

Actualités sur l'IA en santé



- Muriel Dahan : « Perspectives ouvertes par l'IA pour rénover la recherche »
- Philippe Moingeon : « Applications de l'IA au médicament : état de l'art et futurs horizons »
- Alexei Grinbaum : « Aspects éthiques de l'IA en santé »

Groupe de Veille « IA et Sciences Pharmaceutiques »

- AULAGNER Gilles
- BENHIDA Rachid
- BENMAKHOLOUF Ali
- BERETZ Alain
- BERQUE-BESTEL Isabelle
- AULAGNER Gilles
- BENHIDA Rachid
- BENMAKHOLOUF Ali
- BERETZ Alain
- BERQUE-BESTEL Isabelle
- BONTE Frédéric
- CAMPION Marie-Danielle
- CHATRON Philippe
- CLAUDE Nancy
- DAHAN Muriel
- DELETRAZ DELPORTE Martine
- FERMONT Irène
- FRAYSSE Martial
- GARBAY Christiane
- GERMANAUD Philippe
- GOUYETTE Alain
- MAILLIERE Patricia
- MALACHANE Anne-Sophie
- MAURAIN Catherine
- MASCRET Caroline
- MASSOUBRE Bernard
- MOINGEON Philippe
- PACI Angelo
- PALLARDY Marc
- PERROY-MAILLOLS Anne-Catherine
- POITOU Pierre
- SAINT-PIERRE Alain
- VASSE Marc

Applications de l'IA au médicament

état de l'art et futurs horizons

Philippe Moingeon

Académie nationale de Pharmacie

Université Paris Saclay

Institut de Recherche Servier



Séance académique
11 Septembre 2024

Un univers du médicament profondément transformé

- Les apports de l'IA
 - *Vers un médicament « intelligent »*
- Les grandes applications au cycle de vie du médicament
 - *Des réalisations concrètes*
- Futurs horizons (2030-2050)
 - *Le patient*
 - *De nouveaux médicaments*
- Nouveaux enjeux et défis



Retour sur l'expérience de la COVID-19

- Identification d'un nouveau coronavirus SARS-CoV-2 pathogène pour l'Homme: décembre 2019
- Un développement de vaccins remarquablement efficaces en un an (fin 2020)
 - *20 millions de morts évitées pour la seule année 2021*
- Fin de l'urgence sanitaire mondiale déclarée par l'OMS le 5 Mai 2023

Bio et nanotechnologies (ARN nanoformulé)

+

Technologies numériques et IA

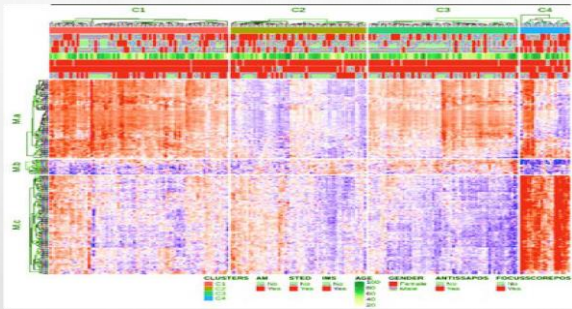
- ❖ Analyse- des génomes des variants viraux
- ❖ Modélisation de l'épidémiologie de la COVID-19
- ❖ Modélisation des mutations de la protéine *Spike*
- ❖ Identification de molécules médicamenteuses à repositionner
- ❖ Mise en place d'études cliniques décentralisées
- ❖ Coordination de la logistique de distribution des vaccins
- ❖ Modélisation et prédiction des formes sévères



- Sens de l'urgence
- Anticipation
- Prise de risque
- Focus
- Coopération inédite entre tous les acteurs

Une innovation nourrie par la convergence des technologies

Profilage moléculaire, imagerie haute résolution, capteurs...



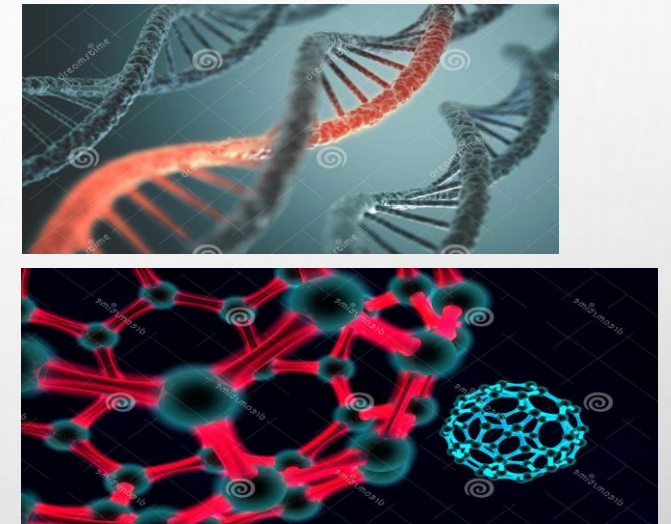
Données de santé en quantité importante

IA, sciences computationnelles et des données



Analyse de tous types de données, en quantité massive

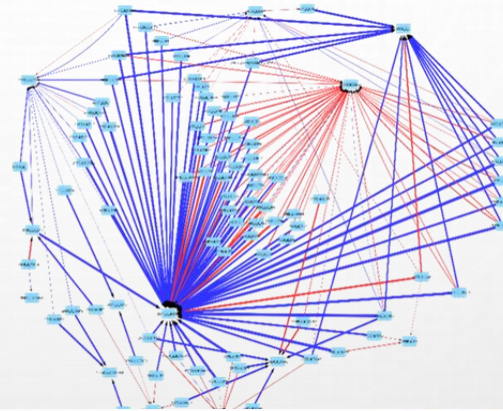
Nouvelles modalités thérapeutiques



- Molécules chimiques,
- Anticorps monoclonaux et biothérapies
- Biologie de synthèse, cellules souches, organes artificiels.
- Ciblage de cellules, d'ADN, ARN, protéines (thérapie génique, oligos antisens, nanomédicaments..)

Avec l'IA, un médicament « intelligent » ultra-ciblé

- Un rationnel scientifique considérablement renforcé dans la conception et le développement d'un médicament ciblé



Ciblage d'un processus biologique précis

2005:Trastuzumab
(cancers du sein HER2+)

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



Un médicament qui prend en compte les particularités du patient
(Médecine de précision)

Quelles nouvelles potentialités de l'IA applicables au médicament ?

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

PERCEPTION

ANALYSE

ACTION

COMMUNICATION

APPRENTISSAGE

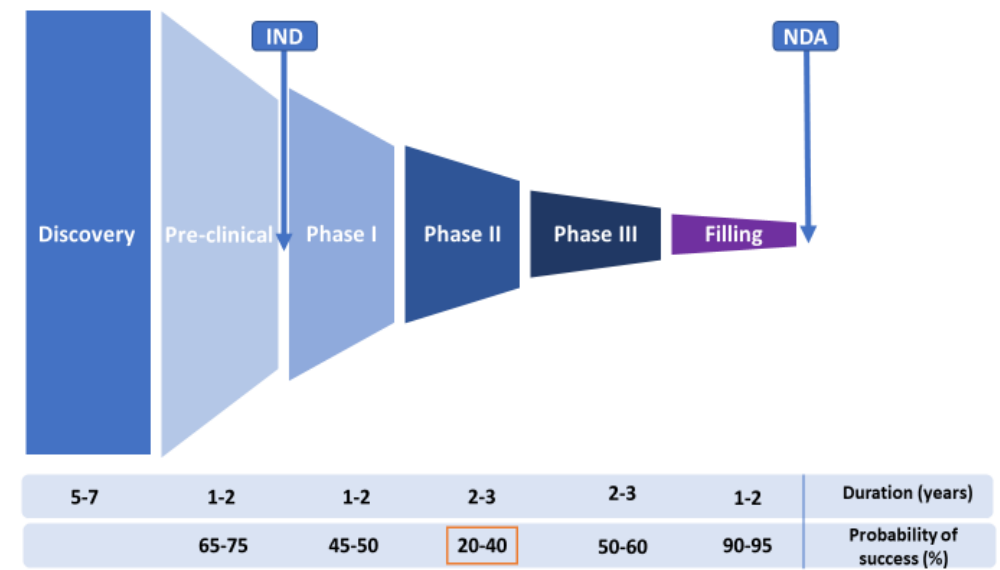
Une convergence de technologies

93% des candidats-médicaments en développement seront mis à disposition des patients

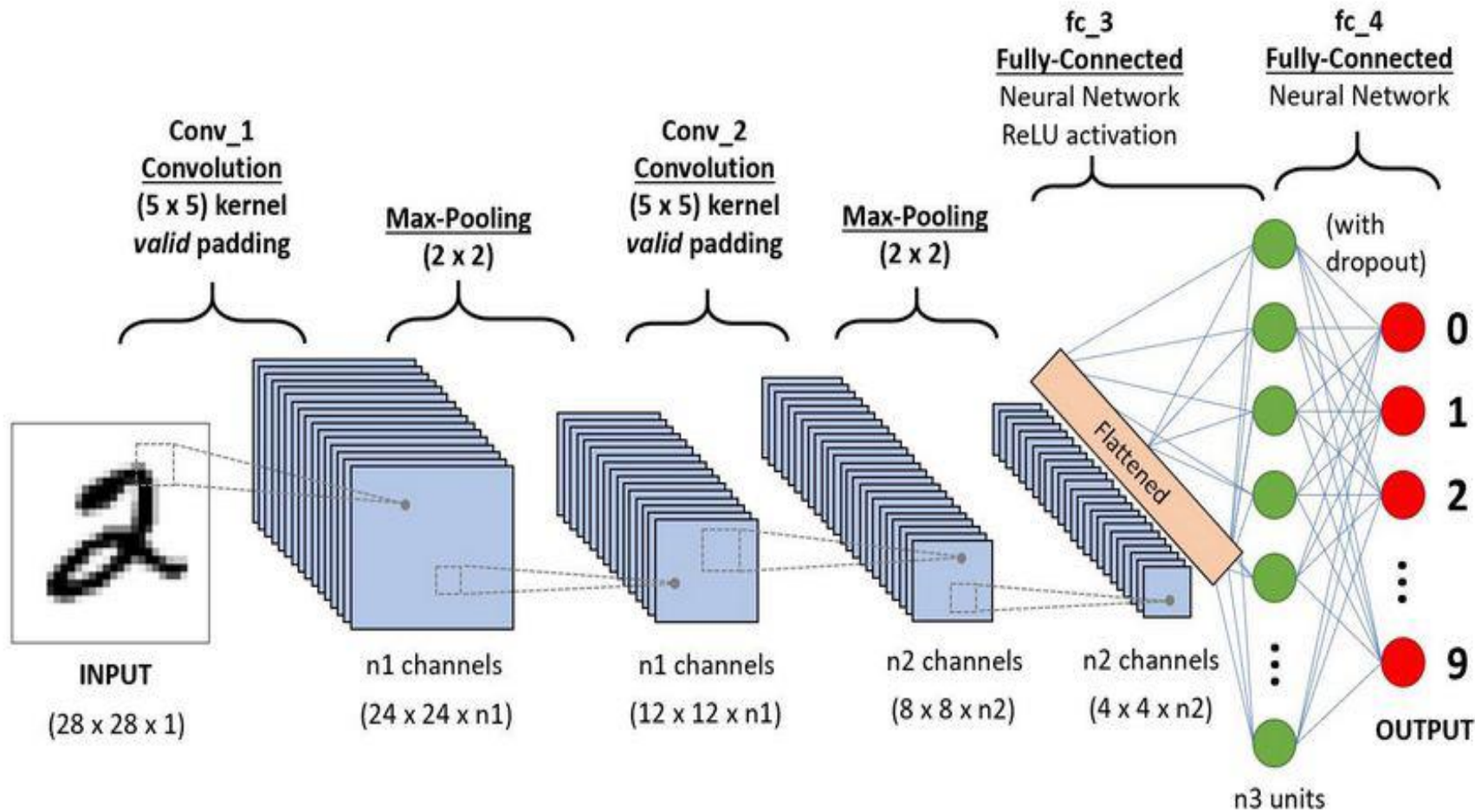
Les apports de l'IA

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

B



Réseaux de neurones artificiels et apprentissage automatique



Source: Towardsdatascience.com

- Réseaux d'unités computationnelles (« neurones ») en couches
- Extraction de «features» progressive
- Ajustement de l'architecture du réseau à la capacité de prédiction désirée
- LeCun Y. et al. *Deep learning. Nature, 2015, 521, 536.*

- Perceptron (or Multi-Layer Perceptron ; MLP)
- Convolutional Neural Networks (CNNs)
 - E.g. 2D/3D image processing, video
- Recurrent Neural Networks (RNNs)
 - NLP (text), audio/speech, signal processing
 - sequences of images, videos
- Transformers (2018)
 - Essentially used as a replacement of RNNs

IA générative (ex ChatGPT)

- Système d'IA autoentrepreneur, basé sur de grands modèles de langue (LLMs pour Large Language Models),
- Ces réseaux de neurones entraînés sur un corpus de textes gigantesque, génèrent des textes (ChatGPT), compte-rendus, traductions, code informatique, images (DALL-E), vidéos... et des molécules chimiques.

Académie de Médecine, rapport du 5 Mars 2024

Systemes d'IA générative en santé: enjeux et perspectives

Applications:

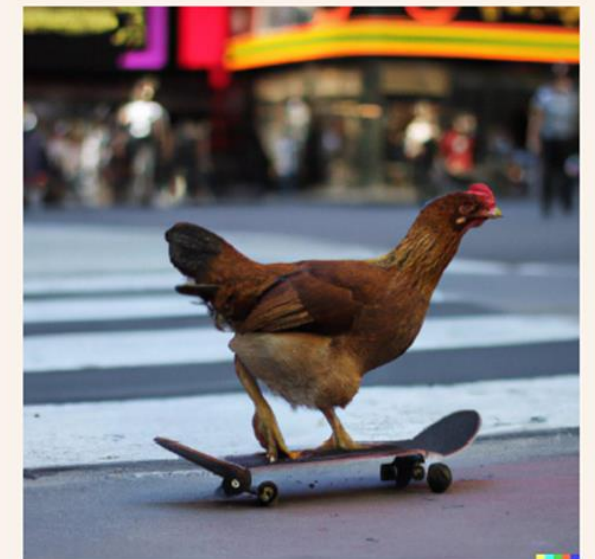
- *Diagnostic et choix du traitement*
- *Analyse d'images médicales*
- *Accélération de la découverte de médicaments*
- *Organisation des établissements hospitaliers*
- *Recherche en biologie et en santé*
- *Enseignement: formation des professionnels de santé,*

Recommandation

Tous les professionnels de santé doivent être formés à l'usage de l'IA générative



"A photo of a chicken on a skateboard in Times Square."



Applications de l'intelligence artificielle au développement de nouveaux médicaments

Modélisation des maladies



Compréhension de l'hétérogénéité des patients

ENDOTYPES

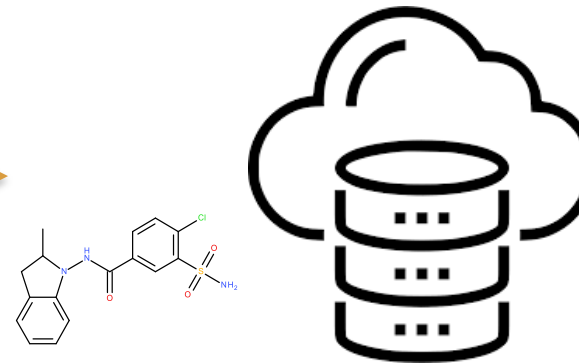
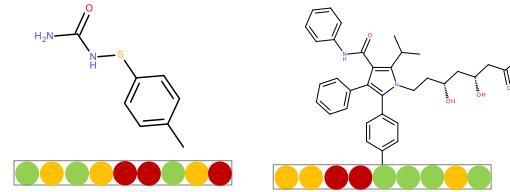
Identification de cibles thérapeutiques



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

BIOLOGIE DES SYSTEMES

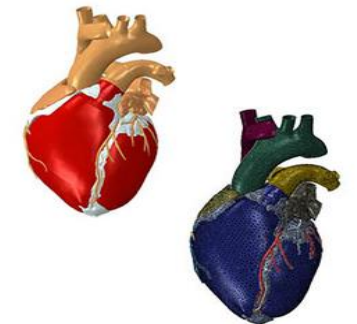
Identification/optimisation des candidats médicaments



Prédiction de multiples propriétés de molécules médicamenteuses

MULTITASK PARALLEL PREDICTION

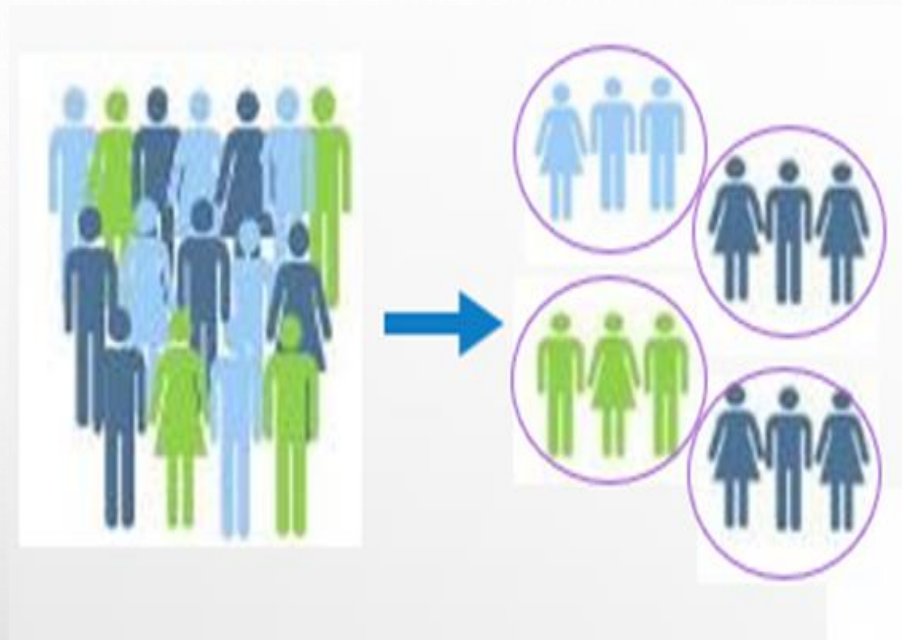
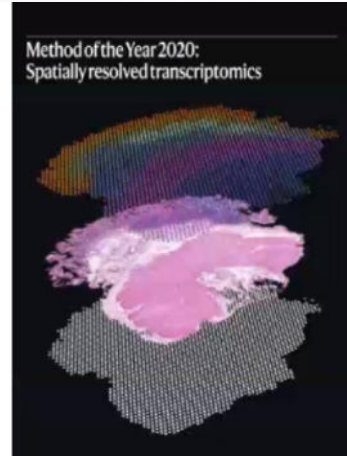
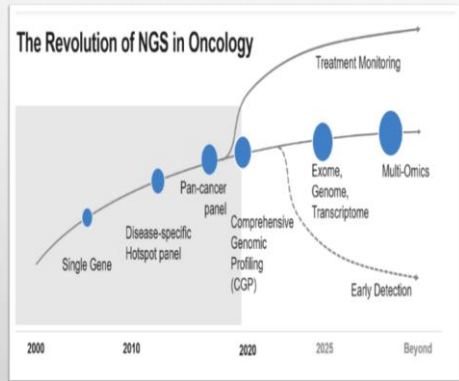
Evaluation in silico de l'efficacité et de l'innocuité de candidats médicaments



JUMEUX NUMÉRIQUES PATIENTS VIRTUELS

Modélisation de maladies en vue d'une médecine de précision

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



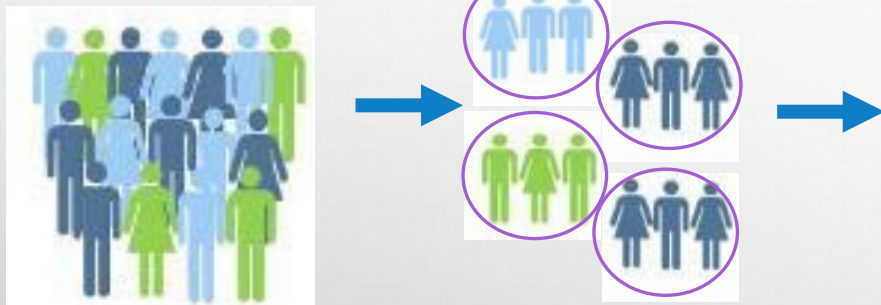
- Caractérisation multi-omique de cohortes de milliers de patients
- Stratification des patients en sous-groupes homogènes
- Intérêt des biomarqueurs
- 2
- Etablissement de taxonomies moléculaires des maladies

Spectrométrie de masse (protéomique, métabolomique)



identification de cibles thérapeutiques pertinentes

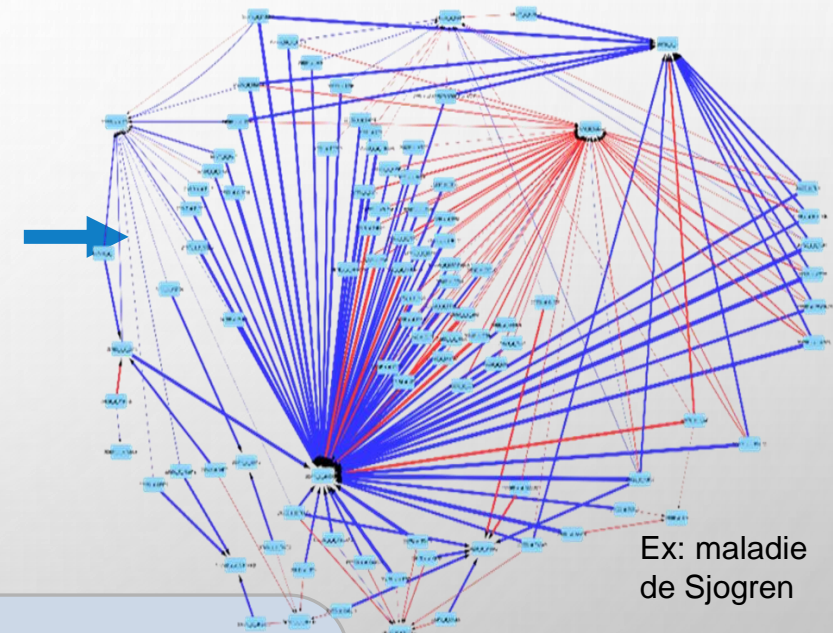
Représentation de l'hétérogénéité des patients



Analyse des pathways moléculaires dérégulés



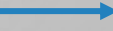
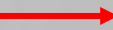
Représentation en système biologique perturbé (interactome de causalité)



Ex: maladie de Sjogren

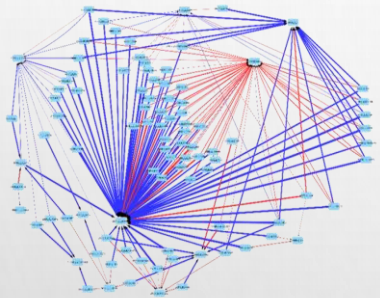
➤ **Médecine de précision: médicaments adaptés aux sous-populations de patients**

Conception, sélection, optimisation de molécules médicamenteuses interagissant avec des cibles spécifiques, repositionnement de molécules anciennes, thérapies combinatoires

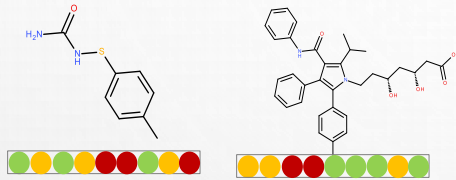
Down regulating 
Up regulating 

Identification et optimisation de candidats-médicaments

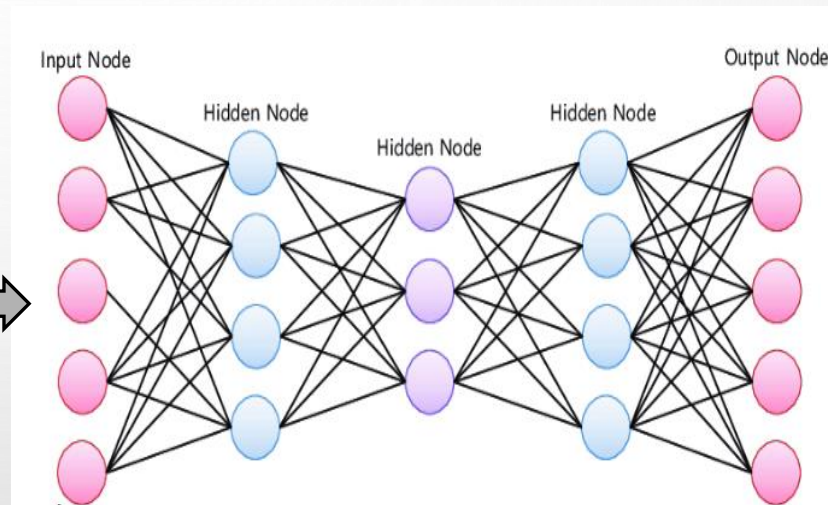
Cibles thérapeutiques



Banque de molécules chimiques



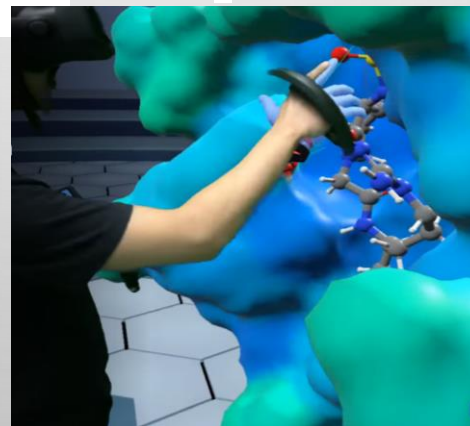
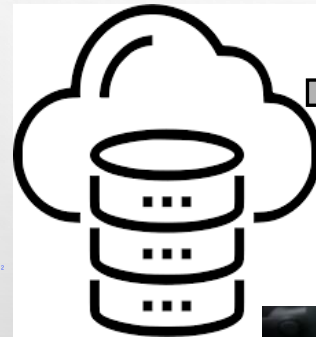
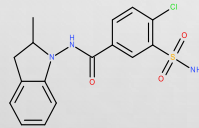
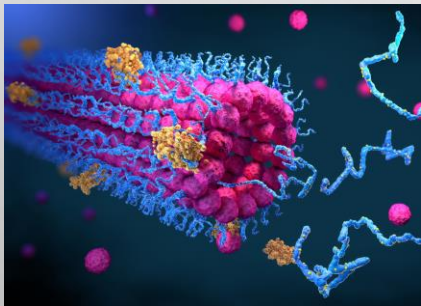
Entraînement de réseaux neuronaux à la prédiction de relations structure-fonction



« Multi-task parallel prediction »

- Fixation à la cible
- Activité pharmacologique
- Solubilité, stabilité
- Absorption, métabolisme
- Toxicité...

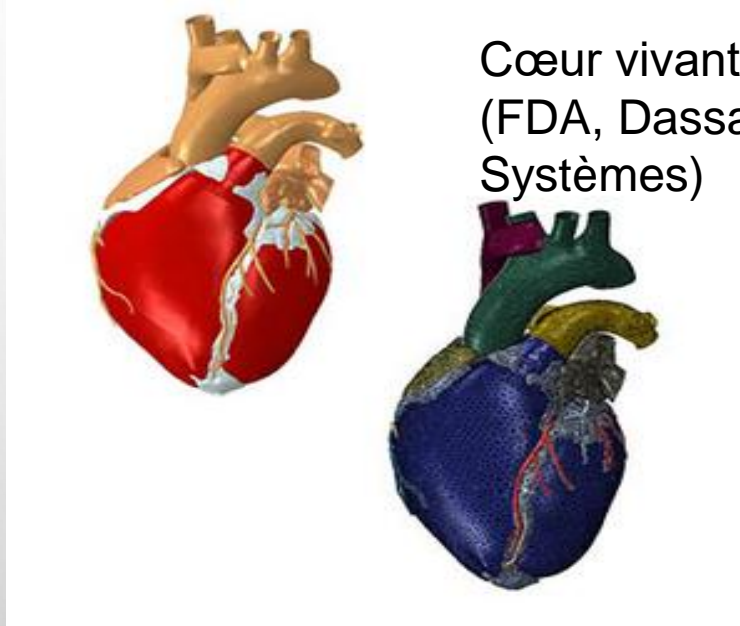
Structure 3D (AlphaFold)



- Réalité virtuelle (Nanome)
- IA générative et rétrosynthèse

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

Jumeaux numériques

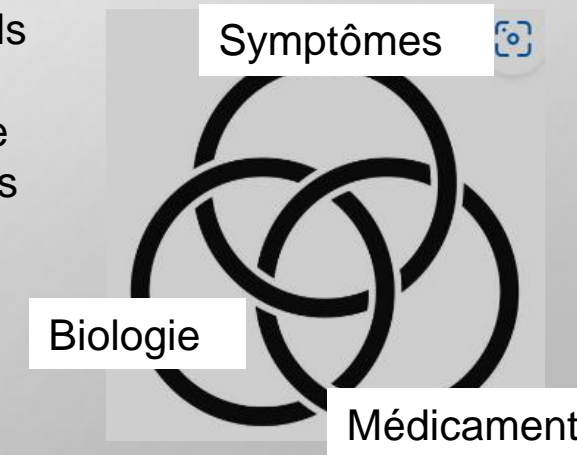


Certification de pacemakers et de stents

Patients virtuels



- Simulation computationnelle qui reproduit certaines caractéristiques de patients réels
- Les patients virtuels sont créés à partir de données biologiques et cliniques (dossiers médicaux, études cliniques)
- Quantitative Systems Pharmacology/ Toxicology couplée à l'apprentissage automatique



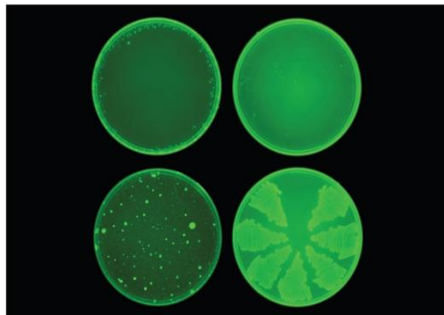
Les apports de l'IA au médicament en 2024: où en est-on?

❖ Une accélération déjà perceptible 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 Trafton | MIT News Office
February 20, 2020



New Milestone in AI Drug Discovery:

First Generative AI Drug Begins Phase II Trials with Patients



- *Entrée en étude clinique en 2 ans (NB; 5 à 8 pour la phase de découverte classique)*
- *Une centaine de candidats médicaments conçus avec l'IA en étude clinique*

❖ Un apport dans la production, la dispensation, le suivi en vie réelle

Industrie de santé 4.0



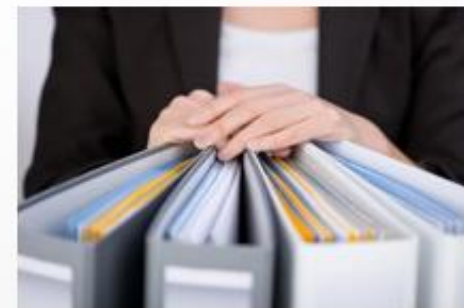
Hôpital du futur



Comprimé Helios



Données de pharmacovigilance

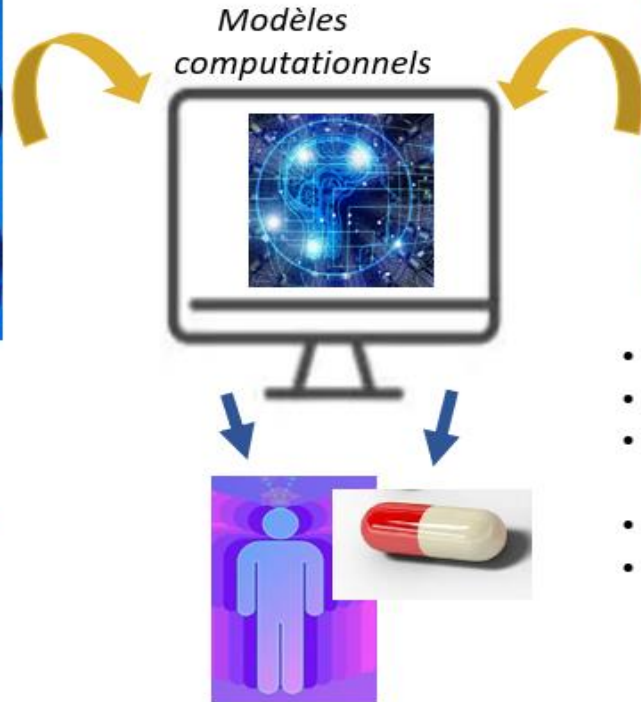


Une parfaite adéquation entre le médicament et le patient grâce aux modèles prédictifs: médecine computationnelle de précision

Le patient compris



- Profilage moléculaire multi-omique
- Imagerie médicale
- Nutrition, exposome, activité physique



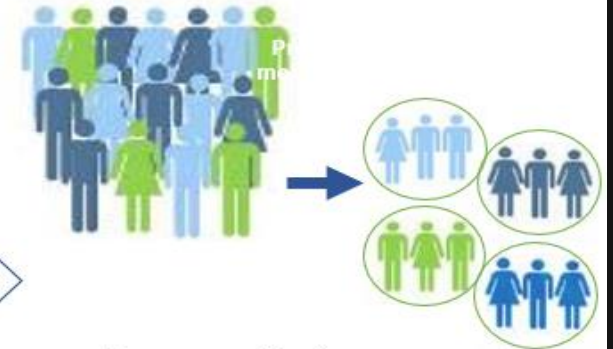
Le médicament prédit



- Modalité thérapeutique
- Propriétés pharmacologiques
- Absorption, distribution, métabolisme, excrétion
- Toxicité
- Stabilité, développabilité

Médecine de précision

○ Stratifiée



○ Personnalisée



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.

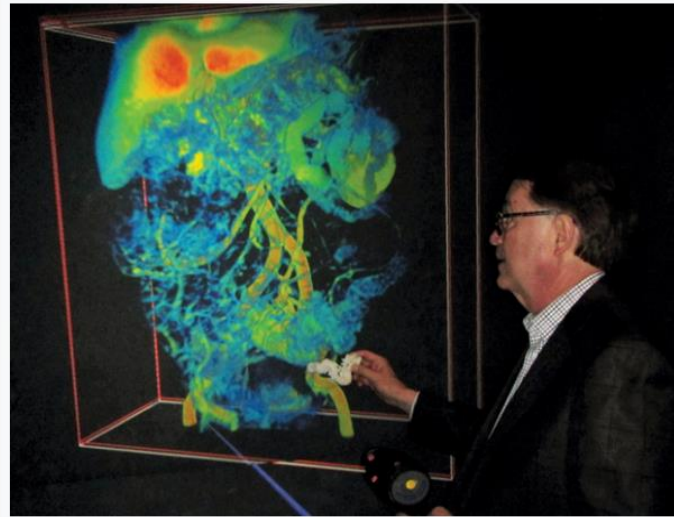
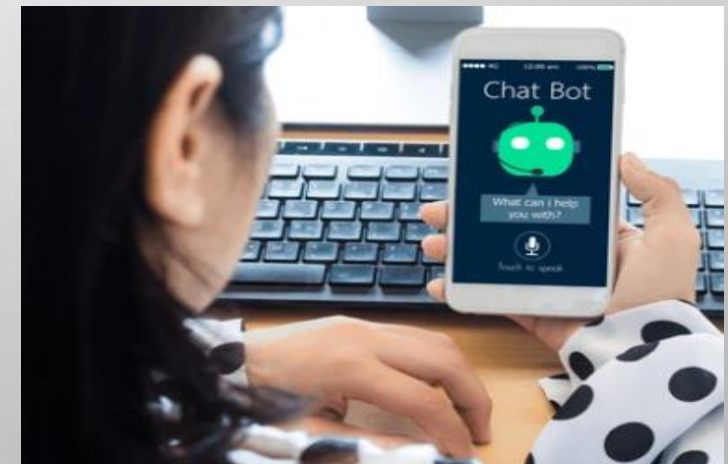


Figure 3: A 3-D volumetric visualization created from January 2012 MRI scans of Larry Smarr's internal organs by Calit2's Jurgen Schulze. (Photo courtesy of Larry Smarr, Calit2.)

Larry « le transparent », CEO de sa santé



Le patient engagé, expert de sa maladie, manager de sa santé, acteur de l'innovation médicamenteuse

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

REVIEW ARTICLE | FOCUS
<https://doi.org/10.1038/s41591-018-0300-7>

nature
medicine

2019

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

Eric J. Topol

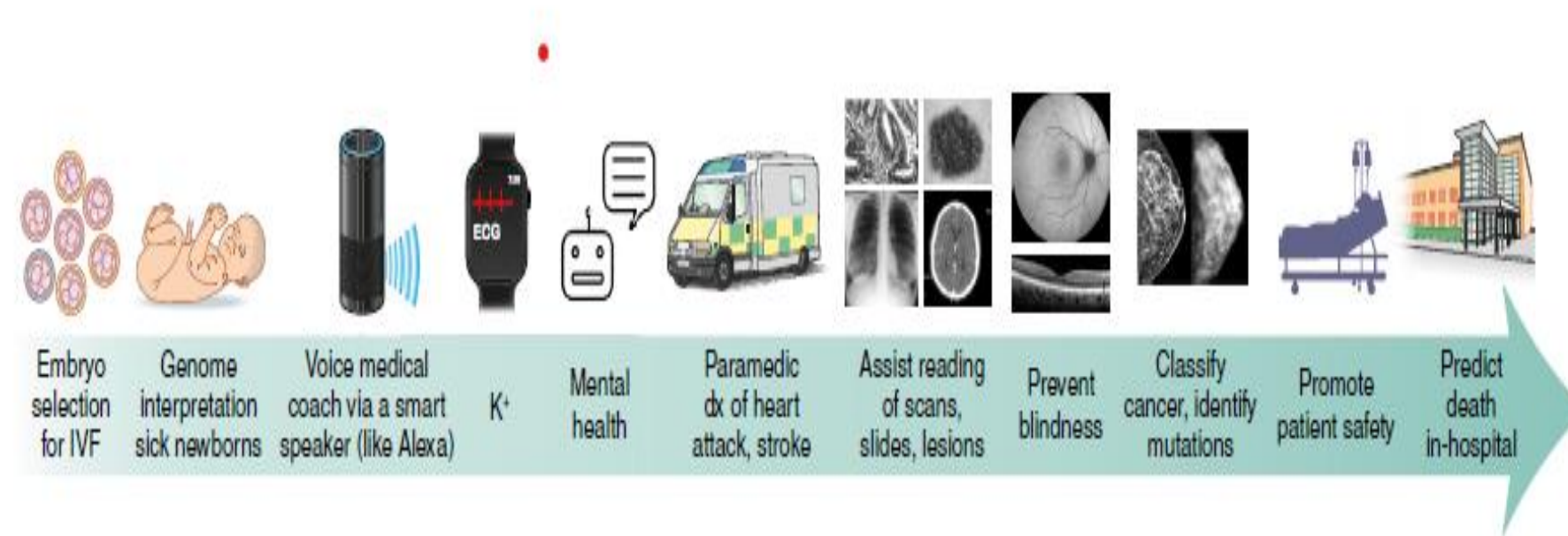


Fig. 2 | Examples of AI applications across the human lifespan. dx, diagnosis; IVF, in vitro fertilization K⁺, potassium blood level. Credit: Debbie Maizels/Springer Nature

- Prédiction de risques génétiques, scores polygéniques
- Prédiction par imagerie de risques et de réponse aux traitements : cancers, maladies cardiovasculaires
- Analyse de la voix, du langage: du visage et diagnostic ou prédiction de risque de maladie
- Prédiction à partir du dossier médical d'un risque de cancer du pancréas 3 ans avant les symptômes
- Prédiction de la durée de vie selon le statut immunitaire
- Détermination de l'âge biologique

Vers des médicaments préventifs

Des médicaments pour un vieillissement en bonne santé



Thérapies combinatoires pour améliorer le traitement des maladies chroniques (*cancers, maladies cardiovasculaires, métaboliques, neurofégénératives....*)

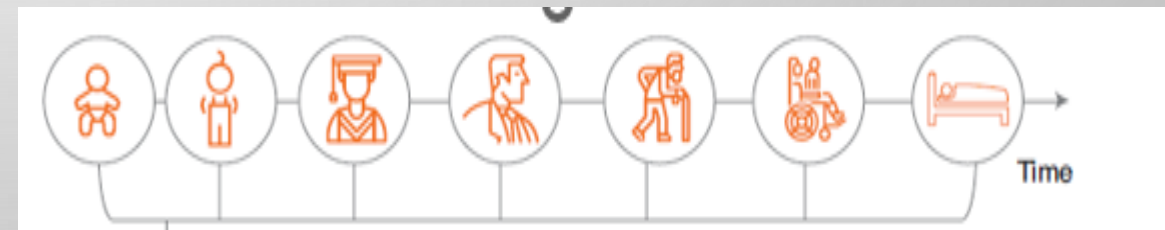
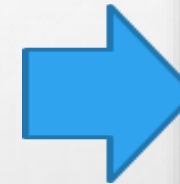


Médicaments préventifs, traitements précoces



Médicaments anti-vieillessement
Inhibition de voies moléculaires impliquées dans la senescence
Promotion de voies moléculaires contribuant au *healthy aging*

Evaluation de l'efficacité et de l'innocuité chez des patients virtuels



Nouveaux défis, nouveaux enjeux



EU AI Act

Proposal for
Regulation of the European Parliament and of
the Council Laying Down Harmonised Rules on
Artificial Intelligence (Artificial Intelligence Act)
and Amending Certain Union Legislative Acts
2021/1018 (COD)

European
Commission

❖ Un encadrement des nouvelles technologies qui préserve l'innovation

- ❖ Aspects éthiques, juridiques, réglementaires (Eur AI Act)
- ❖ Protection des données à caractère personnel
- ❖ La responsabilité humaine

❖ Répartition équitable de la valeur créée par l'IA en santé

- ❖ Patients, professionnels de santé, industriels, systèmes de santé



❖ Interactions hommes-machines intelligentes

- Convergence des intelligences
- Acculturation/ formation des experts humains



La théorie du Centaure Gary Kasparov

