



UNIVERSITÉ
PARIS-SUD 11

INSTITUT NATIONAL
DE RECHERCHE
EN INFORMATIQUE
ET EN AUTOMATIQUE



centre de recherche
SACLAY - ÎLE-DE-FRANCE

SELECT

Responsable: Pascal MASSART

SELECT en un slide

Effectifs :

8 chercheurs (3 INRIA, 3 P11, 1 P5, 1 Ext)

11 doctorants

5 ingénieurs

Les chercheurs et doctorants de SELECT font tous partie de l'équipe de Probabilité et Statistique du Laboratoire de Mathématique de P11

Thème de recherche :

Sélection de modèles en apprentissage statistique

MONOLIX

MOdèles NON Linéaires à effets miXtes

- 1 chercheur

Marc Lavielle

- PR Paris-Descartes, en détachement à l'INRIA
- Membre du Haut Conseil des Biotechnologies
- Directeur du GDR "Statistique et Santé"

- 3 doctorants

M. Delattre, J. Marcelin, C. Mbogning

- 4 ingénieurs

H. Mesa, K. Chatel, B. Charles, E. Blaudez

MONOLIX

MOdèles NOn LInéaires à effets miXtes

- Un groupe de travail pluridisciplinaire

Collaboration fructueuse depuis 2003 avec l'UMR 738
INSERM -Paris Diderot de France Mentré

- Un projet ANR (programme blanc 2005)

Présentation à la *Cité des Sciences*, 25-02-09

- Un logiciel

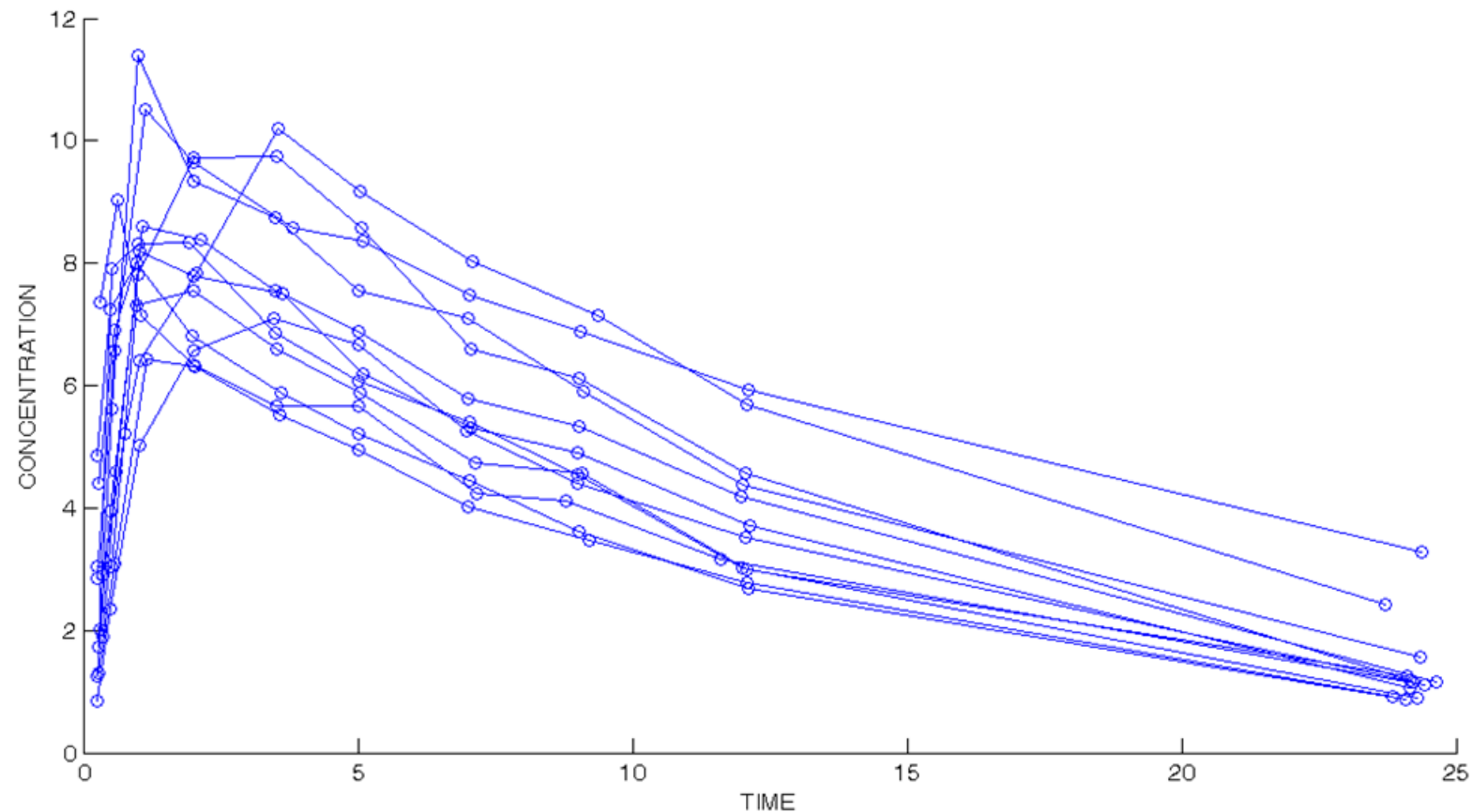
LES MODELES A EFFETS MIXTES :

Un outil statistique de modélisation très largement utilisé pour modéliser la **variabilité inter-sujet** de paramètres physiologiques

- en pharmacologie,
- en génétique animale,
- en neurosciences,
- en agronomie,
- ...

EXEMPLE

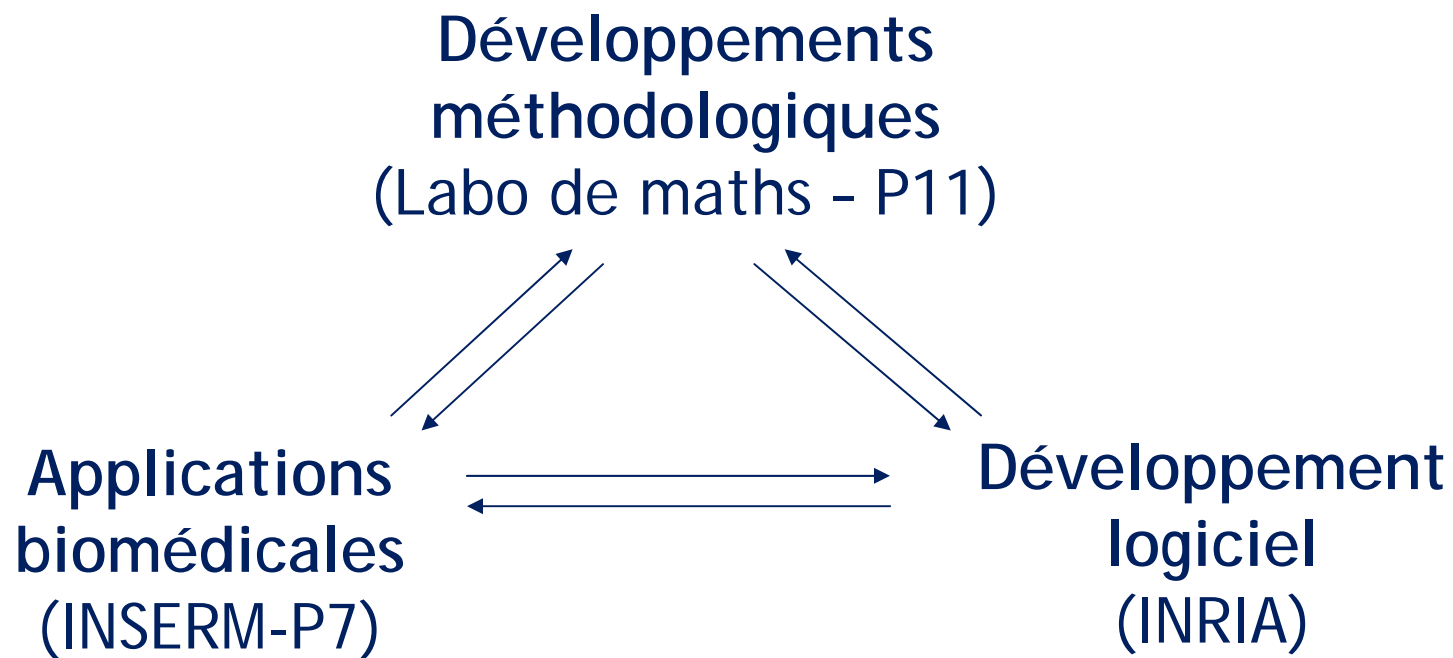
Pharmacocinétique (PK) de la théophylline



Chaque cinétique est décrite par le même modèle paramétrique, avec ses propres paramètres individuels

Une spécificité de MONOLIX :

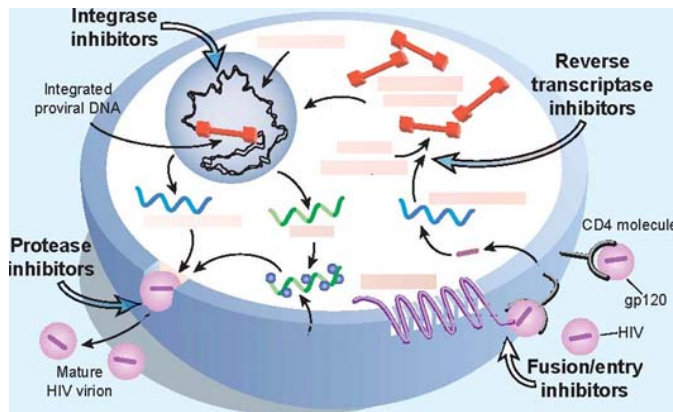
un bon équilibre « méthodologie-logiciel-applications »



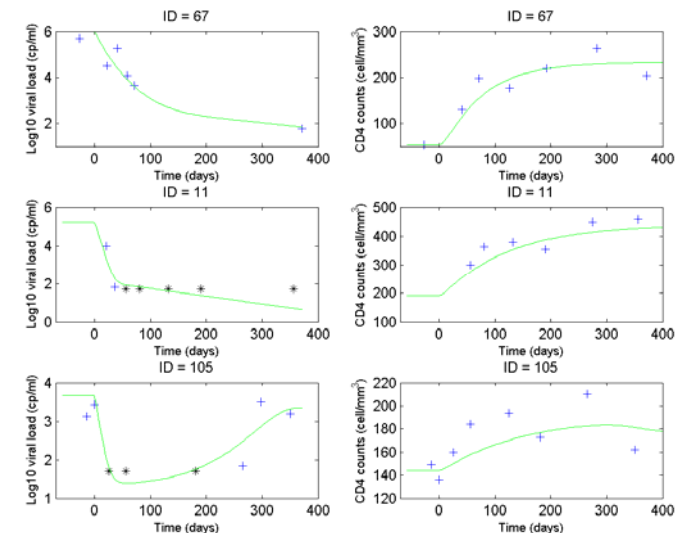
Un modèle mathématique de la dynamique du VIH sous traitement

$$\begin{aligned} \frac{dT_{NI}}{dt} &= \lambda - (1 - \eta_{RTI})\gamma T_{NI}V_I - \mu_{NI}T_{NI} \\ \frac{dT_L}{dt} &= (1 - \eta_{RTI})(1 - \pi)\gamma T_{NI}V_I - \alpha_L T_L - \mu_L T_L \\ \frac{dT_A}{dt} &= (1 - \eta_{RTI})\pi\gamma T_{NI}V_I + \alpha_L T_L - \mu_A T_A \\ \frac{dV_I}{dt} &= (1 - \eta_{PI})\rho T_A - \mu_V V_I \\ \frac{dV_{NI}}{dt} &= \eta_{PI}\rho T_A - \mu_V V_{NI}. \end{aligned}$$

Infection par le VIH et action des anti-rétroviraux



Modélisation de la charge virale et des CD4 de 3 patients avec MONOLIX



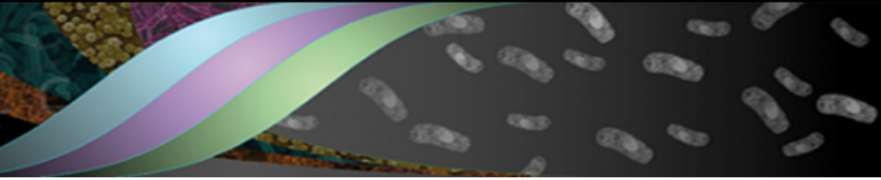
Quelques exemples de thèmes/thèses “MONOLIX”

- *Modèles de dynamique virale (VIH, VHC, H1N1)*
(Equations différentielles ordinaires, données censurées)
collaborations : Pfizer, Roche, ANRS, Exprimio
- *Modélisation de l'activité épileptique*
(Chaînes de Markov Cachées)
collaborations : Pfizer, Université d'Uppsala
- *Modèles complexes PKPD (glucose-insuline)*
(Equations différentielles stochastiques, filtrage particulière)
collaborations : ALEA (INRIA Bordeaux), DTU (Copenhague), Novo Nordisk
- *Modèles de survie*
collaborations : Univ. Auckland

The Monolix Software



$$\frac{dc}{dt} = \frac{Vn}{Km}$$



Main Menu

- Home
- News
- V 3.1 New Features
- The Monolix Project
- Trainings
- The Monolix Group
- Contact the Team

Resources

- Try Monolix 3.1 Beta 2
- Download Monolix 2.4
- Evaluation
- Demos & Tutorials
- Some Papers

The Community

- Forum

Contact

contact@monolix.org

Join [the Monolix Forum](#)
Subscribe to the [Monolix Users List](#)



THE MONOLIX SOFTWARE PROJECT

Objectif : répondre aux besoins et aux demandes de l'industrie

MONOLIX Guidance Committee : comité scientifique définissant les nouvelles fonctionnalités à inclure dans les prochaines versions du logiciel

Membres :



MONOLIX Day

16 – 11 - 2009

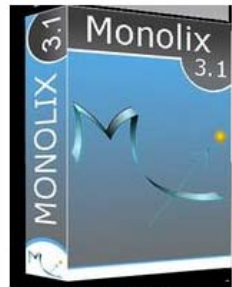
- *Presentation of MONOLIX 3.1* (M Lavielle)
- *Monolix, an academic project* (F Mentré)
- *Experience with MONOLIX 3.1* (D Faltaos, FDA)
- *MONOLIX in the industry*
(J&J, Novartis, Roche, Sanofi-Aventis, Exprimio)

Pharmacie

MONOLIX : UN LOGICIEL MODERNE POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Le 18 novembre 2009 par Muriel De Vericourt

>> Mots clés : Logiciels, Médicaments,



Le logiciel moderne qui attendait l'industrie pharmaceutique.

possible compte des besoins de professeur à l'Université Paris recherche, un club d'entreprise: en effet été associé aux dernière

Et pour cause : le développement "de référence" de l'industrie, Nonmen, désormais commercialisé par la performant, plus moderne, avec

« Contrairement à Nonmen, Monolix permet de faire son choix. De plus, le calcul plus de l'affichage des données pharmacocinétique clinique au :

Le logiciel permet notamment de simuler des traitements et d'essayer de l'efficacité de la dose en fonction des populations d'essais cliniques. « Nous n'allopermet d'optimiser nos protocoles de développement, par exemple administrée avait été mal choisie

Développé en C++, en surcouple téléchargeable gratuitement sur l'Inria et les industriels partenaires pour la pérennisation. « Nous nous dor Gesnouin, responsable à l'Inria

Muriel de Vericourt

INNOVATION

LA TRIBUNE 28-11-09

INFORMATIQUE

Un logiciel aide à concevoir les médicaments

Monolix modélise les effets d'un traitement dans le corps humain. **UNE COLLABORATION EXEMPLAIRE ENTRE LA RECHERCHE PUBLIQUE ET LES LABOS.**

UN LOGICIEL LIBRE FRANÇAIS peut-il devenir un outil de référence ? C'est bien ce qu'espère la communauté des développeurs et des utilisateurs de Monolix. Lors de leur convention annuelle, le 16 novembre à Paris, un signal fort leur a été envoyé via le soutien apporté par un représentant de la toute puissante FDA (Food and Drug Administration), l'organisme qui délivre les autorisations de mise sur le marché de médicaments aux États-Unis.

De fait, ce logiciel en est déjà à sa troisième version et est utilisé par les grands groupes pharmaceutiques.

Monolix fournit une aide précieuse aux centres de recherche et développement (R&D) des laboratoires pour accélérer la phase de conception d'un médicament. « Les algorithmes développés par notre équipe de chercheurs, et intégrés au logiciel, permettent, par exemple, de modéliser

la dynamique virale d'une maladie ou de simuler l'activité épileptique de patients sous traitement », explique Marc Lavielle, responsable du projet Monolix. Les équipes de R&D peuvent tester les multiples combinaisons de l'administration d'un médicament en termes de dosage, de mode de prescription et évaluer les effets du traitement sur toute une population ou se focaliser sur les patients à risques.

« Cette application permet un gain de temps dans le développement d'un nouveau médicament en limitant les essais cliniques longs et coûteux. De plus, grâce à sa rapidité de calcul, Monolix fournit des simulations complexes en quelques heures », commente Marylore Chenel, directrice adjointe de la pharmacologie clinique du laboratoire Servier. Ce logiciel est présenté par l'Inria (Institut national de recherche en informatique et en



ESQUILLES: SCAGNETTI/REPORTAGE/REX

automatique) comme l'exemple type d'un partenariat réussi entre la recherche publique et le monde des entreprises. Le programme de recherche académique a été lancé en 2005 entre plusieurs universités, l'Inserm et l'Inria. « Il existait déjà un logiciel de référence — Nonmen — mais ses algorithmes peu performants et son interface peu conviviale ont montré les limites de cet outil », explique Marc Lavielle. Rapidement, des grands grou-

pes pharmaceutiques (Roche, Servier, Novartis, Sanofi-Aventis) se joignent au projet pour développer un logiciel libre. Monolix enregistre près de 1.200 téléchargements par an depuis sa première version en 2006. 800 entreprises, universités ou centres de recherche l'utilisent régulièrement.

DOUBLE LICENCE

L'Inria travaille aujourd'hui à la pérennisation du logiciel via un consortium regroupant les principaux acteurs de cet écosystème. Une des pistes de réflexion de l'Institut serait de créer une double licence d'utilisation (gratuite pour la recherche publique, payante pour les laboratoires privés) afin de couvrir les coûts de maintenance du logiciel. Les sciences de la vie sont devenues en quelques années un des axes stratégiques de développement des recherches de l'Inria, qui mobilise plus du quart de ses équipes (800 chercheurs) autour de projets alliant technologies de l'information et santé.

LAURENT PERICONE

ombinaisons de le indispensable ; d'études et de jointe de la é de réduire le

ne d'année et modèles et une gique » précise our les études iser la mise sur és.

de recherche projet, Monolix Roche, Sanofi- ne logicielle au ay », journées primer sur les

Quelques projets pour Monolix

DIGITEO - OMTE MLX

Objectif : *Maturation et transfert du logiciel MONOLIX*

Partenaires : P11 - INRIA Saclay - INSERM

CALL IMI 2009 (Innovative Medicine Initiative)

Knowledge Management - Drug/Disease Modelling

Objectif : développer un langage et une plateforme
logicielle intégrant NONMEM et MONOLIX.

En résumé...

- Des succès encourageants,
- Une visibilité et une reconnaissance internationale,
- Des thèmes de recherche attractifs,
- De nombreux projets ambitieux.

Mais...

une équipe bien réduite (1 chercheur !) pour mener à bien tous ces projets...

Les aventures de MONOLIX continuent...

