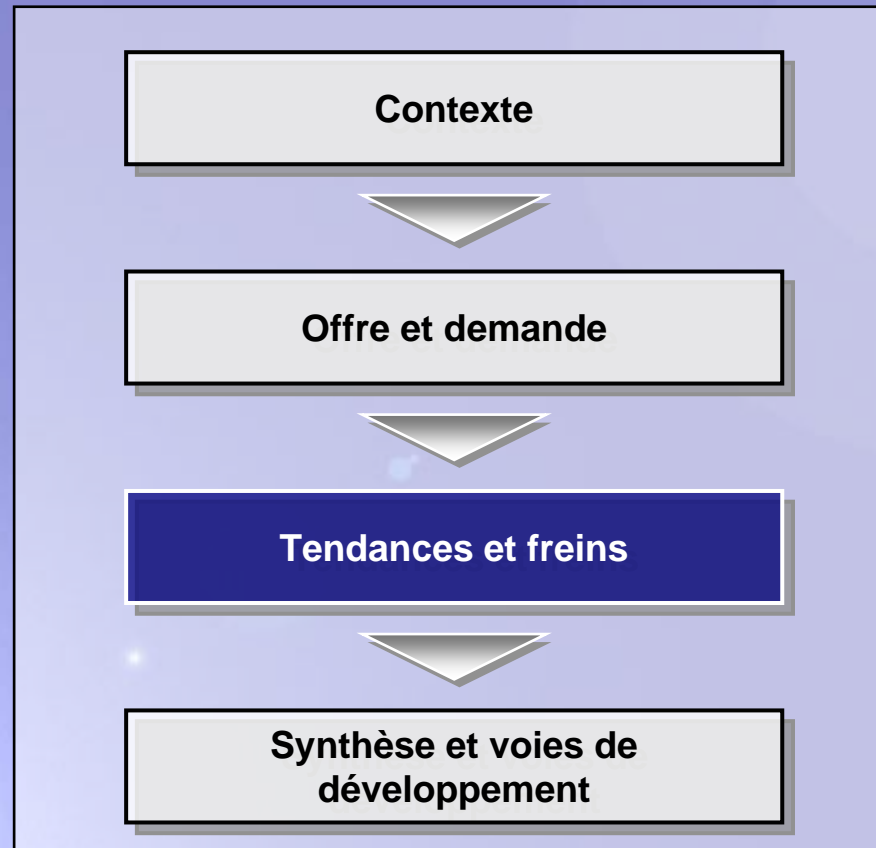


→ Au sein des structures précédentes il est possible d'identifier deux types d'utilisateurs avec des comportements différents



- Le principal usage de la modélisation moléculaire dans le développement de médicaments réside actuellement lors des phases d'optimisation. Sa rentabilité lors des phases amont doit encore être prouvée





→ La plupart des acteurs interrogés considèrent qu'il n'y a pas une forte dynamique d'innovation dans le secteur et ressentent même un ralentissement dans certains domaines

- **Certains domaines considérés avant comme prometteurs n'ont pas réussi à dépasser le stade de la recherche et à devenir des outils d'utilisation répandue.**
 - La modélisation *ab initio* reste encore proche du stade de la recherche et n'aboutit pas à des solutions pour les problématiques de développement qui permettraient une utilisation plus large.
 - « *Les scientifiques connaissent bien les limites actuelles des technologies comme les modélisations ab initio.* »
Programme d'Epigénomique
 - « *Ce qui prouve les limites de ces technologies, c'est qu'on ne connaît aucune molécule en phase avancée qui aie été conçue complètement in silico* »
Groupe pharmaceutique
- **L'innovation en modélisation moléculaire se traduit actuellement par des avancées incrémentales plutôt que par des révolutions scientifiques ou technologiques majeurs.**
 - La plupart des acteurs interrogés considèrent que le domaine de la modélisation moléculaire est un domaine technologiquement « mûr ».
 - « *Les nouveaux développements devraient plutôt être la conséquence d'innovations incrémentales basées pour la plupart sur l'amélioration de la puissance de calcul, de la visualisation informatique et des bases de données de molécules.* »
Unité de Pharmaco-chimie Moléculaire et Cellulaire, Université Paris V

Tendances actuelles

Criblage virtuel



41

→ Néanmoins, des innovations incrémentales sont aujourd'hui en développement, notamment en ce qui concerne le criblage virtuel

- **Actuellement, l'amélioration des outils de criblage est un des domaines les plus actifs en terme d'utilisation et des développements importants sont à prévoir dans ce domaine.**
 - Grâce à leur succès, les outils de criblage virtuel ont créé une forte demande pour l'amélioration de leurs capacités, ainsi que pour l'extension des possibilités (prévision des propriétés ADME-Tox, comparaison multicritère...)
 - « *L'amélioration du scoring, avec une meilleure prise en compte du binding des structures, permettra des résultats encore plus intéressants au niveau du criblage virtuel.* »
MEDIT
- **Des nouveaux algorithmes multicritères sont aujourd'hui développés pour l'optimisation de la découverte de médicaments.**
 - L'utilisation simultanée de critères multiples pour la comparaison des molécules et pour l'identification de composants prometteurs permet d'accélérer et d'optimiser les temps de développement.
 - Ariana Pharmaceuticals propose le logiciel *KEM™*, qui utilise des algorithmes d'Intelligence Artificielle, permettant de trouver des configurations moléculaires qui optimisent simultanément plusieurs paramètres chimiques et biologiques (activité, absorption, demi-vie, toxicité...).
 - MEDIT a développé un logiciel, basé sur un brevet de l'équipe IBCP de Lyon, qui compare des molécules sur la base d'un triplet de fonctions chimiques.

Tendances actuelles

Docking protéine-protéine



→ Des évolutions importantes sont aussi attendues dans le domaine de la modélisation de l'interaction protéique

Technique	Description
Protéine-protéine	<p>Modélisation des mécanismes de l'interaction des protéines.</p> <p>De nombreux articles sont parus dernièrement sur la modélisation du docking protéine-protéine. Malgré les difficultés liées à la taille de ces structures et à la complexité de leurs interactions, des développements logiciels sont fortement attendus dans ce domaine.</p>
Inhibiteurs de protéines	<p>Action des inhibiteurs de protéines</p> <p>De petites molécules peuvent être responsables de la disruption des mécanismes d'interaction entre les protéines. L'étude de ces molécules, de leur couplage aux protéines et de leur rôle dans la chaîne d'interaction protéique est un domaine majeur à explorer en modélisation moléculaire dans un futur proche.</p>

Tendances nouvelles

Intégration d'outils



43

- Des nouveaux développements font suite à des demandes pour des outils permettant d'intégrer davantage les analyses et de les optimiser

Technique	Description
Pipelining	<p>Outils d'enchaînement d'analyses automatiques</p> <p>Les outils de « pipelining » permettent d'intégrer une chaîne de traitement de façon automatique. Ces outils sont déjà très répandus en chimio-informatique mais leur développement en modélisation moléculaire n'a pas encore abouti du fait de la plus grande complexité de ce domaine.</p> <p>Accelrys, ayant récemment acquis SciTegic, leader en pipelining, se positionne dans ce domaine.</p>
Intégration des outils	<p>L'intégration des outils informatiques pour le développement de médicaments est aujourd'hui une demande réelle.</p> <p><i>« Il est maintenant temps de pouvoir utiliser les outils de bioinformatique, chimio-informatique et de modélisation moléculaire d'une façon intégrée et complémentaire et non plus de façon séquentielle pour un projet donné. »</i></p> <p><i>Groupe pharmaceutique</i></p>

Tendances nouvelles

Bases de données



44

→ La mise au point de nouvelles bases de données offrant la possibilité de prédire les effets des médicaments au niveau global d'un organisme constitue aujourd'hui un souhait exprimé par les utilisateurs

- **Les données structurales des molécules constituent la base des techniques de modélisation actuellement utilisées.**
 - Les principales utilisations de la modélisation moléculaire ayant recours à des données structurales existantes, il est important d'améliorer les bases de données actuelles et de proposer des nouvelles bases spécifiques.
 - « *Pour certaines applications, comme les ostéopathies, les bases de données contiennent encore relativement peu de données pertinentes par rapport à d'autres pathologies.* »
Proskelia
- **Des nouvelles bases de données permettant de recenser et de prévoir de façon plus globale l'action d'un médicament sont aujourd'hui un des axes de développement.**
 - Des bases de données répertorient des échecs *in silico*, ainsi que les caractéristiques structurales indésirables dans une molécule permettraient d'optimiser les développements et de réduire le temps de calcul.
 - La société MEDIT a mis au point une base de données de ce type à petite échelle répertorient 220 fragments « indésirables ».
 - « *De façon plus globale, nous pourrions vraiment réduire l'attrition du développement et être plus efficaces quand des bases de données répertorient des grands ensembles de structures de récepteurs biologiques, nocifs et positifs, seront mises au point et qu'il sera possible de les cribler virtuellement de façon rapide.* »
Groupe pharmaceutique

Tendances nouvelles

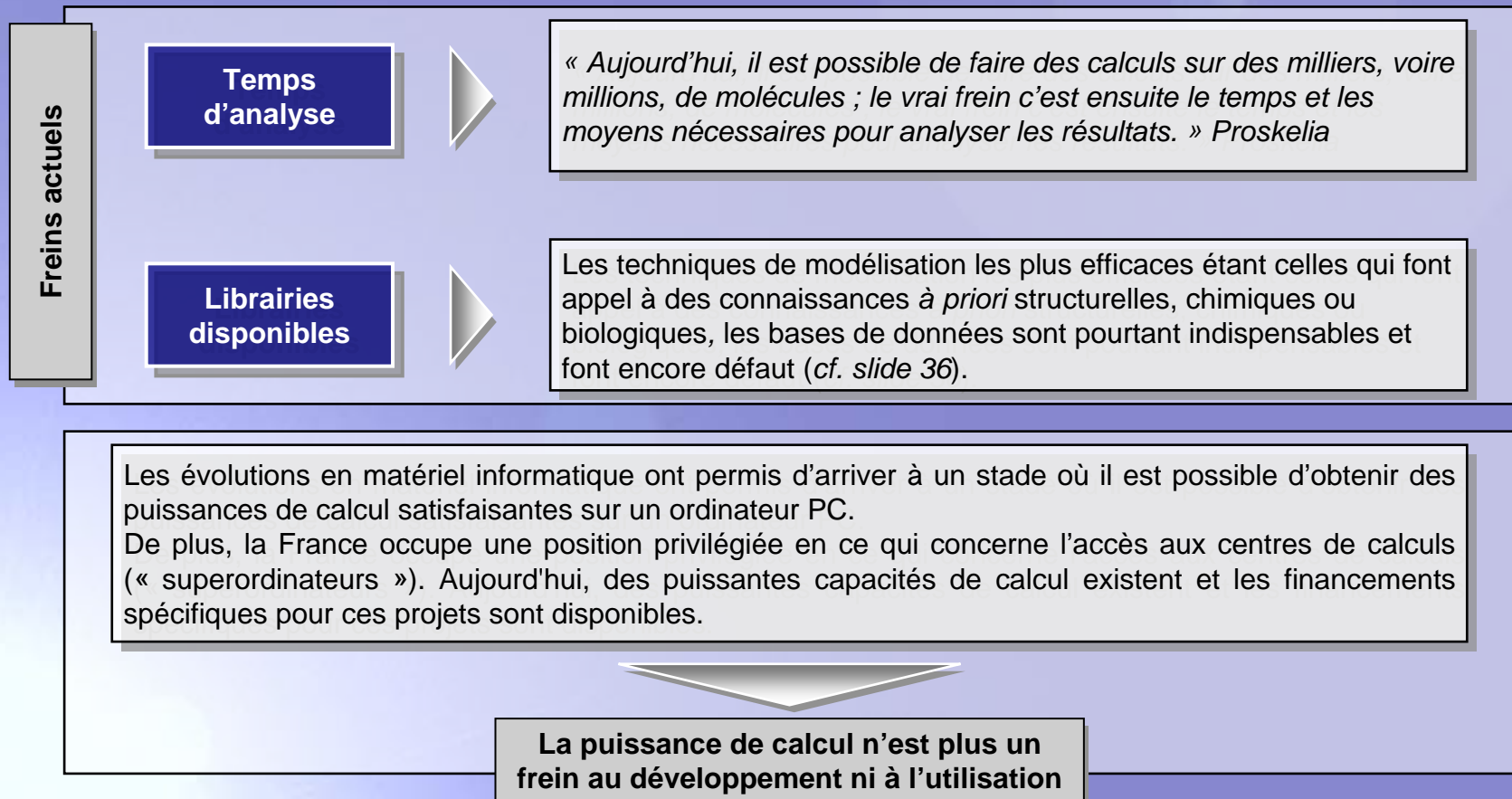
Visualisation et protéines membranaires



- En plus de ces tendances actuelles, des demandes explicites des utilisateurs incluent des outils de visualisation plus performants et des algorithmes mieux adaptés aux protéines avec un plus grand degré de liberté

Technique	Description
Visualisation	<p>Les évolutions dans la visualisation 3D des résultats de modélisation sont encore attendues</p> <p><i>« Il y a eu des grandes avancées dans la visualisation et représentation des structures moléculaires et nous attendons encore que cela continue pour que les utilisateurs finaux puissent avoir des outils simples et performants. »</i></p> <p><i>Chercheur académique</i></p>
Matière molle	<p>Les outils de modélisation ne donnent pas encore de résultats satisfaisants pour les protéines membranaires</p> <p><i>« Les limites de la modélisation concernent actuellement la matière molle, c.a.d. les protéines membranaires. C'est un domaine très actif en recherche expérimentale et qui peine à trouver des bonnes réponses en modélisation »</i></p> <p><i>Arnaud Ducruix, Institut du Médicament</i></p>

- Si la puissance de calcul ne représente plus un frein, le temps nécessaire aux analyses et un manque de bases de données adaptées constituent encore des obstacles à la pénétration des marchés



Freins à la pénétration du marché

Identification des besoins



47

→ Les difficultés liées à la formalisation des besoins des utilisateurs sont des freins transversaux à toutes les utilisations actuelles et potentielles des outils de modélisation moléculaire

- **Les besoins des donneurs d'ordre ne sont pas clairement identifiés.**
 - « Les besoins sont en grande partie créés par les développeurs, puisque le besoin explicite ne se manifeste souvent que quand l'outil est déjà en place »
Groupe pharmaceutique.
 - Les utilisateurs connaissent peu les potentialités réelles des outils de modélisation et ont, de ce fait, une difficulté à formaliser leurs besoins et attentes de façon à pouvoir les exploiter.
- **Afin de rendre utiles les développements dans ce secteur il faut pouvoir mettre en commun les besoins et les développements en cours.**
 - Les besoins n'étant pas clairement définis par les donneurs d'ordre, un grand travail d'extraction et de formalisation reste à faire.
 - « Le problème dans la formalisation des besoins est le manque de communication ; il faut d'avantage de dialogue pour trouver un terrain commun. »
IBISC, Genopole®

Freins à la pénétration du marché

Par acteurs



48

→ Il existe aussi des freins à la pénétration des marchés spécifiques selon chaque typologie d'acteurs

Grande Pharma

Montage des projets

Les projets de modélisation sont vus comme des projets d'achat de logiciel avec des cahiers des charges stricts et non comme des vrais projets de recherche.

Regroupement des sociétés pharma

La concentration des groupes pharmaceutiques réduit le nombre de clients disponibles et la diversité des projets.

PME / Biotech

Moyens financiers

Les PME pharma et les biotech ont des moyens financiers réduits pour acheter des logiciels, et surtout former et maintenir des équipes expertes dans ces domaines.

« En raison des restrictions budgétaires, nous avons dû supprimer l'équipe de modélisation en interne. »

PME pharmaceutique

Académique

Méfiance

L'utilisation de ces logiciels trouve encore un obstacle dans une certaine réticence des biologistes du milieu académique qui ne sont pas encore convaincus du potentiel de ces outils, bien que des améliorations sont ressenties sur cet aspect.

Equipes de développement disponibles

« Contrairement à la philosophie européenne, la participation de modélisateurs à des projets de recherche appliquée sur la structure et la fonction des molécules est encore dévalorisée en France. »

Unité de Pharmaco-chimie Moléculaire et Cellulaire, Université Paris V

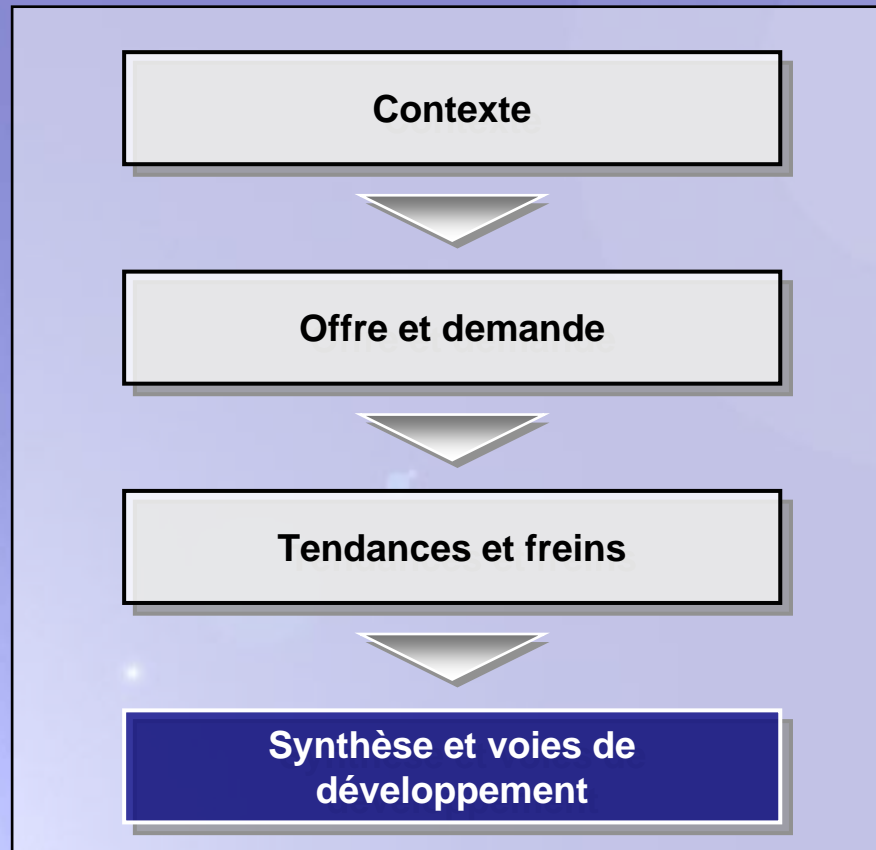
De ce fait, il existe une réticence des chercheurs à faire partie de ces projets dans lesquels ils pourraient être assimilés à des techniciens.

→ Les acteurs franciliens du secteur se connaissent peu et il y a un manque de compétences industrielles

- **Les acteurs du domaine ne communiquent pas suffisamment entre eux et ont une méconnaissance globale des équipes présentes en Île-de-France.**
 - Les différents développeurs du secteur (bioinformaticiens, biomathématiciens et informaticiens) ne communiquent pas assez, ou de manière inefficace, entre eux.
 - Les acteurs de la modélisation moléculaire, tant les développeurs que les utilisateurs potentiels ont une méconnaissance des équipes et des sociétés présentes en Île-de-France.
- **Le nombre d'acteurs ayant une véritable expérience industrielle en modélisation moléculaire est faible.**
 - Une longue expérience industrielle est fondamentale pour comprendre les résultats futurs des développements en recherche de médicaments au delà des implications scientifiques.
 - *« Il manque fortement de développeurs compétents ayant eu une forte expérience industrielle et qui comprennent bien le développement des médicaments et le rôle de la modélisation moléculaire dans ce processus. »*
Ariana Pharmaceuticals

→ Si l'Île-de-France a le potentiel le plus important au niveau français, elle peine à trouver une logique de région et son poids reste faible à l'échelle mondiale

- **L'Île-de-France présente une des plus grandes concentrations d'utilisateurs potentiels en France, mais les acteurs n'arrivent pas à générer une dynamique de développement régional.**
 - L'Île-de-France héberge la plupart des sociétés privées françaises en modélisation moléculaire, les grandes sociétés pharma, plus de la moitié des sociétés de biotechnologie et les principaux laboratoires publics.
 - L'Île-de-France, grâce au nombre et à la qualité des équipes académiques, figure parmi les métropoles les plus actives avec Lyon, Strasbourg et Montpellier, dont la renommée des équipes est également très importante.
 - Néanmoins, et contrairement à d'autres régions, les acteurs franciliens se connaissent peu et gardent une difficulté à s'imposer dans une logique de développement régional.
- **Au niveau mondial, sa position et son potentiel de développement restent limités.**
 - A l'échelle mondiale, quelques groupes de recherche français ont une position importante, mais pesant peu face au grand nombre d'acteurs américains.
 - Les sociétés françaises sont petites, basées sur des produits ou savoir-faire très spécifiques et ont peu de projection internationale.
 - Les sociétés leaders commercialisant les outils de modélisation moléculaire n'ont pas une activité de R&D en France.



- ✓ **Le marché global de la modélisation moléculaire est d'environ 500 M € et correspond uniquement à 25% des outils disponibles.**
- ✓ **Les temps longs nécessaires pour l'analyse des résultats de modélisation et le besoin de nouvelles bases de données sont des freins techniques importants aux développements.**
- ✓ **L'identification des besoins des utilisateurs est un frein transversal à la pénétration du marché.**
- ✓ **La plupart des acteurs interrogés considèrent que la dynamique d'innovation dans le secteur n'est pas forte.**
- ✓ **Cependant, des axes de développement de l'offre existent et des demandes sont exprimées pour de nouvelles bases de données et une plus grande intégration des outils.**
- ✓ **Si l'Île-de-France possède un potentiel de développement important, elle peine à trouver une logique de développement de niveau régional et représente actuellement un faible poids au niveau mondial.**

- Une communication accrue par le biais de projets collaboratifs et d'une interactivité plus importante permettra de donner les clés pour une amélioration de l'offre dans le secteur

Voies de développement

Identification
des besoins

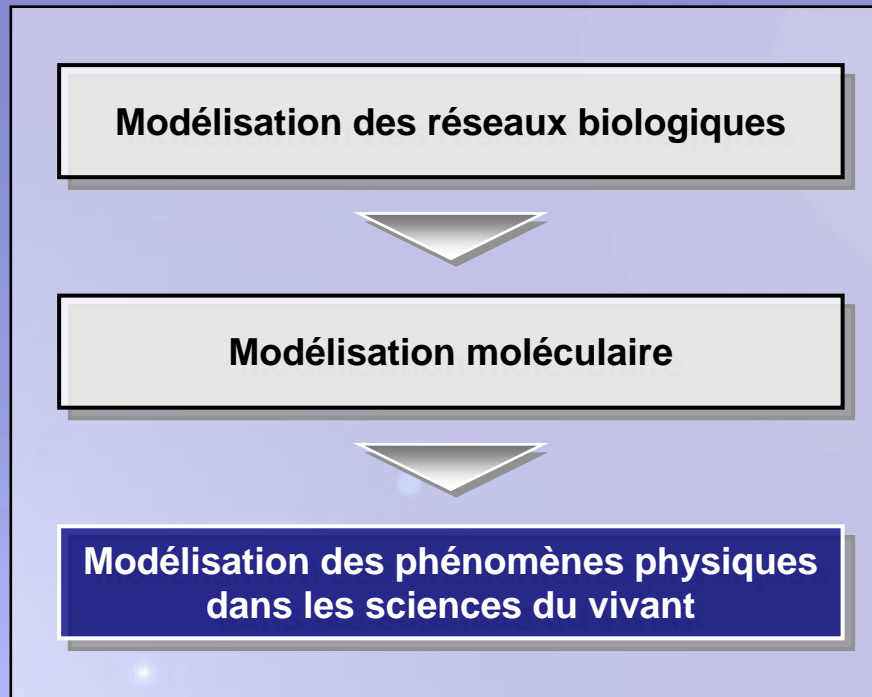
Méfiance des
utilisateurs

Communication
entre les acteurs

Equipes de
développement

- **Démonstration des outils** : La démonstration du potentiel des outils permettra de faire comprendre l'intérêt de ceux-ci dans le processus R&D dans les sciences du vivant, mais pourra aussi constituer une première étape vers un dialogue entre utilisateurs et développeurs.
- **Interactivité des acteurs** : Ce dialogue permet de reformuler et clarifier les questions auxquelles le développement d'outils de modélisation moléculaire doit s'adresser pour répondre aux besoins des utilisateurs.

- **Montage et adhésion à des projets collaboratifs** : Ceci permettra d'améliorer les connaissances entre les acteurs du secteur, identifier les principaux groupes et ses activités.
- **Favorisation de la mobilité des développeurs** : En favorisant les passages entre équipes académiques et équipes industrielles il sera possible d'augmenter les multi-compétences dans le secteur, fondamental pour le développement de la filière.



Remerciements (1/2)



➔ Opticsvalley, Genopole® et ALCIMED souhaitent remercier les personnes et les organismes cités pour leur contribution à ce travail

Utilisateurs et donneurs d'ordre

Fournisseurs et développeurs

Contact

Alain Ripart

Machiel van der Leest

Laurent Levy

Richard Minfelde

Angelo Augusto

Bruno Louis

Mathieu Debauchez

Organisme

Ela Medical

Minvasys

Nanobiotix

SpineVision

TAEMA

Université Paris XIII

Viacor

Contact

Hanna Kafrouni

Wafa Skalli

Christophe Cayssiols

Jean-Frédéric Gerbeau

Michel Sorine

Serge Couvet

Organisme

Dosisoft

ENSAM

Fluent France

INRIA

INRIA

Thales Services

Remerciements (2/2)

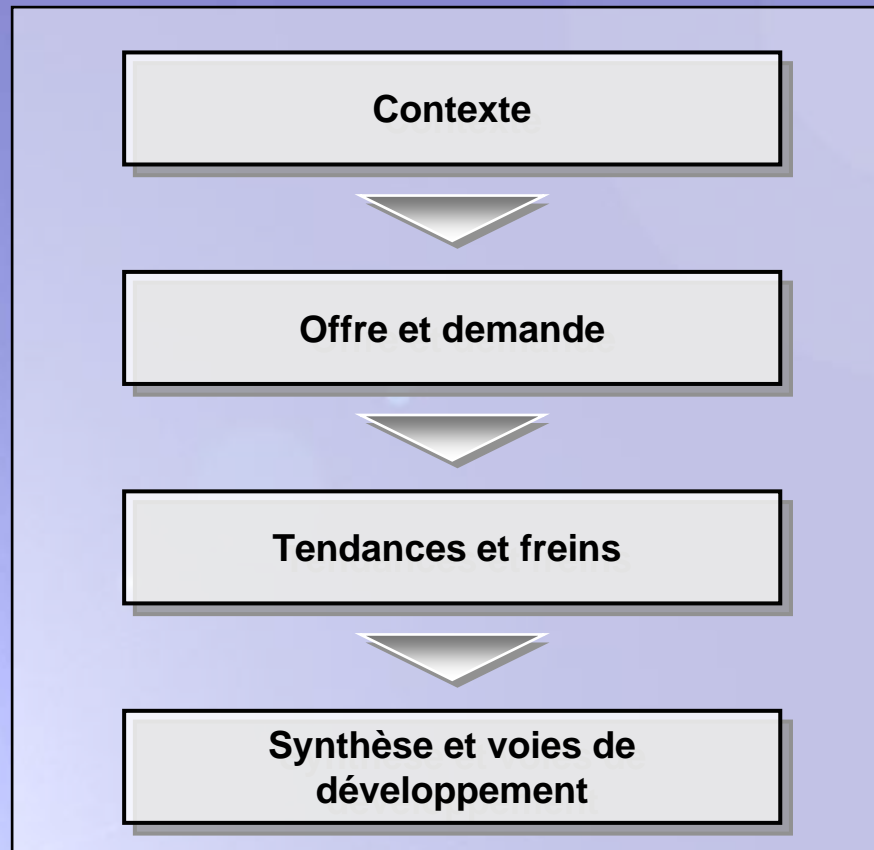


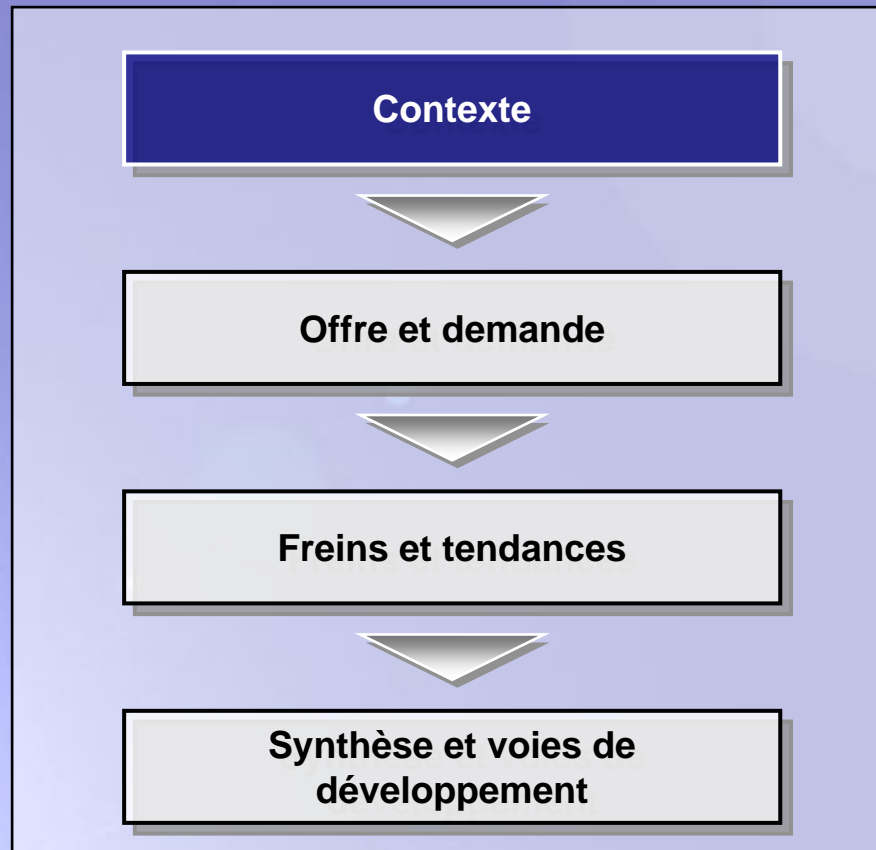
➔ **Opticsvalley, Genopole® et Alcimed souhaitent aussi remercier les participants à l'atelier « Modélisation et simulation appliquées aux sciences du vivant » qui a grandement contribué à enrichir les résultats de cette étude**

Contact	Organisme	Contact	Organisme
Muriel Beaugonin	ESI Group	Patrice Garnier	Genostar
Pierre Chagvardieff	CEA	Marie-Thérèse Jarry	Oséo Anvar
Florence d'Alché Buc	IBISC	François Képès	Programme épigénomique
Mathieu Debauchez	Viacor	Bruno Malnar	Bertin Technologies
Franck Delapalce	IBISC	Emmanuel Pham	Sanofi-Aventis
Jocelyne Franchi	LVMH	Thierry Robin	Bertin Technologies
Alain Frydman	TechniProcess	Mélanie Sanchez	Viacor

Simulation numérique dans les sciences du vivant

Plan de la présentation





- Cette étude vise à mettre en évidence le potentiel de l'Île-de-France dans le domaine de la simulation numérique et identifier les principaux freins à lever

Contexte

- Ayant éprouvé les technologies de simulation et profitant des avancées informatiques, les développeurs de simulation numérique s'intéressent aujourd'hui à la simulation dans les sciences du vivant et à sa complexité.
- Le développement de l'imagerie médicale a créé une « révolution » dans la simulation du vivant en donnant la possibilité d'obtenir des modèles réalistes et en ouvrant la porte à la personnalisation des simulations.

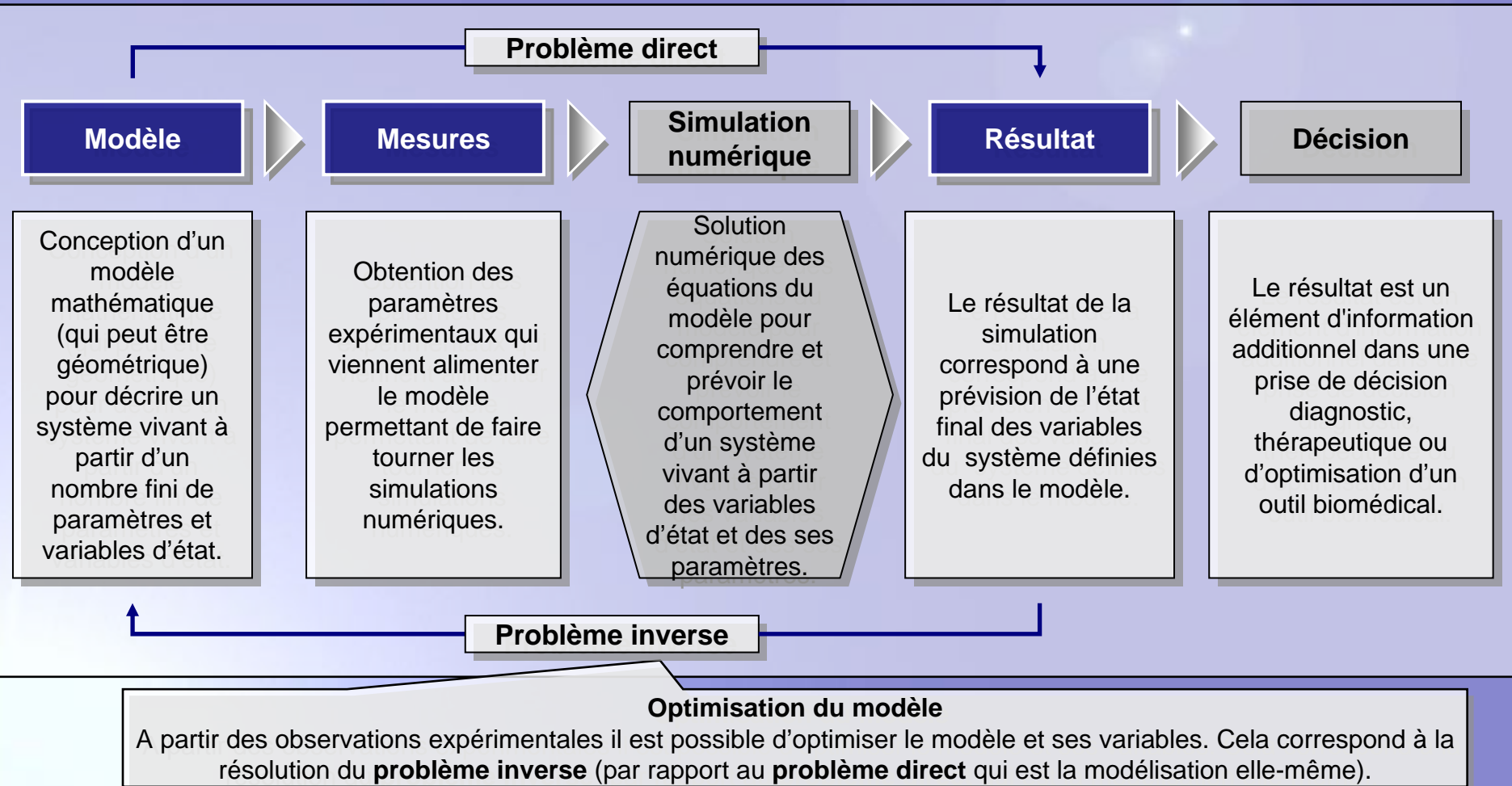
Constats

- La forte présence d'acteurs académiques et privés fait de l'Île-de-France un foyer potentiel de développement de ces technologies
- Un atelier organisé en 2006 par **Opticsvalley**, Genopole® et Alcimed a soulevé des problèmes de communication entre les acteurs :
 - Une méfiance des utilisateurs potentiels de ces outils vis-à-vis de leur potentiel.
 - Une difficulté importante dans la formalisation des besoins.

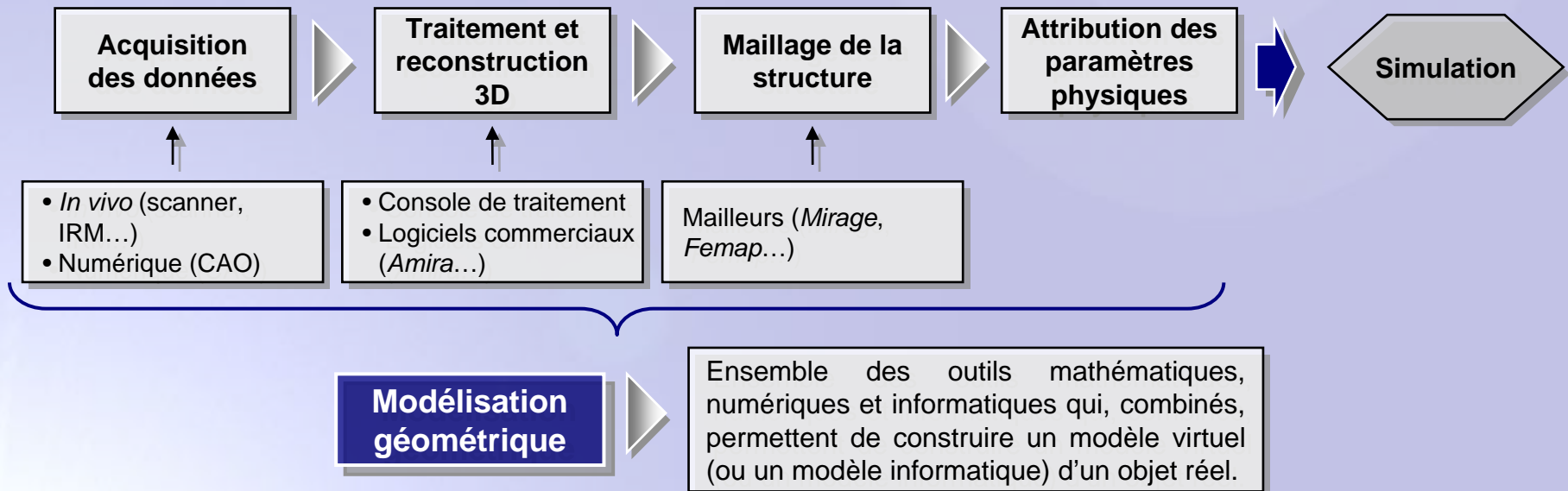
Objectifs de l'étude

- Identifier l'offre et les développements en cours en Île-de-France en simulation numérique
- Constater les évolutions du secteur et les freins à son développement
- Caractériser le potentiel de l'Île-de-France dans le domaine

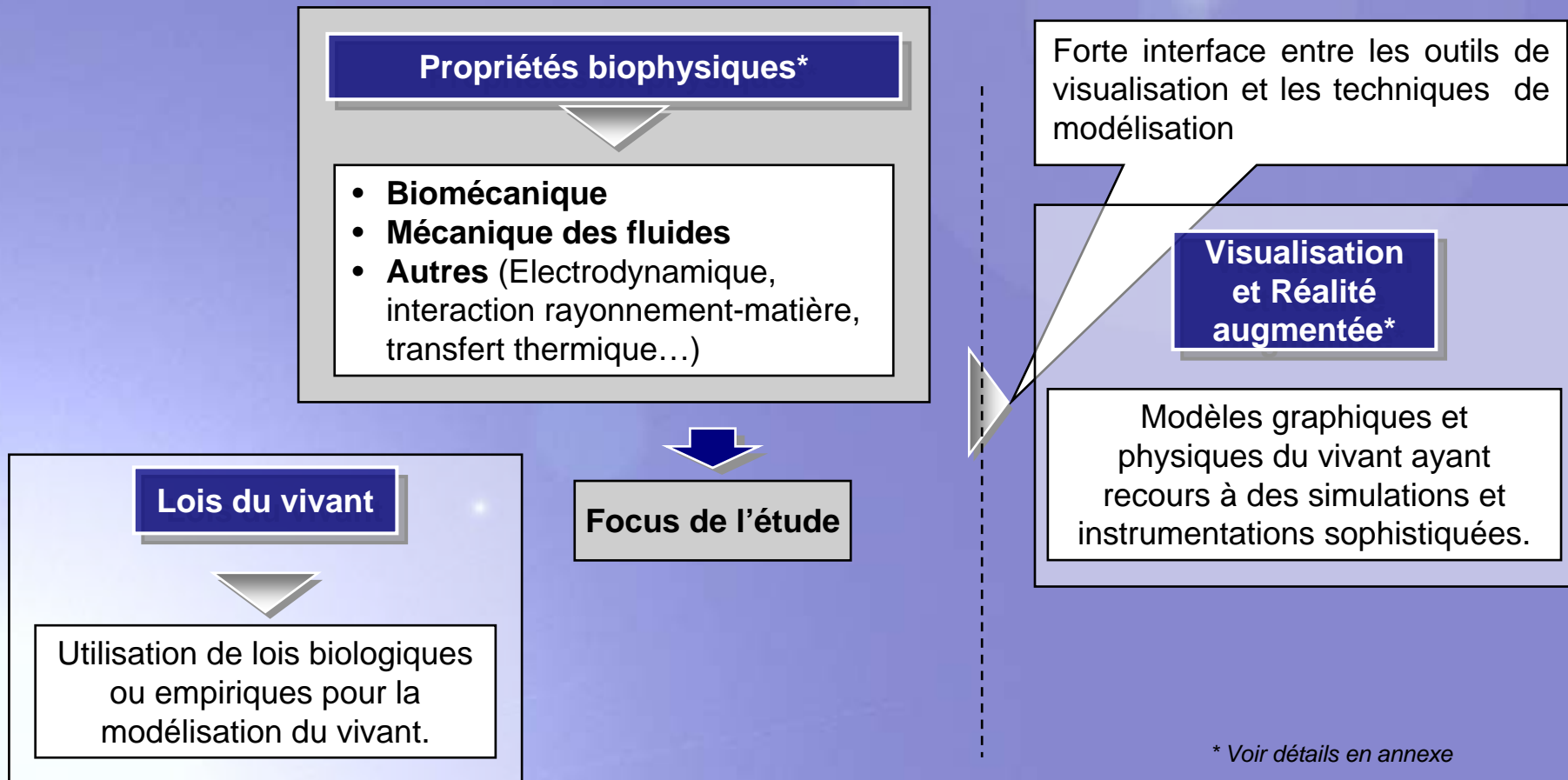
→ La simulation numérique se base sur la résolution numérique d'un modèle mathématique à l'aide de paramètres issus des données empiriques



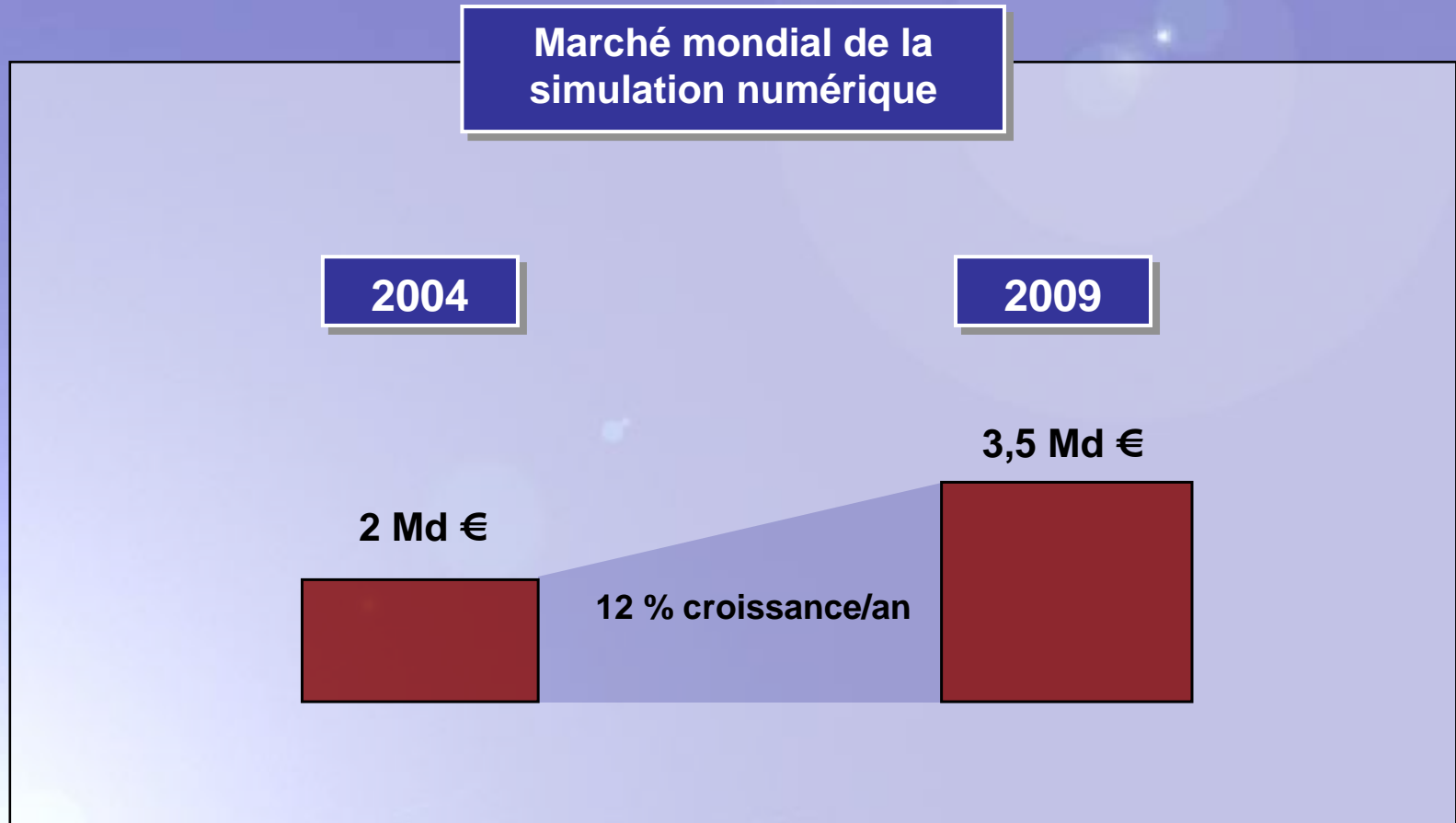
→ La modélisation géométrique correspond souvent à une première étape d'un traitement de simulation dans le domaine du vivant



- La modélisation des phénomènes physiques dans les sciences du vivant, concerne principalement la biomécanique des structures, la mécanique des fluides biologiques ainsi que la visualisation et réalité augmentée



- Le marché global de la simulation informatique est estimé à 2 milliards d'Euros avec une croissance prévue de 12% en 5 ans



Source : Daratech, 2004

- Historiquement, le marché de la simulation des sciences de la vie a représenté uniquement une faible partie du marché global de la simulation, liée au manque de maturité technique de ces outils

4 premiers marchés de la simulation :

automobile / électronique / machinerie industrielle / aérospatial.

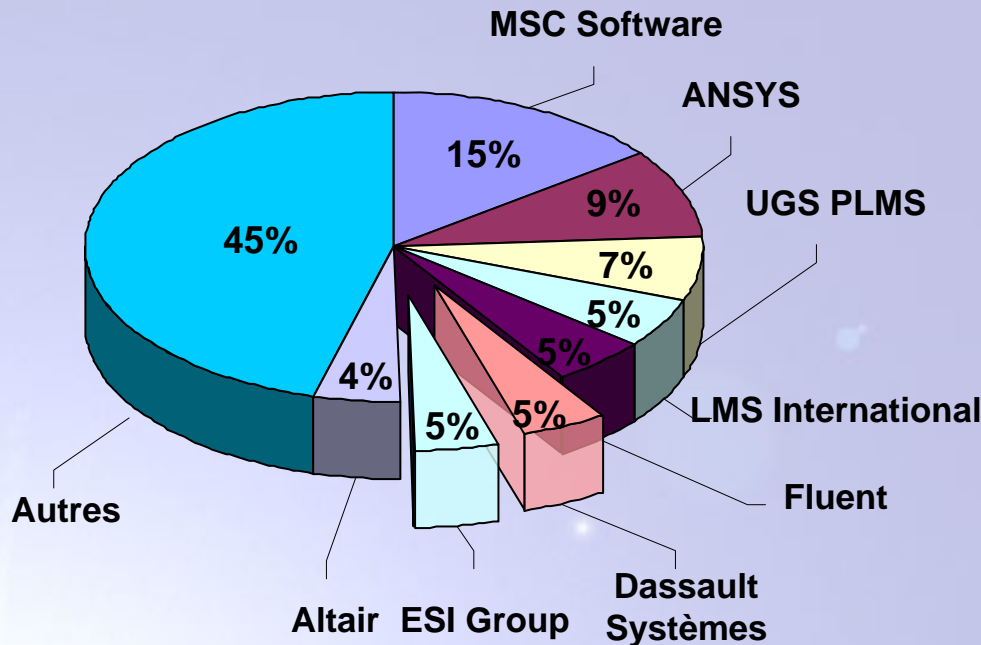
- La France, avec Dassault et ESI-Group, jouit d'une importante position dans ce marché avec 10% de part de marché.
- La répartition de ce marché pour un acteur représentatif déjà présent dans la simulation du vivant (Fluent) serait une distribution à parts égales entre aéronautique, automobile, matériels, chimie et autres applications.
- Les applications dans le domaine des sciences du vivant ne représentent qu'une faible partie incluse dans le secteur de la chimie.



Le marché de la modélisation du vivant ne représente actuellement qu'une niche de marché

→ Le marché global de la simulation numérique est encore fragmenté, malgré un fort mouvement de concentration en cours

Simulation et prototypage numérique (2004)



Source : Daratech, 2004

MSC Software

- Achat de AES pour 90 M \$ (2001)
- Achat de Mechanical Dynamics pour 120 M \$ (2002)

ANSYS

- Achat de CFX pour 21,7 M \$ (2004)
- Achat de Fluent pour ~300 M \$ (2006)

UGS

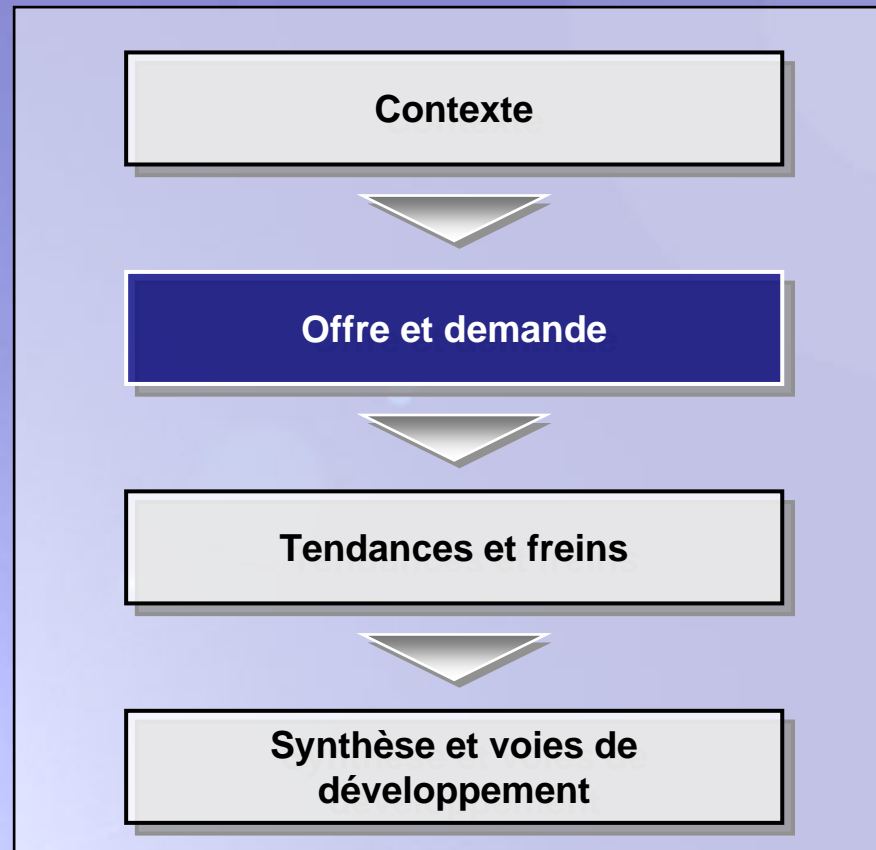
- Achat de Structural Dynamics Research Corporation pour 950 M \$ (2000)

Dassault Systèmes

- Achat de ABAQUS pour 418 M \$ (2005)

ESI Group

- Achat de CFD Research Corp. pour un montant non dévoilé (2004)



→ L'offre en simulation du vivant est dominée par les grands acteurs généralistes du secteur et peu de sociétés spécialistes de la simulation du vivant existent aujourd'hui

Sociétés de gestion de vie du produit

La gestion du cycle de vie du produit est une approche globale de création, de gestion et de dissémination de l'information pour le développement et la gestion de nouveaux produits. Au sein de cette offre, des applications de simulation ont aussi été incluses avec des potentielles applications dans la modélisation du vivant.

- MSC Software (USA)
- UGS (USA)
- Dassault Systèmes (France)

Sociétés spécialisées en simulation

Un nombre important de sociétés de simulation (CFD et mécanique) ont développé des outils ou proposent des services couvrant aussi le domaine de la simulation du vivant.

- ESI Group (France)
- Fluent (USA)
- Nika (Allemagne)
- Comsol (Suède)

Sociétés spécialisées dans le vivant

Peu de sociétés exclusivement dédiées à la modélisation du vivant existent. La plupart des modèles concernent des approches de data mining en dehors du scope de cette étude mettant en relation des données bibliographiques et des caractéristiques macroscopiques.

- Advanced Simulation and Design (Allemagne)
- Materialise (Belgique)
- Entelos (USA)



→ L'Ile-de-France présente un fort potentiel académique avec de nombreuses équipes de haut niveau

REO (INRIA)	<ul style="list-style-type: none"> • Localisation : Rocquencourt, INRIA Directeur : <i>Jean-Frédéric Gerbeau</i> • Activités : Simulation numérique d'écoulements biologiques
Lab. Jacques-Louis Lions	<ul style="list-style-type: none"> • Localisation : Paris, Université Pierre et Marie Curie Directeur : <i>Yvon Maday</i> • Activités : Interaction fluide-structure et écoulements biologiques
Laboratoire de Biomécanique	<ul style="list-style-type: none"> • Localisation : Paris, ENSAM Directeur : <i>Wafa Skalli</i> • Description : Biomécanique ostéoarticulaire et recherches cliniques
BANG (INRIA)	<ul style="list-style-type: none"> • Localisation : Rocquencourt, INRIA Directeur : <i>Benoît Perthame</i> • Activités : Analyse de modèles non linéaires pour la Bio et Géophysique
IBISC	<ul style="list-style-type: none"> • Localisation : Evry, Genopole® Directeur : <i>Randall Thomas</i> • Activités : <i>KSim</i>, logiciel de modélisation du rein
SOSSO2 (INRIA)	<ul style="list-style-type: none"> • Localisation : Rocquencourt, INRIA Directeur : <i>Michel Sorine</i> • Activités : Modélisation multi-échelle de la physiologie du cœur
LIST (CEA)	<ul style="list-style-type: none"> • Localisation : Saclay, CEA Contact : <i>Jean Barthe</i> • Activités : Optimisation de codes de calcul de l'interaction matière-rayonnement
Laboratoire de Mathématiques	<ul style="list-style-type: none"> • Localisation : Université Paris-Sud 11 Contact : <i>Bertrand Maury</i> • Activités : Simulation d'écoulements biologiques.
Mathématiques et Applications	<ul style="list-style-type: none"> • Localisation : Cachan, ENS Contact : <i>Laurent Desvillettes</i> • Activités : Ecoulements biologiques (respiration, diffusion, hydrodynamique)
MAS	<ul style="list-style-type: none"> • Localisation : Ecole Centrale Paris Contact : <i>Christian Saguez</i> • Activités : Thèmes de recherche en modélisation et simulation



→ Des leaders dans le domaine de la simulation numérique ayant eu une activité dans le domaine du vivant, sont présents en Île-de-France

**Dassault
Systèmes**

- **Localisation** : Suresnes **Directeur** : *Bernard Charlès*
- **Activités** : Propose des outils et des services pour la simulation numérique

DOSIsoft

- **Localisation** : Cachan **Directeur** : *Hanna Kafrouni*
- **Activités** : Vente d'un logiciel de simulation d'absorption des doses ionisantes.

ESI Group

- **Localisation** : Paris **Directeur** : *Alain de Rouvray*
- **Activités** : Vente de logiciels de simulation et prestation de services

Fluydin

- **Localisation** : St Denis **Contact** : *Bo H. Holmgren*
- **Activités** : Propose des outils et des services en dynamique des fluides

Mecalog

- **Localisation** : Antony **Directeur** : *Francis Arnaudeau*
- **Activités** : Vente du logiciel et prestation de services en biomécanique

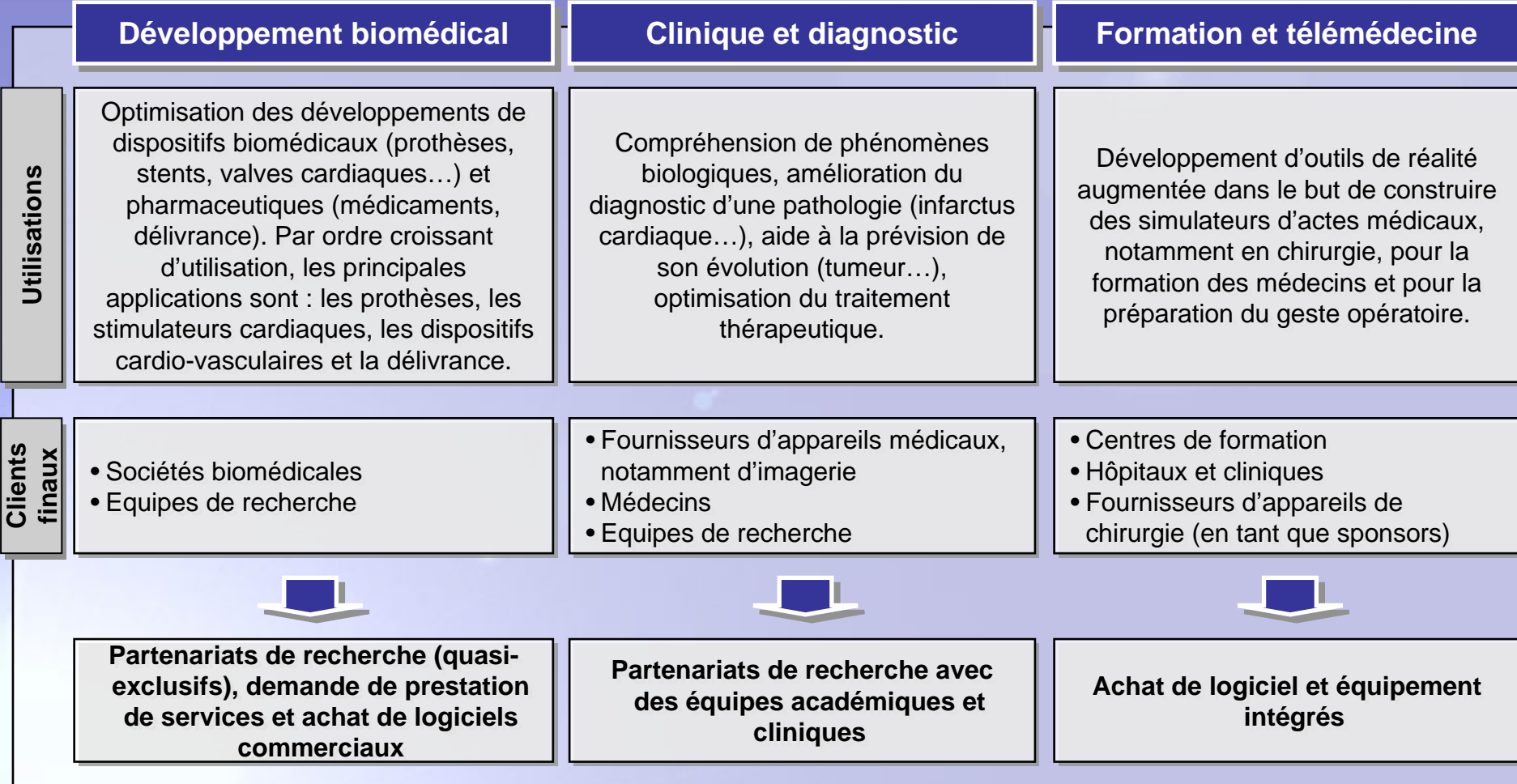
Techniprocess

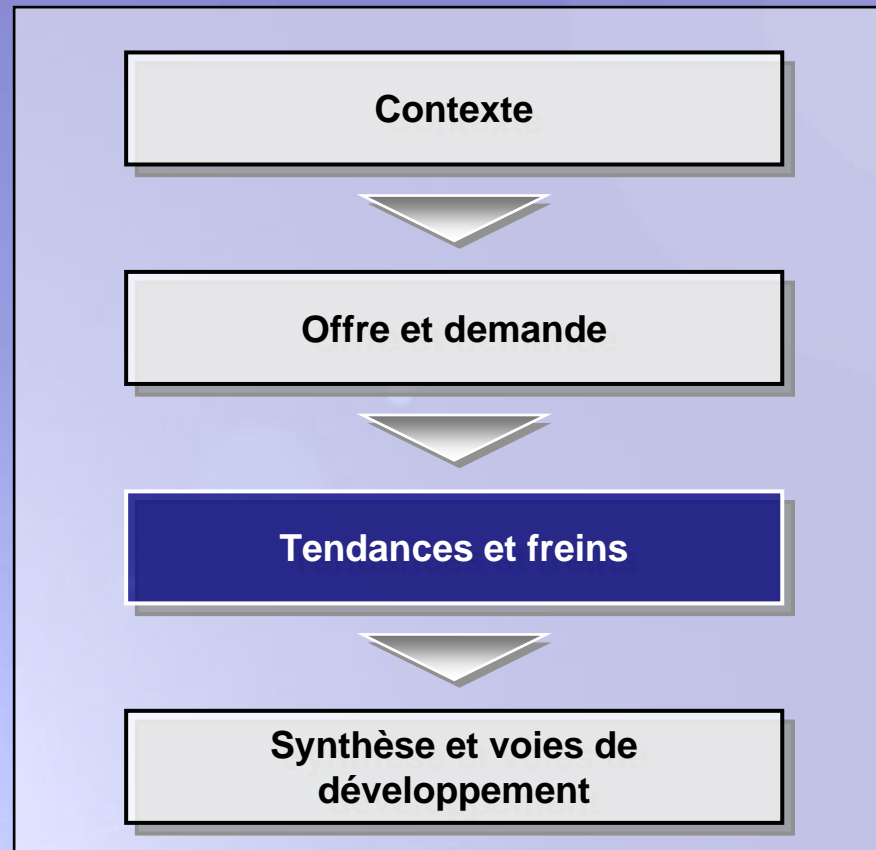
- **Localisation** : Paris (siège à Aix-en-Provence) **Contact** : *Alain Frydman*
- **Activités** : Prestation de services en transfert thermique et dynamique des fluides

Thales Services

- **Localisation** : Paris 17ème **Contact** : *Serge Couvet*
- **Activités** : Développement de systèmes de formations en chirurgie endoscopique

➔ Les domaines d'application les plus prometteurs aujourd'hui pour la simulation numérique sont le développement biomédical, clinique et la formation





Tendances actuelles

Simulation clinique



- ➔ Les développements en simulation numérique du vivant permettront d'aller plus loin dans l'application clinique des ces techniques en personnalisant les modèles et en proposant des analyses en temps réel

Application clinique

L'application clinique des outils de simulation permettra d'améliorer grandement le pronostic et le traitement clinique. Pour arriver a ce stade, d'importants efforts de recherche s'opèrent pour être en mesure de proposer des outils adaptés a ces utilisations.

Tendances

Personnalisation des modèles

- La personnalisation des modèles a un rôle à jouer
 - dans le domaine clinique, permettant d'optimiser un diagnostic ou une intervention chirurgicale,
 - dans le domaine biomédical, où ces techniques permettront d'adapter spécifiquement une prothèse ou un implant au patient.
- « Une grande tendance aujourd'hui consiste à proposer des modèles dynamiques qui soient spécifiques des patients finaux. » Wafa Skalli, ENSAM

Temps réel

- Pour que les nouvelles tendances sur l'utilisation clinique puissent se concrétiser, il y a aujourd'hui un travail important qui se développe dans l'optimisation des algorithmes et des machines.
- « Nous allons de plus en plus vers le calcul en temps réel. Pour cela en 5 ans nous avons réduit le temps de calcul de nos outils autant grâce à l'optimisation que grâce aux améliorations du matériel. » JF Gerbeau, INRIA

Les outils commerciaux existant actuellement ont des limites :

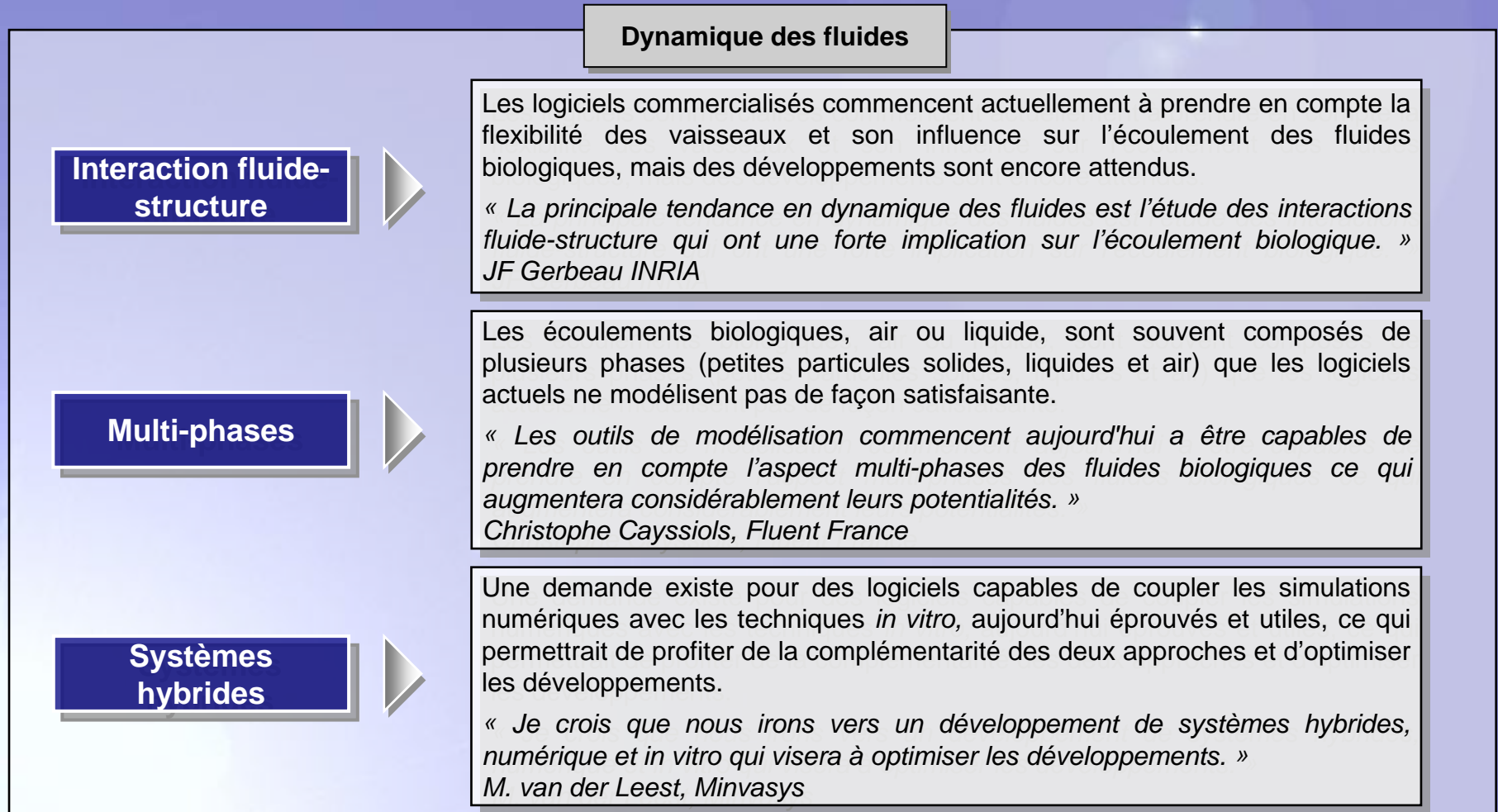
- Résultats insatisfaisants pour certaines structures complexes du vivant (nez, genoux...)
- Pas adaptés pour un usage clinique :
 - Insuffisamment automatiques et robustes
 - Temps de calcul trop importants pour usage clinique

Tendances actuelles

Dynamique des fluides



→ L'interaction fluide-structure et les simulations multi-phases sont deux domaines où les efforts de développement sont aujourd'hui soutenus

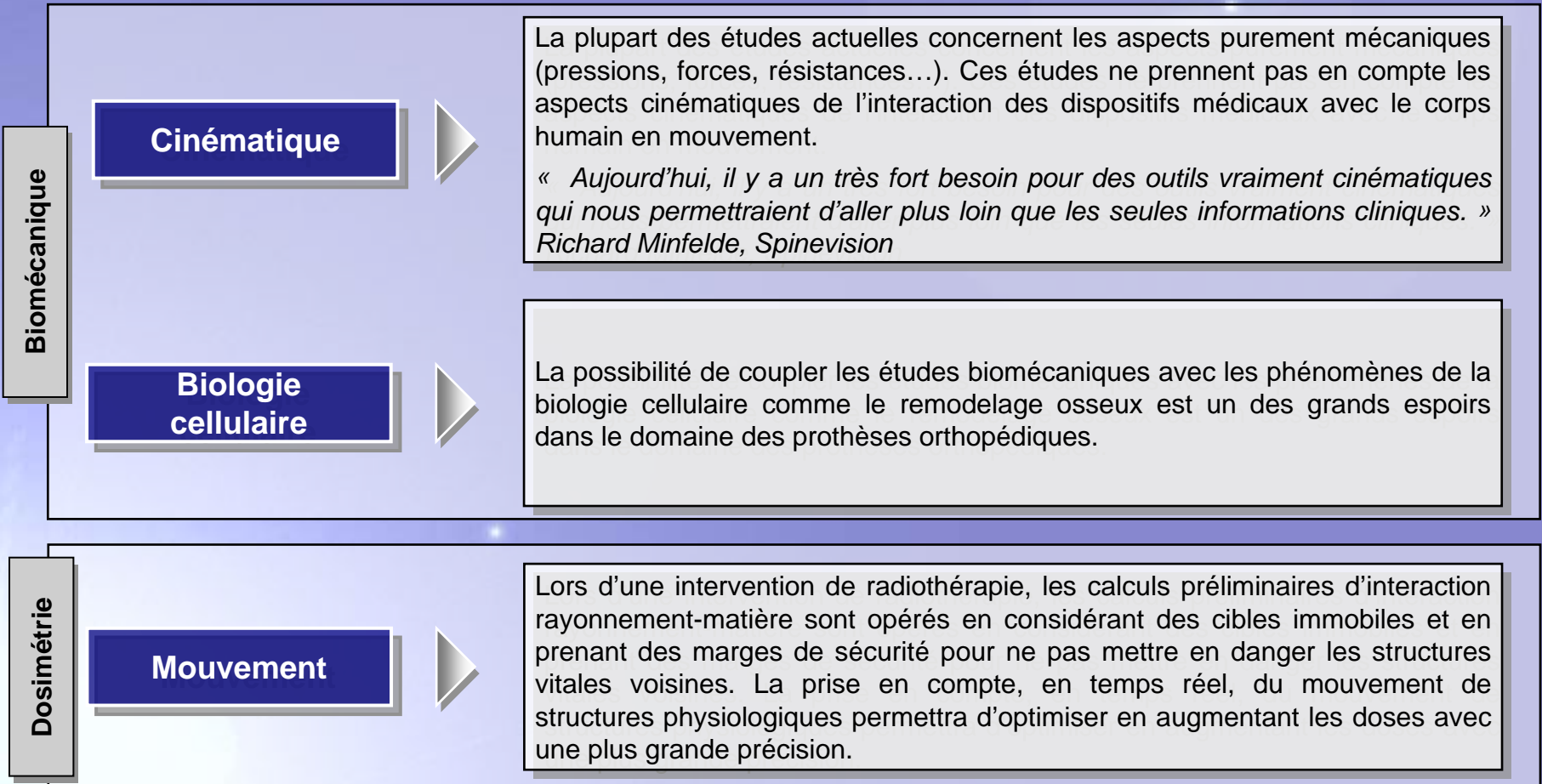


Tendances nouvelles

Biomécanique et dosimétrie



➔ Des attentes importantes existent aujourd'hui dans le domaine de la biomécanique en simulation cinématique et dans l'introduction de facteurs de biologie cellulaire



- Deux demandes : être capable de faire appel à différents domaines de la physique pour simuler des comportements biologiques et faire tourner des simulations prenant en compte des facteurs d'échelle

Effets transverses

Systèmes multi-échelles

La capacité de modéliser des phénomènes liés qui ont lieu à échelles de temps ou d'espace différentes est encore un domaine nouveau mais extrêmement prometteur.

« La modélisation à plusieurs échelles dans le temps permettra d'aborder des questions difficiles comme celle de mettre en relation le flux sanguin instantané avec l'apparition d'anévrismes ou d'autres pathologies. » JF Gerbeau INRIA

Multi-physiques

Dans ce domaine, d'importants projets de recherche existent aujourd'hui. Ils essaient de coupler plusieurs sujets de la physique (mécanique des fluides, électromécanique, biomécanique...) pour obtenir des modèles biologiques plus complets. C'est le cas du projet CardioSense 3D de l'INRIA, qui regroupe plusieurs équipes dans le but d'obtenir un modèle global de fonctionnement du cœur.

Freins techniques

Développement biomédical



→ Le temps de calcul, un manque de précision et le manque de modèles biologiques complets et aboutis sont les principaux freins au développement de la simulation numérique pour le domaine biomédical

Développement biomédical

Freins à l'utilisation d'outils de simulation numérique

Temps de calcul

Le niveau de précision requis pour ces outils dans le développement biomédical entraîne des temps de calcul très importants limitant son utilité.

« Un logiciel de simulation développé à façon pour un dispositif en développement peut prendre deux jours pour donner des résultats qui doivent ensuite être validés *in vitro*. »

Dr. Débouchez, Viacor

Précision des simulations

Les simulations donnent des résultats approximatifs qui doivent être validés par des tests *in vitro* et cliniques. Aujourd'hui, les acteurs considèrent que ces résultats ne sont pas encore suffisamment précis pour être efficacement exploités.

« Il faut des modèles qui s'approchent à 90% de la réalité pour qu'on puisse vraiment trouver une application systématique pour ces outils. »
Société biomédicale

Modèles partiels

Les modèles proposés aujourd'hui par les sociétés dans divers domaines sont en général incomplets et ne prennent pas suffisamment en compte la complexité du vivant.

« Pour nos développements, il nous faut un modèle numérique complet de la colonne vertébrale, ce qui nous a uniquement été proposé par des équipes de recherche académique. »
Richard Minfelde, Spinevision

Freins techniques

Clinique et diagnostic



- La complexité des modèles développés, la difficulté à obtenir des données sources et les temps de calcul sont les freins au développement de la simulation numérique dans l'application clinique

Clinique et diagnostic Freins à l'utilisation d'outils de simulation numérique

Temps de calcul

L'application de ces outils dans un environnement clinique demande des analyses rapides et facilement interprétables qui peuvent tourner sur des ordinateurs PC.

« Le temps de calcul et d'analyse est un frein qui demandera non seulement des améliorations au niveau de la puissance des ordinateurs mais principalement au niveau des algorithmes utilisés. »

J.F. Gerbeau, INRIA

Données sources

Invasivité : Certains techniques d'imagerie utilisées (scanner...) sont invasives et leur utilisation doit être pondérée.

Variabilité individuelle : Les techniques ne sont pas suffisamment robustes au niveau de l'automatisation pour faire face à la variabilité individuelle.

Résolution des images : Certaines structures fines demandent une précision extrême qu'il est encore impossible d'atteindre avec les techniques conventionnelles.

Complexité des modèles

Les modèles biologiques sont extrêmement complexes et nécessitent un grand nombre de paramètres.

Malgré la grande masse de données issues de la révolution « imagerie », un problème se pose sur la capacité de résoudre le **problème inverse**. Ce n'est qu'en optimisant le modèle à l'aide des paramètres expérimentaux qu'il sera possible de simuler de façon réaliste le comportement biologique.

- Un besoin fort en temps de calcul, les difficultés dans la modélisation des collisions tissulaires et le manque d'unanimité dans la notation des actes sont des freins techniques dans l'application des techniques à la formation

Formation Freins à l'utilisation d'outils de simulation numérique

Puissance de calcul

Ces techniques sont complexes et demandeuses d'une forte puissance de calcul. En outre, deux facteurs conditionnent ces besoins :

- L'utilisation « obligatoire » de PC, donc d'outils moins performants en calcul
- Le besoin de simulation en temps réel

Collision des tissus

Il est aujourd'hui techniquement possible de reconstruire une structure en 3D et lui donner une consistance « molle » de façon à simuler l'objet d'une opération chirurgicale. Néanmoins, il est aujourd'hui techniquement plus difficile de simuler le comportement de cette structure lors d'une coupure dans laquelle le tissu s'écarte mais ne peut pas se superposer au tissu environnant.

Notation

Pour une application en formation, il est souhaitable que ces outils (comme les simulateurs de vol) soient capables de donner une notation automatisée au geste chirurgical.

Aujourd'hui, les contraintes techniques et le manque d'unanimité des formateurs à ce sujet posent un problème pour le déploiement des outils de simulation.

→ Les soucis de confidentialité et le manque d'effort financier des industriels rendent difficile la mise en place de projets de R&D de grande envergure

Les nouveaux développements du secteur dépendent de la capacité des acteurs à nouer des partenariats de R&D

La simulation est une technologie diffusante, donc applicable à plusieurs domaines du vivant. Malgré cette caractéristique la difficulté d'établir des collaborations multidisciplinaires est un des freins majeurs au développement du secteur :

- La simulation du vivant étant encore à ces débuts, les modèles existants sont encore incomplets et inadaptés.
- La création de modèles performants demande des efforts de R&D trop importants, au niveau coûts et connaissances requises pour un seul acteur. Les partenariats et la mutualisation des moyens sont fondamentaux.
- De plus, ces modèles ont besoin d'étapes de validation qui ne peuvent être réalisés sans le concours de plusieurs partenaires (laboratoires de biologie, équipes médicales...)

Difficultés

Confidentialité

- Les soucis de confidentialité, notamment de la part des industriels des prothèses, rendent difficiles la mise en place de projets multipartenaires pour de nouveaux développements.
- « *Pour des questions de confidentialité nous ne trouvons pas utile de mettre tout le savoir faire dans la main d'un partenaire privé qui ensuite pourra l'appliquer pour les développements de nos concurrents.* »
Richard Minfelde, Spinevision

Investissement R&D

- Contrairement à d'autres secteurs, les efforts dédiés aux développements en simulation numérique ne sont pas suffisamment soutenus.
- « *Pour faire aboutir les technologies, il faut des projets de développement de plusieurs années avant d'obtenir des résultats et les industriels du biomédical ne sont pas aujourd'hui prêts à faire ces efforts.* »
JF Gerbeau, INRIA

Freins à la pénétration du marché

Identification des besoins



80

→ Les problèmes de communication et le manque de connaissances techniques sont des freins à l'identification des besoins

- **Les acteurs n'ont pas une bonne connaissance des potentialités de la simulation ni, plus important encore, de leurs limitations.**
 - Un problème de communication existe entre développeurs et utilisateurs qui est principalement lié à une question de langage et de formation scientifique.
 - Ce problème de communication est en train de s'améliorer avec le nombre croissant de médecins ayant une plus grande formation technique (mathématiques, informatique...) et avec la popularisation des outils de simulation.
 - « La plupart du temps les donneurs d'ordre ne connaissent pas spécifiquement les outils que nous développons, ni les limites de nos techniques. »
JF Gerbeau, INRIA
- **Comme pour la modélisation moléculaire, la difficulté lors de l'identification des besoins des donneurs d'ordre est un frein à la pénétration de la simulation.**
 - Pour la plupart des projets, il n'y a pas une vraie demande mais un processus interactif entre développeurs et donneurs d'ordre pour trouver les questions et les moyens pour y répondre.
 - « Un des grands problèmes pour ces projets est le fait que les donneurs d'ordres comme nous avons une grande difficulté au moment de formaliser les besoins. »
Richard Minfelde, Spinevision

Freins à la pénétration du marché

Marché final fragmenté



→ Le marché biomédical est un marché fragmenté avec peu de leaders ayant des activités de recherche en France et dont les acteurs croient encore peu à la simulation numérique

- **Le marché biomédical en France est fortement segmenté avec peu de sociétés leaders.**
 - L'activité de R&D dans le domaine biomédical sur le territoire français n'est pas menée par des leaders du secteur.
 - Les acteurs au niveau de l'instrumentation clinique n'ont pas non plus une activité importante en Île-de-France.
- **Même si cela dépend des domaines, les acteurs croient encore peu aux possibilités de la simulation numérique dans son état actuel**
 - Dans le biomédical, seules quelques sociétés majeures comme Air Liquide Santé ou ELA Medical ont noué d'importants partenariats de recherche avec de grands groupes académiques sur les sujets de modélisation.
 - « *Aujourd'hui 90% des développeurs de prothèses n'ont pas recours à la simulation numérique.* »
Dr. Débouchez, Viacor
 - « *Seules les grandes sociétés comme Boston Scientific ou Cordis peuvent se permettre d'utiliser les techniques de simulation et cela au stade de la recherche fondamentale.* »
M. van der Leest, Minvasys

Freins à la pénétration du marché

Transversaux



- Deux freins importants au développement de la filière : les difficultés de validation des outils et le scepticisme suscité par ces outils

Freins transversaux

Validation

La difficulté d'obtenir la validation biologique et clinique de ces outils est aujourd'hui un frein au développement et à la pénétration de ces outils sur le marché.

Scepticisme

Les donneurs d'ordre potentiels pour ce type d'outils ne sont pas encore complètement convaincus de leur potentiel actuel et sont donc réticents à leur exploitation.

Freins à la pénétration du marché

Par acteur



→ Il existe aussi des freins à la pénétration dans les marchés spécifiques à chaque typologie d'acteurs

Biomédical

Manque de connaissance des acteurs

Les acteurs du domaine biomédical ne connaissent pas suffisamment les activités des sociétés et groupes académiques dans la simulation numérique.

Rentabilité des projets

La durée des projets de simulation numérique entraîne des coûts de développement aujourd'hui difficilement rentabilisables commercialement.

Clinique

Techniques pas encore matures

« La simulation numérique n'est pas encore, à ce stade, capable de répondre de façon pertinente aux questions très complexes posées par les cliniciens. » JF Gerbeau, INRIA

Manque de formation des utilisateurs

Les médecins ont encore aujourd'hui un manque de connaissances en informatique et mathématique qui les rend peu enclins à comprendre les possibilités et limitations des outils de simulation et à les utiliser.

Académique

Manque de formation des utilisateurs

Une partie des chercheurs dans les domaines d'application de la simulation sont des médecins ou biologistes peu enclins aux techniques de simulation numérique.

Monopole de grandes sociétés

Par exemple, Fluent a une situation de quasi-monopole, due en partie à la position importante prise très tôt dans le domaine créant des habitudes d'utilisation.

Pharma et biotech

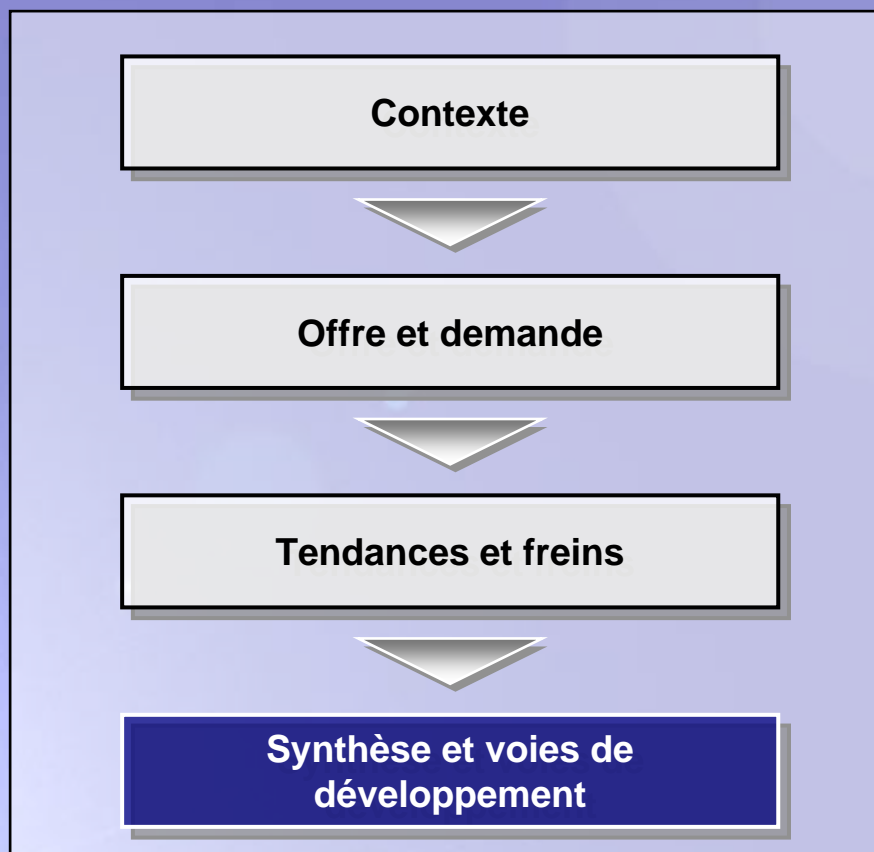
Faible besoin

« Pour les questions que nous nous posons, de simples codes Matlab donnent des réponses satisfaisantes et nous n'avons pas pour l'instant besoin de faire appel à des techniques plus complexes. » Laurent Levy, Nanobiotix

« Si en théorie il peut être intéressant d'utiliser la simulation numérique pour le développement des médicaments, dans la pratique peu de choses ont été faites. » Groupe pharma

→ **L'Île-de-France est la région de France dont le potentiel de développement est le plus fort dans le secteur, et peut prétendre à un rôle majeur au niveau mondial**

- **L'Île-de-France est aujourd'hui en mesure de tenir un rôle de leader dans le secteur à condition de réussir à imposer une logique de développement régional.**
 - Malgré une activité de recherche importante à Sophia-Antipolis, l'Île-de-France est aujourd'hui la principale région française en terme de simulation numérique appliquée aux sciences du vivant.
 - Au niveau des utilisateurs potentiels, elle présente aussi une situation privilégiée en termes d'application clinique (APHAP) et pour le développement biomédical car elle concentre la plupart de l'activité de conception française.
 - Elle manque néanmoins d'une dynamique claire de développement régional.
- **Au niveau mondial, la France a un potentiel très fort dans le domaine, manquant cependant de clients dans son territoire.**
 - En plus de l'activité académique forte, la France (et spécifiquement l'Île-de-France) compte des leaders de la simulation numérique (Thales, Dassault, ESI group) pouvant ou ayant déjà amorcé des activités en simulation du vivant.
 - Néanmoins, la France manque d'acteurs importants dans le domaine biomédical, qui sont les partenaires de développement privilégiés et les clients directs de ces avancées, ce qui constitue un frein au développement de la filière.



- ✓ **Le marché global de la simulation numérique est fragmenté : estimé à 2 milliards d'Euros dont la simulation dans les sciences du vivant qui ne représente qu'une faible part.**
- ✓ **L'Île-de-France compte un nombre très important d'acteurs académiques et privés de niveau mondial en simulation numérique.**
- ✓ **Ce secteur est considéré comme peu mature et présente des freins techniques importants comme les temps de calcul, la complexité des modèles et le manque de données.**
- ✓ **Les questions de confidentialité, la difficulté d'identification des besoins et le manque d'investissements à long terme freinent la dynamique dans le secteur.**
- ✓ **Des tendances transversales aux différentes techniques appliquées sont les modélisations multi-physiques et la personnalisation des modèles pour une application clinique.**
- ✓ **L'Île-de-France est la région de France dont le potentiel de développement est le plus fort dans le secteur et peut prétendre à une place leader au niveau mondial.**

- Une plus grande interaction entre les acteurs à tous les niveaux de la filière permettrait de lever la plupart des freins actuels

Interaction accrue entre tout les acteurs de la filière

Temps de calcul

Complexité des modèles

Investissements

Confidentialité

Formation et communication

• **Valorisation de la recherche académique** : Un important savoir-faire existe aujourd'hui dans la recherche académique en modélisation du vivant en particulier sur la compréhension des phénomènes physiques et l'optimisation d'algorithmes de calcul. En revanche la valorisation de ce savoir faire est faible et un effort particulier pourrait lui être consacré

• **Adhésion à des projets collaboratifs** : La participation à ces projets collaboratifs, à l'échelle national et européenne, permettrait de mutualiser les efforts financiers de la recherche et d'établir un cadre de partenariat facilitant les problèmes de confidentialité.

• **Interactivité avec les donneurs d'ordre** : La simplification du discours technique et commercial et des discussions directes avec les donneurs d'ordre par le biais de la participation à des congrès et manifestations médicales permettraient d'améliorer la communication entre les acteurs.

Annexes

Description

Utilisation des techniques et méthodes de calculs des structures mécaniques pour la simulation dans les domaines biomédicaux. L'outil de base de ces techniques est la Méthode des Eléments Finis (FEM). Cette méthode consiste à diviser la région à étudier en un ensemble de régions plus petites et plus simples où il est possible de résoudre, de façon approximée, les équations du modèle.

Applications

Marché visé

Prothèses

Dispositifs médicaux

Sécurité

Exemples identifiés

- Conception d'une prothèse directement dans l'environnement final
- Propriétés mécaniques d'une prothèse et interaction avec des structures adjacentes
- Usure et durabilité d'une prothèse
- Résistance à la pression d'un implant dentaire
- Optimisation de la forme d'une vis osseuse
- Résistance d'une valve cardiaque
- Simulation d'effets d'impacts automobiles sur les occupants

Description

Utilisation de techniques de Mécanique des Fluides Numérique (CFD) pour la modélisation des propriétés des systèmes biologiques, notamment sanguin et respiratoire et des dispositifs en interaction avec ces systèmes. Le principe de base consiste, comme pour le FEM, à réaliser un maillage du domaine spatial et à résoudre les équations sur ces éléments simples. D'autres méthodes existent, comme les méthodes spectrales ou les matrices de Boltzmann. Le couplage de CFD et FEM permet de s'attaquer aux problèmes d'interactions fluide-structure.

Applications

Marché visé

**Dispositifs
médicaux**

Délivrance / Pharma

Diagnostic

Exemples identifiés

- Conception et optimisation des dialyseurs, oxygénateurs...
- Etude de la performance des cathéters, stents, valves cardiaques...

- Optimisation du design d'un applicateur d'aérosol
- Etude de la diffusion d'un aérosol lors d'une prise
- Suivi des molécules biologiques et d'intérêt biologique en micro-fluidique

- Etude de la performance de détecteurs électrochimiques

Description

Reproduction numérique d'autres propriétés biophysiques des milieux biologiques comme les propriétés d'interaction rayonnement-matière, électromécaniques, thermodynamiques, de vitesse de coagulation, l'acoustique...

Applications

Marché visé

Biomédical

**Délivrance /
Pharma/Cosmétique**

Sécurité

Exemples identifiés

- Etude de la diffusion de la chaleur d'un laser dans le tissu biologique
- Optimisation du positionnement des stimulateurs cardiaques
- Optimisation de la dosimétrie des traitements de radiothérapie
- Etude de l'action de nanomolécules magnétiques sur des tissus pathologiques
- Etude de la diffusion d'un médicament dans l'organisme (au travers d'une membrane, dans un tissu donné...)
- Etude de la diffusion des ondes électromagnétiques et de leurs effets dans les tissus vivants

Description

En plus de simples techniques de visualisation 3D, la modélisation de l'interaction en temps réel permet de reproduire de façon virtuelle un environnement et l'interaction entre le système et l'observateur/manipulateur. La possibilité de coupler ces modèles avec des instruments physiques reproduisant les sensations et réactions du système permet grandement d'augmenter le niveau de réalisme et l'utilité.

Applications

Marché visé

Pédagogique

Préparation
préopératoire

Exemples identifiés

- **Programme Epidaure-INRIA:** Software de simulation de déformation de tissus mous et restitution de force pour la simulation de chirurgie sur le foie.
- **Thales Simulation Systems et ENSMP:** Simulation de chirurgie endoscopique
- **Siemens:** Endoscopie virtuelle - perspective 3D simulant la vision d'une fibre optique d'endoscopie.

Etude réalisée par Opticsvalley et Genopole®,
grâce au soutien
du Conseil Régional d'Ile-de-France,
du Conseil Général de l'Essonne,
En collaboration avec Alcimed.

