



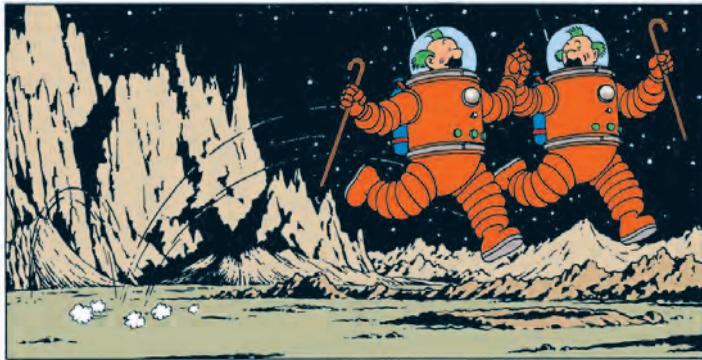
Maths, médecine, entreprises : des collaborations gagnantes

Jean-Frédéric Gerbeau
et Céline Grandmont

Équipe-projet Reo. Centre de recherche Inria
de Paris et Laboratoire Jacques-Louis Lions.

En 1954 paraît l'album de Tintin *On a marché sur la lune* (Casterman, 1954). Vous souvenez-vous de Dupond et Dupont marchant d'un pas léger malgré leur scaphandre ? Vous êtes-vous déjà demandé comment Hergé pouvait savoir que sur la Lune le poids serait six fois plus faible que sur Terre ? Quelqu'un y était-il déjà allé pour y faire des mesures ? Non, bien sûr !

C'est seulement quinze ans plus tard qu'un homme y marchera réellement. Si l'on savait depuis longtemps que le poids était différent sur la Terre et sur la Lune, c'est grâce à la théorie de la gravitation que Newton a publiée à la fin du XVII^e siècle. Plus précisément, c'est grâce au modèle de la gravitation, c'est-à-dire à une équation mathématique, que l'on peut prédire le poids sur la Lune. Sans même y aller !

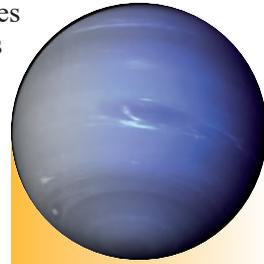


Dupond et Dupont sur la Lune.

© Hergé/Moulinsart 2016

L'existence de Neptune découverte... sans lunette astronomique !

C'est aussi grâce au modèle de Newton que, en 1846, l'astronome français Urbain Le Verrier prédit mathématiquement l'existence et la position de Neptune. C'était la première fois qu'une planète était découverte grâce à la résolution d'équations mathématiques, et non grâce à l'observation. En janvier 2016, Michael Brown et Konstantin Batygin annonçaient l'existence possible d'une neuvième planète dans le système solaire, elle aussi découverte... grâce au calcul. Mais, à la différence de Le Verrier, les astronomes du XXI^e siècle utilisent des algorithmes programmés sur des ordinateurs pour faire leurs calculs. La résolution des équations d'un modèle à l'aide d'un ordinateur est une sous-discipline récente des mathématiques appliquées, la *simulation numérique*.



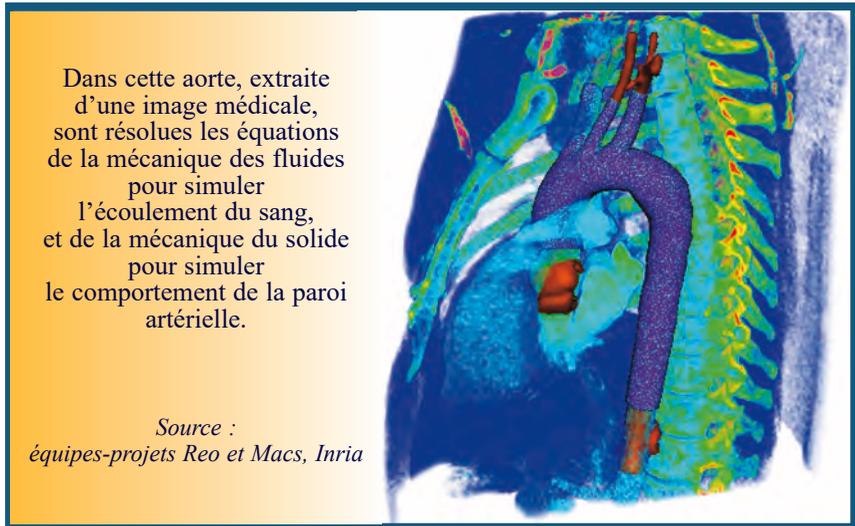
Survol de Neptune
par la sonde Voyager2
en 1969.
© NASA

Depuis une cinquantaine d'années, la simulation numérique s'est développée dans tous les secteurs des sciences et de l'ingénierie. La combinaison des modèles physiques, des méthodes mathématiques et des ordinateurs permet, dans de nombreux domaines, la réalisation d'expériences numériques inédites. Grâce à elles, on peut prédire le temps qu'il va faire, l'échauffement d'une navette spatiale lors de son entrée dans l'atmosphère, l'évolution du climat, *etc.* Lors de la conception d'une voiture, avant de faire des *crash tests* réels, c'est d'abord par simulation numérique que l'on étudie le comportement du véhicule en cas de choc. Même lorsque la simulation ne remplace pas complètement l'expérience, elle permet d'envisager, à moindre coût et en toute sécurité, un grand nombre de scénarios, et donc de préparer au mieux les expériences réelles.

Une aide nouvelle aux médecins et aux entreprises bio-médicales

Depuis quelque temps, mathématiciens, ingénieurs, médecins et biologistes tentent d'étendre au domaine biomédical cette démarche de modélisation et de simulation. Il serait en effet formidable de pouvoir simuler un dispositif médical avant de le tester sur des animaux et sur des humains, de pouvoir envisager numériquement plusieurs scénarios chirurgicaux avant une opération, de pouvoir tester l'effet de molécules

sur les cellules cardiaques avant qu'elles ne deviennent des médicaments ! Les expériences numériques dans ce domaine s'appellent parfois « expériences *in silico* », en référence au silicium qui constitue les processeurs des ordinateurs, et par analogie avec les classiques expériences *in vivo* et *in vitro* des sciences de la vie. Ces expériences *in silico* commencent à sortir des laboratoires de recherche et à apporter une aide nouvelle aux médecins et aux entreprises de bio-ingénierie.



Mais, plus précisément, en quoi consistent la modélisation et la simulation numérique dans le domaine biomédical ? Que viennent y faire les mathématiques ?

Modéliser signifie écrire des équations qui permettent de décrire au mieux le phénomène considéré : écoulement du sang dans les artères, de l'air dans l'appareil respiratoire, dépôt d'aérosols dans les bronches... Une des difficultés rencontrées dans les applications biomédicales vient souvent de l'impossibilité d'obtenir des mesures directes des paramètres intervenant dans les équations. On cherche alors à avoir un nombre restreint de paramètres représentatifs qui permettront, par exemple, de décrire certaines pathologies. Traiter les équations du modèle, pour des paramètres donnés, revient à s'intéresser au *problème direct*. L'estimation des paramètres, à l'aide de mesures ou d'exams médicaux, correspond, elle, à la résolution du *problème inverse*. Les problèmes directs et inverses sont abordés de manière approchée, grâce à la simulation numérique.

Jusqu'à la fin des années 1990, les méthodes numériques utilisées dans ce domaine se sont fortement inspirées de celles développées pour l'ingénierie classique. Comme les équations décrivant l'écoulement de l'air autour d'une aile d'avion sont, à la base, les mêmes que celles décrivant l'écoulement du sang dans les artères ou de l'air dans les poumons, les méthodes numériques développées pour l'aéronautique ont été un point de départ naturel. Cependant, de nouveaux algorithmes ont rapidement vu le jour afin de mieux prendre en compte les spécificités des applications biomédicales, conduisant ainsi également à des développements mathématiques originaux.

Les modèles mathématiques et la simulation numérique interviennent ensuite à plusieurs niveaux. Il peut s'agir, dans un premier temps, de mieux *comprendre* les phénomènes en jeu ou les observations médicales. Quand les modèles sont suffisamment élaborés, précis, adaptables à différentes pathologies, on peut alors tenter de *prédire* l'effet d'un traitement ou d'un dispositif médical, comme l'on prédit le temps qu'il fera demain. Enfin, lorsque l'on est capable de créer des modèles adaptés à chaque patient, on peut chercher à *optimiser* un traitement ou un geste chirurgical.

Comprendre :

Il n'est pas rare que l'efficacité d'un médicament ou d'un dispositif médical soit constaté par le praticien sans qu'il ne s'explique complètement pourquoi un bénéfice est constaté chez certains patients et pas chez d'autres. C'est le cas des mélanges hélium-oxygène donnés à des patients en détresse respiratoire pour améliorer la ventilation. Cependant, pour une même pathologie, le ressenti des patients peut grandement varier. Ainsi, des entreprises comme Air Liquide, qui fabriquent des gaz thérapeutiques, font appel à des mathématiciens et des physiciens pour les aider à comprendre, à l'aide de simulations numériques, les phénomènes en jeu, la disparité des réponses et ainsi essayer d'identifier pour quelles pathologies un réel bénéfice est attendu.

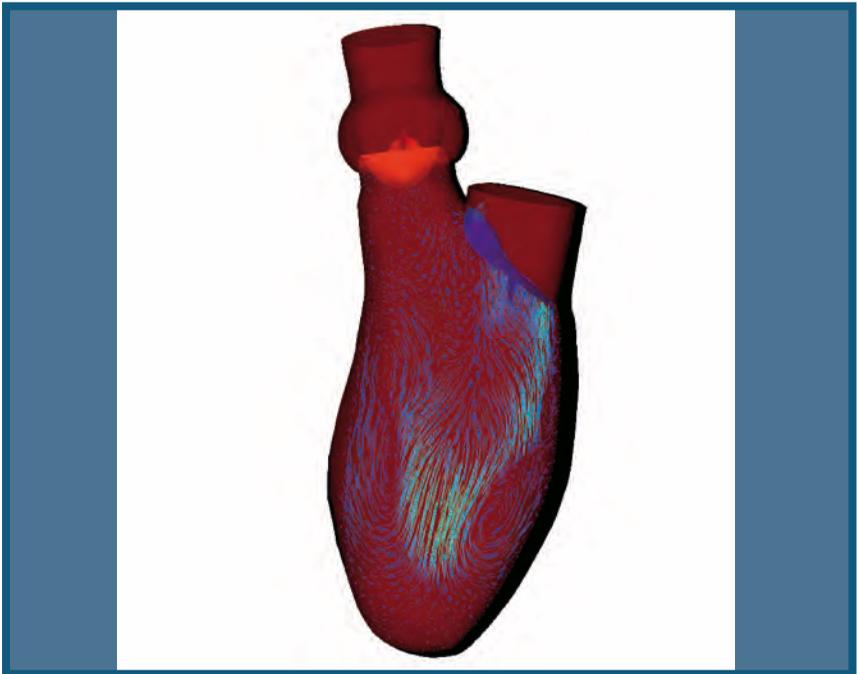
Prédire :

On crée de plus en plus de dispositifs destinés à être implantés dans le réseau artériel : des *stents*, sortes de petits grillages, que l'on dispose dans les artères pour rétablir leur diamètre, ou que l'on place devant des anévrismes pour éviter qu'ils ne se rompent ; des valves cardiaques artificielles qui ne nécessitent plus d'opération lourde ; des pompes d'assistance ventriculaire qui aident le cœur en cas d'insuffisance cardiaque. À l'avenir, les possibilités qu'offre l'impression 3D rendront ces dispositifs de mieux en mieux adaptés à chaque patient.

Les entreprises qui les développent sont souvent des *startups* (Cardiatis, Epygon, Kephalius, Corwave...) qui font appel à des mathématiciens et des biomécaniciens pour modéliser ces dispositifs avant de les tester sur des êtres vivants.

Cette démarche transforme les habitudes : au lieu de constater *a posteriori* les impacts sur le système cardiovasculaire, on cherche à les connaître *a priori*, à prédire leurs effets. Les conséquences sont évidentes en termes de coût, de sécurité et d'éthique.

Naturellement, la complexité des phénomènes et la variabilité des situations font qu'un modèle ne peut complètement remplacer le recours à l'expérience, et des allers-retours entre modélisation et expérimentation sont nécessaires. Mais pensez aux *crash tests* automobiles, aux navettes spatiales, *etc.* : ce sont aussi des situations terriblement complexes, et la simulation y joue un rôle décisif depuis une cinquantaine d'années. Il en sera peut-être de même en bio-ingénierie dans un avenir proche !



Champ de vitesse dans le ventricule gauche du cœur.

Source : équipe-projet Reo, Inria

Optimiser :

Récemment, grâce à une collaboration entre Inria (Paris), University Of California à San Diego (États-Unis) et Stanford University (États-Unis), la simulation numérique a également été utilisée pour planifier des opérations chirurgicales complexes chez des enfants souffrant de malformations congénitales du cœur. Chez cinq patients, plusieurs scénarios ont été réalisés numériquement pour aider le chirurgien à choisir la meilleure option, qui a été ensuite effectivement mise en œuvre chez de nouveaux patients.

Naturellement, l'usage de la simulation pour la planification en chirurgie vasculaire reste encore exceptionnel. Certaines solutions arrivent cependant à maturité, et pourraient se généraliser rapidement.

Ainsi, depuis quelques années, la société HeartFlow, fondée par un précurseur de la simulation numérique des écoulements sanguins, propose d'estimer par simulation les conséquences du rétrécissement d'une artère coronaire. Le gain pour le patient et le système de santé est appréciable puisque la méthode proposée évite de recourir à un examen par cathéter, coûteux et invasif.

Demain, l'explosion de la science des données

La simulation numérique dans le domaine biomédical est aujourd'hui suffisamment mature pour être utilisée non seulement dans les entreprises de bio-ingénierie, mais aussi au service des médecins. Notre époque est marquée par l'explosion de la « science des données » : des techniques d'apprentissage statistique permettent d'exploiter d'une manière redoutablement efficace les quantités de données accumulées par des capteurs, toujours plus nombreux, et souvent connectés.

La modélisation biomédicale devra aussi tirer parti de cette démarche. Il ne faut cependant pas perdre de vue la puissance qu'offrent des modèles basés sur la physique. Quand on veut prédire la gravité sur la Lune, on s'appuie sur les lois de Newton, pas sur des statistiques !

L'approche statistique est classique en médecine. La modélisation et la simulation numérique le sont beaucoup moins. Savoir tirer parti des deux est un des défis à relever pour l'avenir.

J.-F. G. & C.G.