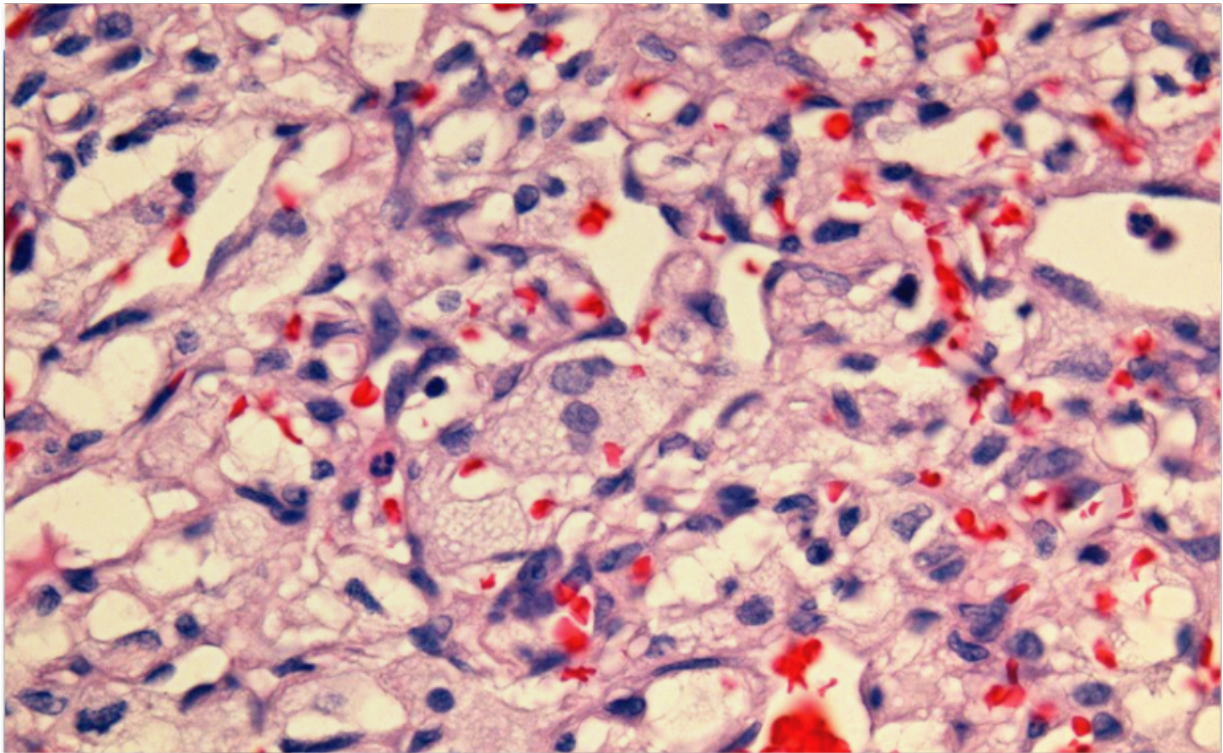


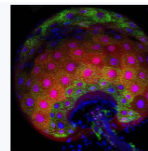


S8 Bioingénierie

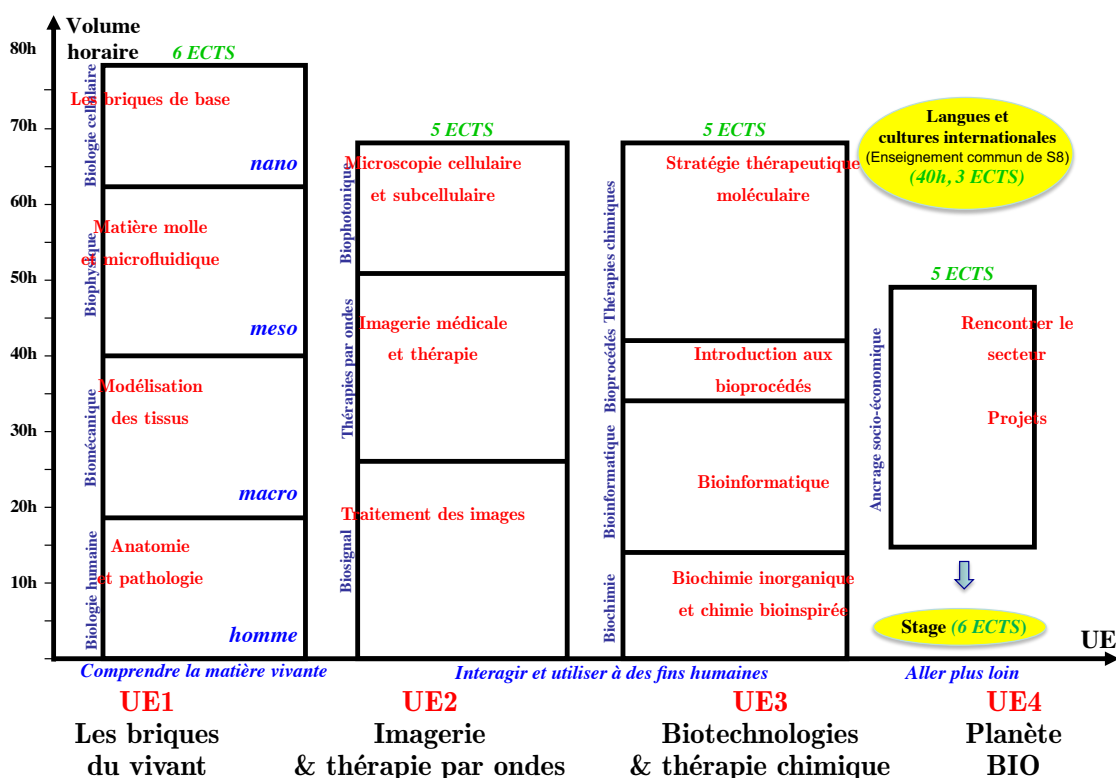
Syllabus détaillé

École Centrale Méditerranée – Formation Ingénieur 2A

S8 BIOINGÉNIERIE



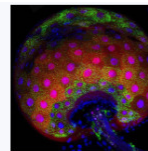
Introduction - Objectifs du parcours S8-BIO



Dans un contexte d'allongement de l'espérance de vie, de changement climatique et d'épuisement des ressources fossiles, les biotechnologies constituent un espoir pour répondre à ces enjeux cruciaux. En alliant les sciences de l'ingénieur et les sciences de la vie, la bioingénierie apporte un nouveau cadre conceptuel ainsi que des solutions innovantes pour des problèmes de santé, de production durable, de réduction de l'empreinte écologique, de promotion de modes innovants de production d'énergie. **Le semestre de bioingénierie de l'Ecole Centrale Méditerranée vise à permettre aux étudiants d'ouvrir leurs horizons par des enseignements interdisciplinaires pour aborder les problématiques touchant au "vivant" sous tous ses principaux aspects.** Ainsi, le programme de la formation est organisé en quatre Unités d'Enseignement (UE) ¹.

1. Ce document est une description par UE et par matière. Faites défiler les pages pour une vision complète ou **rendez-vous directement à l'UE ou à la matière qui vous intéresse en cliquant sur les liens hypertexte rouges du tableau.** En fin de chaque partie vous trouverez un autre lien hypertexte pour vous ramener ici. Le texte en rose correspond à des liens hypertexte externes (e-mails, sites internet).

S8 BIOINGÉNIERIE



La première porte UE sur la description multi-échelle de la matière vivante, partant de la molécule jusqu'au corps humain. Les deux suivantes s'intéressent aux façons d'interagir avec elle, notamment dans un but thérapeutique. La dernière est une ouverture au secteur d'activité en rapport avec la biologie et la santé par des conférences et visites ou un projet.

Il s'agit d'une initiation à la bioingénierie, laissant toute liberté de choix pour la poursuite des études mais qui permet aussi de poursuivre dans ce domaine, à l'international dans le réseau **T.I.M.E.** ou en France dans le Groupe des Ecoles Centrales. Par exemple, poursuivre en biomécanique à Centrale Méditerranée est possible avec le parcours de 3A **Modélisation Mécanique des Matériaux et des Structures**, en parallèle du parcours "Bioingénierie des Tissus et des Implants" du master **Ingénierie et Ergonomie des Activités Physiques** d'Aix-Marseille Université. Centrale Méditerranée est par ailleurs membre fondateur du Centre Turing des systèmes vivants "**CenTuri**", grand projet de recherche interdisciplinaire qui réunit près de cinquante équipes de recherche à Marseille et s'efforçant de mieux comprendre la complexité des systèmes vivants. CenTuri offre aux élèves ingénieurs de nombreuses perspectives de stages et de thèses au sein des différents laboratoires de recherche impliqués, dans des disciplines variées : biologie (neuroscience, immunologie, biologie du développement), physique, mathématiques, bioinformatique. Dans le domaine de la biophotonique et de l'imagerie médicale (optique ou autres modalités), il existe également des opportunités de poursuite d'études à Marseille en 3^e année de l'École Centrale avec ses masters co-habilités : parcours 3A **PICSEL**, **Master Europhotonics**, **Master Traitement du Signal et des Images** entre autres exemples... puis en doctorat dans les laboratoires associés (Institut Fresnel, LMA,...)

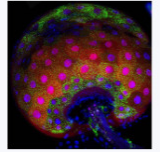
L'équipe pédagogique est constituée d'enseignant-chercheurs de Centrale Méditerranée, d'Aix-Marseille Université et des laboratoires CNRS et INSERM associés. Par ailleurs, sans intervenir directement dans les enseignements, de nombreux collaborateurs académiques ou acteurs du secteur économique participent à cette formation en proposant des visites, des conférences, des projets et stages.

Compétences visées

- Une sensibilisation aux structures et objets élémentaires du vivant, leur mode d'assemblage et leurs fonctions ;
- Une base de connaissances théoriques/pratiques suffisante pour pouvoir modéliser et anticiper le comportement du vivant à différentes échelles et différents degrés d'intégration ;
- Une introduction aux méthodes physiques/chimiques d'interaction avec le vivant ;
- Une culture générale des dispositifs technologiques et des procédés élaborés par l'homme à partir d'objets du vivant ou s'en inspirant, ou pour interagir avec lui, et savoir utiliser ses connaissances pour comprendre/utiliser/concevoir de tels dispositifs ;
- Une culture générale des secteurs d'activité en rapport avec ce thème, et être initié à la recherche amont en laboratoire ;
- Une sensibilisation aux questions de management du risque dans le domaine de la biologie et de la santé (procédure, législation, organismes), et savoir intégrer ces aspects dans la gestion d'un projet dans ce domaine.

Responsable : Samuel MÉTAIS (samuel.metais@centrale-med.fr)

Intranet : Espace collaboratif du S8 BIOINGÉNIERIE (Moodle : **S8 BIOINGÉNIERIE**)



UE1 - LES BRIQUES DU VIVANT

L'objet de cette unité d'enseignement est le matériau biologique dans une vision multi-échelle, de l'échelle nano moléculaire et cellulaire (Les briques de base) jusqu'à l'échelle humaine (Anatomie et pathologie), en passant par l'échelle mésoscopique de la circulation des biofluides (Matière molle et micro-fluidique) et macroscopique des tissus (Modélisation des tissus).

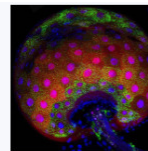
La complexité de la matière vivante émerge de son organisation multi-échelle et c'est l'objet de cette UE que d'en donner une vision globale. Une approche pluridisciplinaire est indispensable pour y arriver. Les disciplines impliquées sont la chimie, la physique, la mécanique, ainsi que la modélisation mathématique et numérique. Aborder l'étude d'un objet, d'un matériau, d'un système avec la vision de disciplines différentes montre tout l'intérêt d'une formation pluridisciplinaire pour les nouveaux défis scientifiques, technologiques et sociétaux.

Cet enseignement complète les autres enseignements de la formation ingénieur portant sur la structure de la matière et son comportement. La matière vivante est largement reconnue aujourd'hui comme une source d'inspiration prometteuse. On parle généralement de biomimétisme ou encore de matériaux bioinspirés.

Responsable : Marc JAEGER (marc.jaeger@centrale-med.fr)

Intranet : Espace collaboratif de l'UE1 (Moodle : [UE1 - LES BRIQUES DU VIVANT](#))

RETOUR



UE1 - LES BRIQUES DU VIVANT LES BRIQUES DE BASE

Karine ALVAREZ¹

Stéphane BETZI³

Stéphane CANAAN⁴

Alexandre MARTINEZ⁵

Thien VU MANH⁶

La composition détermine la structure par des interactions physiques élémentaires qui elle-même va donner sa fonction à l'objet (Comment aborder une puce à ADN si on ne sait de quoi est fait l'ADN ? Comment comprendre de quelle façon un liposome transporte un principe actif sans savoir ce qu'est un lipide tensioactif ? Comment lutter contre virus et bactéries si on ne sait pas ce qu'est une protéine). Cette connaissance est fondamentale car c'est elle qui permet d'interagir avec les organismes vivants, voire de s'en inspirer pour améliorer les systèmes artificiels.

On se situe donc ici à l'échelle du micro au nanomètre. Une initiation préalable aux structures et fonctions de base de la cellule sera proposée. Les briques du vivant seront ensuite explorées en partant des constituants monomériques de base (nucléotides, acides aminés, glucides, lipides), pour comprendre comment leur assemblage conduit aux polymères et agrégats du vivant correspondants (acides nucléiques, protéines, polysaccharides, structures membranaires). Une analyse structurale physique sera conduite pour expliquer comment ces briques et leurs connexions conduisent à des objets de hautes masses, aux structures remarquables universellement utilisées dans le monde du vivant.

Dans un second temps sera exploré le déterminisme structure-fonction de ces objets, ou comment la structure a été optimisée par la nature pour obtenir des machines moléculaires aux fonctions remarquables. Dans le cas des acides nucléiques, il sera vu comment ses propriétés structurales permettent une gestion unique de l'information dans le vivant. De la même manière, de nombreux exemples illustreront le spectre remarquable des fonctions prises en charge par les protéines, comme la versatilité des polysaccharides comme système d'empreintes digitales cellulaires ou encore celle de médicament par la formation des complexes protéine-cible.

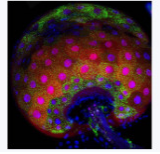
1. karine.alvarez@univ-amu.fr, AFMB - CNRS UMR7257

3. stephane.betzi@inserm.fr, CRCM - INSERM UMR1068

4. stephane.canaan@imm.cnrs.fr, LISM - CNRS UMR7255

5. alexandre.martinez@centrale-med.fr, ISM2 - CNRS UMR7313

6. vumanh@ciml.univ-mrs.fr, CIML - U1104



Organisation cellulaire (S. Canaan)

Séance 1 : La cellule (2h)

Description de la cellule et composition.
Fonctions de tous les organites.

Séance 2 : ADN et ARN (2h)

Propriétés des acides nucléiques.
Transcription.
Traduction.

Génétique, hérédité, évolution (T. Vu Manh) (2h)

Bases moléculaires : gènes, ARN, protéines.

Hérédité, mitose, méiose, reproduction sexuée, transmission liée à l'X, ADN mitochondrial.

Variation génétique, traits complexes.

Mutations, sélection naturelle, évolution, arbres phylogénétiques.

Glucides et lipides (K. Alvarez) (2h)

Définition.

Importance et rôle en biologie.

Classification.

Structure.

Propriétés.

Application : structure des membranes biologiques.

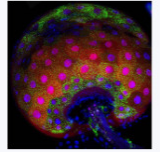
Acides aminés et protéines (A. Martinez)

Séance 1 : Acides aminés (2h)

Structure des acides aminés.
Propriétés physicochimiques.
Réactivité.
Synthèse peptidique.

Séance 2 : Protéines (2h)

Structure des protéines (primaire, secondaire, tertiaire, quaternaire).
Interactions mises en jeu.
Exemples de protéines.



De la structure des complexes protéine-cible au médicament (S. Betzi)

Séance 1 : Étude de la structure des protéines par cristallographie (2h)

Rayons X.
Cristaux.
Diffraction.

Séance 2 : Étude des contacts moléculaires protéine/ligand (médicament) (2h)

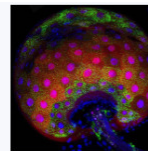
Densité électronique.
Fichier PDB.
Co-cristallisation et trempages.
Analyse du mode d'action et des contacts moléculaires.
Optimisation d'un médicament sur la base de structures de complexes protéine/ligand.

Contrôle des connaissances : contrôle continu (interrogations écrites, devoirs à la maison).

Ouvrages de référence

- B. Alberts, A. D. Johnson, J. Lewis, D. Morgan, M. Raff, K. Roberts, P. Walter** : "Molecular Biology of the Cell", Garland Science.
- D. Voet, J. G. Voet, C. W. Pratt** : "Fundamentals of Biochemistry : Life at the Molecular Level", Wiley.
- J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer** : "Biochemistry", New York : W. H. Freeman.

RETOUR



UE1 - LES BRIQUES DU VIVANT MATIÈRE MOLLE ET MICROFLUIDIQUE

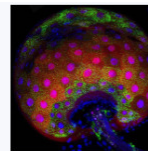
Marc JAEGER¹

L'échelle d'observation correspond aux méso-échelles, entre l'échelle moléculaire du chimiste et l'échelle macroscopique du mécanicien. L'approche est donc celle du physicien, décrivant l'organisation de la matière condensée en termes de liaisons physiques. Ce sont ces mêmes forces de cohésion qui s'exercent entre deux molécules, et qui par intégration donnent naissance aux forces entre surfaces et colloïdes, dont l'action est primordiale pour les microsystèmes. Elles permettent d'expliquer bon nombre de spécificités de la matière vivante, allant des systèmes auto-assemblés (surfactants, micelles, liposomes) et auto-organisés (organisation cellulaire) aux propriétés rhéologiques des fluides complexes (sang).

Le comportement très riche et souvent surprenant de la matière molle ne peut se comprendre qu'à partir de son organisation, partant de l'échelle moléculaire à l'échelle mésoscopique. Cette organisation est assurée par les forces intermoléculaires, lesquelles en se combinant conduisent finalement à des forces de plus longue portée qui organisent le milieu. Cependant, le passage de l'échelle moléculaire, où la matière apparaît lacunaire, à l'échelle macroscopique, où elle apparaît comme un milieu continu, implique un trop grand nombre de particules pour autoriser une description déterministe. Comme dans le cas du gaz parfait, ces particules possèdent des mouvements désordonnés sous l'action de l'agitation thermique, nécessitant une approche de physique statistique. Cependant, contrairement au cas du gaz parfait, il n'est évidemment plus question de négliger les potentiels d'interaction qui sont justement à l'origine de l'organisation du milieu. Nous débuterons donc par rappeler les principes de physique statistique, en l'appliquant au cas du gaz parfait. Nous verrons ensuite comment intervient l'existence d'un potentiel d'interaction entre les particules. Nous parlerons de l'origine des interactions moléculaires, conduisant finalement aux forces de Van Der Waals (VDW) et au modèle classique d'interaction de paire de Lennard-Jones. L'intérêt de maîtriser les principes de la physique statistique pour appréhender la matière vivante à l'échelle mésoscopique sera illustrée sur deux exemples d'intérêt pour la biologie : l'auto-organisation des molécules amphiphiles (fondamentale pour l'organisation cellulaire et subcellulaire de la matière vivante) et l'élasticité entropique.

Que ce soit dans les capillaires qui irriguent la matière vivante ou dans ceux qui alimentent les MEMS (Micro Electro Mechanical Systems), à cette échelle la mécanique des fluides présente des caractéristiques spécifiques qui nécessitent des approches théoriques et technologiques adaptées. Le mélange, inévitable en régime inertiel, devient problématique en microfluidique. En revanche, le rôle des forces superficielles devient prépondérant. Ainsi, le passage à l'échelle mésoscopique nous conduira à introduire les forces "DLVO". Nous introduirons la constante d'Hamaker pour caractériser des forces de VDW entre objets mésoscopiques, comme les colloïdes. Nous verrons la théorie de Debye pour décrire l'influence d'une surface chargée et verrons comment un fluide peut être mis en mouvement par électro-osmose.

1. marc.jaeger@centrale-med.fr, M2P2 - CNRS UMR7340



Séance 1 : Physique des liquides et matière molle (2h)

Positionnement de la physique des liquides et de la matière molle dans les sciences de la matière.

Rappel de structure des solides, taux de remplissage.

Nécessité d'une description statistique pour les fluides.

Importance accrue des forces intermoléculaires et superficielles, des fluides simples aux fluides complexes.

Séance 2 : Rappels des principes de thermodynamique statistique (en autonomie)

Séance 3 : Étude des gaz parfaits dans l'ensemble canonique (2h)

Séance 4 : Étude des gaz parfaits dans l'ensemble grand-canonique (2h)

Séance 5 : Modélisation des forces intermoléculaires (2h)

Interaction de paire.

Interaction répulsive et structure des liquides.

Modèles de sphère dure et de Lennard-Jones.

Interactions dans la description thermodynamique statistique d'un fluide.

Séance 6 : Nature des forces intermoléculaires (2h)

Origine électrostatique des forces intermoléculaires.

Forces de Van Der Waals dans le vide (London) et dans un solvant (Mc Lachlan).

Séance 7 : Potentiel chimique et énergie propre (2h)

Énergie propre dans un solide cristallin : exemple des gaz rares.

Énergie propre dans un liquide : approche de champ moyen.

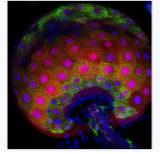
Relation avec la densité moléculaire.

Caractérisation d'un mélange (solution).

Potentiel chimique et organisation du milieu.

Distribution de matière entre phases.

Potentiel chimique et énergie propre.



Séance 8 : Potentiel chimique et énergie de cohésion (2h)

Potentiel chimique généralisé.
Énergie de cohésion d'un liquide, Règle de Trouton.
Énergie thermique comme unité de mesure des interactions.
Activité chimique.
Diffusion.
Réactions chimiques, affinité.
Pression osmotique.

Séance 9 : Élasticité entropique (2h)

Séance 10 : Auto-assemblage, Concentration Micellaire Critique (CMC) (2h)

Séance 11 : Spécificités de la microfluidique (2h)

Régime de Stokes.
Importance des forces superficielles.

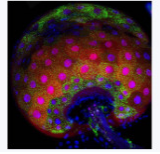
Séance 12 : Forces superficielle DLVO (2h)

Forces DLVO.
Forces de Van Der Waals entre objets macroscopiques, Constante d'Hamaker.
Forces électrostatiques entre objets macroscopiques, longueur de Debye.
Électro-osmose.

Contrôle des connaissances : contrôle continu (interrogations écrites, devoirs à la maison).

Ouvrages de référence

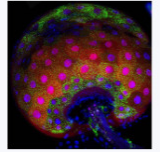
- R. Balian** : "From microphysics to macrophysics - Methods and application to statistical Physics", Vol.1 and 2, Study Edition, Springer.
- C. Ngo, H. Ngo** : "Physique statistique - Introduction", Dunod.
- I. Prigogine, D. Kondepudi** : "Thermodynamique", Odile Jacob.
- J. N. Israelachvili** : "Intermolecular and interface forces", Academic press.
- B. J. Birky** : "Micro- and Nanoscale Fluid Mechanics", Cambridge University Press.
- P. Tabeling** : "Introduction à la microfluidique", Belin.



Sources bibliographiques complémentaires

- C. Cohen-Tannoudji, B. Diu, F. Laloé** : "Quantum Mechanics", Wiley.
- J. P. Hansen, I. R. McDonald** : "Theory of simple liquids", Elsevier Academic press.
- J.-L. Barrat, J.-P. Hansen** : "Basic concept for simple and complex liquids", Cambridge University Press (chap. 2).
- J. Charvolin** : "Architectures de la matière molle : des films de savons aux membranes biologiques", Belin.
- P. G. DeGennes, D. Quere, F. Brochart-Wyart** : "Gouttes, bulles, perles et ondes", Belin.
- E. Guyon, L. Petit, J.-P. Hulin** : "Hydrodynamique physique", EDP Sciences.
- J. Happel, H. Brenner** : "Low Reynolds number hydrodynamics : with special applications to particulate media", Martinus Nijhoff publishers.
- D. D. Joseph, T. Funada, J. Wang** : "Potential flows of viscous and viscoelastic fluids", Cambridge University Press.
- J. Wolfe** : "Cellular Thermodynamics", in "Encyclopedia of Life sciences".
- E. Ben-Jacob, H. Levine** : "The artistry of nature", Nature, 409, 985-486 (2001).
- F. Huber et al.** : "Emergent complexity of the cytoskeleton : from single filament to tissue", Adv. Phys., 62, 1-112 (2013).
- D. J. Nicholson** "Is the cell really a machine ?", Journal of Theoretical Biology, 477, 108-126 (2019).
- J.-M. Di Meglio** "Colloïdes et nanosciences", Techniques de l'ingénieur, MM3200 V1, (2007).
- CNRS - Le journal** "Tous les cristaux liquides sont dans la nature", <https://lejournel.cnrs.fr/print/1811>
- CNRS - Le journal** "Cette matière molle qui défie les lois de la physique", <https://lejournel.cnrs.fr/print/1541>

RETOUR



UE1 - LES BRIQUES DU VIVANT MODÉLISATION DES TISSUS

Jean-Marie ROSSI¹
Stéphane BOURGEOIS³
Valentin GALLICAN³

L'échelle d'observation correspond à l'échelle macroscopique du mécanicien qui considère la matière biologique comme un milieu continu. Les tissus sont considérés comme des milieux hétérogènes qui possèdent des microstructures plus ou moins ordonnées et au sein desquelles circulent éventuellement des fluides. Il faut alors recourir à des méthodes de changement d'échelles qui permettent d'obtenir des modèles de comportements mécaniques globaux.

Au travers d'une problématique clinique réelle, l'objectif de cet enseignement consiste à exploiter des outils théoriques et numériques de la mécanique et de l'analyse d'images pour comprendre et modéliser à différentes échelles les tissus biologiques : os, tendons, cartilages, ligaments, ...

Les aspects suivants sont donc abordés :

- Homogénéisation de matériaux et structures hétérogènes afin d'obtenir des modèles de comportements mécaniques globaux (rigidité, perméabilité, ...);
- Modélisation dynamique de l'évolution des tissus vivants (remodelage, différenciation cellulaire, pathologies, traitements, ...);
- Reconstruction 3D de modèles aux éléments finis anatomiques aux échelles macro ou micro à partir d'images médicales (RX, micro-scan, IRM, ...);
- Optimisation du design d'un implant ou d'un biomatériau (dimensionnement, lien avec la fabrication 3D, pratiques chirurgicales, ...);
- Initiation à la modélisation par éléments finis avec des logiciels comme ABAQUS ou COMSOL (TP sur machines).

Modélisation mécanique des tissus osseux (J.-M. ROSSI)

Séance 1 : Introduction à la Biomécanique (2h)

Grands domaines d'analyse et d'application.

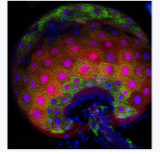
Petite histoire de la biomécanique.

Différentes approches (in vivo, in vitro, in silico).

1. jean-marie.rossi@centrale-med.fr, ISM - CNRS UMR7287

3. stephane.bourgeois@centrale-med.fr, LMA - CNRS UPR7051

3. valentin.gallican@lma.cnrs-mrs.fr, LMA - CNRS UPR7051



Séance 2 : Le tissu osseux (2h)

- Fonction des os.
- Classification des os.
- Constituants du tissu osseux.
- Classification des tissus osseux.
- Os cortical versus os trabéculaire.

Séance 3 : Le remodelage osseux (2h)

- Mécanismes cellulaires du remodelage osseux.
- Adaptation à la contrainte mécanique.
- Adaptation aux apports énergétiques.
- Quelques pathologies osseuses.

Séance 4 : Comportement mécanique du tissu osseux (2h+2h)

- À l'échelle macroscopique.
- À l'échelle microscopique.
- À l'échelle nanoscopique.
- Techniques de caractérisation et influence des paramètres biologiques sur le comportement mécanique des tissus.

Modélisation des tissus par méthodes d'homogénéisation (S. BOURGEOIS, V. GALLICAN)

Séance 1 : Principe des techniques d'homogénéisation (2h)

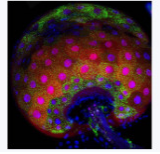
- Objectifs.
- Notion de d'Élément de Volume Représentatif (EVR).
- Conditions d'homogénéisationabilité.
- Principe de contraintes et déformations moyennes.

Séance 2 : Méthodes en élasticité (2h)

- Méthodes de champs pleins (condition aux limites homogène en contrainte, condition aux limites de déplacement affine, homogénéisation périodique).
- Homogénéisation numérique.
- Méthodes de champs moyens pour les milieux isotropes (Voigt, Reuss, estimations de Hashin et Shtrikman, Mori-Tanaka, méthode autocohérente, bornes de Walpole).
- Cas des tissus à fibres longues unidirectionnelles.
- Perméabilité des milieux poreux périodiques.

Séance 3 : Estimations numériques de modules élastiques à l'aide du logiciel Abaqus (4h)

- Tissus périodiques à fibres longues unidirectionnelles.
- Comparaison de différentes méthodes appliquées à un tissu osseux à partir d'un échantillon dont la microstructure a été obtenue par micro-tomographie.



Contrôle des connaissances : contrôle continu (interrogations écrites, compte-rendu de TP).

Ouvrages de référence

S. C. Cowin : "Tissue mechanics", Springer.

S. De : "Computational modeling in biomechanics", Springer.

C. Marcelli, J. L. Sebert : "Architecture et résistance mécanique osseuses", Masson.

Sources bibliographiques complémentaires

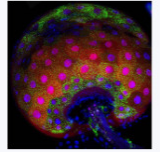
S. C. Cowin : "Bone Mechanics Handbook", second edition, CRC Press.

J. D. Knudson "Fundamentalsd of biomechanics", Springer.

R. Peterson, J. Bronzino "Biomechanics : principle and applications", second edition, CRC Press.

J. S. Khurana : "Bone pathology", Human Press.

RETOUR



UE1 - LES BRIQUES DU VIVANT ANATOMIE ET PATHOLOGIE

Didier BERTRAND¹

Les problèmes d'ingénierie du vivant comme par exemple le développement de dispositifs médicaux implantables soulèvent des questions relevant des sciences pour l'ingénieur et des sciences médicales. Le but ultime est l'amélioration du service rendu au patient par une meilleure fonctionnalité, une longévité améliorée et une réduction des effets secondaires. Ces approches impliquent l'acquisition de connaissances sur les tissus hôtes et des notions générales d'anatomie humaine. Dans cet objectif, cet enseignement apportera à des étudiants scientifiques les connaissances indispensables dans ce domaine.

Séance 1 : Introduction générale à l'anatomie humaine (Arthrologie, Myologie, Cinésiologie). (2h)

Séances 2-4 : Anatomie pratique et expérimentale (cabinet/laboratoire de kinésithérapie/médecine du sport) (3x2h)

Contrôle des connaissances : travail sur la communication audiovisuelle.

Ouvrages de référence

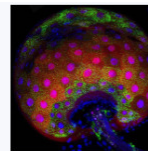
A. I. Kapandji : "Anatomie fonctionnelle", Maloine.

F. Netter : "Atlas d'anatomie humaine", Elsevier Masson.

M. Dufour : "Anatomie de l'appareil locomoteur", Elsevier Masson.

RETOUR

1. d.bertrand9@wanadoo.fr, MKDE



UE2 - IMAGERIE ET THÉRAPIE PAR ONDES

L'imagerie médicale fait l'objet d'enjeux multiples. Dans le domaine de la santé, l'observation non invasive du corps apporte des informations morphologiques, métaboliques et fonctionnelles, conduisant à des progrès importants en termes de soins et de santé (dépistage) publique. D'un point de vue industriel, le développement de nouvelles modalités a pour conséquence la fabrication d'appareillages de plus en plus sophistiqués et à spécificité accrue. Parcourant une large dynamique (de l'échelle cellulaire à l'échelle macroscopique), nous décrivons les modèles d'interactions ondes-tissus ainsi que leur utilisation en imagerie et en thérapie. Les différentes modalités d'imagerie, des plus conventionnelles aux plus avancées, et les thérapies associées sont mises en perspective. Le traitement des images numériques est une étape clé pour l'aide au diagnostic et le contrôle thérapeutique. En particulier, sont abordées : les notions de qualité d'images, l'analyse des données, la poursuite d'objets dans des séquences et l'aide à la décision. L'objectif est une formation sur les méthodes les plus avancées en imagerie en considérant les fondements physiques afin d'être en mesure d'offrir le meilleur potentiel d'innovation à finalité médicale.

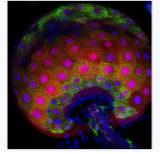
Cet enseignement traite des différents aspects liés à l'imagerie médicale et aux thérapies par ondes. Ainsi elle apporte :

- Une sensibilisation aux moyens modernes d'investigation médicale et de thérapie utilisant comme support de l'information des ondes électromagnétiques et mécaniques ;
- Un aperçu des propriétés physiologiques et métaboliques ciblées par les différentes modalités d'imagerie ou de thérapie ;
- Une sensibilisation aux procédures mathématiques de reconstruction d'images (tomographie), d'extraction et de traitement de l'information (traitement d'images).

Ainsi, différentes disciplines sont impliquées : mécanique, physique et photonique, traitement du signal et des images. En physique, cette unité d'enseignement permet d'aborder et de compléter les aspects liés aux systèmes d'imagerie (microscopique et macroscopique) et à l'interaction des ondes électromagnétiques ou mécaniques avec la matière vivante (modélisation et mise en pratique pour l'imagerie et la thérapie). En traitement de l'image, les notions de traitement du signal sont complétées par les notions spécifiques aux images et la notion de reconstruction est introduite.

Cet enseignement permet d'élargir les concepts de base de physique, de mécanique ou de traitement d'images à l'imagerie et la thérapie par ondes (appliqués au vivant). Ces techniques passent par l'analyse de l'information issue de l'interaction entre les ondes et la matière afin d'obtenir une image et/ou un effet sur la matière utile pour la thérapie puis au traitement de l'information utile pour le diagnostic, la reconstruction ou le suivi. Les étudiants pourront analyser le contexte socio-économique lié à l'imagerie médicale et à la thérapie grâce à la présentation des enjeux liés à chaque technique et ainsi mesurer le potentiel d'innovation (technologies émergentes en développement dans les laboratoires). Des travaux pratiques permettront par ailleurs de concrétiser ces différentes notions (en particulier expérimentations sur fantômes normalisés, mise en pratique des techniques de traitement d'images).

Cet enseignement présente par essence des notions pluridisciplinaires appliquées aux systèmes vivants.



D'une manière plus précise, il permettra d'adopter une vision globale de la complexité de l'imagerie de la matière vivante, d'utiliser des concepts physiques pour extraire une information utile pour le diagnostic ou la thérapie, de reconnaître les éléments spécifiques liés à l'étude du vivant pour application à l'imagerie médicale ou biologique, d'identifier et de comprendre les interactions entre le vivant et les ondes pour en tirer des informations morphologiques ou fonctionnelles de la matière, de tirer de l'interaction entre le vivant et les ondes une information permettant de construire et de traiter une image, de prendre en compte l'incertitude liée à toute la complexité du vivant en prenant, par exemple, en compte les bruits (électronique, d'acquisition...), les mouvements du corps humains, les inhomogénéités entre individus, ... Les méthodes de résolution seront illustrées sous forme de TP et permettront de mettre en exergue de l'apport du triptyque biologie/chimie/physique pour le développement de solutions optimales.

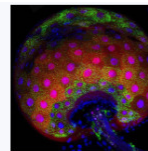
Une grande partie des dimensions scientifiques et techniques liées à la problématique de l'imagerie et de la thérapie en allant du phénomène physique vers l'image et jusqu'à l'extraction d'information pratique et utile sera appréhendée. Les objectifs des systèmes d'imagerie et de traitement d'images seront posés en fonction de la finalité recherchée (contraste de l'image, information à cibler, ...). Les méthodes de travail dans le domaine spécifique de l'imagerie du vivant seront abordées (de l'acquisition au traitement, réflexion sur l'adéquation des moyens issus de la recherche en physique aux besoins médicaux, synthèse de l'apport de la physique à la médecine, mesure du potentiel d'innovation (technologies émergentes en développement dans les laboratoires) ...).

A l'issue de cette unité d'enseignement, les élèves auront une bonne connaissance des fondements et des possibilités offertes par l'imagerie médicale (de l'interaction ondes-matière au traitement des données). Ce socle de compétences permettra de répondre efficacement aux besoins diagnostiques et thérapeutiques, avec une appréciation des contraintes médicales.

Responsable : Julien FADE (julien.fade@centrale-med.fr)

Intranet : Espace collaboratif de l'UE2 (Moodle : [UE2 - IMAGERIE ET THÉRAPIE PAR ONDES](#))

RETOUR



UE2 - IMAGERIE ET THÉRAPIE PAR ONDES MICROSCOPIE CELLULAIRE ET SUB-CELLULAIRE

Hervé RIGNEAULT¹

Le sujet est l'imagerie haute résolution pour sonder et observer la cellule ou les molécules. L'objectif est ici de trouver des méthodes qui permettent de voir des structures les plus petites et fines possible. La microscopie optique est une technique très utilisée pour l'observation des mécanismes cellulaires. Ses principaux avantages sont qu'elle permet une imagerie :

- non invasive pour les échantillons vivants ;
- avec un bon contraste qui peut être ou non spécifique ;
- éventuellement en trois dimensions des spécimens vivants ;
- en temps réel des phénomènes temporels.

Séance 1 : Techniques de base 1 (2h)

Introduction et historique.

Structure d'un microscope simplifié.

Étude des différents composants d'un microscope optique.

Propriétés d'imagerie du microscope (Imagerie sous forte ouverture).

Séance 2 : Techniques de base 2 (2h)

Propriétés d'imagerie du microscope (résolution et cohérence de l'éclairage, profondeur de champ).

Evolution du microscope optique.

Méthodes particulières permettant d'améliorer le contraste ou les caractéristiques d'imagerie.

Séance 3 : Techniques avancées 1 (2h)

Bioinformations (signalisation et machinerie de la cellule).

Contraste conventionnel en microscopie optique.

Microscopie de fluorescence.

Séance 4 : Techniques avancées 2 (2h)

Contraste non linéaire en microscopie optique.

Séance 5 : Techniques avancées 3 (2h)

Réduction du volume d'observation.

Séance 6 : Biophotonique en pratique (6h)²

Réalisation d'échantillons.

Manipulation sur les techniques vues en cours.

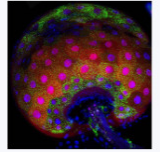
Compte rendu en groupe sur les différentes manipulations.

1. herve.rigneault@fresnel.fr, Institut FRESNEL - CNRS UMR7249

2. Plateau de biophotonique de l'Institut FRESNEL à Saint Jérôme.

S8 BIOINGÉNIERIE

Centrale
Méditerranée

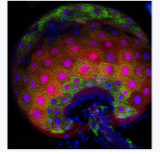


Contrôle des connaissances : contrôle continu (interrogations écrites, compte-rendu de TP).

Ouvrages de référence

M. Locquin, M. Langeron : "Handbook of Microscopy", Butterworth-Heinemann.

[RETOUR](#)



UE2 - IMAGERIE ET THÉRAPIE PAR ONDES IMAGERIE MÉDICALE ET THÉRAPIE

Caroline FOSSATI¹, Julien FADE²
Philippe LASAYGUES³, Serge MENSAH⁴
Carine GUIVIER-CURIEN⁵

Le sujet porte sur les imageries morphologique, thérapeutique et fonctionnelle à partir de différentes modalités. Une attention particulière est portée sur la modélisation des interactions ondes-tissus permettant d'optimiser la qualité des images et les index thérapeutiques.

Imagerie optique (Julien FADE)

Cette partie s'intéresse d'abord à l'interaction onde lumineuse - tissu puis à la propagation de cette onde dans un tissu biologique. Les différents modes de transport de la lumière en fonction du type de milieu sont ainsi présentés. Sont ensuite abordés les systèmes d'imagerie (spatial, temporel. . .) et l'utilisation de la lumière polarisée pour l'imagerie fonctionnelle. Enfin les différentes thérapies par laser sont présentées.

Séance 1 : Interaction lumière – matière (propagation de la lumière dans un tissu biologique) (2h)

Introduction des techniques d'imagerie optique.
Interaction lumière-matière.
Paramètres optiques.
Conclusion pour l'imagerie optique.

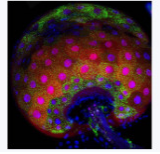
Séance 2 : Modes de transport et imagerie des tissus biologiques (2h)

Formulation intégrale.
Equation de transfert radiatif.
Résolution d'un problème inverse.
Techniques d'imageries.
Applications

Séance 3 : Utilisation d'autres propriétés de la lumière (exemple de la polarisation) (2h)

Polarisation de la lumière et représentation d'un état de polarisation.
Propagation d'une lumière polarisée à travers un système optique.
Propriétés polarimétriques.
Imagerie de polarisation.

1. caroline.fossati@centrale-med.fr, Institut FRESNEL - CNRS UMR7249
2. julien.fade@centrale-med.fr, Institut FRESNEL - CNRS UMR7249
3. lasaygues@lma.cnrs-mrs.fr, LMA - CNRS UPR7051
4. serge.mensah@centrale-med.fr, LMA - CNRS UPR7051
5. carine.guivier@univ-amu.fr, IRPHE - CNRS UMR7342



Séance 4 : Thérapies par ondes optiques laser et conclusion (2h)

Interaction laser-matière.

Effet photochimique.

Effet photothermique.

Effet photomécanique.

Effet photoablatif.

Conclusion et comparaison des techniques optiques avec les autres techniques d'imagerie médicale.

Imagerie et thérapie électro-magnétique (Caroline FOSSATI)

Séance 1 : Imagerie IRM (2h)

Principe (relaxations T1, T2, déplacement chimique).

Techniques (écho de spin, impulsion sélective).

Imagerie (gradient de champ, tomographie).

IRM fonctionnelle (BOLD) et de diffusion (neurologie).

Contraintes et risques.

Séance 2 : Imagerie et thérapie par rayons X (2h)

Absorption différentielle.

Tomodensitométrie et angiographie.

Radiothérapie.

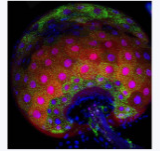
Séance 3 : Imagerie et thérapie nucléaire (2h)

Rayonnements α, β, γ .

Gamma caméra.

Tomographie TEP.

Curiethérapie et protonthérapie.



Imagerie et thérapies ultrasonores (Serge MENSAH)

Séance 1 : Introduction (2h)

- Spécificité de l'imagerie ultrasonore (imagerie temps-réel non-ionisante).
- Évolution et miniaturisation des échographes (les leviers technologiques).
- Enjeux diagnostics et socio-économiques.
- Exemples d'actions thérapeutiques (délivrance de drogues, destruction tissulaire localisée).

Séance 2 : Physique des ultrasons (2h)

- Ondes de compression et de cisaillement.
- Piézoélectricité.
- Spécificité des modules de compression et de cisaillement en caractérisation tissulaire.
- Principes de l'élastographie.
- Bande passante et résolution.

Séance 3 : Echographie modes A et B (2h)

- Intensité (dosimétrie) et impédance (réflectivité) acoustiques.
- Compensation de l'atténuation (TGC).
- Focalisation électronique en émission/réception.

Séance 4 : Sémiologie ultrasonore (2h)

- Speckle (origine et réduction).
- Artefacts (nuisance ou porteurs d'information?).
- Sémiologie ultrasonore (application à la sénologie).

Séance 5 : Echographie : modes Doppler et TM (2h)

- Effet Doppler.
- Imagerie de déformations.
- Échocardiographie.

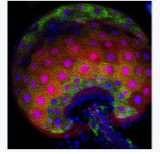
Séance 6 : Thérapie par Ultrasons (2h)

- Ondes HIFU et ondes de choc extra-corporelles (lithotripsie, histotripsie).
- Agents de contraste ultrasonore (microbulles).
- Extravasation et sonoporation.

Séance 7 : TP d'imagerie ultrasonore (Carine GUIVIER-CURIEN, Philippe LASAYGUES) (3h)⁶

- Manipulation d'un échographe.
- Mesures sur fantômes calibrés.

6. Plateau technique de la Licence Pro MTB of the IUT Aix-Marseille, Saint Jérôme.



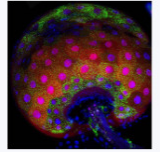
Contrôle des connaissances : contrôle continu (interrogations écrites) .

Ouvrages de référence

V. Tuchin : "Tissue optics : Light scattering methods and instruments for medical diagnosis", SPIE Press.

J. Beutel, R Van Metter, H. Kundel : "Handbook of Medical Imaging : Physics and Psychophysics", SPIE Press.

[RETOUR](#)



UE2 - IMAGERIE ET THÉRAPIE PAR ONDES TRAITEMENT DES IMAGES

Salah BOURENNANE¹, Caroline FOSSATI², Thierry GAIDON³

Le traitement des images numériques est une étape clé pour l'aide au diagnostic et le contrôle thérapeutique. En particulier seront abordées les notions de qualité d'images, l'analyse des données, la poursuite d'objets dans des séquences, et l'aide à la décision. Ce cours introduit aussi le deep-learning et montre comment il se différencie des algorithmes de machine-learning traditionnels. Les principales méthodes utilisées par la communauté de l'intelligence artificielle seront présentées, ainsi que les familles majeures de modèles (réseaux convolutifs, réseaux récurrents et modèles génératifs). Enfin, ce cours sera complété par des applications pratiques en traitement des images.

Fondamentaux du traitement des images (Salah BOURENNANE)

Séance 1 : Introduction (1h)

Séance 2 : Méthodes de base (2h)

- Organisation d'une chaîne de traitement des images.
- Acquisition, échantillonnage et quantification.
- Pixels, voisinage et connexité.
- Rehaussement d'images.
- Filtres de convolution.

Séance 3 : Méthodes optimales de débruitage des images (2h)

- Filtre inverse.
- Filtrage fréquentiel.
- Filtre de Wiener.

Deep-learning en traitement des images (Salah BOURENNANE)

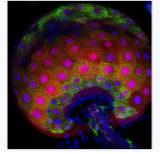
Séance 1 : Introduction au deep-learning (2h)

- Fondamentaux.
- Intérêt du deep-learning.
- Big-data et deep-learning.

1. salah.bourennane@centrale-med.fr, Institut FRESNEL - CNRS UMR7249

2. caroline.fossati@centrale-med.fr, Institut FRESNEL - CNRS UMR7249

3. thierry.gaidon@centrale-med.fr, Institut FRESNEL - CNRS UMR7249



Séance 2 : Optimisation de l'apprentissage par deep-learning (2h)

Techniques d'optimisation pour l'apprentissage par deep-learning.

Différents models (architectures profondes).

Séance 3 : Deep-learning en traitement des images (2h)

Fonction d'activation.

Application en traitement d'images.

Reconstruction des images (Caroline FOSSATI)

Séance 1 : Notions sur la reconstruction des images (2h)

Reconstruction tomographique.

Séance 2 : Méthodes de reconstruction des images (2h)

Rétroprojection filtrée.

Détection, classification et segmentation en traitement des images (Thierry GAIDON)⁴

Séance 1 : Méthodes de segmentation des images (2h)

Approche région.

Seuillage d'histogramme.

Classification de pixels.

Approche contours.

Séance 2 : Mise en œuvre des principales techniques de débruitage d'images (4h)

Séance 3 : Mise en œuvre des algorithmes de segmentation d'images (4h)

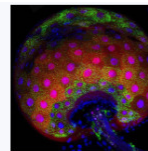
Contrôle des connaissances : contrôle continu (interrogations écrites, compte-rendu de TP).

Ouvrages de référence

I.N. Bankman : "Handbook of Medical Image Processing and Analysis", Academic Press.

RETOUR

4. Salle de TP de traitement des images de Centrale Marseille.



UE3 - BIOTECHNOLOGIES ET THÉRAPIE CHIMIQUE

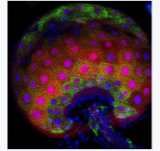
Cette unité d'enseignement porte sur les biotechnologies et la pharmacologie et se propose donc d'examiner les stratégies mobilisées dans l'obtention de systèmes bioinspirés et dans la production de composés biologiquement actifs naturels et de synthèse. En pharmacologie, les technologies et procédés de l'industrie pharmaceutique traditionnelle sont présentés. En biotechnologies, les avancées basées sur les composants intimes de chaque être vivant (acides nucléiques, protéines) sont introduites. En effet, sur cette base le secteur économique a su développer de nouveaux outils (MEMS, puces à ADN, bioinformatique, etc.) pour accélérer la recherche de nouveaux médicaments, optimiser leur utilisation (vectorisation) et révolutionner les procédés d'analyses biologiques. Ces dernières années, ces technologies prometteuses ont connu un essor considérable, d'abord dans le monde académique, puis à travers la création de nombreuses start-ups qui sont maintenant en passe d'être intégrées dans l'industrie pharmaceutique. Aujourd'hui, les principes à la base de ces nouveaux outils sont sources d'innovation dans bien d'autres secteurs économiques.

Cet enseignement mobilise les connaissances en génie des procédés et chimie pour les aspects pharmaceutiques et pour l'étude bioinorganique des systèmes vivants conduisant à une chimie biomimétique. Ils mobilisent aussi des compétences en mathématiques discrètes et informatique fondamentale pour la bioinformatique. Les connaissances apportées complètent celles déjà acquises dans ces disciplines, et sont utiles en soi. L'étude du cycle de développement et de vie d'un composé pharmaceutique illustre la pluridisciplinarité requise dans le secteur et montre aux étudiants tout l'intérêt d'une formation généraliste pour les nouveaux défis scientifiques, technologiques et sociétaux dans le domaine des biotechnologies et de la santé.

Le développement d'un médicament est un chantier à paramètres multiples qui comprend des contraintes réglementaires, temporelles, sociétales et une composante d'innovation. Il y a en outre un cahier des charges complexe à intégrer (efficacité, disponibilité, innocuité, etc.). C'est donc un domaine par excellence où les solutions émergent de la capacité à mobiliser des compétences complémentaires et à aborder un problème multi-paramètres. Cette complexité et la pluridisciplinarité requises sont illustrées par la continuité et la complémentarité des enseignements dispensés, par les études de cas et les témoignages professionnels multiples proposés.

Le cœur de cette unité d'enseignement concerne donc la création et la mise sur le marché de nouveaux principes actifs et dispositifs biotechnologiques. Il s'agit de stimuler la capacité à inventer des solutions créatives, ingénieuses, originales au travers de ce qui a été produit dans le passé et est développé aujourd'hui. En outre, une grande partie de l'enseignement est consacrée à la bioinformatique et aux biotechnologies qui visent à utiliser génomes, biomolécules, cellules et tissus pour créer des dispositifs innovants répondant à des challenges humains du futur. Le domaine en lui-même est propice à stimuler l'imagination puisqu'il est en prise directe avec le monde du vivant, qui de par sa créativité longue de plusieurs millions d'années d'évolution est la plus riche des sources d'inspiration pour l'homme.

S8 BIOINGÉNIERIE

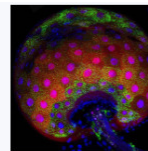


Responsable : Marc JAEGER (alexandre.martinez@centrale-med.fr)

Intranet : Espace collaboratif de l'UE3 (Moodle : [UE3 - BIOTECHNOLOGIES ET THÉRAPIE CHIMIQUE](#))

RETOUR





UE3 - BIOTECHNOLOGIES ET THÉRAPIE CHIMIQUE STRATÉGIE THERAPEUTIQUE MOLÉCULAIRE

Karine ALVAREZ¹

Stéphane CANAAN², Jean-François CAVALIER³,

Stéphane BETZI⁴, Philippe ROCHE⁵

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et les différentes échelles de fabrication sont introduites, ainsi que le choix d'une molécule cible et la stratégie d'une synthèse rapide (relations structure-activité, test de grandes familles de composés, optimisation du transport, techniques de criblage, cibles majeures des médicaments, cycle de vie ...). Les biotechnologies protéiques sont abordées : de nouveaux outils de diagnostic et de nouveaux médicaments obtenus par génie génétique. Des études de cas sont discutées, complétées par une visite d'une plateforme de criblage et par une séance de travaux de laboratoire portant sur des tests biologiques d'activité des principes actifs.

Stratégies thérapeutiques (K. ALVAREZ)

Séance 1 : Stratégies thérapeutiques (2h)

Introduction au médicament.

Découverte et mise au point d'un médicament.

L'Industrie Pharmaceutique (quelques chiffres).

Définitions de grandes notions (épidémiologie, épidémie, endémie, pandémie, prévalence).

L'apport du médicament à l'humanité.

Posologie, indications, contre-indications.

Les étapes clés dans la conception d'un médicament :

- Choix d'une maladie.
- Choix d'une cible pour le médicament.
- Mise au point d'une activité biologique structurée.
- Identification, isolement, purification et établissement de la structure de la molécule tête de série.
- Identification des relations structure-activité et du pharmacophore.
- Amélioration des interactions avec la cible.
- Étude et amélioration des propriétés pharmacocinétiques.
- Étude du métabolisme du médicament et tests de toxicité.
- Mise au point d'un procédé de fabrication.

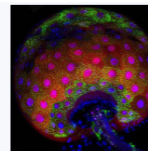
1. karine.alvarez@univ-amu.fr, AFMB - CNRS UMR7257

2. stephane.canaan@imm.cnrs.fr, LISM - CNRS UMR7255

3. jfcavalier@imm.cnrs.fr, LISM - CNRS UMR7255

4. stephane.betzi@inserm.fr, CRCM - INSERM UMR1068

5. philippe.roche@inserm.fr, CRCM - INSERM UMR1068



- Tests cliniques.
- Commercialisation.

Séance 2 : Pharmacocinétique (2h)

Étude et amélioration des propriétés pharmacocinétiques dans la conception d'un médicament.

Introduction à la pharmacocinétique et pharmacodynamique pour le médicament.

Définition des principaux concepts, les enjeux.

Définition de l'activité d'un médicament.

ADMETox (définitions).

Description des différents modes d'administration d'un médicament.

Définition de chaque concept (Absorption, Distribution, Métabolisation, Toxicité).

Les grands principes en chimie pour améliorer la pharmacocinétique.

Séance 3 : Stratégies thérapeutiques en pratique (1h30)¹

Criblage et structure des protéines (S. BETZI)

Séance 1 : Criblage et validation expérimentale (2h)

Identification d'une molécule active, chimiothèques, robotisation.

Mise au point d'un test expérimental.

Criblage enzymatique.

Facteur Z.

Criblage non enzymatique (ELISA, Double Hybride, FRET, HTRF, BRET).

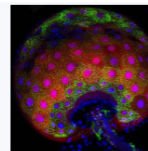
Évolution des criblages (miniaturisation, criblage dans l'industrie pharmaceutique, intégration et robotisation).

Validation orthogonale (microcalorimétrie, interférométrie, méthodes diverses de co-purification, validation RMN).

Validation structurale (RMN, cristallographie).

Criblage sur cellule et animal : High Content Screening (HCS).

1. Laboratoire AFMB sur le campus de Luminy.



Séance 2 : Méthodes structurales pour les interactions protéine/médicament et l'optimisation des molécules (2h)

Rappels sur les méthodes structurales expérimentales (EM, Saxs, NMR, XRay).

Structure cristallographique des complexes protéine/petite molécule (co-cristallisation, trempage, densité électronique, résolution, conformations alternatives, B-Facteurs).

Base de données RCSB :PDB, fichiers *.pdb, fichiers *.sdf, fichiers *.mol2.

Structure Based Drug-Design et SAR guidé par données cristallographiques.

Molécules d'eau et structure des protéines.

La RMN pour la résolution des structures de protéines et l'étude des interactions protéine/ligand.

Force et vitesse des interactions.

Protéines intrinsèquement désordonnées.

Cas des interactions protéine/protéine (quelques concepts).

Séance 3 : Visualisation et manipulation de macromolécules avec le logiciel PyMol (8h)

Protein Data Bank.

Structure cristallographique.

Représentation des molécules en 3D.

Hélices, brins beta et boucles.

Site actif.

Inhibiteurs.

Molécules d'eau.

Liaisons hydrogène.

Contacts de "van der Waals".

Densité électronique.

Cibles thérapeutiques, modélisation moléculaire et Drug Design (P. ROCHE)

Séance 1 : Les cibles thérapeutiques (2h)

De la cible au médicament.

Stratégies de conception de molécules bioactives.

Les grandes familles de cibles thérapeutiques.

Rappel de structure des protéines.

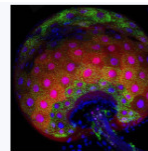
Les récepteurs :

- Définition et fonctionnement
- Exemple : les GPCR.

Modes de reconnaissance des protéines.

Les enzymes :

- Définition et fonctionnement.
- Exemple : les protéines kinases.



Séance 2 : Modélisation moléculaire et Drug Design (2h)

Place de la modélisation dans le processus de drug discovery.

Introduction à la modélisation moléculaire.

Prédiction de structure des protéines (modélisation par homologie, ab initio, docking ...).

Application de la modélisation.

Introduction à la mécanique moléculaire.

Définition de champs de forces.

Principes de dynamique moléculaire.

Application de la dynamique moléculaire en drug design.

Séance 3 : Un exemple de cible biologique : Les interactions protéine-protéine (3h)

Les interactions protéine-protéine comme cibles thérapeutiques.

Importance biologique des interactions protéine-protéine.

Particularités des interactions protéine-protéine.

Les peptidomimétiques.

Exemples de développement d'inhibiteurs du complexe MDM2/P53 :

- Approche dite structure-based.
- Approche dite ligand-based.

Développement de chimiothèques dédiées aux interactions protéine-protéine.

Étude de cas (développement d'inhibiteurs de l'interaction MDM2/P53).

Tests biologiques en pratique (S. CANAAN, J.-F. CAVALIER)

Séance 1 : Travaux pratiques sur des tests biologiques d'activité des principes actifs (4h)²

Comprendre un protocole d'expérience.

Calculs de préparation d'un échantillon (taux de dilution, concentrations molaires d'enzymes et d'excès d'inhibiteur, ...).

Mesure de l'activité enzymatique par la technique pH-stat.

Interprétation des courbes de cinétique et détermination de l'activité spécifique des enzymes.

Test d'inhibition avec Orlistat comme inhibiteur de référence.

Tracé des courbes d'inhibition.

Interprétation des résultats.

Rédaction du rapport d'expérience.

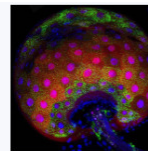
Contrôle des connaissances : contrôle continu (interrogations écrites, devoirs maison, compte-rendu TP).

Ouvrages de référence

Ng. Rick : "Drugs : from discovery to approval", Wiley-Liss.

RETOUR

2. Plateau technique de l'LISM sur le campus CNRS de Joseph Aiguiller.



UE3 - BIOTECHNOLOGIES ET THÉRAPIE CHIMIQUE INTRODUCTION AUX BIOPROCÉDÉS

Pascal DENIS¹

Paul CHARBONNIERE¹

Ce cours initie les étudiants aux principes fondamentaux du génie des bioprocédés à travers quatre étapes progressives, en s'appliquant à un cas d'étude concret (production de bioéthanol). Lors de la première étape, ils découvrent les opérations unitaires de base, la création de schémas de procédés et la gestion des débits et des taux de conversion. La deuxième étape se concentre sur les bioréacteurs et l'équilibre des réactifs avec les cinétiques de réaction. En troisième étape, les étudiants explorent les courbes d'équilibre, les calculs de flash et appliquent des bilans énergétiques avec les variations d'enthalpie. Enfin, en quatrième étape, ils maîtrisent les changements de concentration, les fractions molaires et l'optimisation énergétique pour l'extrapolation des procédés.

Étape 1 : (2h)

Comprendre la fonction de certaines opérations unitaires

À partir d'une description, savoir les transférer dans un schéma de procédé (Process Flow Diagram)

Maîtriser les notions de débits, de concentrations, de conversions de débits volumiques/molaires/massiques, de stœchiométrie et de rendement des transformations, ainsi que la valeur calorifique.

Étape 2 : (2h)

Comprendre les particularités des bioréacteurs

Effectuer des bilans matière avec les cinétiques de réaction (établir la relation entre la vitesse de transformation, la durée du processus et le volume).

Étape 3 : (2h)

Comprendre la courbe d'équilibre

Savoir l'utiliser pour calculer un ou deux flashes

Maîtriser les variations de concentration et de fractions massiques et molaires

Maîtriser les bilans matière et énergie, et connaître les variations d'enthalpie associées aux changements de température ou d'état.

Étape 4 : (2h)

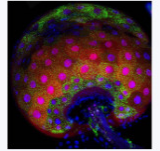
Maîtriser les variations de concentration et de fractions massiques et molaires

Comprendre les problèmes d'extrapolation : optimisation énergétique.

Contrôle des connaissances : contrôle continu (interrogations écrites).

1. pascal.denis@centrale-med.fr, M2P2 - CNRS UMR7340

1. paul.charbonniere@centrale-med.fr, M2P2 - CNRS UMR7340



Ouvrages de référence

D. Ronze "Introduction au génie des procédés - Applications et développements", Tec et Doc, Lavoisier, 2013.

A.J. Hickey, D. Ganderton, Dekker "Pharmaceutical Process engineering", 2001.

B. Atkinson, F. Mavituna "Biochemical engineering & biotechnology handbook", Stockton Press, 1991.

J.E. Bailey, D.F. Ollis "Biochemical Engineering Fundamental", McGraw Hill, 1977.

D. J. Amende "Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry. R&D to Manufacturing".

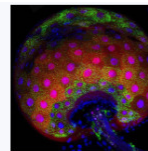
H.-H. Tung, E. L. Paul, M. Midler, J.A. McCauley "Crystallization of Organic Compounds. An Industrial Perspective".

Sources bibliographiques complémentaires

J. W. Mullin "Crystallization".

A. S. Myerson "Handbook of Industrial Crystallization".

RETOUR



UE3 - BIOTECHNOLOGIES ET THÉRAPIE CHIMIQUE BIOINFORMATIQUE

Elisabeth REMY¹
Marie-Galadriel BRIÈRE²
Thien-Phong VU MANH³

L'enseignement de bioinformatique a pour but de fournir aux étudiants des éléments de culture générale sur ce qui est communément appelé bioinformatique, en livrant les fondamentaux de trois thèmes distincts.

Introduction à la Bioinformatique (T. VU MANH)

L'objet est de donner un aperçu des différentes technologies utilisées de nos jours en génomique et en génomique fonctionnelle, ainsi que de présenter quelques unes de leurs applications. La biologie a connu en effet une évolution notable avec la production de données à grande échelle et les changements d'approche qui en découlent. Cette partie a pour objectif de présenter les évolutions technologiques (séquençage, technologies -omiques) qui ont mené à cette évolution, ainsi que les différents défis auxquels sont confrontés les biologistes actuellement.

Séance 1 : Historique (1h)

Historique de la bioinformatique appliquée.

Historique de la biologie dans l'ère du big data.

Séance 2 : Le séquençage des génomes (2h)

Séance 3 : Technologie -omique et leurs applications dans la santé (2h)

Séance 4 : Intégrité scientifique, pièges statistiques et études de cas (2h)

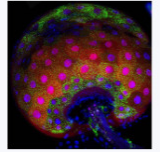
Modélisation et analyse de réseaux de régulation biologique (E. REMY)

Au cœur de tout organisme vivant, les gènes jouent un rôle essentiel. Outre leur existence et leur capacité d'expression ou d'inhibition, ce sont plus précisément leurs interactions au cours du temps qui font que les organismes possèdent certaines propriétés phénotypiques, qu'ils suivent tel ou tel processus morphogénétique... Ces interactions sont difficiles à définir expérimentalement et, quand bien même serions-nous capables de les expliciter point à point, leur effet global resterait un mystère impossible à caractériser par les méthodes de biologie moléculaires, de par la complexité intrinsèque des systèmes étudiés. Dans ce cadre, nous présenterons des méthodes informatiques et mathématiques ayant trait aux systèmes

1. elisabeth.remy@univ-amu.fr, I2M - CNRS UMR7373

2. marie-galadriel.briere@univ-amu.fr, I2M - CNRS UMR7373

3. vumanh@ciml.univ-mrs.fr, CIML - U1104



dynamiques discrets et aux réseaux d'automates permettant d'abstraire la réalité biologique pour mieux appréhender l'essence des interactions et leur influence sur les systèmes biologiques réels.

Séance 1 : Introduction à la modélisation des systèmes complexes (2h)

Séance 2 : Systèmes dynamiques (2h)

Systèmes dynamiques discrets.

Attracteurs.

Bassins d'attraction.

Modes de mise à jour.

Séance 3 : Applications concrètes à la biologie (2h)

Intelligence artificielle et deep learning (P. VILLOUTREIX)

L'intelligence artificielle (IA) est promise à un avenir radieux. Comme l'a dit le Président russe V. Poutine, être le leader de l'intelligence artificielle permettra de dominer le monde. Elle semble ainsi d'un intérêt stratégique pour les pays industrialisés et de portée ubiquitaire tant elle commence à percer dans tous les domaines de la société et des sciences (médecine, physique, robotique intelligente, objets connectés, administrations etc...).

Dans ce cours, nous présenterons un panorama du domaine de l'IA à travers ses réalisations actuelles, la robotique intelligente (cognitive) et le domaine naissant de l'intelligence artificielle générale. Nous montrerons les liens avec les neurosciences (quand ils existent). Nous nous intéresserons plus particulièrement à un sous-domaine de l'apprentissage statistique : le deep learning. Nous étudierons ses différents algorithmes et nous préciserons les intérêts et les limites de ce domaine. Enfin, nous verrons les applications du deep learning en biomédecine.

Séance 1 : Introduction au Machine learning en biologie et pour la santé (2h)

Perspective historique, quelles données pour quelles questions.

Apprentissage supervisé : Regression, Classification (SVM, Decision tree, Random forest). Exemples.

Séance 2 : Deep Learning (2h)

Deep learning, auto-encoder.

Applications (classification, intégration de données).

Séance 3 : Apprentissage non-supervisé (2h)

Clustering.

Reduction de la dimension.

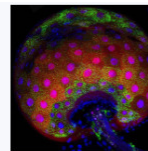
Applications (transcriptomique, génomique).

Contrôle des connaissances : contrôle continu (devoir maison).

Ouvrages de référence

O. Papini, H. Prade : "L'intelligence artificielle : frontières et applications", Cépaduès.

RETOUR



UE3 - BIOTECHNOLOGIES ET THÉRAPIE CHIMIQUE BIOCHIMIE INORGANIQUE ET CHIMIE BIOINSPIRÉE

Jalila SIMAAN¹

Cet enseignement porte sur les systèmes biologiques complexes. Le transport du dioxygène, le transfert d'électrons dans les systèmes vivants, la photosynthèse ou les catalases sont présentés en détail, permettant de comprendre comment la nature apporte des réponses élégantes à des problématiques cruciales. Des stratégies bioinspirées sont également abordées pour illustrer comment et à quelle fin la chimie mime ce type de systèmes. Par exemple, le mécanisme d'action du cis-platine, un anticancéreux puissant, soulignera l'intérêt d'une telle approche. Le mécanisme d'action d'un anti paludéens et des stratégies de lutte contre la maladie d'Alzheimer sont également présentés.

Séance 1 : Les éléments de transitions dans les systèmes biologiques (2h)

- Propriétés des éléments de transitions.
- Ligands biologiques.
- Relation structure/propriétés.

Séance 2 : Le cas particulier du fer (2h)

- Rôle du Fer.
- Sidérophores.
- Ferritine.
- Hémoglobine.

Séance 3 : La respiration et le transport du dioxygène (2h)

- Hémoglobine et myoglobine.
- Mécanisme de transport.
- Hémocyanine et "sang bleu".

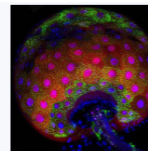
Séance 4 : Photosynthèse (2h)

- Antennes.
- Photosystème I.
- Photosystème II.

Séance 5 : Catalyse enzymatique (2h)

- Principe.
- Transport du CO₂ : anhydrase carbonique.
- Méthane mono-oxygénase.

1. jalila.simaan@univ-amu.fr, ISM2 - CNRS UMR7313



Séance 6 : Étude du cytochrome P-450 (2h)

Rôle dans les systèmes vivants : oxydation et détoxification des cellules.

Structure.

Mécanisme.

Séance 7 : Métaux de transition en médecine (2h)

Thérapie anti-cancéreuse (cis-platine).

Antipaludéens (artémisine et quinine).

Stratégies pour lutter contre la maladie d'Alzheimer.

Contrôle des connaissances : contrôle continu (interrogations écrites).

Ouvrages de référence

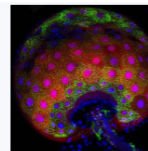
D. Voet, J.G. Voet : "Biochimie", De Boeck.

D.F. Shriver, P. W. Atkins : "Chimie inorganique", De Boeck.

J. E. Huhey, E. A. Keiter, R. L. Keiter : "Inorganique Chemistry", De Boeck.

S. J. Lippard, J. M. Berg : "Principe of bioinorganic chemistry", Wiley.

RETOUR



UE4 - PLANÈTE BIO

L'objet de cette Unité d'Enseignement est de permettre aux étudiants de sortir du cadre de l'école pour s'ouvrir plus largement au secteur. Le S8 BIOingénierie leur offre un aperçu très large en allant à la rencontre de la communauté biologie et santé d'Aix-Marseille. La réalisation d'un projet est également possible mais laissée à l'initiative des élèves eux-mêmes ¹.

L'objectif est l'ouverture au secteur socio-économique en offrant la possibilité aux étudiants d'interagir avec le milieu professionnel. Son positionnement est donc hors des frontières de la formation académique habituelle, même si la formation pluridisciplinaire est la base sur laquelle s'appuyer pour construire des compétences plus complexes de savoir-être.

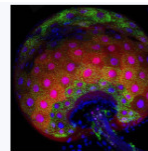
Le mode d'évaluation est lui-même original. Il porte sur la capacité à communiquer efficacement auprès des médias. La forme est réfléchie en concertation avec les élèves qui en manifestent l'intérêt en amont du semestre. À titre d'exemple, elle peut consister en la réalisation d'un clip vidéo sur une problématique de bioingénierie s'appuyant sur la découverte du secteur dans le cadre de l'UE ([exemple de réalisation](#)). Ce travail est accompagné par un professionnel des médias. Une formation de base est proposée en début de semestre, aboutissant à une feuille de route. Le débriefing se tient en fin de semestre, avec éventuellement un bilan à mi-parcours.

Responsable : Julien FADE (julien.fade@centrale-med.fr)

Intranet : Espace collaboratif de l'UE4 (Moodle : [UE4 - PLANÈTE BIO](#))

RETOUR

1. L'activité de projet n'est offerte qu'aux étudiants ayant pris la précaution de s'en inquiéter bien en amont, afin d'être opérationnel dès le début du S8.



UE4 - PLANÈTE BIO RENCONTRER LE SECTEUR BIO-SANTÉ

Julien FADE²

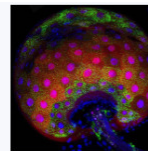
La bioingénierie est l'exemple par excellence d'un secteur d'activité émergent en plein essor dont l'accroissement se nourrit en permanence des découvertes scientifiques et technologiques issues des laboratoires de recherche publics et privés. Avec un effectif de chercheurs et de praticiens hospitaliers exceptionnel, avec une richesse de laboratoires permettant de couvrir un très large spectre de recherche en bioingénierie, le site d'Aix-Marseille offre une belle opportunité de comprendre les enjeux de ce secteur. C'est pour inviter à ce voyage, à cette ouverture d'esprit, qu'environ une journée de formation par semaine est délocalisée sur le site de Luminy (au sud de Marseille, en plein cœur du parc national des Calanques). Ce site est reconnu pour son activité de recherche en biologie, biochimie, biophysique, biomécanique, bioinformatique et biotechnologie en général. Sa zone d'activité économique dédiée à l'implantation de startup/entreprises en biotechnologies a déjà attiré bon nombre d'investisseurs (voir [Grand Luminy Technopôle](#)). D'autres sites marseillais offrent également de nombreuses opportunités de rencontrer la communauté, comme les campus hospitaliers de Sainte Marguerite, de la Timone ou encore de l'hôpital Nord. D'ailleurs, l'enseignement d'anatomie et pathologie est délocalisé dans les locaux de l'Institut du Mouvement et de l'appareil Locomoteur (IML) de l'hôpital Sainte Marguerite et de la clinique Clairval. De nombreuses autres opportunités d'interagir avec le secteur sont offertes dans le cadre de cette UE. Une liste des activités proposées chaque année est disponible en intranet (Moodle : [UE4 - PLANÈTE BIO](#)). Cette liste peut être construite en concertation avec les étudiants pour tenir au mieux compte de leur centre d'intérêt, à condition de se manifester en amont du S8.

Exemples de visites : plateaux techniques (imagerie médicale CERIMED, NeurotechCenter, INP La Timone, Ciphe, centre kinésithérapie/re-éducation CryoKiné ...), laboratoires de recherche (Institut Fresnel, LISM, Institut des Sciences du Mouvement, IMM, CIML, ...), conférences d'entreprises (Siemens, Avicenna.AI, Idmed, Veracyte, Deneb Medical, Sanofi, Vygon, Articares, ...)

Une formation scientifique spécialisée de deux jours complète cette offre d'ouverture dans le cadre du TU Bioplanet (Biotechnologies, ou Bioinformatique, ou Robotique/Biophotonique). *Contrôle des connaissances* : travail sur la communication audiovisuelle.

RETOUR

2. julien.fade@centrale-med.fr, Institut FRESNEL - CNRS UMR7249



UE4 - PLANÈTE BIO PROJET

Marc JAEGER¹
Sylvain JAEGER³

La forme d'activité de projet conseillée résulte d'un double constat :

1. Le stage 2A est l'occasion rêvée de compléter sa découverte du secteur de la bioingénierie par une observation directe sur le terrain.
2. Les quatre mois sur lesquels s'étale le parcours de S8 fournissent un laps de temps très confortable pour mûrir un sujet de stage par des actions telles que (liste non exhaustive) :
 - Prendre contact et si possible se familiariser avec l'équipe de stage ;
 - Se documenter sur la problématique par une étude bibliographique ;
 - Se familiariser avec des outils/techniques à utiliser durant le stage.

C'est donc la mission que nous proposons aux étudiants dans le cadre de leur activité de projet, en offrant l'assurance aux pourvoyeurs potentiels de stage de voir arriver un étudiant plus opérationnel dès le premier jour de stage et ainsi de rendre plus attractif ce stage 2A. Ceci implique cependant d'être fixé sur son sujet de stage déjà en début de semestre et de pouvoir proposer un sujet de projet en rapport avec la bioingénierie, même si le sujet de stage s'en écarte. Nous tenons à disposition des intéressés une base de données de partenaires pour les aider dans leur recherche (Moodle : [UE4 - PLANÈTE BIO](#)), avec contacts sur demande.

Une activité de projet désolidarisée du stage 2A est également possible, sous la même condition de s'en préoccuper bien en amont, pour un démarrage dès le début du semestre. Les étudiants peuvent eux-mêmes proposer un sujet de bioingénierie qui leur tiendrait à cœur, en trouvant un enseignant/chercheur acceptant d'en assurer l'encadrement et la validation. Ils peuvent aussi solliciter ces derniers pour leur proposer un sujet.

Dans tous les cas, il convient de contacter suffisamment tôt l'équipe pédagogique pour validation du sujet de projet proposé (contenu, évaluation, tuteur).

Contrôle des connaissances : réalisation d'un clip vidéo (mon projet en 180 s).

RETOUR

1. marc.jaeger@centrale-med.fr, M2P2 - CNRS UMR7340
3. sylvainj@wanadoo.fr