

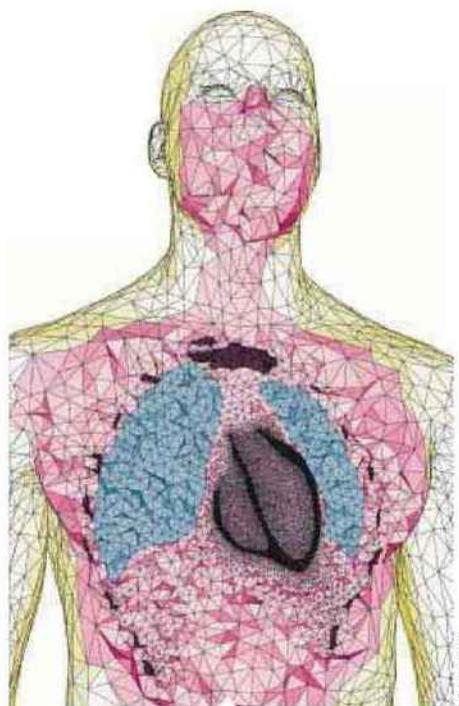
SANTÉ
Bionumérique

Les jumeaux numériques, nouveaux auxiliaires de santé

La modélisation informatique des organes du corps humain permet de simplifier les essais cliniques, d'assister le chirurgien, ou de tester de nouvelles molécules.

DES PIEDS AU CERVEAU, plus aucun organe du corps humain n'échappe à son jumeau numérique. Ces doubles virtuels sont conçus en mettant en équations les caractéristiques biologiques d'un patient : volume et architecture des organes, microstructure des tissus, types cellulaires et, désormais, jusqu'au niveau moléculaire. Avec pour objectif de simuler n'importe quel acte médical (traitement, geste chirurgical...) sur cette « copie » pour en prédire les éventuels effets secondaires, à l'instar de ce que réalise le monde de l'industrie — en particulier l'aéronautique — pour tester virtuellement toutes sortes de systèmes (avions, chaînes de production, etc.). Une technologie en passe de devenir incontournable dans le secteur de la santé.

Spécialiste de cette « virtualisation du monde », l'éditeur de logiciel français Dassault Systèmes a été



Ce maillage d'un thorax, réalisé par Inria, permet de calculer numériquement des électrocardiogrammes.

l'un des premiers au monde à s'intéresser à ce domaine émergent. L'entreprise a même inscrit dans ses orientations stratégiques, dévoilées en 2020, le développement d'un jumeau numérique de corps entier, soit « un modèle virtuel vivant, complet et personnalisable », selon le communiqué. « Nous souhaitons bien sûr à terme développer cette approche systémique, prévient Claire Biot, vice-présidente de l'industrie des sciences du vivant chez Dassault Systèmes. Mais il n'est pas nécessaire d'attendre de disposer du système corps humain complet pour obtenir des applications cliniques. » Sur sa plate-forme collaborative 3DExperience, lancée en 2012 à destination des industriels, une vingtaine d'approches médicales sont ainsi développées. Entre la modélisation des troubles musculo-squelettiques du pied ou de la chirurgie du cerveau, la simulation de cœur Living Heart fait figure d'exemple. « Nous avons déjà montré son intérêt pour planifier des opérations cardiaques, évaluer la cardiotoxicité d'un médicament ou tester un dispositif médical. Nous travaillons désormais avec la Food and Drug Administration (FDA) [l'agence américaine du médicament] pour montrer que les modélisations peuvent servir à simplifier les essais cliniques », précise Claire Biot.

Ces études s'inscrivent en effet dans un axe stratégique majeur : accélérer les processus de validation de ces essais cliniques qui ont

IRÈNE VIGNON-CLÉMENTEL Directrice de recherche Inria, équipe Reo

Optimiser le geste du chirurgien

« Nous venons de valider un système simplifié qui permet de décrire toute la dynamique des flux sanguins dans l'organisme, afin de représenter les différents organes. C'est ce que nous appelons une "preuve de concept" [démonstration de faisabilité] pour des modèles qui prennent uniquement le temps pour variable. L'équipe du Pr Éric Vibert, du Centre hépatobiliaire de l'hôpital Paul-Brousse à Villejuif (Val-de-Marne), voulait savoir s'il était possible de prédire les suites d'une ablation partielle du foie en fonction du volume d'organe retiré chez tel ou tel patient. Notre modèle devait donc être apte à indiquer au chirurgien jusqu'où aller dans la récession de l'organe sans risquer la défaillance du foie, un risque étroitement lié à la dynamique de la circulation sanguine. Ce qui a pu être fait avec succès comme nous l'avons montré dans une étude menée sur 47 patients publiée dans la revue *Journal of Hepatology*. »



S. SCAGNIELLI/INRIA



INGEL F. NUSSBAUMER

Durant cette opération d'une tumeur du foie, une caméra placée au-dessus du patient filme en profondeur. Les images sont superposées avec un modèle numérique réalisé au préalable par l'équipe Mimesis d'Inria et l'hôpital Paul-Brousse (Villejuif) et affichées sur un écran pour guider le chirurgien.

de gros enjeux humains mais aussi financiers, comme le démontre la pandémie actuelle de Covid-19. En 2019, Dassault Systèmes a ainsi fait le plus gros investissement de son histoire, en rachetant la société Medidata (lire l'encadré p. 74).

Un paysage complet de l'état cardiaque du patient

L'Institut national de recherche en sciences et technologies du numérique (Inria) est un autre pionnier du domaine. L'équipe M3DISIM travaille ainsi sur son propre modèle de cœur en collaboration avec le service d'anesthésie-réanimation de l'hôpital Lariboisière à Paris. « Nous parvenons maintenant à "faire tourner" un jumeau numérique en temps réel pendant une intervention, au même rythme que celui du patient sous anesthésie générale, explique Dominique Chapelle, directeur de recherche Inria. Cela élargit le spectre du monitoring : au lieu de disposer de deux ou trois signaux vitaux, comme c'est le cas habituellement pour surveiller l'état du patient, nous bénéficions du paysage complet de son état cardiovasculaire grâce au jumeau. » De quoi mûrir un projet de start-up pour mettre au point un système apte à faire des recommandations à l'anesthésiste. « In fine, c'est un système de pilotage automatique complet que l'on pourra obtenir — comme il est d'usage dans l'aéronautique — en mettant les phénomènes en équation », explique le chercheur.

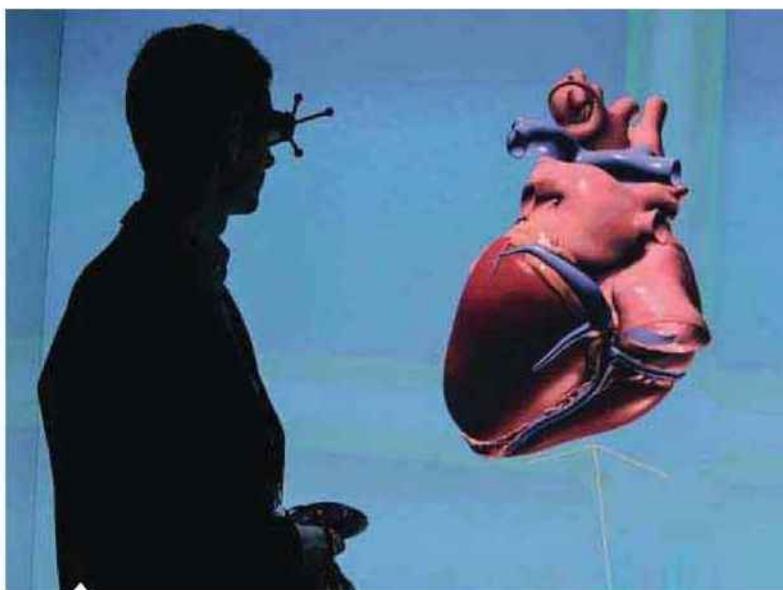
La modélisation a en effet un atout majeur : elle permet de mettre en équations des phénomènes particuliers et individualisés pour suivre toutes les étapes par lesquelles passe le tissu ou l'organe auquel les scientifiques s'intéressent. Et c'est précisément cette approche qui distingue cette technique de ce qu'il est possible de faire avec l'intelligence artificielle (IA) qui procède, elle, par apprentissage statistique sur de ▶



grandes bases de données. Si toutes deux ont une valeur prédictive, l'IA ne permet pas de retracer la chaîne de causalité expliquant le « pourquoi » de sa prédiction sur chaque patient, contrairement à la modélisation. « *Le fonctionnement du jumeau numérique est tout à fait interprétable. C'est un élément majeur en médecine pour savoir quoi faire, en particulier dans les cas rares, moins accessibles aux statistiques* », relève Dominique Chapelle.

Décrire les tissus jusqu'à l'échelle moléculaire

En outre, les équations biophysiques permettent de décrire des tissus à toutes les échelles. « *Pour notre jumeau du cœur, nous sommes descendus à l'échelle moléculaire en modélisant l'action de la myosine, une protéine qui pilote la contraction des cellules cardiaques*, poursuit le chercheur. » L'équipe travaille aussi sur les poumons avec l'hôpital Avicenne de Bobigny (Seine-Saint-Denis) pour mieux comprendre les cas de fibroses pulmonaires dits idiopathiques, dont on ignore les causes. Le jumeau numérique permet alors de tester les hypo-



Le projet Living Heart (« cœur vivant »), de Dassault Systèmes, vise à créer des simulations et des modèles de l'organe afin de favoriser la mise au point de traitements et de dispositifs médicaux cardio-vasculaires.

thèses. Et de remonter la chaîne de causalité menant à la progression de la maladie dans les poumons. Dans le contexte de la crise sanitaire, ces travaux ont reçu un financement de l'Agence nationale de la recherche pour le suivi des convalescents du Covid-19, dont l'une des séquelles est justement la fibrose pulmonaire.

« *Les technologies sont mûres pour*

de grandes avancées », note Irène Vignon-Clémentel, directrice de recherche Inria, spécialisée en modélisation de la circulation sanguine. Son équipe vient d'apporter une démonstration du modèle dans la chirurgie du foie. Mais des obstacles demeurent. « *Les processus de validation de nos modèles sont longs et posent parfois des problèmes éthiques*, explique la chercheuse. *Il faut en effet confirmer leurs prédictions par les données cliniques après l'intervention sur le patient. Or nous ne pouvons pas toujours réaliser toutes les mesures nécessaires, ne serait-ce que parce qu'il faut laisser le patient se reposer.* » De quoi faire douter Dassault Systèmes pour son projet de jumeau numérique du corps entier ? Non selon Claire Biot : « *Peu de gens croyaient à des jumeaux numériques d'avions entiers voilà trente ans. Aujourd'hui, ces modèles sont omniprésents et incontournables.* » Avec, peut-être, une nuance pour le cerveau. « *Il s'agit d'un organe majeur qui échappe encore largement à nos capacités de modélisation* », prévient Dominique Chapelle. L'association IA et modélisation y parviendra-t-elle un jour ? ■

Hugo Jalinière [@hugojaliniere](#)

ESSAIS CLINIQUES

Accélérer le développement de molécules

Remplacer les phases sur l'animal et les essais précoces chez l'humain par des jumeaux numériques. C'est la tendance suivie par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) dans le but d'accélérer les mises sur le marché de molécules ou de dispositifs médicaux. Avec le français Dassault Systèmes, la FDA teste ainsi l'intégration de « bras synthétiques de

contrôle » dans des essais sur le glioblastome, la tumeur cérébrale la plus fréquente, ou sur l'évaluation d'un dispositif de réparation de valve cardiaque. Les groupes de patients virtuels étant constitués à partir des données d'essais cliniques précédents, Dassault Systèmes a racheté en 2019, pour 5,8 milliards de dollars, la société américaine Medidata dont les logiciels collectent les

résultats d'un essai sur deux dans le monde. Elle recense ainsi les données de 20 000 études cliniques dont 6000 en cours, y compris sur le vaccin à ARN de Moderna contre le Covid-19. À terme, l'idée est de tester la pharmacocinétique des médicaments et d'éclairer les médecins sur les interactions difficiles à établir au-delà de deux ou trois molécules.