

L'approche *in silico*, vers des essais cliniques 100 % virtuels ?



À l'heure où la pandémie gagne en puissance, quels sont les atouts et perspectives de la nouvelle approche que constituent les essais *in silico* pour le développement de médicaments ?

Cécile Rousseau, directrice réglementaire chez Voisin Consulting Life Sciences, l'a rappelé d'emblée lors du webinaire organisé par l'Association des métiers médicaux des industries de santé (Ammis), le 30 juin : « L'approche *in silico* a été développée il y a plusieurs années ». Ceci pour différents motifs : la prohibition des tests sur les animaux dans l'industrie cosmétique ou encore la multiplication des outils de

biologie moléculaire et de protéomique. La formule « *in silico* » est dérivée du mot « silicium », composant de base des ordinateurs. « *De nos jours, on observe un changement de paradigme conduisant à une transformation de la manière dont les produits sont développés* », poursuit-elle. Démontrer la sécurité et l'efficacité d'un médicament repose actuellement sur trois piliers : les modèles *in vitro* ou *ex vivo*, les modèles *in vivo* chez l'animal et les essais cliniques. La modélisation et la simulation *in silico* apparaissent comme le quatrième. Mais, « *ce n'est qu'un modèle additionnel, les résultats obtenus ne sont qu'un nouveau type de preuves scientifiques. On utilise ces méthodes 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 un marqueur d'intérêt ou ultérieurement pour des modélisations pharmacocinétiques basées sur la physiologie. Qu'il s'agisse d'évaluations statistiques comme de prédictions quant à la dynamique des fluides (comme la circulation sanguine). L'inclusion de ce nouveau type de méthode a fait ses premiers pas dans le cadre des dispositifs médicaux. Par exemple, 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 Cécile Rousseau.

L'*in silico* en pratique

Actuellement, il existe deux catégories de technologies *in silico* utilisées pour réaliser des essais cliniques : la modélisation et simulation computationnelle et l'intelligence artificielle. La première catégorie est la plus utilisée en clinique, et différents modèles peuvent être envisagés :

- 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 desquelles sont établies des corrélations permettant de déterminer des prédictions quant à des expérimentations similaires;
- de pharmacocinétique basés sur la physiologie.

« 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 de l'animal vers l'homme, ou encore entre espèces », 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. Le point 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. « 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 », note François-Henri Boissel, P.D.G. de Novadiscovery, healthtech pionnière des essais cliniques *in silico* ayant développé une plateforme de simulation combinant modèles mécanistiques et intelligence artificielle. Plus les interrogations sont formulées de façon spécifique, plus on peut 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.

Il s'agit aussi de conserver la traçabilité de ces connaissances, via 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 en naviguant facilement 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'ensemble des modélisations des connaissances est ensuite converti en équation mathématique, puis codé pour établir le modèle de la physiopathologie d'intérêt. Les données brutes sont alors utilisées pour calibrer et valider le modèle. Il s'agit d'inclure chacune des briques physiopathologiques fondamentales et de déterminer le niveau de détail de ces dernières dans la représentation globale, tout en connectant les sous-modèles biologiques les uns aux autres. Cela permet l'exploration de la relation dose-effet et la spécification du profil de patients susceptibles de répondre au mieux au candidat médicament. Ce modèle est alors soumis à des spécialistes de la maladie pour validation qualitative.

Des patients virtuels pour des résultats bien réels

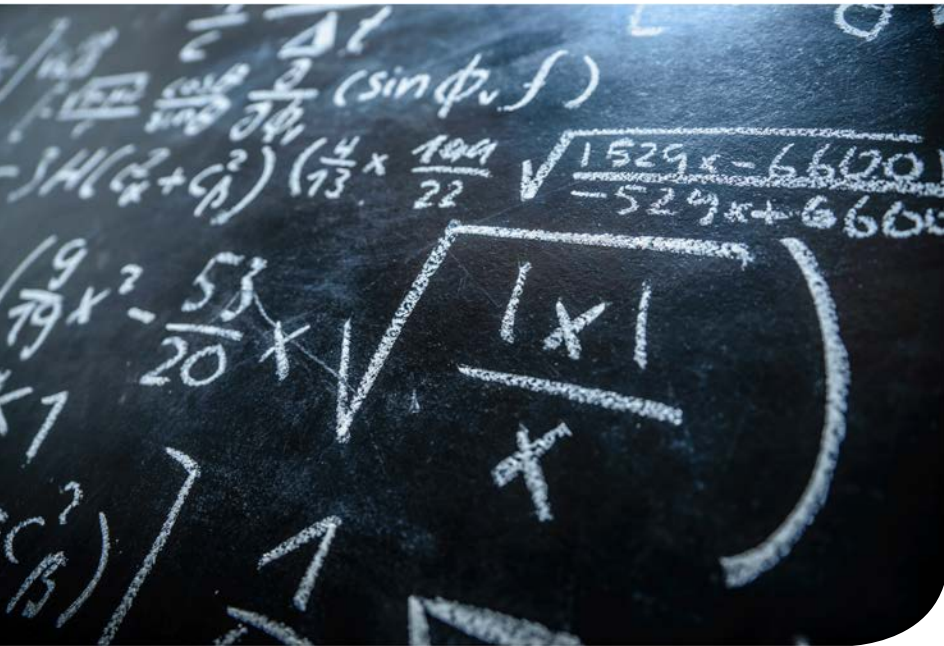
« Des métriques permettent d'évaluer le niveau de complexité des modèles, notamment en termes de nombre d'entités et d'équations, c'est-à-dire de bioréactions », complète François-Henri Boissel. « Dans l'industrie du QSP (Quantitative System Pharmacology), les modèles comprennent généralement entre 10 et 20 équations, alors que chez NovaDiscovery c'est plusieurs centaines. Notre philosophie diffère des approches traditionnelles: plutôt que de partir du traitement et des quelques compartiments immédiatement connectés



Ces méthodes permettent des transitions allométriques, aussi bien d'une population juvénile à une population adulte, que de l'animal vers l'homme, ou encore entre espèces.

Cécile Rousseau

DIRECTRICE RÉGLEMENTAIRE
CHEZ VOISIN CONSULTING
LIFE SCIENCES



nicolas - nicolas_istock

cliniques *early stage*. On détermine un set de calibration et de validation. On reproduit *in silico* les protocoles expérimentaux et on observe en sortie de process s'il existe un écart entre ce que le modèle prédit et ce qui est observé. La simulation permet ensuite d'estimer le modèle d'essai pour le candidat médicament.

L'étape cruciale de la validation du modèle

Sur une collection de patients virtuels, on estime la probabilité pour chacun d'entre eux de souffrir de l'événement clinique: sans traitement ou modifié par traitement. « Dans un second temps, on va intégrer le sous-modèle du candidat médicament au sein du modèle global de la pathologie et réappliquer cela au même sujet virtuel. On obtient alors la probabilité modifiée par le traitement de souffrir de l'événement clinique d'intérêt », explique François-Henri Boissel. 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. « 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 est le nombre d'événements évités. Cela permet de sélectionner les meilleurs scénarii », assure le P.D.G. de Novartis. 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.

Camille Boivigny

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 se « calquer » à la population française par exemple. « L'avantage, c'est qu'il n'y a pas de limites et que le patient virtuel est son propre contrôle, remarque le P.D.G. de Novartis. 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 ».

La validation quantitative s'effectue avec des sets de data disponibles précliniques ou



L'avantage, c'est qu'il n'y a pas de limites et que le patient virtuel est son propre contrôle.

François-Henri Boissel

P.D.G. DE NOVARTIS