

A composite background image showing a microscope lens at the top and blurred lines of code in the middle.

LES ESSAIS IN SILICO

A composite background image showing a gloved hand holding a vial on the right and blurred lines of code on the left.

**LE FUTUR DE LA RECHERCHE
SERA-T-IL 100% VIRTUEL ET
NUMÉRIQUE ?**

Camille Boivigny, octobre 2020

2020 IN SILICO

A l'heure où le désormais célèbre Professeur Raoult fustige l'utilisation du *Big Data* dans une étude du *Lancet*, il semble pertinent de se pencher sur la nouvelle approche que constituent les essais in silico lors du développement de médicaments. Le webinaire organisé à ce sujet par L'Association des Métiers Médicaux des Industries de Santé ([AMMIS](#)) le 30 juin dernier tombait à pic.

«L'approche in silico a été développée il y a plusieurs années», rappelle d'emblée Cécile Rousseau, directrice réglementaire chez Voisin Consulting Life Science. Et ceci pour différents motifs: la prohibition des tests sur les animaux dans l'industrie cosmétique ou encore la multiplication des outils de biologie moléculaire, de protéomique, etc. Le terme «in silico» est dérivé du mot «silicium», composant de base des ordinateurs. «Mais de nos jours, on observe un changement de paradigme conduisant à une transformation de la manière dont les produits sont développés», poursuit-elle.

En Recherche & Développement (R&D), un des principaux enjeux consiste à démontrer la sécurité et l'efficacité d'un médicament. Il repose actuellement sur trois piliers: les modèles in vitro ou ex vivo [les explants de tissus sont un moyen de tester en conditions plus proches de la réalité physiologique, *ndlr*], les modèles in vivo chez l'animal et les essais cliniques. La modélisation et la simulation in silico apparaissent comme le quatrième. Pour autant, **«ce n'est qu'un modèle additionnel**, les résultats obtenus ne sont qu'un nouveau type de preuves scientifiques», ajoute Cécile Rousseau. «Dans l'industrie pharmaceutique, on utilise ces méthodes [in silico] à des stades de développement précoce [les études exploratoires] pour cribler des gènes d'intérêt ou des médicaments qui pourraient réussir de par leur structure à interagir avec votre marqueur d'intérêt ou ultérieurement pour des modélisations pharmacocinétiques basées sur la physiologie. Il peut s'agir d'évaluations statistiques comme de prédictions quant à la dynamique des fluides pour savoir par exemple comment le sang circulerait dans des dispositifs touchant aux vaisseaux».

«L'inclusion de ce nouveau type de méthode a fait ses premiers pas dans le cadre des dispositifs médicaux, un produit de combinaison reposant sur un système d'auto-injection d'insuline a été approuvé aux États-Unis après **une étude clinique de phase III intégralement menée in silico**», précise-t-elle.

ÉTAT DES LIEUX, ÉTAT DE L'ART ?

Actuellement, il existe deux catégories de technologies in silico utilisées pour réaliser des essais cliniques: la modélisation et simulation computationnelle et l'intelligence artificielle. Différents modèles peuvent être envisagés pour la première catégorie:

- ❑ mécanistiques, principalement basés sur les corrélations entre des phénomènes observables, reflets de relations de cause à effet;
- ❑ phénoménologiques, construits à partir d'observations d'événements à partir desquelles sont établies des corrélations permettant de déterminer des prédictions quant à des expérimentations similaires;
- ❑ de pharmacocinétique basés sur la physiologie, prenant en compte les différents compartiments de l'organisme, leurs interactions et les différents phénomènes d'absorption, métabolisme, diffusion et excrétion des produits.

En ce qui concerne le traitement artificiel de l'information (IA), il se définit comme la science et l'ingénierie qui permettent de rendre les machines intelligentes, notamment par apprentissage algorithmique.

«L'avantage de ces méthodes est qu'elles sont basées sur des statistiques et permettent des transitions allométriques, aussi bien d'une population juvénile à une population adulte, que chez l'animal vers l'homme, ou encore entre espèces, entre l'animal et l'homme», indique Cécile Rousseau.

Par ailleurs, ces approches permettent de réduire considérablement la taille des cohortes, la durée des essais cliniques et surtout d'améliorer le design de ces derniers en termes de pertinence et de démonstration à travers le développement de patients virtuels, dont la physiologie sera intégrée à l'essai par exemple. L'aspect critique demeure la vérification, autrement appelée calibration du modèle, mais aussi la validation de ce dernier dans son contexte d'utilisation: la thérapeutique, la population cible, le traitement proposé, que ce soit la dose ou la fréquence d'administration.

ÉTAT DES LIEUX, ÉTAT DE L'ART ?

Frédéric Marin, PDG d'OP2 Drugs, rappelle quant à lui qu'«une étude clinique répond à une seule question. L'in silico en fournit le fil rouge». C'est, selon lui, la première raison stratégique de l'utilisation de cette méthode: permettre la vue d'ensemble, donner de la cohérence, rendre le rationnel liant visible, mécanistique et clinique.

L'objectif en R&D réside souvent dans le fait «d'aller vite à moindre coût, en trouvant comment explorer l'aspect multifactoriel de la population à l'étude et comment tester beaucoup d'hypothèses pour au final 'dérisquer' la phase III et définir avec l'autorité de santé le bon critère d'efficacité qui rompe avec la logique de morbi-mortalité».

Faire travailler ensemble des équipes de cultures différentes dans l'objectif de faire émerger des idées et des approches nouvelles constitue le second aspect stratégique de la démarche in silico, visant à bousculer le paradigme de l'évaluation clinique dans des domaines assez traditionnels comme le cardiovasculaire. «D'un point de vue tactique, l'in silico permet de procéder rapidement en mettant en lumière le lien entre mécanisme d'action et clinique.

On peut ainsi développer un modèle physiopathologique réutilisable et testable à l'infini», pointe Frédéric Marin. Au sein de la société OP2 Drugs, ses équipes ont pu tester plusieurs doses actives, chacune avec des durées de perfusion différentes. Leur modèle s'est enrichi au fil des données dont il était «nourri», améliorant ainsi sa qualité prédictive et permettant de passer d'un contexte aigu à une vision chronique.

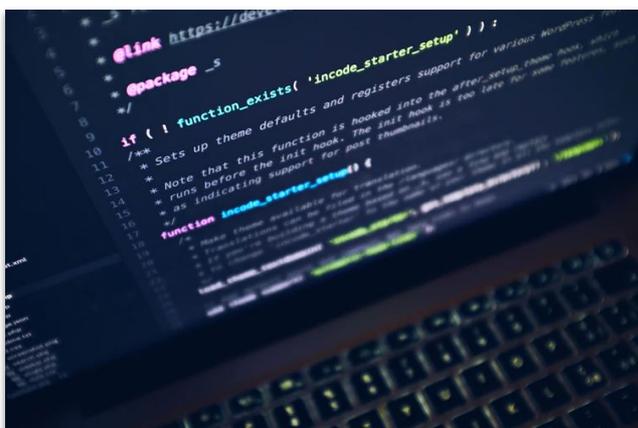
«Mais force est de constater que l'industrie et les investisseurs en amont ne sont pas prêts», regrette-t-il. «En revanche, la FDA (*Food and Drug Administration*) est un véritable moteur dans le processus d'acquisition de ce nouveau pilier [d'évaluation]», rapporte-t-il.



© Freepiks

L'IN SILICO EN PRATIQUE

«Le développement d'un nouveau médicament débute toujours par la formulation précise de la problématique, pour aboutir à des spécifications que les simulations devront adresser en fin de processus», explique François-Henri Boissel, PDG de Novadiscovery, healthtech pionnière des essais cliniques in silico ayant développé une plateforme de simulation combinant modèles mécanistiques et intelligence artificielle.



© Lucas Bravo

En effet, plus les interrogations sont formulées de façon spécifique, plus on sera en capacité de délimiter fidèlement le périmètre des différents processus biologiques à intégrer dans le modèle global de la physiopathologie.

Vient ensuite le process du modèle de production mécaniste de la physiopathologie d'intérêt, initialisé par l'extraction des connaissances de la littérature scientifique.

Cette analyse critique d'articles est réalisée par des biomodélisateurs qui élaborent un score d'évaluation de la fiabilité du niveau de preuves prenant en compte le caractère potentiellement spéculatif de certaines publications scientifiques.

Il s'agit également de conserver la traçabilité de ces connaissances. Un système de «**white box**», par opposition à la problématique de la fameuse «boîte noire» des algorithmes.

Cela offre par ailleurs la possibilité aux agences réglementaires d'effectuer des audits, ainsi que l'opportunité à des personnes qui ne s'avéreraient pas expertes en la matière, de disposer d'un niveau de confiance satisfaisant.

Tant et si bien qu'il est aisé de naviguer depuis les résultats de simulation en passant par la documentation des modèles computationnels jusqu'à chacune des sources primaires d'information venues alimenter le modèle. «Et cela tout en traçant, entre autres sujets, la propagation d'incertitude», décrit François-Henri Boissel.

L'IN SILICO EN PRATIQUE

Une fois cette étape de modélisation des connaissances sous forme textuelle et graphique finalisée, l'ensemble est converti en équation mathématique puis codé pour établir le modèle computationnel de la physiopathologie d'intérêt. Les données brutes sont alors utilisées pour calibrer et valider le modèle afin de parvenir à une simulation permettant de répondre aux questions posées initialement.

Il s'agit à la fois d'inclure chacune des briques physiopathologiques fondamentales mais également de déterminer le niveau de granularité de ces dernières dans la représentation globale, tout en connectant ces sous-modèles biologiques les uns aux autres.

Cela permet notamment l'exploration de la relation dose-effet et la spécification du profil de patients susceptibles de répondre au mieux au candidat médicament.

Le modèle de connaissance est ensuite soumis à des spécialistes de la maladie pour validation qualitative.

Marché mondial des
essais in silico en
2022 (estimé)
2,88 milliards \$

Dépenses annuelles
de R&D 2020
165 milliards \$



© Markus Spyske

Source: Unlocking R&D productivity, Deloitte 2018

DU RÉEL AU VIRTUEL

ET VICE VERSA

«Des métriques permettent d'évaluer le niveau de complexité des modèles, notamment en termes de nombre d'entités et d'équations, c'est-à-dire de bioréactions», poursuit François-Henri Boissel. «Dans l'industrie du QSP (Quantitative System Pharmacology), les modèles comprennent généralement entre 10 et 20 équations alors que chez NovaDiscovery on en dénombre plusieurs centaines.

Notre philosophie diffère des approches QSP traditionnelles: plutôt que de partir du traitement et des quelques compartiments immédiatement connectés et très spécifiques au mécanisme d'action, nous nous intéressons d'abord séquentiellement à la représentation de ce que l'on sait de la biologie et de la physiologie dans leur ensemble. Le périmètre de modélisation s'avère beaucoup plus important. On introduit ensuite des perturbations pour mimer la maladie puis l'intervention thérapeutique afin d'observer son effet clinique sur des patients virtuels.»

La génération de patients virtuels s'effectue sous forme de vecteur descripteur correspondant à des paramètres du modèle.

Cela permet une grande variabilité intersujets et la possibilité d'affiner et d'imposer certaines contraintes visant à se rapprocher au maximum d'une population virtuelle représentative d'un contexte particulier. On peut ajouter des éléments épidémiologiques pour «calquer» [reproduire] la population française ou américaine par exemple.

«L'avantage c'est qu'il n'y a pas de **limites**. Hormis l'intensité des calculs sur le nombre d'unités expérimentales pour tester vos hypothèses sur la durée d'évaluation du traitement. Par ailleurs **le patient virtuel est son propre contrôle**. En testant par exemple deux doses différentes vous disposez de la garantie que l'ensemble du système sera absolument identique d'une dose à l'autre. Ainsi les différences observées en sortie de simulation seront exclusivement dues à la modification de la dose entre les scénarii 1 et 2», assure le PDG de NovaDiscovery.

LA VALIDATION DU MODÈLE

ÉTAPE CRUCIALE

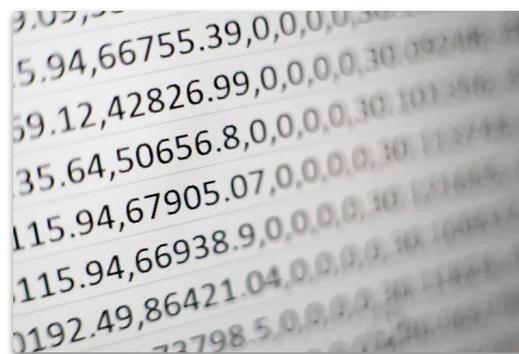
D'un point de vue quantitatif, la validation s'effectue à l'aide de sets de data disponibles, qu'elles soient précliniques ou cliniques early stage. On détermine pour ce faire un set de calibration, c'est-à-dire des données auxquelles on demande d'avoir accès pour calibrer le modèle et on définit ensuite un set de validation. Pour ce dernier aucun accès aux data [brutes] n'est requis, en revanche l'accès aux protocoles expérimentaux ayant conduit à la génération de ces data est indispensable.

«On reproduit alors in silico lesdits protocoles et on observe en sortie de process s'il existe effectivement un overlap entre ce que le modèle prédit et ce qui est observé. C'est en quelque sorte une validation quantitative en aveugle», explique François-Henri Boissel. La simulation permet ensuite d'estimer le modèle d'essai pour le candidat médicament d'intérêt. Sur une collection de patients virtuels, on estime la probabilité pour chacun de ces patients de souffrir de l'événement clinique d'intérêt quel qu'il soit: sans le traitement ou modifié par le traitement.

«Dans un second temps, on va 'plugger' le sous-modèle du candidat médicament au sein du modèle global de la pathologie et ré-appliquer cela au même sujet virtuel et obtenir en retour la probabilité cette fois-ci modifiée par le traitement de souffrir de l'événement clinique d'intérêt».

On peut ainsi déterminer les potentiels répondeurs optimaux et les variables, concrètement les entités biologiques, qui leur sont communes afin de constituer des critères d'inclusion pour le futur essai de phase II ou III.

Deux métriques sont utilisées de façon standardisée à l'échelle d'un patient virtuel: le bénéfice absolu et la prédiction quantifiée des bénéfices thérapeutiques attendus.



© Mika Baumeister

LA VALIDATION DU MODÈLE

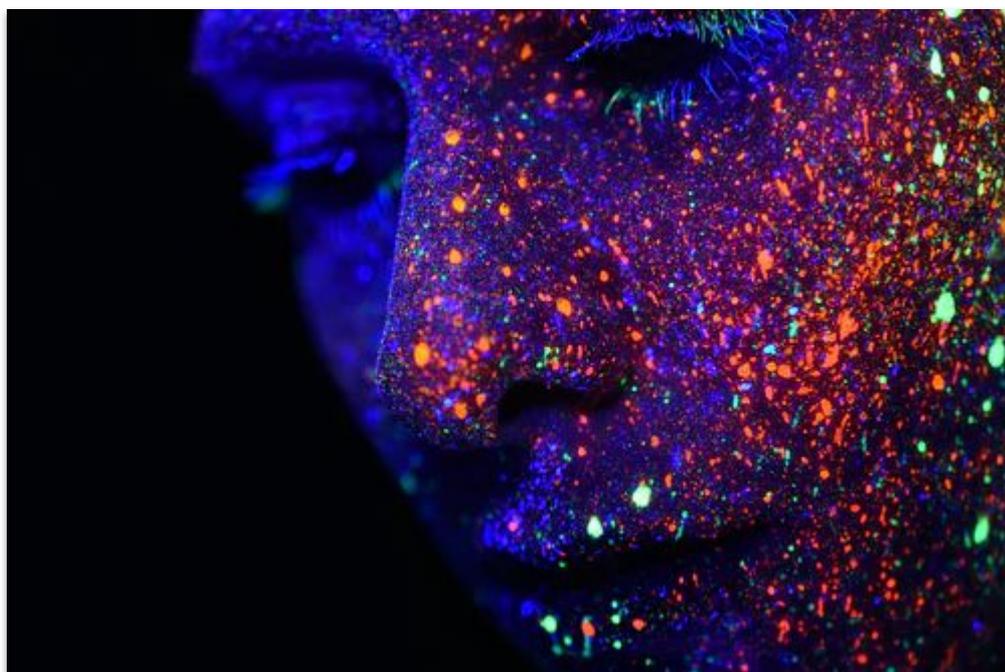
ÉTAPE CRUCIALE

«Lorsque l'on somme pour chacun des patients virtuels de la population le bénéfice absolu, on obtient l'indice populationnel de prédiction d'efficacité qui correspond au nombre d'événements évités.

Cela permet de sélectionner les meilleurs scénarii. Par exemple, sur un même sujet de population virtuelle avec un même candidat médicament on va pouvoir identifier grâce à cette méthode la dose optimale. C'est-à-dire la dose qui correspondra au scénario qui maximise le nombre d'événements évités sur la population virtuelle.

On peut utiliser ce même cadre méthodologique pour comparer deux traitements candidats concurrents.

On obtiendra un nombre d'événements évités sur une même population virtuelle, évidemment pour une même indication spécifique, à chacun des candidats médicaments, ce qui permettra de déterminer *in silico*, *a priori*, quel est le candidat dont le bénéfice thérapeutique attendu est le plus important», affirme le PDG de Novadiscovery.



© heyerlein

DIGITAL EVIDENCE, MODEL-INFORMED DRUG DEVELOPMENT...

QUID DU CADRE RÉGLEMENTAIRE ?

Dans l'idéal, l'encadrement réglementaire -par définition très strict dans le monde de la santé- se doit d'évoluer et de s'adapter aussi vite que les nouvelles technologies surgissent. Cécile Rousseau estime à ce sujet qu'«il s'opère actuellement un changement de paradigme: modélisation et simulation n'interviennent désormais plus exclusivement durant le stade exploratoire de la recherche, mais plus tardivement dans le développement de produit.

Ils apportent ainsi une valeur et des preuves supplémentaires aux études d'efficacité et de sécurité. Les agences [sanitaires], ayant compris les possibilités qu'offrent ces approches in silico, encouragent l'utilisation de la modélisation et de la simulation. Après des premiers pas entrepris dans le domaine des dispositifs médicaux, les programmes s'ouvrent désormais au support de médicaments.

C'est pourquoi la FDA, en tête, a mis en place le «model-informed drug development», intégrant les données de modélisation et simulation dans le développement de produit.

L'agence a déjà créé une 'guidance' (recommandation, ndlr), basée sur un standard développé par la Société américaine d'ingénieurs mécaniques, qui permet de pouvoir établir la crédibilité des modèles en les vérifiant et en les validant. Une loi fédérale encourage même l'agence américaine à prendre en compte toutes les données générées par modélisation et simulation.

L'EMA (Agence Européenne du Médicament) n'est pas en reste mais n'est pas aussi avancée en la matière. D'autres autorités sanitaires comme celles du Japon, de la Corée du Sud, de la Chine et plus récemment l'Australie commencent elles aussi à intégrer ce type de programmes dans leur propre système.»



© Freepik

EN PERSPECTIVE

«**L'in silico a réellement vocation à devenir un quatrième pilier en support de la R&D** de nouvelles thérapies, mais n'a aucunement l'intention, la prétention ou le potentiel de se substituer aux approches 'plus conventionnelles' in vitro ou in vivo», rassure Cécile Rousseau.

Il s'agit en effet de considérer l'in silico comme un outil supplémentaire, utilisable en amont des jalons plus conventionnels afin de disposer d'une plage exploratoire d'hypothèses beaucoup plus large, potentiellement moins coûteuse, pour identifier les scénarii, a priori les meilleurs, puis confirmer les prédictions du modèle avec les approches bien connues que sont l'in vitro et l'in vivo.

«**C'est véritablement une logiquement de renforcement**, on ne fera jamais l'économie d'une étude clinique sur les sujets humains», certifie-t-elle. «Mais on peut pouvoir partiellement remplacer certaines cohortes de patients par des populations virtuelles.

C'est d'autant plus important lorsque l'on considère la difficulté d'enrollement (recrutement, ndlr) des patients pour des maladies orphelines mais également dans les cas où l'éthique est réellement mise à l'épreuve comme pour les maladies pédiatriques par exemple». Selon elle, l'in silico permettra peut-être une multiplication d'essais mais sur des populations beaucoup plus réduites de par un resserrement des critères d'inclusion. Ces essais seraient en effet centrés sur les patients répondeurs notamment grâce à la détection précoce des échecs.

Par ailleurs, «dans le contexte où l'in silico n'aurait pas de vertus prédictives et d'optimisation, cette méthode pourrait être utilisée plutôt comme un outil explicatif d'exploration d'hypothèses, dans le cas d'une pathologie dont le mécanisme physiopathologique n'est pas totalement élucidé comme par exemple dans la maladie d'Alzheimer», ajoute François-Henri Boissel. «Derrière ces éléments de preuves supplémentaires appelés aujourd'hui par les agences 'digital evidence' s'agissant des essais in silico, **il existe également une notion de réduction du coût éthique.**

EN PERSPECTIVE

Il subsiste en effet une contradiction dans les essais sur les sujets humains de phase III entre l'éthique individuelle et l'éthique collective. Il est collectivement éthique de participer à un essai puisque vous allez permettre de faire progresser la science. En revanche, il peut être individuellement non éthique de participer à cet essai si d'aventure vous êtes non répondeur ou randomisé dans le bras contrôle.

L'utilisation de ce type d'approches in silico, essayant de resserrer les essais pivots sur les bons profils de patients et potentiellement l'utilisation de bras contrôle, devrait permettre de réconcilier cette contradiction entre éthique individuelle et collective», conclut le PDG de NovaDiscovery.

Enfin, en termes de remboursement, «un bon développement in silico puis in vivo ensuite présenté à un payeur avec la capacité de se projeter dans l'avenir constitue certainement une voie très séduisante», affirme Frédéric Marin. Tous les acteurs du market access ont en effet conscience des limites des approches utilisées aujourd'hui.» Ces essais virtuels pourraient donc s'avérer bien utiles, ne serait-ce qu'en temps de pandémie pour l'obtention de réponses plus rapides dans le cadre de l'urgence sanitaire où le recrutement de patients peut se révéler ardu, ou afin d'appliquer le célèbre adage de l'apprentissage chirurgical «Jamais la première fois sur le patient». Et adieu la malchance de se voir attribuer le placebo ! Une belle perspective d'égalité d'accès aux soins.

Ce dossier a été réalisé par **Camille Boivigny**, pharmacien et **journaliste scientifique**; et **LVCJ Group**, cabinet de conseil stratégique **Life Sciences** et **Digital**.



Jérôme Zakka

Consultant Life Sciences

📞 06 79 29 77 82

Camille Boivigny

Journaliste Scientifique

📞 06 88 10 47 11

