



P.O.C

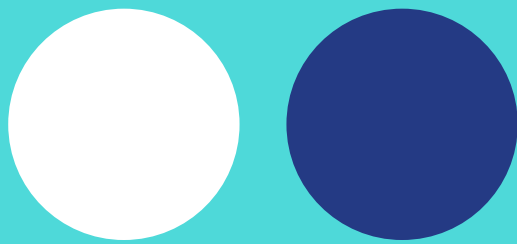
JUIN 2024

# IA & Santé



DÉCOUVREZ COMMENT  
LES DONNÉES FONT  
PROGRESSER LA MÉDECINE





ÉDITO

# Accepterons-nous d'être soignés par une intelligence artificielle ?

L'arrivée des jumeaux numériques dans le secteur de la santé amène à se poser certaines questions plus éthiques que technologiques. En modélisant toutes nos données, les meilleurs logiciels peuvent recréer à la molécule près nos organes et notre corps. Une avancée high tech qui commence tout juste à montrer l'étendue de son potentiel.

À l'aide de ces modèles, les médecins pourront identifier et prescrire, parmi un nombre infini de dosages, un traitement sur mesure. Les chirurgiens, quant à eux, pourront s'entraîner à opérer sur écran ou à grand renfort de réalité virtuelle, avant d'entrer au bloc.

La modélisation de certains organes, comme le cerveau, ou des artères, demande de traiter des quantités vertigineuses de données. Si bien que seuls des logiciels d'intelligence artificielle seront en mesure, un jour, d'analyser ces data et de construire des modèles biologiques utiles aux médecins et cliniciens.

L'écueil : les « raisonnements » de ces logiciels ne sont pas encore explicables. Accepterons-nous de prendre un médicament « recommandé » par une IA ? Le débat est lancé. En attendant, le jumeau numérique en santé ouvre la porte à une médecine plus efficace et plus personnalisée. Il faut s'en réjouir.



# Sommaire

**p.5**

## **EVENEMENT**

✕ **L'IA s'attaque au jumeau numérique en santé**

---

**p.8**

## **INTERVIEW**

✕ **Alban Arrault (Servier) : « nous pouvons prédire les résultats d'une molécule grâce à l'IA »**

---

**p.10**

## **PARTENARIAT**

✕ **Gustave Roussy s'associe à Lifen pour accélérer les essais cliniques**

---

**p.12**

## **PARTENARIAT**

✕ **Quinten Health et Unicancer s'allient autour des données en vie réelle**

---

**p.14**

## **INTERVIEW**

✕ **Claire Biot (Dassault Systèmes) : « Nous souhaitons réaliser le jumeau numérique du patient »**

---

**p.18**

## **PARTENARIAT**

✕ **Sanofi et la start-up WhiteLab Genomics mettent l'IA au service des thérapies géniques**

---

**p.16**

## **START-UP**

✕ **La start-up OrakIn vise un meilleur traitement des chimiothérapies grâce aux organoïdes**

# L'IA s'attaque au jumeau numérique en santé



POC Media organisait le 6 mars dernier une Matinale consacrée au Jumeau numérique en santé. La Matinale s'est tenue dans les locaux de Spartners (Biolabs/Servier)

Issue du monde de l'ingénierie, la technologie du jumeau numérique est progressivement adoptée dans le secteur de la santé. Le récent bond en avant de l'intelligence artificielle a renforcé l'intérêt des industriels pour ces nouveaux outils. Boostés à l'IA, ces modèles sont désormais capables de prédire la réponse d'un patient à un traitement, ou d'aider à identifier de nouvelles molécules pour lutter contre certaines pathologies. Mais entre l'approche mécanistique classique et les algorithmes de machine learning, les professionnels de la santé sont tiraillés entre les promesses de ces nouveaux modèles et les inquiétudes qu'ils génèrent encore. POC Media a organisé mercredi 6 mars dernier un événement à Paris Saclay autour du jumeau numérique en santé. L'occasion de mieux cerner ses possibilités et ses limites.

« Dassault Systèmes travaille sur le jumeau virtuel depuis plus de 40 ans pour ses activités industrielles. Depuis 20 ans, nous nous projetons aussi dans les sciences de la vie », explique Jean Colombel, directeur senior de la branche Life Sciences de Dassault

Systemes. Ce spécialiste et leader mondial des logiciels de modélisation est loin d'être le seul. Les projets autour du jumeau numérique en santé sont de plus en plus nombreux, et gagnent en maturité...au point de devenir un marché prometteur. En 2020 le pôle Medicen estimait que le marché des jumeaux numériques en santé pesait 300 000\$. En 2025, il pourrait atteindre 3,8 milliards. Malgré tout, les technologies bénéficient pour l'instant de peu de recul, et soulèvent des questions éthiques et réglementaires.

## LE SYSTÈME CARDIAQUE AU CŒUR DE L'APPROCHE MÉCANISTIQUE

Certains modèles sont en avance et déjà sur le marché. La start-up Predisurge, fondée en 2017, spin-off de l'École des Mines de Saint-Étienne, commercialise un dispositif médical de classe II capable de prévoir une rupture d'anévrisme de l'aorte. « L'idée a été de créer un modèle numérique pour prédire cette potentielle rupture avant qu'elle entraîne la mort du patient », témoigne Stéphane Avril, professeur à Saint-Étienne et cofondateur

# « Nous travaillons sur des modélisations mathématiques qui contraignent les modèles à recourir à moins de données »

STÉPHANIE ALLASSONNIÈRE

de la start-up. Concrètement, le patient passe un examen d'imagerie en tomographie à rayons X et une IRM. « Les données combinées sont riches et permettent de réaliser le jumeau du patient, via une approche mécanistique. Cela revient à résoudre des équations d'équilibre des forces autour des tissus », ajoute le professeur. On peut ensuite simuler des scénarios comme une chirurgie. « Des praticiens l'utilisent déjà pour prédire les conséquences de l'opération chirurgicale. Le jumeau aide, par exemple, à choisir un stent approprié, voire à créer un stent sur mesure », détaille Stéphane Avril. Le recours au jumeau de Predisurge apporte ainsi un aspect prévention et une aide à la chirurgie. Si ce modèle est déjà sur le marché, des enjeux de recherche persistent. « L'influence des autres organes sur l'anévrisme pourrait être étudiée. Il faudrait alors un couplage avec d'autres jumeaux numériques », envisage Stéphane Avril.

Et ce ne sont pas les candidats qui manquent. Près de l'aorte de Predisurge, on pourrait retrouver le cœur de M3DISIM, une équipe commune entre l'Inria et l'École polytechnique qui travaille sur la modélisation de cet organe. « Au départ, nous nous sommes penchés sur la création d'un cœur mécanistique », rappelle Philippe Moireau, chercheur au sein de M3DISIM. Ces recherches débouchent sur des applications de diagnostic et de pronostic, par exemple pour le placement d'électrodes sur un cœur. Les équipes de M3DISIM travaillent dorénavant sur le poumon, avec l'étude de certaines fibroses, ou même l'œil.

## LE RECOURS À L'IA AVEC PARCIMONIE

Cette approche mécanistique émerge de la compréhension de la physique, et de l'écriture d'équations décrivant le système. Un second courant se distingue avec l'intelligence artificielle (IA), qui, à

partir de données agrégées, ressort des lois statistiques et des principes de cause à effet. « Les deux approches ne sont pas à opposer. Elles sont plutôt complémentaires », analyse Philippe Moireau. Cette complémentarité a été adoptée par CentraleSupélec, qui la met à profit dans une chaire dédiée à la bioproduction. « Nous sommes biberonnés à l'approche mécanistique. Nous travaillons avec des principes de mécanique des fluides dans les processus de production de biomédicaments. Mais parfois, cette approche seule devient limitée », témoigne Patrick Perré, directeur de cette chaire. « Nous misons sur des modèles hybrides. Nous avons aujourd'hui la capacité de développer un modèle d'IA à partir de données, et d'en régénérer de nouvelles équations », ajoute-t-il.

Le machine learning s'appuie ainsi sur l'approche mécanistique pour émerger. Une aubaine, car cette alternative statistique, seule, semble complexe à faire accepter par les cliniciens, en raison de son manque de transparence. « Il faut toujours comprendre pourquoi la décision a été prise. Il faut donc une méthode explicative, et pas seulement prédictive, qui aurait du mal à être adoptée », complète Emmanuel Barillot, directeur de l'unité de recherche de Computational Oncology de l'institut Curie. Ce dernier travaille de son côté sur un jumeau numérique à l'échelle moléculaire, afin de mieux comprendre les mutations qui régissent les processus cellulaires des cancers, notamment celui du poumon.

Si la majorité des acteurs se détournent de l'effet boîte noire du machine learning, et mettent en avant la clarté des algorithmes, Stéphanie Allassonnière, professeur à l'Université Paris Cité, prend le contrepied de cette tendance. « Nous modélisons des jumeaux populationnels via des IA génératives »,

# Nos modèles simulent des données afin de projeter les résultats cliniques dans le temps long

ALEXANDRE TEMPLIER

explique-t-elle. Une approche pointée pour être gourmande en données. *«L'objectif est de rendre ces IA moins consommatrices de puissance de calcul. Nous travaillons sur des modélisations mathématiques qui contraignent les modèles à recourir à moins de données»*, poursuit-elle. Ce moindre besoin en informations semble aussi une des solutions, à l'heure où les hébergeurs de données de santé, à l'image du Health Data Hub, ont du mal à tenir toutes leurs promesses.

Le jumeau numérique au service des essais cliniques Les jumeaux numériques font ainsi avancer les recherches, mais servent aussi directement les industries pharmaceutiques. Ces derniers font face à la diversité des patients, qui rend de plus en plus difficile l'innovation thérapeutique, avec des problèmes de positionnement de médicaments. *«Le profil des patients inclus en clinique couvre seulement 10 à 15 % des populations censées prendre le produit une fois sur le marché»*, analyse Alexandre Templier, cofondateur et président de Quinten Health. Il souhaite y remédier en misant sur les données en vie réelle (sur les coprescriptions, les comorbidités des patients, leur comportement, leur prise en charge sur une longue durée, etc.). Elles permettent d'identifier des sous-groupes répondeurs, ou encore de mettre en place des essais cliniques moins coûteux, et potentiellement

moins longs. *«D'ordinaire, un industriel commercialise son médicament, et attend deux à trois ans pour récolter les premières données en vie réelle»*, appuie Alexandre Templier. *«Nos modèles simulent des données afin de projeter les résultats cliniques dans le temps long.»*

Tous les essais cliniques peuvent bénéficier du recours aux jumeaux numériques, jusqu'à ceux concernant les maladies rares, même s'il y a, par définition, peu de patients, donc peu de données. *«Nous faisons feu de tout bois. Nous travaillons avec des associations de patients qui apportent des informations. Nous récoltons aussi des informations phénotypiques et génétiques, afin d'alimenter les modèles»*, appuie Anita Burgun, responsable du service d'informatique médicale à l'hôpital Necker. D'ailleurs, lors d'une étude clinique sur une maladie rare, le bras de contrôle peut être synthétique, à cause justement de ce problème d'accès aux données. *«Nous travaillons avec les industriels pour mettre des bras synthétiques en place. Nous sommes d'ailleurs en lien avec la FDA sur ce sujet»*, souligne de son côté Jean Colombel. En novembre 2023, l'organisme de régulation américain a publié de nouvelles réglementations afin d'encadrer le recours aux bras synthétiques de contrôle.

# Alban Arrault (Servier) : « nous pouvons prédire les résultats d'une molécule grâce à l'IA »



Directeur de la stratégie  
Data & IA au sein de la  
R&D du Groupe

**«Nous pouvons prédire les résultats d'une molécule grâce à l'IA, en générant des molécules virtuelles, et en réalisant sur ces modèles différentes manipulations.»**

Le groupe pharmaceutique s'intéresse depuis des années aux enjeux de la donnée et de l'intelligence artificielle dans le secteur de la santé. Installé depuis 2023 sur le plateau de Saclay, le centre de R&D collabore notamment avec l'institut DataIA de l'université Paris Saclay et de l'Inria. Une collaboration qui permet au groupe de relever de nouveaux défis, comme le design de molécules complexes et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Alban Arrault, Directeur de la stratégie Data & IA au sein de la R&D du Groupe, revient sur les promesses et les obstacles de l'IA pour Servier.

## Comment s'est structuré le groupe Servier pour intégrer l'IA dans ses activités ?

C'est d'abord l'affaire de la DDSI (Direction Digital, Data et Systèmes d'Information). Cette direction gère les données et le développement d'outils d'intelligence artificielle pour la recherche, et pour le reste du groupe. Elle possède notamment un département appelé Digital factory, qui centralise la donnée sur un cloud géré en partenariat avec Google. Il est en charge également de développer les principaux « socles technologiques » pour le reste du groupe, comme les LLM (*Large Language Model*). La R&D est toutefois le principal utilisateur, nous sommes souvent les beta-testeurs de ces technologies pour les autres métiers du groupe.

## Comment utilisez-vous ces socles technologiques pour vos activités R&D ?

L'objectif de Servier est de développer une médecine de précision afin de développer plus vite des traitements au bon patient, au bon moment. A titre d'exemple, sur 100 patients atteints d'un cancer du pancréas, les caractéristiques de la maladie peuvent être différentes d'un patient à l'autre et un traitement unique ne répond pas au besoin de chacun. En accédant à davantage de données, comme des données d'imagerie ou des données multimodales, il est possible de mettre au point des traitements les plus adaptés, et ainsi plus efficaces.

D'un point de vue plus opérationnel, l'IA peut nous aider à atteindre plusieurs objectifs : identifier de nouvelles cibles thérapeutiques (protéine ou gène par exemple) et des sous-groupes de patients,

améliorer notre connaissance des pathologies et de leurs évolutions, augmenter les taux de succès de nos essais thérapeutiques, ou encore réduire le temps avant la mise sur le marché. Pour cela, il faut d'abord identifier les points critiques tout au long de la chaîne de développement d'un médicament au sein de Servier, et comment un usage intelligent de la donnée peut aider à réduire les points critiques présents à différentes étapes, au niveau du développement des médicaments, des essais pré-cliniques ou encore des essais cliniques...

### **Sur quel « point critique » l'IA s'avère-t-elle déjà efficace ?**

L'IA peut nous aider à l'étape du *drug design*. Le design de molécule demande de multiplier les cycles de tests pour identifier les bons critères d'une molécule, comme sa toxicité, sa solubilité, sa durabilité...ce qui prend beaucoup de temps. Nous pouvons prédire les résultats d'une molécule grâce à l'IA, en générant des molécules virtuelles, et en réalisant sur ces modèles différentes manipulations. Cela permet de réduire le nombre de molécules candidates possibles, et ainsi de ne synthétiser en laboratoire qu'un nombre réduit de molécules.

### **Avez-vous un exemple ?**

Nous travaillons par exemple sur des objets très complexes, comme les oligonucléotides antisens (ASO) ou les anticorps. Ces derniers sont particulièrement difficiles à modéliser. Ils le sont d'autant plus qu'il faut souvent créer des combinaisons de molécules pour qu'un traitement soit efficace. Cette combinaison permet d'atteindre plusieurs cibles d'une cellule cancéreuse en même temps, et de réduire ainsi sa capacité à s'adapter au traitement. Il est par exemple possible de fixer des petites molécules sur des anticorps.

L'IA peut aussi nous aider à prédire les résultats d'une molécule, en générant des molécules virtuelles sur lesquelles nous pouvons réaliser différentes manipulations. Cela permet de réduire le nombre de molécules candidates possibles, et ainsi de ne synthétiser en laboratoire qu'un nombre réduit de molécules.

### **Avez-vous un exemple ?**

Nous travaillons avec la start-up Aitia sur le cancer du pancréas, notamment pour mieux comprendre le fonctionnement de certains biomarqueurs, mieux segmenter les populations de patients ou encore découvrir des cibles médicamenteuses. Nous collaborons également avec Owkin, spécialiste du machine learning, sur l'identification de biomarqueurs.

### **L'IA est-elle utilisée dans d'autres applications que le *drug design* ?**

Moins spectaculaire, les LLM (écrire au long) nous aident aussi sur « l'écriture médicale ». Ce type de modèles permet de générer des synthèses de rapports médicaux pour nos patients, à partir de documents très volumineux. A date, nous n'avons pas encore assez de recul pour mesurer le gain de temps dans le développement des médicaments, mais les équipes gagnent en performance.

### **Ces solutions sont-elles déjà disponibles pour l'ensemble des salariés de Servier ?**

L'objectif est de stabiliser le nombre d'initiatives, pour développer des produits sur étagère pour les équipes, et pérenniser leur usage. Le groupe a déjà lancé, en partenariat avec Oncodesign Precision Medicine, la plateforme FederAidd, qui rassemble des experts afin d'échanger autour de l'application de l'IA au drug discovery.

### **Avez-vous accès à suffisamment de données pour créer des modèles de molécules et de cibles thérapeutique ?**

Nos équipes déjà peuvent s'appuyer sur notre plateforme d'agrégation de données pour les chercheurs. Mais il n'y a jamais assez de données. Il est aussi important d'avoir accès à une diversité de données..

# Gustave Roussy s'associe à Lifen pour accélérer les essais cliniques



« L'objectif est d'entraîner des modules de la solution de Lifen, à partir de données spécialisées »

## BENJAMIN BESSE

Professeur d'oncologie médicale à l'Université Paris-Saclay et directeur de la recherche clinique de Gustave Roussy

L'hôpital spécialisé en oncologie a signé un accord-cadre avec la start-up Lifen experte de l'IA et de l'e-santé. Le partenariat doit permettre à l'hôpital d'accélérer la création de bases de données mieux structurées, pour faciliter la mise en place d'essais cliniques.

Les données en santé restent toujours au cœur de l'innovation médicale. Encore faut-il accéder à des informations de qualité. L'augmentation des volumes de données produites complique fortement leur utilisation. Leur traitement et leur structuration restent une activité particulièrement longue et coûteuse. « La saisie de données est encore en grande majorité manuelle, et confiée à des assistants de recherche clinique (ARC) contraints de reporter chaque donnée à partir des comptes-rendus des médecins », rappelle Benjamin Besse, professeur d'oncologie médicale à l'Université Paris-Saclay et directeur de la recherche clinique de Gustave Roussy. Ce n'est qu'après la saisie et la validation de ces informations par un second ARC qu'elles peuvent être utilisées dans le cadre d'essais médicaux.

## STRUCTURER AUTOMATIQUEMENT LES DONNÉES

L'intelligence artificielle peut jouer un grand rôle dans l'amélioration et l'accélération de la mise à disposition des jeux de données en santé. C'est le pari qu'a fait Lifen. « Nous travaillons sur la capacité à extraire les données médicales des comptes-rendus des médecins, comme le prénom et le nom du patient, la pathologie, le nom du médecin... Nous collectons au total 150 types de données », explique Franck Le Ouay, CEO de Lifen. L'objectif de l'entreprise est d'enrichir les données autant que possible. « Nous avons, par exemple, intégré des règles de post-processing à notre solution, pour ajouter des données souvent connues du médecin seulement. L'IA peut aussi être confrontée à des données parfois discordantes ou manquantes. Ces règles servent alors à déterminer comment assurer un traitement homogène et cohérent de ces cas complexes », poursuit le CEO.

Le procédé de Lifen permet ainsi de structurer automatiquement les données, et d'identifier les patients éligibles à des essais cliniques. Le gain de temps et de ressources est majeur. Dans le cas d'essais multicentriques, par exemple, la solution de Lifen permettrait de limiter les voyages des ARC dans les différents centres pour valider les données. « Le cloud de Lifen permet de mettre en rapport les données de différents centres hospitaliers, dans le plus grand res-



**« L'objectif est d'entraîner des modules de la solution de Lifen, à partir de données spécialisées »**

**BENJAMIN BESSE**

*pect du cadre réglementaire applicable», ajoute le fondateur de Lifen. À terme, les équipes espèrent réduire le temps de saisie et de structuration des données par un facteur 10.*

#### **POC EN 2023**

La solution intéresse depuis plusieurs années l'hôpital Gustave Roussy. Les deux partenaires ont lancé un premier POC au printemps 2023, pour tester la solution. L'objectif est de comparer deux bases de données, une saisie manuellement, et une autre via l'IA. Les résultats obtenus sur 7200 points de données ont démontré que le système de Lifen est plus rapide, en permettant de diviser par sept le temps de structuration des données.

Décision est prise alors de passer une nouvelle étape, avec ce contrat-cadre. Plusieurs projets sont ou seront lancés. Le plus avancé concerne la création d'une base de données sur les patients atteints d'un cancer du poumon, baptisé LuCCC (Lung Cancer Cohort Consortium using cloud technology). *«L'objectif est d'entraîner des modules de la solution de Lifen, à partir de données spécialisées. Pour le mélanome, c'est le phototype qu'il faut recueillir, le tabagisme pour le cancer du poumon... Chaque module doit être entraîné par type de pathologie»,* détaille Benjamin Besse. Les deux partenaires veulent intégrer les données de près de 5000 patients d'ici à la fin d'année pour cette première phase, et récolter près de 150 critères par patient.

Les solutions de Lifen permettront d'alimenter en continu des bases de données constituées par thématiques, et ainsi d'améliorer constamment leur qualité. *«L'actualisation est importante, car l'utilisation de grandes bases de données est parfois limitée à la suite d'un changement de réglementation sur les traitements»,* conclut Benjamin Besse.

# Quinten Health et Inserm Transfert s'allient pour le développement de « modèles » de patients en vie réelle

Fin février, la start-up Quinten Health a signé un partenariat avec la cohorte Constances et la branche de l'Inserm dédiée au transfert de technologies. Elle travaille aujourd'hui sur une base de données de 220 000 patients volontaires pour développer des modèles de maladies en vie réelle. Objectifs : améliorer la mise au point des nouveaux traitements et leur positionnement optimal une fois qu'ils sont lancés sur le marché.

Les essais cliniques tels que nous les connaissons ont été inventés il y a environ 75 ans. Ils restent encore aujourd'hui la seule et unique manière d'évaluer scientifiquement l'efficacité et l'innocuité d'un nouveau produit de santé, avant son homologation et sa commercialisation.

Pour autant, il est largement admis que ces essais, réalisés sur une période courte, au regard de l'évolution de la maladie, et sur un nombre réduit de patients, au mieux avec un comparateur actif, ne permettent pas de tirer de conclusion sur l'impact à long terme et sur l'ensemble de la population cible, par rapport aux prises en charge existantes.

Les agences réglementaires et les structures d'évaluation des technologies de santé sont ainsi contraintes, en quelque sorte, de parier sur l'avenir et le passage à l'échelle sur la base de résultats à court terme et d'échantillons réduits.

D'où l'importance croissante des données de vie réelle, de l'intelligence artificielle et des jumeaux numériques, qui permettent de replacer ces essais cliniques dans la réalité de la maladie, c'est-à-dire dans sa diversité, son évolution et sa prise en charge. Un nombre grandissant de jeunes entreprises volent au secours des essais cliniques, comme en témoigne le livre blanc « Données artificielles : analyse et pistes de réflexion » récemment coordonné par le Pr Stéphanie Allassonnière et le Dr Jean-Louis Fraysse.

C'est le cas de Quinten Health. La start-up est spécialiste de l'analyse de données de patients, grâce, notamment, à l'intelligence artificielle. En associant données cliniques et données de vie réelle, la start-up met sur pied des « cohortes virtuelles ». Ces modèles numériques permettent de dépasser les biais et limites intrinsèques des essais cliniques. « Nous sommes ainsi capables de simuler un essai clinique de phase 3 à partir des données de phase 2, mais aussi d'anticiper l'impact à long terme d'un nouveau traitement sur l'ensemble de l'indication cible avant même qu'il soit commercialisé » explique Alexandre Templier, cofondateur et président de Quinten Health.

La start-up poursuit ainsi un triple objectif : accélérer et dérisquer les essais cliniques de phase 3, et prédire l'impact des nouveaux traitements aux plans médical et médico-économique. « Nos modèles permettent de mieux comprendre la maladie dans son hétérogénéité et son évolution, et ainsi de mieux cibler, simuler l'impact de nouveaux traitements, mais aussi d'actions de prévention, sur le long terme » souligne Alexandre Templier.

## CONTACTS

**ALEXANDRE TEMPLIER**  
cofondateur et président  
de Quinten Health

✉ [contact@quinten-health.com](mailto:contact@quinten-health.com)

## 220 000 PATIENTS VOLONTAIRES

Encore faut-il avoir accès à des données adéquates. Fin 2023, la start-up a signé un [accord avec Unicancer](#) pour accéder à des cohortes de référence en oncologie. Elle vient d'annoncer un nouvel accord avec Inserm Transfert, gestionnaire de l'immense et célèbre cohorte Constances. Cette base de données est particulièrement précieuse pour les acteurs cliniques. Elle est alimentée depuis dix ans, par 220 000 citoyens représentatifs de la population adulte française, à travers environ 3000 variables. Elles concernent, par exemple, des informations sociodémographiques, des antécédents médicaux personnels et familiaux, l'exposition à des facteurs de risque environnementaux, des données biologiques, des données biométriques ou encore des ressources issues de biobanques.

« Reliée à la base de données nationale du SNDS (Système national des données de santé), [Constances] contient une mine d'informations d'une profondeur et d'une longévité uniques sur les soins de santé et leurs résultats », explique la Pr Marie Zins, directrice de l'Unité Cohortes en population UMS11 (Inserm/Université de Paris Cité/Université de Paris Saclay/UVSQ), responsable de l'Infrastructure nationale de recherche Constances, Hôpital Paul-Brousse, à Villejuif.

## AFFECTIONS RESPIRATOIRES ET BPCO

Le projet de Quinten Health et de la cohorte Constances est d'utiliser ces données pour s'attaquer à plusieurs pathologies spécifiques. En premier lieu, les affections respiratoires, comme l'asthme, et la BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive). Le duo souhaite également s'attaquer aux maladies cardio-vasculaires et immuno-inflammatoires. À terme, l'ambition de Quinten est de s'associer avec de grands groupes pharmaceutiques, pour les accompagner dans le développement clinique, l'homologation et la gestion du cycle de vie de leurs produits. Plusieurs contrats sont d'ailleurs en cours de négociation, pour cibler notamment la BPCO et le cancer du poumon.

En parallèle, Quinten Health collabore avec les autorités de santé, pour promouvoir le recours à la modélisation et à la simulation dans le cadre des dossiers soumis par les industriels. Le pari de Quinten Health est que les jumeaux numériques deviennent des outils indispensables aux acteurs de la santé. D'autant que les données de santé produites en routine dans le cadre du soin quotidien, de plus en plus volumineuses, seront bientôt massivement « anonymisées », facilitant plus encore leur accessibilité et leur utilisation à l'échelle européenne.

**« Nous sommes ainsi capables de simuler un essai clinique de phase 3 à partir des données de phase 2, mais aussi d'anticiper l'impact à long terme d'un nouveau traitement »**

**ALEXANDRE TEMPLIER**



# Claire Biot (Dassault Systèmes) : « Nous souhaitons réaliser le jumeau numérique du patient »



Vice President, Life  
Sciences & Healthcare  
Industry Dassault Systèmes

« Avec un jumeau numérique, des médecins pourraient ainsi pratiquer des « crashtests » de leur intervention pour préparer leur opération »

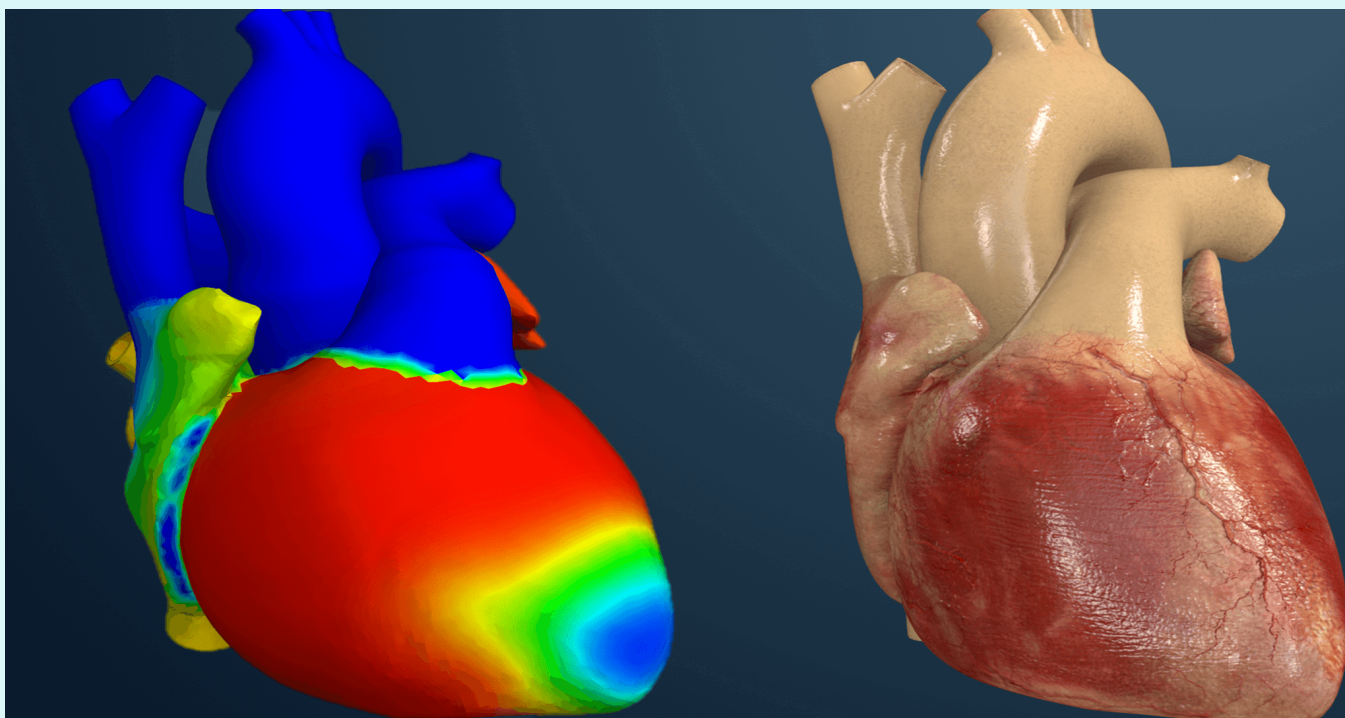
Le géant de la modélisation numérique a fait une entrée aussi rapide que réussie dans le monde de la santé. Boostée par l'acquisition de Medidata, en 2019, la branche Science de la vie du géant du logiciel s'est hissée, dès 2022, à la première place du podium des activités du groupe. Des résultats qui ont encouragé l'entreprise à accélérer. Dassault Systèmes a pris la tête, en fin d'année dernière, d'un vaste consortium de recherche pour multiplier les jumeaux numériques dans différents domaines médicaux. Derrière cette volonté de modéliser différents organes, et un jour le corps d'un patient tout entier, le groupe travaille aussi à rassembler au niveau international une large communauté de professionnels pour structurer et démocratiser l'utilisation de ces logiciels.

## Comment l'activité santé de Dassault Systèmes se porte-t-elle ?

Dassault Systèmes réalise désormais 22 % de son chiffre d'affaires dans la santé et compte 13 000 utilisateurs ! Nous collaborons avec ces acteurs sur l'accélération du cycle de développement grâce à l'emploi de jumeaux numériques. Ceux-ci incluent le jumeau numérique de molécules, de dispositifs médicaux ou de procédés de fabrication ou d'usines. Nous souhaitons aussi concevoir le jumeau numérique du patient, même si nous sommes encore au milieu du gué sur ce sujet.

## Dassault Systèmes a rendu visibles très tôt ses travaux de recherche sur la modélisation d'un cœur, avec la formation du consortium *Living Heart*\*. Les médecins utilisent-ils déjà ce type de jumeau au quotidien ?

Avec l'acquisition de Medidata, qui fait effectue de la moitié des essais cliniques commerciaux dans le monde, nous avons accès à un grand nombre de données. Cette acquisition nous a déjà permis de développer des jumeaux numériques pour réaliser des bras de contrôle dans les essais cliniques par exemple. Ce type de jumeau numérique peut permettre de multiplier par 10 le nombre de patients sur lesquels est testé un nouveau médicament. Nous menons actuellement 13 projets sur ce sujet. Nous souhaitons continuer à développer ce type d'applications, pour proposer, au final, un logiciel « as a service » pour la réalisation d'essais cliniques.



### **Ces jumeaux numériques sont-ils aussi utilisés pour préparer des interventions chirurgicales ?**

Oui, nous avons signé récemment un partenariat avec la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine, pour l'élaboration d'essais cliniques de nouvelles techniques médicales. Par exemple, dans le cas d'une régurgitation d'une valve mitrale, il existe un dispositif de réparation par voie percutanée (mini-invasive). Avec un jumeau numérique, des médecins pourraient ainsi pratiquer des « crash-tests » de leur intervention pour préparer leur opération. En France ou aux États-Unis, des médecins utilisent déjà notre technologie en cardiologie. Nous développons aussi un jumeau numérique du cerveau, notamment pour mieux analyser la matière blanche et ainsi mieux traiter l'épilepsie.

### **Êtes-vous encore confrontés à des verrous scientifiques qui limitent votre capacité à modéliser des organes ?**

Il est encore compliqué de modéliser des données multiéchelles. Par exemple, être capable de modéliser une cellule du myocarde tout en modélisant le cœur en entier. Il faut assurer une continuité numérique entre ces échelles. Pour surmonter ce type de limites, nous avons d'abord besoin de créer une plateforme commune pour tous les acteurs, sur le modèle du projet *Living heart*. Ce type d'outil favorise les collaborations et le partage de connaissances et savoir-faire médicaux, qui permettent ainsi de mettre en place des boucles apprenantes.

### **Avec qui collaborez-vous ?**

Nous travaillons avec Inria et les instituts hospitalo-universitaires, à travers le projet *Meditwin*\*\*. Nous intervenons aussi auprès des médecins, notamment au sein de l'hôpital pour enfants de Boston, ou de l'AP-HP. Et nous travaillons toujours sur le projet *Living Heart*, autour duquel nous avons rassemblé près de 100 partenaires, académiques, médecins, fabricant de matériel médical...

Le jumeau numérique apparaît pour beaucoup de patients comme de la science-fiction. Comment s'imposera-t-il dans le domaine de la pharmacie ou dans le secteur clinique selon vous ?

Notre objectif est de sensibiliser les médecins et les patients sur les atouts du jumeau numérique pour améliorer la santé. En mettant au point un jumeau de chaque patient, il est possible d'optimiser la prise de décision, et d'augmenter les performances des traitements. Il faut, pour cela, réussir à développer un référentiel commun entre les acteurs du numérique et les médecins.

---

\*Projet de recherche sur la modélisation du cœur réunissant des chercheurs, des enseignants, des professionnels du dispositif médical.

\*\*Consortium constitué de sept IHU (instituts hospitalo-universitaires), du CHU de Nantes, d'Inria, des start-up associées et de Dassault Systèmes.



# Sanofi et la start-up WhiteLab Genomics mettent l'IA au service des thérapies géniques

« Les approches actuelles pour mettre au point de nouveaux vecteurs spécifiques à de tels types cellulaires sont coûteuses et inefficaces. »

**DAVID DEL BOURGO**

Cofondateur et président de WhiteLab Genomics

Pour améliorer l'efficacité des vecteurs viraux nécessaires aux thérapies géniques, un consortium réunissant universitaires et acteurs privés, dont Sanofi et WhiteLab Genomics, veut mobiliser la puissance de l'intelligence artificielle. Grâce à celle-ci, le temps d'identification des cellules cibles pourrait être divisé par trois.

Si elles existent sur le marché depuis une vingtaine d'années, les thérapies géniques sont encore un secteur en plein développement, porteur de grandes promesses. Consistant à introduire un gène dans des cellules pour soigner une maladie, ces thérapies nécessitent des vecteurs pour assurer le transport du matériel génétique. Si les vecteurs dérivés de virus adéno-associés (AAV) sont aujourd'hui majoritairement utilisés, leur efficacité et leur capacité à atteindre les bonnes cibles peuvent encore être améliorées.

Cet enjeu de la « spécificité » des vecteurs AAV est au cœur du consortium WIDGET – pour « Viral Vector Intelligent Design for Gene Therapy » – lancé fin 2023. Il porté par le géant pharmaceutique Sanofi, la start-up WhiteLab Genomics, le laboratoire Target de Nantes Université et l'Institut Imagine. Grâce à la mobilisation de l'intelligence artificielle, les membres du consortium souhaitent développer un vecteur de « nouvelle génération », indiquent-ils dans leur communiqué commun.

L'intelligence artificielle appliquée à la médecine génomique est le cœur de métier de WhiteLab Genomics. « Dans ce consortium, le rôle de notre start-up consistera à aider à la conception, in silico, de vecteurs plus spécifiques aux deux maladies ciblées par le consortium que sont la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et les podocytopathies héréditaires, précise à POC Media son cofondateur et président, David Del Bourgo. Les approches actuelles pour mettre au point de nouveaux vecteurs spécifiques à de tels types cellulaires sont coûteuses et inefficaces. Nos modèles prédictifs ont vocation à réduire significativement le délai de ces développements tout en réduisant les coûts. »

## LES MEMBRES DU CONSORTIUM WIDGET

- Le laboratoire Target (Université de Nantes/Inserm)
- L'Institut IMAGINE
- WhiteLab Genomics
- Sanofi



Concrètement, ce travail va reposer sur « un atlas de biomarqueurs développé par WhiteLab », explique David Del Bourgo. Grâce à celui-ci, « nous allons identifier des biomarqueurs, en l'occurrence des récepteurs, spécifiques aux types cellulaires concernés », ajoute-t-il. Une fois ces récepteurs identifiés, les vecteurs pourront être conçus en conséquence, par le greffage d'éléments protéiques, qui faciliteront leur ciblage.

### UN AUTRE DÉFI : RÉDUIRE LES RÉACTIONS IMMUNITAIRES

Réalisé de manière empirique et manuelle, ce travail d'identification prendrait énormément de temps. Un délai que les membres du consortium espèrent diviser par trois en mobilisant l'intelligence artificielle. Alimentés par de grandes quantités de données, « les algorithmes d'apprentissage profond permettront d'identifier les récepteurs, de comprendre leur structure et leurs paramètres clés. En parallèle, ils nous aideront à concevoir les complexes protéiques des vecteurs », expose David Del Bourgo.

Obtenir des vecteurs plus spécifiques aux cellules visées n'est cependant pas le seul défi que souhaite relever le consortium WIDGET. Un autre est celui des réactions immunitaires que peut déclencher l'introduction de vecteurs viraux. « Les vecteurs peuvent être modifiés pour moduler la réponse immunitaire induite des individus afin de ne pas générer de réactions », indique David Del Bourgo. Par ailleurs, « un autre défi tient au fait que les

injections sont la plupart du temps réalisées de manière systémique [à la différence d'injections localisées, NDLR]. Dans ce cas, il faut éviter que le traitement ne soit capté par le foie pouvant induire des effets indésirables », ajoute le président de WhiteLab Genomics.

### DES ENJEUX D'ACCESSIBILITÉ ET DE SOUVERAINÉTÉ NATIONALE

La réduction des coûts des thérapies géniques – entre 500 000 à trois millions d'euros pour une dose d'un traitement – est également visée par les partenaires de WIDGET. « Ceci est notamment dû à des coûts de fabrication très élevés liés à des rendements de production des vecteurs viraux faibles, ce qui se répercute sur leur prix. Si nous réussissons à améliorer leur conception et leur ingénierie, nous pourrions atteindre des taux de production supérieurs et une amélioration de l'accessibilité des traitements », note David Del Bourgo.

Pour mener à bien tous ces chantiers, le consortium dispose d'un budget de 17,95 millions d'euros, opéré par Bpifrance et co-financé par l'État dans le cadre du plan Innovation santé 2030. Un projet « structurant » pour l'activité de WhiteLab Genomics, et nécessaire, selon son cofondateur, à la souveraineté nationale. « La France a été pionnière dans les thérapies géniques. Il est important qu'elle conserve son avance », conclut David Del Bourgo.

# La start-up OrakIn développe des jumeaux numériques de tumeurs

La chercheuse Fanny Jaulin veut personnaliser les thérapies contre le cancer en testant en amont les médicaments sur des organoïdes, des jumeaux biologiques et numériques de cellules cultivés in vitro. Une start-up a été créée fin 2023 pour faciliter la mise au point de traitements ciblés.

Les chimiothérapies ne sont pas une arme absolue contre les cancers. Si le taux de survie des patients progresse, des traitements restent encore peu performants face à certaines formes de cancers. Et l'augmentation du nombre de molécules contre le cancer ne permet pas de répondre à ce problème. « *Il existe un nombre important de molécules contre le cancer, près de 200, mais chaque patient a une tumeur unique. Sur une thérapie adaptée au cancer du sein, une femme peut bien réagir et une autre patiente, non. Le problème vient notamment du fait que les traitements sont encore appliqués en fonction des organes* », rappelle Fanny Jaulin, directrice de recherche Inserm à l'Institut Gustave-Roussy de Villejuif. Améliorer les traitements demande aujourd'hui de les personnaliser davantage, en s'intéressant aux caractéristiques spécifiques, cellulaires et moléculaires, des patients.

## UN JUMEAU NUMÉRIQUE DE CELLULES

La directrice observe, depuis quelques années, l'essor des thérapies ciblées, qui constituent une avancée dans la médecine de précision. Mais la chercheuse constate que l'ADN n'est pas une source d'information suffisante pour adapter une thérapie. « L'ADN ne recueille pas toute l'information », souligne Fanny Jaulin. Et ce type de thérapies reste peu accessible. La scientifique choisit de se pencher plus particulièrement sur le fonctionnement des cellules, une approche qui va rapidement profiter d'une autre révolution pour développer ses travaux : les organoïdes.

Les organoïdes sont des organes de petite taille et en trois dimensions, cultivés in vitro et obtenus à partir de cellules sources. L'intérêt de ces structures cellulaires est de recueillir beaucoup plus d'informa-

tions que les seules données moléculaires. L'équipe de Fanny Jaulin s'appuie sur les organoïdes tirés des cellules de malades atteints de cancers pour produire un jumeau de la tumeur de chaque patient. Grâce à ces organoïdes, l'équipe peut ainsi tester in vitro différentes thérapies afin de personnaliser les chimiothérapies grâce aux résultats obtenus, baptisés « organogrammes ». « *Dans 80 % des cas, nous identifions un médicament qui n'aurait pas pu être proposé au patient* », souligne Fanny Jaulin.

Le projet de la chercheuse est, bien entendu, d'améliorer l'efficacité des traitements, mais aussi de diminuer la toxicité de certaines thérapeutiques, et de réduire le coût généré par les mauvaises prescriptions. Fanny Jaulin pense même conserver les différents avatars utilisés pour des tests, afin de les intégrer dans des collections d'avatars et de créer des biobanques. Ces ressources permettraient de comparer différents types de réponses à une même thérapie contre un cancer. « *Nous avons actuellement 50 organoïdes de cancer du côlon* », explique Fanny Jaulin. À terme, l'équipe qui porte le projet réfléchit également à s'adresser aux entreprises pharmaceutiques avec ces « organogrammes » pour les aider à amener le plus de molécules possible jusqu'au stade clinique.

## UNE START-UP EN 2023

Fanny Jaulin a mené des essais cliniques auprès d'une soixantaine de patients au sein de l'Institut Gustave-Roussy. Elle a fini par franchir le pas en 2023, en créant avec deux autres chercheurs la start-up OrakIn, grâce notamment Gustave Roussy Transfert. La start-up a levé dans la foulée trois millions d'euros. L'argent servira notamment à améliorer ses essais cliniques.




**CONTACTS**

**FANNY JAULIN**

CEO Orakl

✉ [contact@orakl-oncology.com](mailto:contact@orakl-oncology.com)



Dans 80 % des cas,  
nous identifions un  
médicament qui  
n'aurait pas pu être  
proposé au patient.

**FANNY JAULIN**

# DÉCOUVREZ POC Études

SERVICE D'INTELLIGENCE  
TECHNOLOGIQUE



## Identifiez les compétences indispensables pour vos projets R&D

L'équipe de POC identifie les chercheurs et les innovations de rupture capables d'accompagner les responsables R&D et Innovation des entreprises dans leurs missions.

Notre objectif, vous permettre de :

- lever des verrous technologiques
- identifier de nouveaux partenaires scientifiques
- sourcer les meilleures innovations de rupture



Nous vous livrons un Cahier d'innovations sur mesure, dans lequel nous réunissons les informations clés :

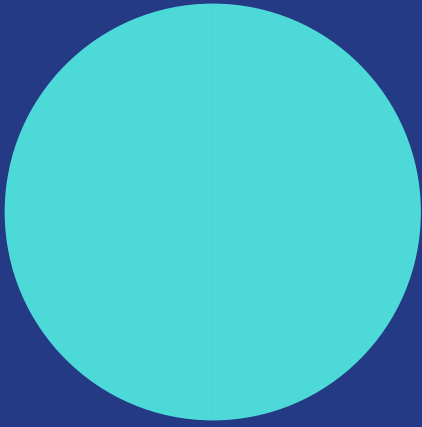
- les axes de recherche du chercheur
- les innovations en cours de développement
- le contact du chercheur ou du dirigeant

Vous souhaitez vous  
renseigner sur nos études ?  
N'hésitez pas à nous contacter.

✉ [etudes@pocmedia.fr](mailto:etudes@pocmedia.fr)



Conception graphique : Jessica Richer  
Publication : Avril 2024  
Crédits photos : Pexels



**POC Media**

8 Rue Rouvet, 75019 Paris  
florent.detroy@pocmedia.fr  
06 31 11 19 07

