

# Intelligence artificielle et nouveaux médicaments : *vers une médecine computationnelle de précision*



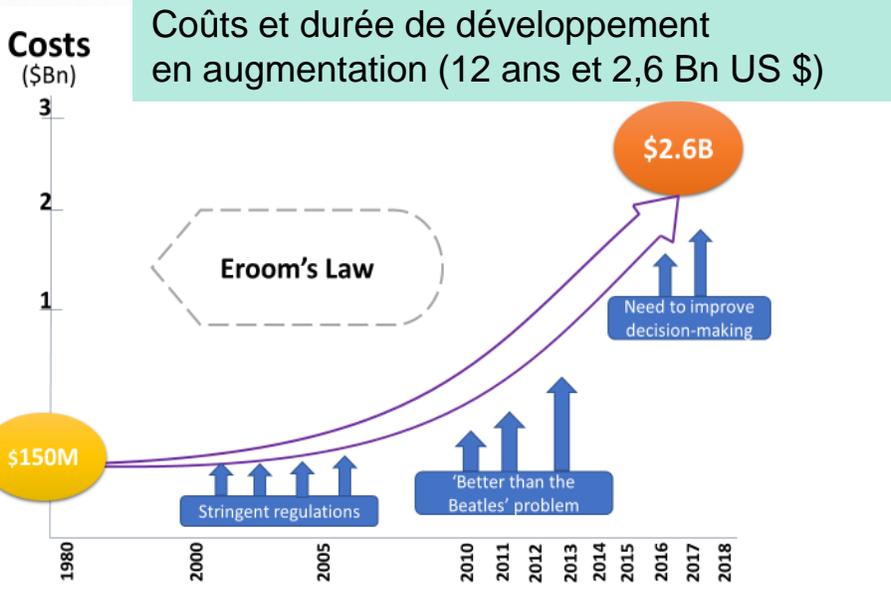
Philippe Moingeon

*Académie nationale de Pharmacie  
Université Paris-Saclay*

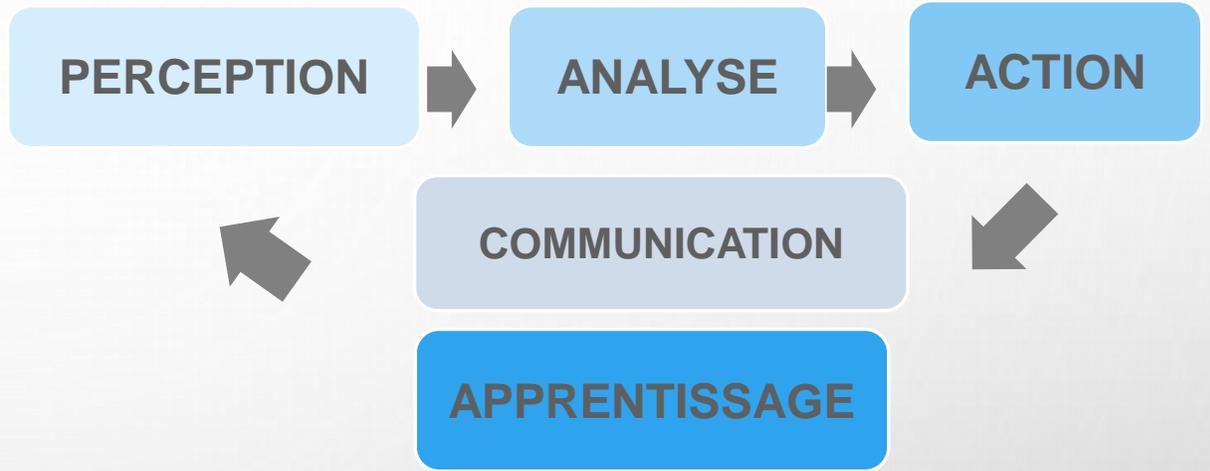
Colloque AEIS, Paris  
23 Novembre 2023

# Intérêt de l'intelligence artificielle dans le développement de nouveaux médicaments

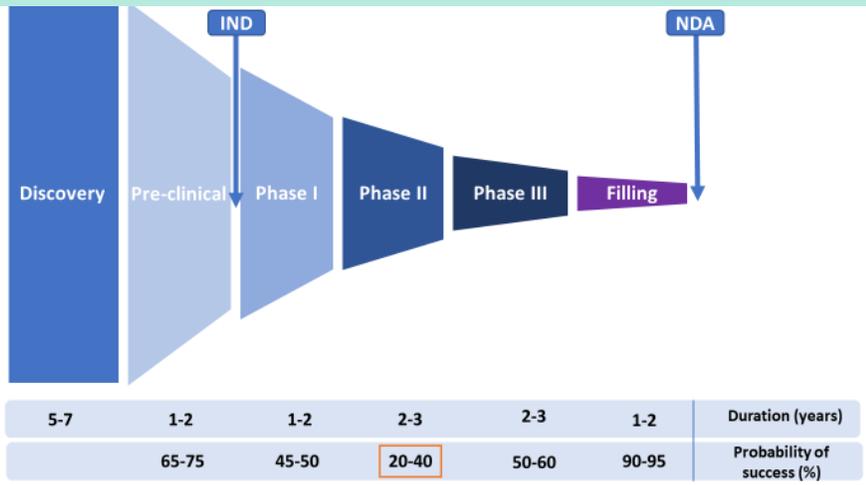
A



Alan Turing. *Computing machinery and intelligence. Mind, 1950, 59, 433*



Seuls 7% des candidats-médicaments qui entrent en développement seront *in fine* mis à disposition des patients



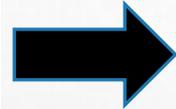
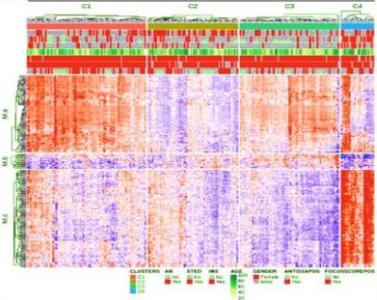
## Les apports de l'IA

- Integration de données massives, multimodales, structurées et non structurées
- Création de modèles prédictifs en support aux prises de décisions
- *Choix de la cible thérapeutique,*
- *Sélection de candidats-médicaments*
- *Identification des patients*

# Une nouvelle intelligence du médicament

- Une innovation nourrie par la convergence des technologies

Profilage moléculaire, imagerie haute résolution, capteurs...

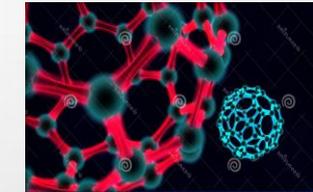


IA et sciences computationnelles



Helios le comprimé intelligent

Nouvelles modalités thérapeutiques



Molécules chimiques, Anticorps monoclonaux, oligos antisens, thérapie génique, ciblage d'ADN, ARN, protéines, nanomédicaments, biologie de synthèse, cellules souches, organes artificiels...

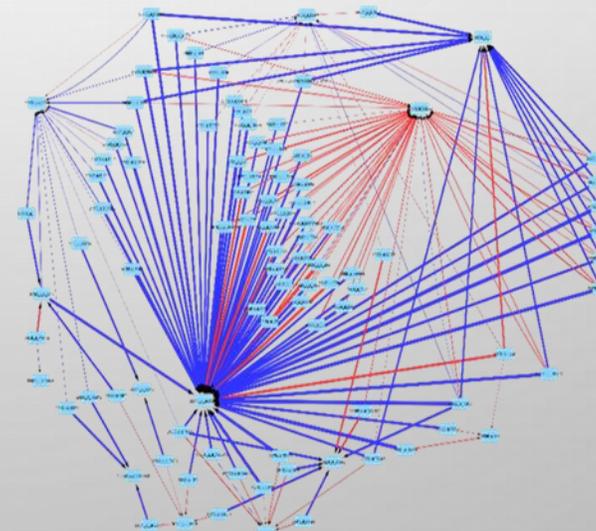
- Un rationnel scientifique établi dans la conception et l'évaluation du médicament



Médicament ciblé



Compréhension holistique de la physiopathologie de la maladie



2005:Trastuzumab (cancers du sein HER2+)

2017:enregistrement par la FDA du Keytruda contre les tumeurs PD1+

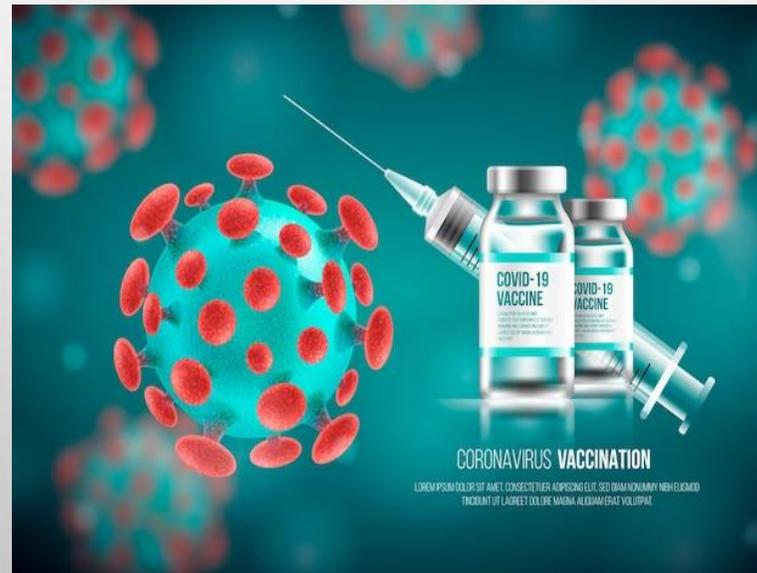
# La nouvelle intelligence du médicament rendue concrète: l'expérience de la COVID-19

- Un développement de vaccins et médicaments efficaces en moins d'un an  
Bio et nanotechnologies (ARN, nanoparticules) + IA et technologies numériques

(modélisation de l'épidémiologie de la COVID-19, logistique de distribution, étude des mutations de la protéine *Spike*, modélisation des formes sévères d'inflammation pulmonaire, identification de molécules médicamenteuses à repositionner, mise en place et suivi d'études cliniques décentralisées...)

- Approche collaborative entre les acteurs du développement du médicament

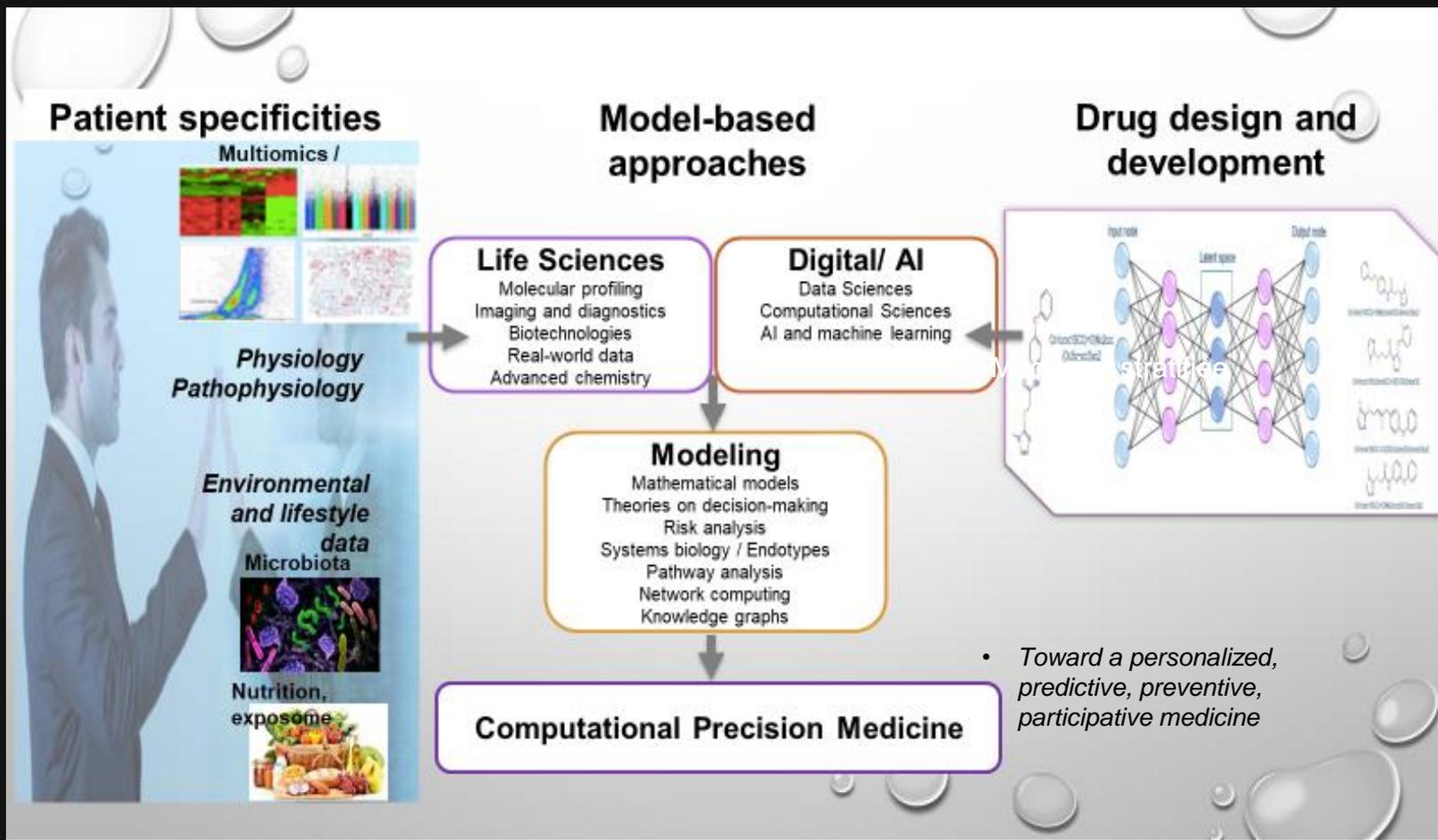
- Laboratoires académiques
- Industriels de la santé
- Agences réglementaires
- Subventions gouvernementales
- OMS et alliance globale pour les vaccins (Covax)



- Sens de l'urgence
- Anticipation
- Prise de risque
- Focus
- Innovation réglementaire

# Accélération de la médecine de précision par l'IA

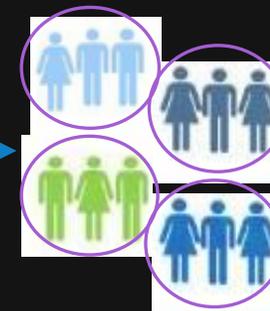
- Prise en compte des spécificités du patients pour concevoir et administrer des traitements adaptés
- Identification de cibles thérapeutiques pertinentes pour un traitement parfaitement ciblé
- Médecine des 4 P: Personnalisée, Participative, Prédicative, Préventive



## Médecine stratifiée



Profilage moléculaire



Stratification in endotypes

## Médecine personnalisée



Moingeon P, Kuenemann M, Guedj M. Artificial intelligence-enhanced drug design and development: towards a computational precision medicine. Drug Discov Today, 2022

# Applications de l'intelligence artificielle au développement de nouveaux médicaments

## Modélisation des maladies



Compréhension de l'hétérogénéité des patients

*ENDOTYPES*

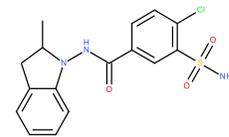
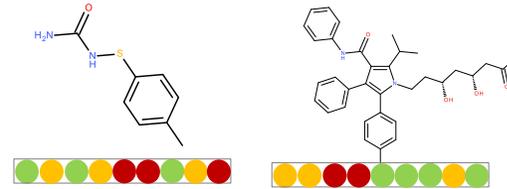
## Identification de cibles thérapeutiques



Identification de gènes/protéines/pathways moléculaires impliqués dans la physiopathologie

*BIOLOGIE DES SYSTEMES*

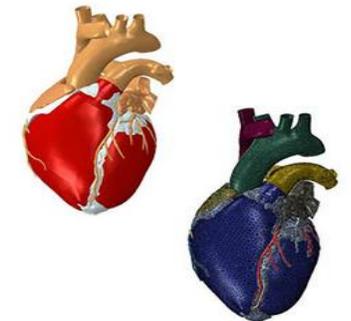
## Identification/optimisation des candidats médicaments



Prédiction de multiples propriétés de molécules médicamenteuses (ex fixation à la cible)

*MULTITASK PARALLEL PREDICTION*

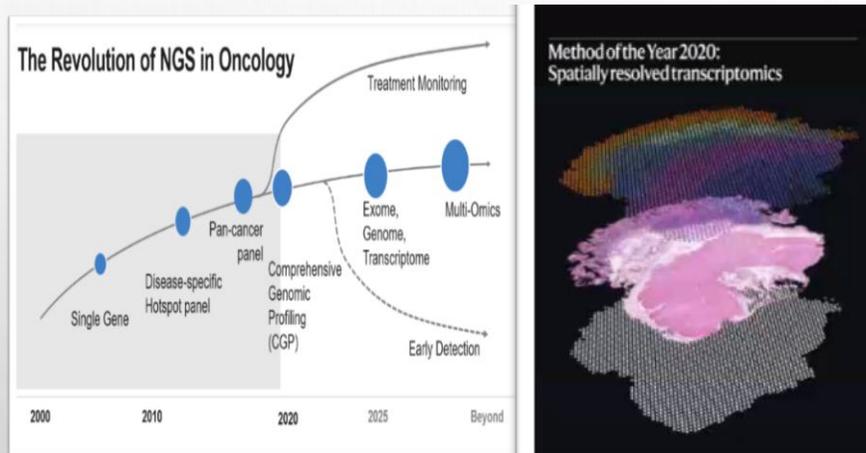
## Evaluation in silico de l'efficacité et de l'innocuité de candidats médicaments



*PATIENTS VIRTUELS ET JUMEUX NUMÉRIQUES*

# Modélisation de maladies en vue d'une médecine de précision

Séquençage haut débit des ADNs, ARNs (génomique, transcriptomique)



*Profilage moléculaire multi-omique de grandes cohortes de patients*

Spectrométrie de masse (protéomique, métabolomique)



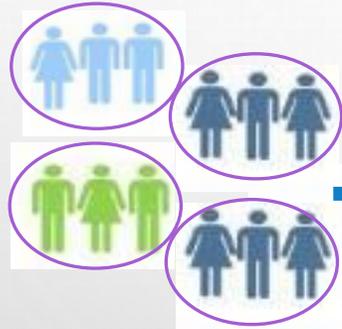
# De la modélisation de la maladie à l'identification de cibles thérapeutiques

Représentation de l'hétérogénéité des patients



Cohorts of patients with Lupus Sj

Multi-OMICs profiling

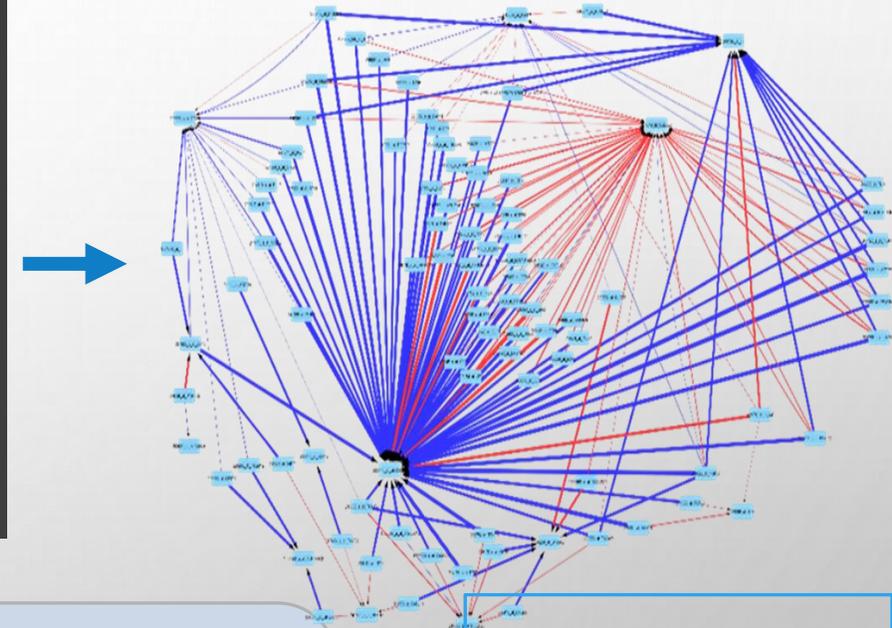


Stratification en sous-groupes homogènes

Analyse des pathways moléculaires dérégulés



Identification des cibles thérapeutiques à partir d'interactomes de causalité



- **Médecine de précision: médicaments adaptés aux sous-populations de patients**
- **Conception, sélection, optimisation de molécules médicamenteuses interagissant avec la cible**
- **Repositionnement de molécules anciennes, conception de thérapies combinatoires**

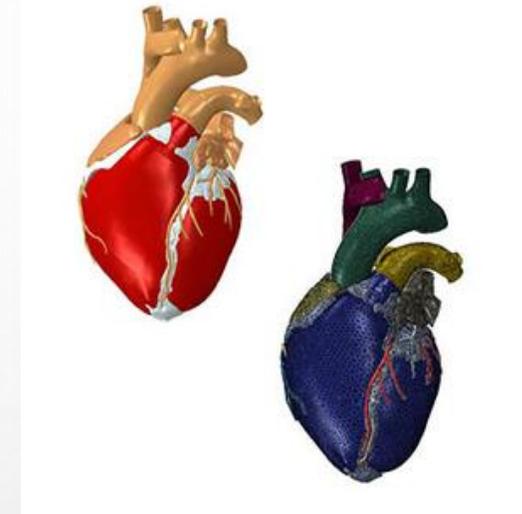


# Prédiction *in silico* de l'efficacité et l'innocuité de produits médicaux

## Jumeaux numériques

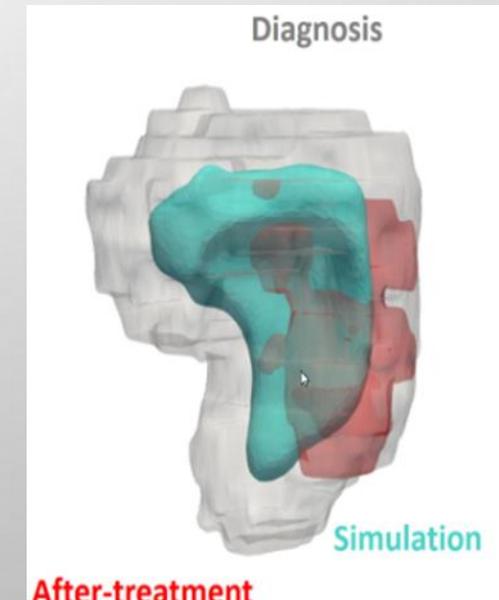
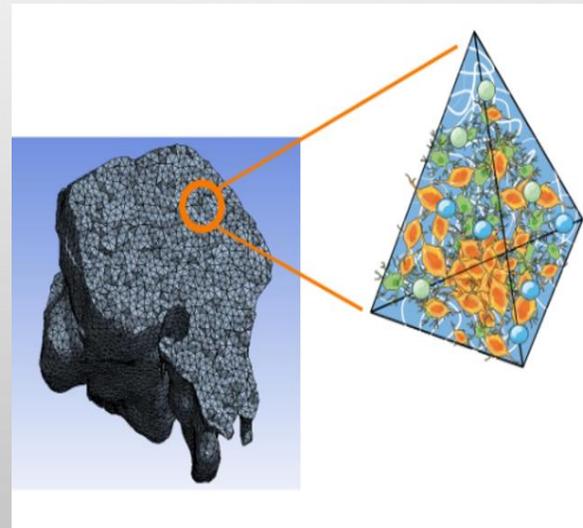
- *Definition: computational model designed to accurately reflect a real-world physical entity by capturing and integrating various sources of related data. It can be used to run simulations and help predict behavior.*
- *Broadly used by the aerospace and automotive industries*
- *In health, used to model a specific organ (heart, brain, liver, lung... As well as models for personalized childbirth, blood clot thrombectomy)*

Cœur vivant  
(FDA, Dassault  
Systèmes)



Réponse d'un neuroblastome à la chimiothérapie

A Pérez et al, U Saragosse



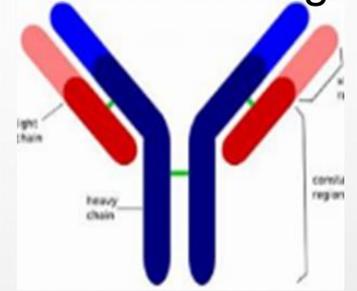
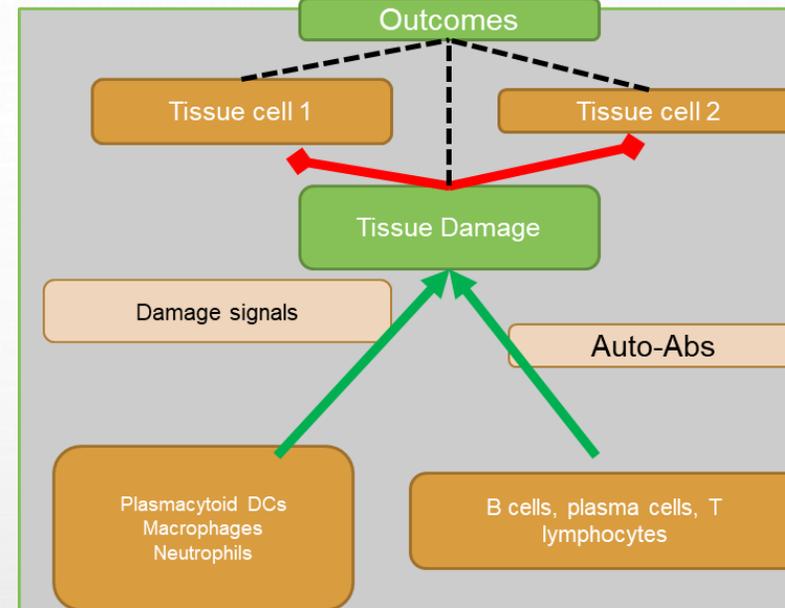
# Prédiction *in silico* de l'efficacité et l'innocuité des médicaments

## Patients virtuels

- Computer simulation that mimic real-life patient characteristics and clinical scenarios
- VPs can be generated from biological and clinical data compiled from either single or multiple patients
- Historical controls (modeled from real clinical data or electronic medical records), virtual placebo group

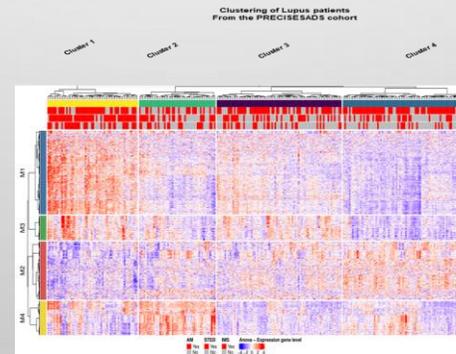


### Quantitative System Pharmacology + Machine learning

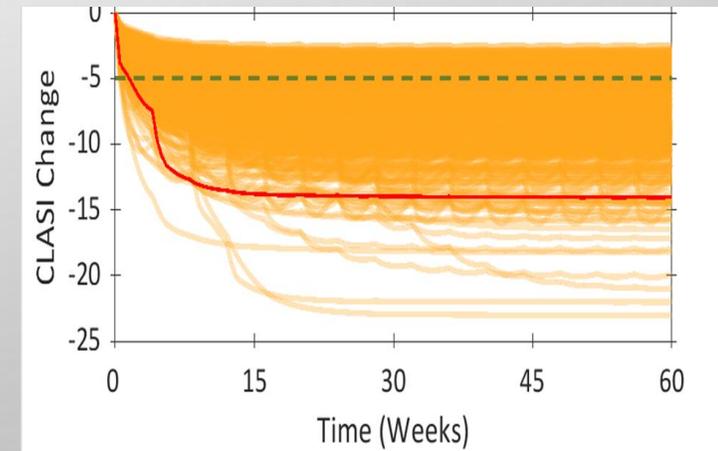


Modèle mécanistique intégrant les interactions entre des paramètres biologiques, cliniques (symptômes) et les caractéristiques du médicament

### Predicting impact of an anti-IFN $\alpha$ Mab in cutaneous Lupus with Virtual patients



300 patients réels



Modélisation sur 20000 patients virtuels, inspirés de données issues de patients réels

# Le malade imaginé

## Médecine participative et engagement du patient

Le patient du futur: Larry Smarr, fondateur du *California Institute for Telecommunications and Information Technologies*. S'est autodiagnostiqué comme atteint de la maladie de Crohn



Smarr tracks 72 data points about his health and displays it on a wall in his institute covered with 32 screens.

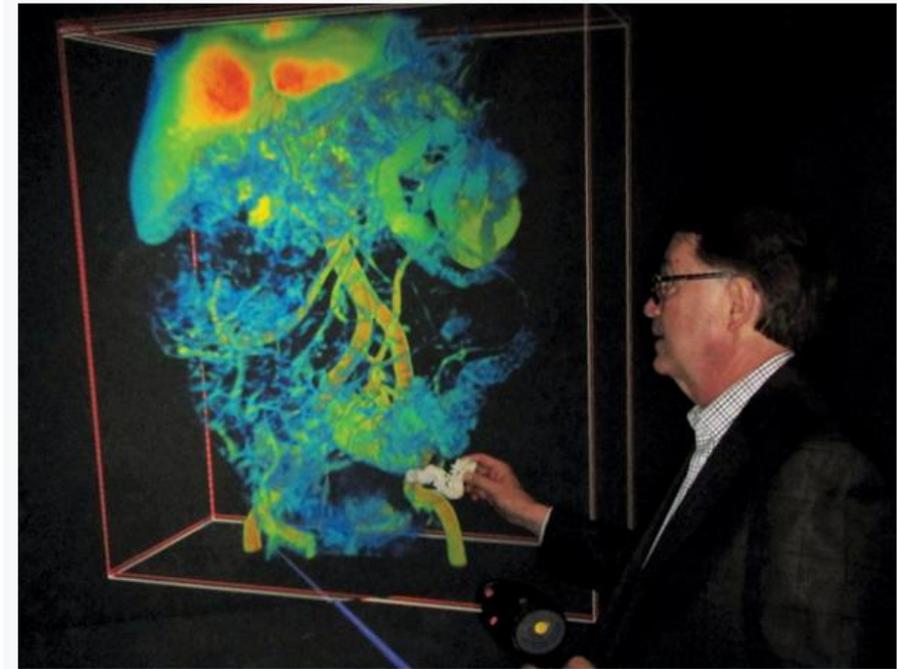


Figure 3: A 3-D volumetric visualization created from January 2012 MRI scans of Larry Smarr's internal organs by Calit2's Jurgen Schulze. (Photo courtesy of Larry Smarr, Calit2.)

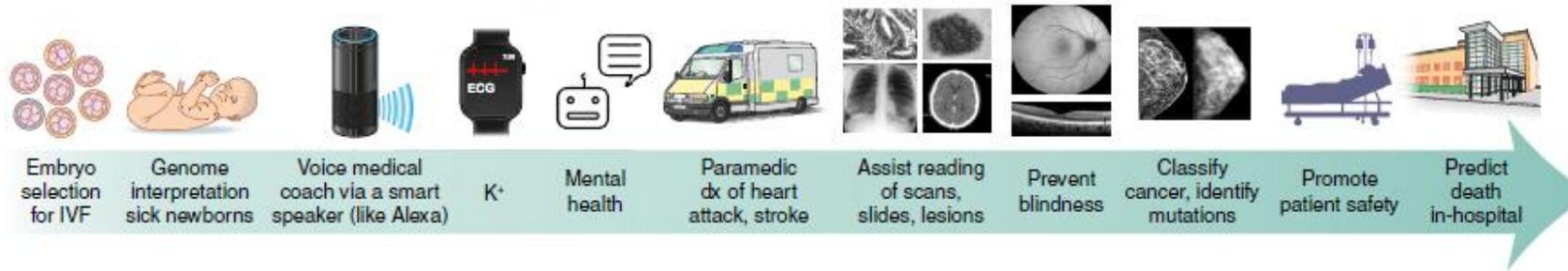
Larry « le transparent », CEO de sa santé

Patient expert, propriétaire de ses données

# Le malade imaginé (suite), de la prédiction à la prévention

## High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence

Eric J. Topol 



**Fig. 2 | Examples of AI applications across the human lifespan.** dx, diagnosis; IVF, in vitro fertilization K<sup>+</sup>, potassium blood level. Credit: Debbie Maizels/Springer Nature

- Prédiction de risques génétiques, scores polygéniques
- Prédiction de risques par imagerie: cancers (pancréas), maladies neurologiques (Alzheimer), cardiovasculaires
- Analyse de la voix et du langage: santé mentale, dépression, tendances suicidaires...
- Détection par analyse faciale d'une centaine de maladies
- Détermination de l'âge biologique

- Prédiction de la durée de vie selon le statut immunitaire
- Prédiction de réponse aux traitements (biomarqueurs biologiques ou digitaux)

- Vers une prédiction des risques à l'échelle de l'individu
- Validation des algorithmes prédictifs sur des cohortes prospectives
- Vers des traitements précoces de la maladie et des médicaments préventifs

**Table 3 | Selected reports of machine- and deep-learning algorithms to predict clinical outcomes and related parameters**

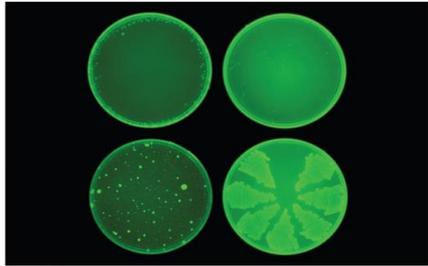
Prediction	<i>n</i>	AUC	Publication (Reference number)
In-hospital mortality, unplanned readmission, prolonged LOS, final discharge diagnosis	216,221	0.93*0.75+0.85#	Rajkomar et al. <sup>96</sup>
All-cause 3-12 month mortality	221,284	0.93 <sup>†</sup>	Avati et al. <sup>91</sup>
Readmission	1,068	0.78	Shameer et al. <sup>106</sup>
Sepsis	230,936	0.67	Hornig et al. <sup>102</sup>
Septic shock	16,234	0.83	Henry et al. <sup>103</sup>
Severe sepsis	203,000	0.85#	Culliton et al. <sup>104</sup>
<i>Clostridium difficile</i> infection	256,732	0.82++	Oh et al. <sup>93</sup>
Developing diseases	704,587	range	Miotto et al. <sup>97</sup>
Diagnosis	18,590	0.96	Yang et al. <sup>90</sup>
Dementia	76,367	0.91	Cleret de Langavant et al. <sup>92</sup>
Alzheimer's Disease (+ amyloid imaging)	273	0.91	Mathotaarachchi et al. <sup>98</sup>
Mortality after cancer chemotherapy	26,946	0.94	Elfiky et al. <sup>95</sup>
Disease onset for 133 conditions	298,000	range	Razavian et al. <sup>105</sup>
Suicide	5,543	0.84	Walsh et al. <sup>86</sup>
Delirium	18,223	0.68	Wong et al. <sup>100</sup>

# Conclusions/ perspectives (i)

## Un apport de l'IA à toutes les étapes de la vie du médicament

### ❖ Une transformation déjà sensible de la phase de découverte

**Artificial intelligence yields new antibiotic**  
A deep-learning model identifies a powerful new drug that can kill many species of antibiotic-resistant bacteria.  
Anne Trifon | MIT News Office  
February 20, 2020



### AI in small molecule drug discovery: a coming wave?

Jayatunga M et al, Nature Rev Drug Discov, 2022

- Médicaments mieux conçus
- Meilleures chances de réussite lors du développement
- Nouvelles frontières: médicaments préventifs, augmentation de la performance des corps et des capacités cognitives, médicaments anti-vieillessement

### ❖ Un impact à confirmer lors des étapes de développement

- ❖ Nécessité d'études cliniques confirmatoires
- ❖ Acceptabilité réglementaire du niveau de preuve fourni par les modèles prédictifs?

### ❖ Transformation numérique de l'industrie de la santé (4.0) et de l'hôpital (3.0)

# Perspective: *in silico* prediction of the efficacy and safety of virtual drugs in individual patients

Understanding individual patient specificities

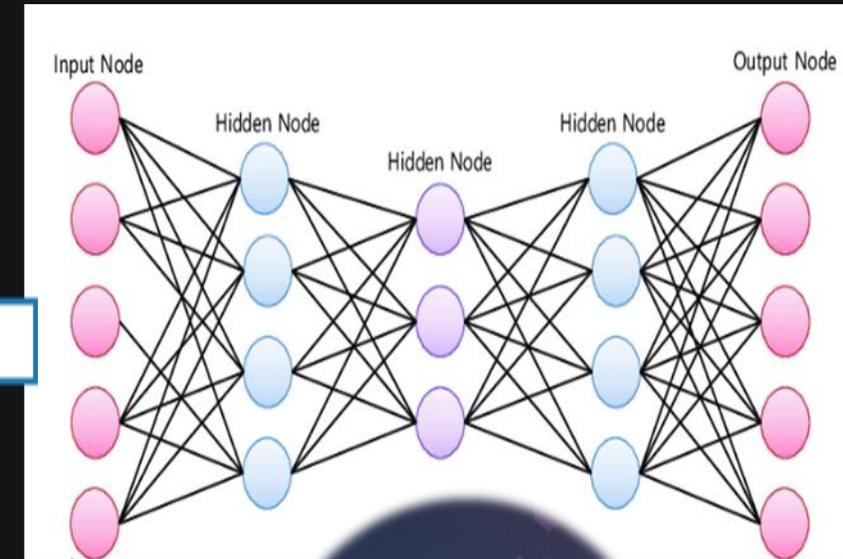
**Multomics /**  
**High resolution medical imaging**  
**Environmental and lifestyle data**  
**Microbiota**  
**Nutrition, exposome**

This block features a collage of data sources. At the top, 'Multomics /' is followed by a grid of colorful charts and graphs. Below that, 'High resolution medical imaging' is accompanied by a heatmap and a scatter plot. The middle section, 'Environmental and lifestyle data', includes a box for 'Microbiota' with a microscopic image of colorful bacteria. At the bottom, 'Nutrition, exposome' is illustrated with a basket of fresh fruits and vegetables. The background shows a faint image of a man in a suit pointing at a screen.

Trial simulation in virtual representations of individual patients

This block contains three images. On the left, two anatomical models of a human heart are shown. In the center, a person is interacting with a digital avatar of their head and neck, which is rendered as a blue wireframe mesh. Below these images is a complex network graph with numerous nodes and connecting lines, representing a simulation or data network.

Predicting properties of billions of virtual drugs



Towards mixed reality approaches

# Remerciements

Groupe de travail IA et Sciences  
Pharmaceutiques



**FORMATION EN LIGNE**  
**Intelligence Artificielle et Sciences du**  
**Médicament**



Contact: [philippe.moingeon@servier.com](mailto:philippe.moingeon@servier.com)

Linked in

# Conclusions/ perspectives (ii)

## La préoccupation humaine

❖ *Répartition équitable de la valeur créée par les applications de l'IA en santé  
(patients, professionnels de santé, industriels, systèmes de santé)*

❖ *Interactions hommes-machines intelligentes*

- *Convergence des intelligences*
- *Acculturation/ formation des experts humains*

❖ *Protection des données à caractère personnel*

❖ *La responsabilité humaine*

❖ *Aspects éthiques et juridiques*

