

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 13/10/2023  
Par M. Guillaume Colin**

---

**COMMENT LES TECHNOLOGIES IN-SILICO MEDIÉES PAR  
L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE PEUVENT-ELLES AMÉLIORER  
L'EFFICIENCE DU PROCESSUS DE DECOUVERTE PHARMACEUTIQUE  
ET TRANSFORMER LA CHAÎNE DE VALEUR DE L'INNOVATION  
PHARMACEUTIQUE ?**

---

**Membres du jury :**

**Président :** M. DEPREZ Benoît, Professeur des Universités en Chimie  
Bioinorganique, Faculté de Pharmacie de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** M. BOSCH Damien, Maître de Conférences des  
Universités en Chimie Thérapeutique, Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur(s) :** M. MORGENROTH Thomas, Maître de Conférences des Universités  
en Droit et Économie Pharmaceutique, Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** M. BONNAMOUR Yoann, Pharmacien, Directeur  
d'Investissement chez Mérieux Equity Partners

**Faculté de Pharmacie de Lille**  
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**  
**03 20 96 40 40**  
**<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Christel BEAUCOURT  
Olivier COLOT  
Kathleen O'CONNOR  
Jérôme FONCEL  
Marie-Dominique SAVINA

### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen  
Vice-Doyen Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen International et Communication  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Guillaume PENEL  
Éric BOULANGER  
Damien CUNY  
Sébastien D'HARANCY  
Hervé HUBERT  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Claire PINÇON  
Vincent SOBANSKI  
Dorian QUINZAIN

### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté  
Responsable des Services  
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE  
Benjamin BERTIN  
Stéphanie DELBAERE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)**

| Civ. | Nom          | Prénom    | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|--------------|-----------|--|-------------|
| Mme  | ALLORGE      | Delphine  | Toxicologie et Santé publique                          | 81          |
| M.   | BROUSSEAU    | Thierry   | Biochimie  | 82          |
| M.   | DÉCAUDIN     | Bertrand  | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 81          |
| M.   | DINE         | Thierry   | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81          |
| Mme  | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie  | 82          |
| Mme  | GOFFARD      | Anne      | Bactériologie - Virologie                              | 82          |
| M.   | GRESSIER     | Bernard   | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81          |
| M.   | ODOU         | Pascal    | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 80          |
| Mme  | POULAIN      | Stéphanie | Hématologie  | 82          |
| M.   | SIMON        | Nicolas   | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81          |
| M.   | STAELS       | Bart      | Biologie cellulaire                                    | 82          |

**Professeurs des Universités (PU)**

| Civ. | Nom          | Prénom      | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|--------------|-------------|--|-------------|
| M.   | ALIOUAT      | El Moukhtar | Parasitologie - Biologie animale                       | 87          |
| Mme  | AZAROUAL     | Nathalie    | Biophysique - RMN                                      | 85          |
| M.   | BLANCHEMAIN  | Nicolas     | Pharmacotechnie industrielle                           | 85          |
| M.   | CARNOY       | Christophe  | Immunologie  | 87          |
| M.   | CAZIN        | Jean-Louis  | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86          |
| M.   | CHAVATTE     | Philippe    | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol     | 86          |
| M.   | COURTECUISSÉ | Régis       | Sciences végétales et fongiques                        | 87          |
| M.   | CUNY         | Damien      | Sciences végétales et fongiques                        | 87          |
| Mme  | DELBAERE     | Stéphanie   | Biophysique - RMN                                      | 85          |
| Mme  | DEPREZ       | Rebecca     | Chimie thérapeutique                                   | 86          |
| M.   | DEPREZ       | Benoît      | Chimie bioinorganique                                  | 85          |
| M.   | DUPONT       | Frédéric    | Sciences végétales et fongiques                        | 87          |

|     |               |                 |   |    |
|-----|---------------|-----------------|---|----|
| M.  | DURIEZ        | Patrick         | Physiologie   | 86 |
| M.  | ELATI         | Mohamed         | Biomathématiques                                      | 27 |
| M.  | FOLIGNÉ       | Benoît          | Bactériologie - Virologie                             | 87 |
| Mme | FOULON        | Catherine       | Chimie analytique                                     | 85 |
| M.  | GARÇON        | Guillaume       | Toxicologie et Santé publique                         | 86 |
| M.  | GOOSSENS      | Jean-François   | Chimie analytique                                     | 85 |
| M.  | HENNEBELLE    | Thierry         | Pharmacognosie  | 86 |
| M.  | LEBEGUE       | Nicolas         | Chimie thérapeutique                                  | 86 |
| M.  | LEMDANI       | Mohamed         | Biomathématiques                                      | 26 |
| Mme | LESTAVEL      | Sophie          | Biologie cellulaire                                   | 87 |
| Mme | LESTRELIN     | Réjane          | Biologie cellulaire                                   | 87 |
| Mme | MELNYK        | Patricia        | Chimie physique                                       | 85 |
| M.  | MILLET        | Régis           | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | MUHR-TAILLEUX | Anne            | Biochimie   | 87 |
| Mme | PERROY        | Anne-Catherine  | Droit et Economie pharmaceutique                      | 86 |
| Mme | ROMOND        | Marie-Bénédicte | Bactériologie - Virologie                             | 87 |
| Mme | SAHPAZ        | Sevser          | Pharmacognosie  | 86 |
| M.  | SERGHERAERT   | Éric            | Droit et Economie pharmaceutique                      | 86 |
| M.  | SIEPMANN      | Juergen         | Pharmacotechnie industrielle                          | 85 |
| Mme | SIEPMANN      | Florence        | Pharmacotechnie industrielle                          | 85 |
| M.  | WILLAND       | Nicolas         | Chimie organique                                      | 86 |

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

| Civ. | Nom       | Prénom    | Service d'enseignement                               | Section<br>CNU |
|------|-----------|-----------|--|----------------|
| M.   | BLONDIAUX | Nicolas   | Bactériologie - Virologie                            | 82             |
| Mme  | DEMARET   | Julie     | Immunologie  | 82             |
| Mme  | GARAT     | Anne      | Toxicologie et Santé publique                        | 81             |
| Mme  | GENAY     | Stéphanie | Biopharmacie, Pharmacie galénique et<br>hospitalière | 81             |

|     |        |                 |   |    |
|-----|--------|-----------------|---|----|
| M.  | LANNOY | Damien          | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | ODOU   | Marie-Françoise | Bactériologie - Virologie                         | 82 |

**Maîtres de Conférences des Universités (MCU)**

| Civ. | Nom             | Prénom       | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|-----------------|--------------|--|-------------|
| M.   | AGOURIDAS       | Laurence     | Chimie thérapeutique                                   | 85          |
| Mme  | ALIOUAT         | Cécile-Marie | Parasitologie - Biologie animale                       | 87          |
| M.   | ANTHÉRIEU       | Sébastien    | Toxicologie et Santé publique                          | 86          |
| Mme  | AUMERCIER       | Pierrette    | Biochimie  | 87          |
| M.   | BANTUBUNGI-BLUM | Kadiombo     | Biologie cellulaire                                    | 87          |
| Mme  | BARTHELEMY      | Christine    | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 85          |
| Mme  | BEHRA           | Josette      | Bactériologie - Virologie                              | 87          |
| M.   | BELARBI         | Karim-Ali    | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86          |
| M.   | BERTHET         | Jérôme       | Biophysique - RMN                                      | 85          |
| M.   | BERTIN          | Benjamin     | Immunologie  | 87          |
| M.   | BOCHU           | Christophe   | Biophysique - RMN                                      | 85          |
| M.   | BORDAGE         | Simon        | Pharmacognosie   | 86          |
| M.   | BOSC            | Damien       | Chimie thérapeutique                                   | 86          |
| M.   | BRIAND          | Olivier      | Biochimie  | 87          |
| Mme  | CARON-HOUDE     | Sandrine     | Biologie cellulaire                                    | 87          |
| Mme  | CARRIÉ          | Hélène       | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86          |
| Mme  | CHABÉ           | Magali       | Parasitologie - Biologie animale                       | 87          |
| Mme  | CHARTON         | Julie        | Chimie organique                                       | 86          |
| M.   | CHEVALIER       | Dany         | Toxicologie et Santé publique                          | 86          |
| Mme  | DANEL           | Cécile       | Chimie analytique                                      | 85          |
| Mme  | DEMANCHE        | Christine    | Parasitologie - Biologie animale                       | 87          |
| Mme  | DEMARQUILLY     | Catherine    | Biomathématiques                                       | 85          |
| M.   | DHIFLI          | Wajdi        | Biomathématiques                                       | 27          |

|     |                       |                 |   |    |
|-----|-----------------------|-----------------|---|----|
| Mme | DUMONT                | Julie           | Biologie cellulaire                                       | 87 |
| M.  | EL BAKALI             | Jamal           | Chimie thérapeutique                                      | 86 |
| M.  | FARCE                 | Amaury          | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol     | 86 |
| M.  | FLIPO                 | Marion          | Chimie organique  | 86 |
| M.  | FURMAN                | Christophe      | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol     | 86 |
| M.  | GERVOIS               | Philippe        | Biochimie   | 87 |
| Mme | GOOSSENS              | Laurence        | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol     | 86 |
| Mme | GRAVE                 | Béatrice        | Toxicologie et Santé publique                             | 86 |
| Mme | GROSS                 | Barbara         | Biochimie   | 87 |
| M.  | HAMONIER              | Julien          | Biomathématiques  | 26 |
| Mme | HAMOUDI-BEN<br>YELLES | Chérifa-Mounira | Pharmacotechnie industrielle                              | 85 |
| Mme | HANNOTHIAUX           | Marie-Hélène    | Toxicologie et Santé publique                             | 86 |
| Mme | HELLEBOID             | Audrey          | Physiologie   | 86 |
| M.  | HERMANN               | Emmanuel        | Immunologie   | 87 |
| M.  | KAMBIA KPAKPAGA       | Nicolas         | Pharmacologie, Pharmacocinétique et<br>Pharmacie clinique | 86 |
| M.  | KARROUT               | Younes          | Pharmacotechnie industrielle                              | 85 |
| Mme | LALLOYER              | Fanny           | Biochimie   | 87 |
| Mme | LECOEUR               | Marie           | Chimie analytique   | 85 |
| Mme | LEHMANN               | Hélène          | Droit et Economie pharmaceutique                          | 86 |
| Mme | LELEU                 | Natascha        | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol     | 86 |
| Mme | LIPKA                 | Emmanuelle      | Chimie analytique   | 85 |
| Mme | LOINGEVILLE           | Florence        | Biomathématiques  | 26 |
| Mme | MARTIN                | Françoise       | Physiologie   | 86 |
| M.  | MOREAU                | Pierre-Arthur   | Sciences végétales et fongiques                           | 87 |
| M.  | MORGENROTH            | Thomas          | Droit et Economie pharmaceutique                          | 86 |
| Mme | MUSCHERT              | Susanne         | Pharmacotechnie industrielle                              | 85 |
| Mme | NIKASINOVIC           | Lydia           | Toxicologie et Santé publique                             | 86 |

|     |            |           |   |    |
|-----|------------|-----------|---|----|
| Mme | PINÇON     | Claire    | Biomathématiques                            | 85 |
| M.  | PIVA       | Frank     | Biochimie                                   | 85 |
| Mme | PLATEL     | Anne      | Toxicologie et Santé publique               | 86 |
| M.  | POURCET    | Benoît    | Biochimie                                   | 87 |
| M.  | RAVAUX     | Pierre    | Biomathématiques / Innovations pédagogiques | 85 |
| Mme | RAVEZ      | Séverine  | Chimie thérapeutique                        | 86 |
| Mme | RIVIÈRE    | Céline    | Pharmacognosie                              | 86 |
| M.  | ROUMY      | Vincent   | Pharmacognosie                              | 86 |
| Mme | SEBTI      | Yasmine   | Biochimie                                   | 87 |
| Mme | SINGER     | Elisabeth | Bactériologie - Virologie                   | 87 |
| Mme | STANDAERT  | Annie     | Parasitologie - Biologie animale            | 87 |
| M.  | TAGZIRT    | Madjid    | Hématologie                                 | 87 |
| M.  | VILLEMAGNE | Baptiste  | Chimie organique                            | 86 |
| M.  | WELTI      | Stéphane  | Sciences végétales et fongiques             | 87 |
| M.  | YOUS       | Saïd      | Chimie thérapeutique                        | 86 |
| M.  | ZITOUNI    | Djamel    | Biomathématiques                            | 85 |

#### Professeurs certifiés

| Civ. | Nom      | Prénom    | Service d'enseignement |
|------|----------|-----------|------------------------|
| Mme  | FAUQUANT | Soline    | Anglais                |
| M.   | HUGES    | Dominique | Anglais                |
| M.   | OSTYN    | Gaël      | Anglais                |

#### Professeurs Associés

| Civ. | Nom      | Prénom     | Service d'enseignement           | Section CNU |
|------|----------|------------|----------------------------------|-------------|
| M.   | DAO PHAN | Hai Pascal | Chimie thérapeutique             | 86          |
| M.   | DHANANI  | Alban      | Droit et Economie pharmaceutique | 86          |

### Maîtres de Conférences Associés

| 1. <u>Civ.</u> | 2. <u>Nom</u> | 3. <u>Prénom</u> | 4. <u>Service d'enseignement</u>                       | 5. <u>Section CNU</u> |
|----------------|---------------|------------------|--|-----------------------|
| Mme            | CUCCHI        | Malgorzata       | Biomathématiques                                       | 85                    |
| M.             | DUFOSSEZ      | François         | Biomathématiques                                       | 85                    |
| M.             | FRIMAT        | Bruno            | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 85                    |
| M.             | GILLOT        | François         | Droit et Economie pharmaceutique                       | 86                    |
| M.             | MASCAUT       | Daniel           | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86                    |
| M.             | MITOUMBA      | Fabrice          | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 86                    |
| M.             | PELLETIER     | Franck           | Droit et Economie pharmaceutique                       | 86                    |
| M.             | ZANETTI       | Sébastien        | Biomathématiques                                       | 85                    |

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

| Civ. | Nom      | Prénom    | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|----------|-----------|--|-------------|
| Mme  | CUVELIER | Élodie    | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81          |
| M.   | GRZYCH   | Guillaume | Biochimie  | 82          |
| Mme  | LENSKI   | Marie     | Toxicologie et Santé publique                          | 81          |
| Mme  | HENRY    | Héloïse   | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 80          |
| Mme  | MASSE    | Morgane   | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 81          |

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

| Civ. | Nom       | Prénom  | Service d'enseignement                  | Section CNU |
|------|-----------|---------|---|-------------|
| Mme  | GEORGE    | Fanny   | Bactériologie - Virologie / Immunologie | 87          |
| Mme  | N'GUESSAN | Cécilia | Parasitologie - Biologie animale        | 87          |
| M.   | RUEZ      | Richard | Hématologie                             | 87          |
| M.   | SAIED     | Tarak   | Biophysique - RMN                       | 85          |
| M.   | SIEROCKI  | Pierre  | Chimie bioinorganique                   | 85          |



**Enseignant contractuel**

| <b>Civ.</b> | <b>Nom</b>  | <b>Prénom</b> | <b>Service d'enseignement</b>                     |
|-------------|-------------|---------------|---|
| M.          | MARTIN MENA | Anthony       | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière |

## Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# 1. Sommaire

## Table des matières

|  |           |
|--|-----------|
| 1. SOMMAIRE.....   | 10        |
| Table des matières.....  | 10        |
| Table des figures.....   | 14        |
| Table des tableaux.....  | 15        |
| 2. PREFACE.....  | 16        |
| 3. REMERCIEMENTS.....  | 17        |
| 4. INTRODUCTION.....   | 18        |
| 5. PROBLEMATIQUE.....  | 20        |
| 6. LA CHAINE DE VALEUR DE L'INNOVATION PHARMACEUTIQUE EST FACE A DES ENJEUX D'EFFICACITE.....  | 21        |
| <b>6.1. L'innovation pharmaceutique est construite sur un socle réglementaire qui poursuit un objectif de rationalité, en dépit de son efficacité.....</b> | <b>21</b> |
| 6.1.1. La nécessité d'un squelette réglementaire : le médicament est une substance active porteuse de risques  | 21        |
| 6.1.1.1. Le médicament est, par définition, une substance à risque.....  | 21        |
| 6.1.1.2. Le développement d'un médicament : un processus réglementé.....   | 21        |
| 6.1.2. L'innovation pharmaceutique manque d'efficacité.....  | 25        |
| 6.1.2.1. Un processus marqué par un important risque d'échec.....  | 26        |
| 6.1.2.2. Un temps de développement long.....   | 28        |
| 6.1.2.3. Un développement coûteux.....   | 29        |
| 6.1.3. L'innovation pharmaceutique repose sur la sélection du candidat-médicament au meilleur potentiel, au prix de multiples et coûteux essais.....       | 30        |
| 6.1.3.1. Le procédé de découverte pharmaceutique est rationalisé pour aboutir au meilleur candidat-médicament possible.....                                | 30        |
| 6.1.3.1.1. Identifier une cible clé dans les mécanismes de maladie.....  | 30        |
| 6.1.3.1.2. Valider la cible au travers d'essais multiples.....   | 32        |
| 6.1.3.1.3. Obtenir des « hits » avec une activité importante sur la cible à l'issue de nombreux criblages  | 33        |
| 6.1.3.1.3.1. Définition du terme molécule « hit ».....   | 33        |
| 6.1.3.1.3.2. Développement d'essais biologiques.....   | 33        |
| 6.1.3.1.3.3. Le criblage.....  | 34        |
| 6.1.3.1.3.4. Identification & optimisation des séries de hits.....   | 35        |
| 6.1.3.1.4. Sélectionner plusieurs hits à partir de multiples séries de hits.....   | 36        |
| 6.1.3.1.4.1. Systématisation de l'étude des relations structure-activité, amélioration de la puissance des composés.....                                   | 36        |
| 6.1.3.1.4.2. Étude des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD) des composés  | 36        |
| 6.1.3.1.5. Sélectionner l'unique candidat-médicament.....  | 36        |

|             |  |           |
|-------------|--|-----------|
| 6.1.3.2.    | Un processus qui permet de couper court au développement d'un programme de recherche non performant .....  | 38        |
| 6.1.3.3.    | Un processus de découverte qui doit gagner en efficacité.....  | 39        |
| <b>6.2.</b> | <b>La chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique a basculé vers un modèle « d'innovation ouverte » et s'est réorganisée autour du candidat-médicament .....</b> | <b>41</b> |
| 6.2.1.      | L'industrie pharmaceutique est entrée dans une ère d'innovation ouverte .....  | 41        |
| 6.2.2.      | Les industriels pharmaceutiques s'appuient sur les sociétés de Biotechnologie (Biotechs) pour innover .....  | 42        |
| 6.2.2.1.    | Raison d'être des sociétés de biotechnologie : poursuivre le développement des programmes de découverte jusqu'aux phases cliniques avancées.....                     | 42        |
| 6.2.2.2.    | Les Biotechs accélèrent et développent les projets qui sortent des laboratoires de recherche .....   | 42        |
| 6.2.2.3.    | Les Biotechs dérisquent les programmes de R&D pour les industriels pharmaceutiques .....   | 43        |
| 6.2.2.4.    | Les Biotechs : des sociétés lancées dans une aventure à haut risque.....   | 44        |
| 6.2.3.      | Le modèle d'innovation ouverte pharmaceutique s'est construit autour de son actif majeur : le candidat-médicament .....  | 45        |
| 6.2.3.1.    | Le candidat-médicament est l'actif nécessaire à la survie des industriels pharmaceutiques ..   | 45        |
| 6.2.3.2.    | Le candidat-médicament est l'actif sur lequel repose la valeur des sociétés de biotechnologies .....   | 46        |
| <b>6.3.</b> | <b>L'efficacité de la R&amp;D repose sur une meilleure gestion de son actif stratégique, le candidat-médicament .....</b>  | <b>47</b> |
| 6.3.1.      | Le candidat-médicament est un actif hautement stratégique pour les acteurs de la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique .....                               | 47        |
| 6.3.2.      | Le candidat-médicament et l'innovation pharmaceutique sont, tous deux, face à des enjeux d'efficacité .....  | 48        |
| <b>7.</b>   | <b>L'IN-SILICO MEDIE PAR L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE BOULEVERSE LES CAPACITES D'INNOVATIONS PHARMACEUTIQUES ACTUELLES.....</b>                                       | <b>49</b> |
| <b>7.1.</b> | <b>L'In-Silico bénéficie grandement de l'Intelligence Artificielle et décuple les capacités de découvertes à partir du mode de raisonnement de l'Homme.....</b>      | <b>49</b> |
| 7.1.1.      | L'In-Silico s'inspire du raisonnement de l'Homme.....  | 49        |
| 7.1.1.1.    | Définition de l'In-Silico.....   | 49        |
| 7.1.1.2.    | Définition de l'Intelligence artificielle (IA) .....   | 49        |
| 7.1.1.3.    | L'IA repose sur des neurones artificiels inspirés des neurones de l'Homme .....  | 49        |
| 7.1.2.      | Grâce au Machine Learning, l'In-Silico peut réaliser la synthèse de données complexes .....  | 50        |
| 7.1.2.1.    | Définition de l'apprentissage automatique (« Machine Learning », ML) .....   | 50        |
| 7.1.2.2.    | L'Intelligence Artificielle est formée à partir de processus d'apprentissage automatique qui aboutissent à des raisonnements.....                                    | 51        |
| 7.1.2.3.    | Le Deep Learning (DL) : des réseaux neuronaux qui décuplent le potentiel de l'Intelligence Artificielle .....  | 52        |
| 7.1.3.      | L'IA a une puissance de calcul plus importante que l'humain .....  | 53        |
| 7.1.4.      | L'Intelligence Artificielle et les réseaux neuronaux graphiques permettent un bond dans la modélisation des structures moléculaires.....                             | 54        |
| <b>7.2.</b> | <b>L'Intelligence Artificielle appliquée à l'In-Silico présente un fort potentiel pour la productivité de la découverte pharmaceutique .....</b>                     | <b>56</b> |
| 7.2.1.      | L'IA et le ML ont pris un essor important au sein des technologies In-Silico appliquées à la découverte pharmaceutique .....   | 56        |
| 7.2.2.      | Les premières applications de l'IA avec l'In-Silico sont très probantes.....   | 57        |
| 7.2.2.1.    | L'in-silico est une technologie prometteuse pour améliorer la productivité de la découverte pharmaceutique .....   | 57        |
| 7.2.2.2.    | La startup Insilico Medicine identifie un potentiel candidat médicament en 46 jours .....  | 58        |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>7.3. L’In-Silico et ses technologies d’IA proposent de nombreux outils pour la découverte médicamenteuse</b> .....   | <b>59</b> |
| 7.3.1. Les technologies In-Silico améliorent l’identification des cibles .....  | 59        |
| 7.3.1.1. Apport de « l’omique » et du NLP pour l’établissement d’un lien de causalité entre la maladie et la cible  | 59        |
| 7.3.1.2. Identification de cibles avec une bonne pharmacobilité.....  | 60        |
| 7.3.2. Les technologies In-Silico permettent également de simplifier le processus de découverte et le design du nouveau candidat-médicament .....   | 61        |
| 7.3.2.1. Identification des hits et design moléculaire In-Silico .....  | 61        |
| 7.3.2.1.1. L’approche basée sur la structure (ou « Structure-based drug design », SBDD) .....   | 61        |
| 7.3.2.1.2. Approche basée sur le ligand (ou « Ligand-based drug design », LBDD) .....   | 63        |
| 7.3.2.2. Hit-to-lead.....   | 64        |
| 7.3.2.3. Optimisation du lead .....   | 66        |
| 7.3.2.4. Exemple d’application de l’In-Silico médié par l’IA au travers du programme MALT-1 de la société Schrödinger .....   | 67        |
| 7.3.3. Dans un futur proche, l’ordinateur quantique décuplera les puissances de calcul de plusieurs de ces outils   | 68        |
| 7.3.3.1. Le quantique possède un large potentiel pour la découverte pharmaceutique .....  | 69        |
| 7.3.3.2. Les technologies quantiques sont à leurs prémices .....  | 70        |
| <b>7.4. Le secteur industriel de l’In-Silico médié par l’IA est en plein développement</b> .....  | <b>71</b> |
| 7.4.1. L’In-Silico est porté par des sociétés jeunes à haut potentiel de croissance, en pleine phase de développement .....   | 71        |
| 7.4.1.1. L’In-Silico, un secteur en plein développement.....  | 71        |
| 7.4.1.2. Un domaine porté par de jeunes sociétés innovantes, soutenues par les capitaux risqués et la bourse  | 72        |
| 7.4.2. L’In-Silico est un domaine dynamique et concurrentiel.....   | 74        |
| <b>8. L’IN-SILICO EST UNE INNOVATION MAJEURE POUR L’AMELIORATION DE LA PRODUCTIVITE DE LA DECOUVERTE PHARMACEUTIQUE ET POUR FAVORISER L’INNOVATION OUVERTE</b> .....                        | <b>76</b> |
| <b>8.1. L’In-Silico est un champ stratégique fait de technologies à haut potentiel pour l’amélioration de la productivité de l’innovation pharmaceutique</b> .....                          | <b>76</b> |
| 8.1.1. L’In-Silico permet de systématiser la découverte pharmaceutique.....   | 76        |
| 8.1.1.1. L’In-Silico médié par l’IA mène la recherche pharmaceutique vers un modèle de conception réglée  | 76        |
| 8.1.1.2. La découverte pharmaceutique est dorénavant conduite par l’IA, conduisant à un nouveau workflow plus performant.....   | 76        |
| 8.1.1.3. La découverte pharmaceutique est systématisée par le fait de suivre un processus « AI-driven »   | 78        |
| 8.1.2. Les plateformes biotechnologiques médiées par l’In-Silico sont à fort potentiel pour la génération de candidats-médicaments .....  | 79        |
| 8.1.2.1. L’In-Silico accroît la probabilité de succès des molécules en phase de découverte .....  | 79        |
| 8.1.2.2. L’In-Silico réduit par 2 le temps d’obtention d’un candidat-médicament.....  | 80        |
| 8.1.2.3. L’In-Silico réduit par plus de 2 les coûts nécessaires à l’obtention d’un candidat-médicament  | 81        |
| 8.1.3. L’In-Silico est une innovation majeure pour l’amélioration de la productivité de la découverte médicamenteuse .....  | 82        |
| <b>8.2. L’In-Silico favorise le phénomène d’innovation ouverte</b> .....  | <b>83</b> |
| 8.2.1. Les sociétés de l’In-Silico sont des plateformes biotechnologiques de nouvelle génération qui favorisent l’innovation ouverte .....  | 83        |
| 8.2.1.1. Les sociétés In-Silico se positionnent rapidement dans la chaîne de valeur de la découverte pharmaceutique grâce à leurs plateformes biotechnologiques de nouvelle génération..... | 83        |

|              |   |            |
|--------------|---|------------|
| 8.2.1.2.     | Les sociétés In-Silico mettent à disposition leur plateforme au travers de modèles économiques divers.....  | 83         |
| 8.2.1.2.1.   | Les sociétés In-Silico s'imposent en fournissant de nouveaux services aux acteurs de la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique .....                                   | 84         |
| 8.2.1.2.2.   | Les sociétés In-Silico s'imposent par le développement de nouvelles molécules propriétaires .....   | 86         |
| 8.2.1.3.     | Les sociétés de l'In-Silico ont le potentiel de devenir des « générateurs de spin-off ».....  | 88         |
| 8.2.2.       | L'In-Silico favorise fortement le phénomène d'innovation ouverte .....  | 89         |
| 8.2.2.1.     | L'In-Silico possède un outil technologique hautement stratégique qui favorise l'innovation ouverte  | 89         |
| 8.2.2.2.     | Les acteurs de la chaîne de l'innovation pharmaceutique ont un intérêt stratégique à collaborer avec les sociétés de l'In-Silico.....   | 89         |
| 8.2.2.3.     | Les sociétés de l'In-Silico possèdent également un intérêt stratégique à collaborer avec les acteurs de la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique.....                 | 90         |
| 8.2.2.4.     | Les sociétés de l'In-Silico ont éclos en s'appuyant sur le modèle de l'innovation ouverte et s'appuient dessus pour continuer à se développer .....                             | 90         |
| <b>8.3.</b>  | <b>En vue de poursuivre son développement, l'In-Silico doit maintenant surpasser plusieurs barrières internes et externes.....</b>  | <b>91</b>  |
| 8.3.1.       | Limites internes : l'In-Silico est dans une phase de maturation et fait face à des enjeux de preuve de son efficience.....  | 91         |
| 8.3.1.1.     | L'In-Silico doit prouver son efficience par la génération de preuves cliniques .....  | 91         |
| 8.3.1.2.     | L'In-Silico doit gagner en qualité au niveau des données sur lesquelles il est entraîné et sur le caractère interprétable de ses données de sortie.....                         | 91         |
| 8.3.1.3.     | L'In-Silico doit s'améliorer dans l'interprétabilité de ses algorithmes et dans la répliquabilité de ses modélisations .....  | 92         |
| 8.3.1.4.     | L'In-Silico doit surmonter certaines limites computationnelles pour être mieux exécuté.....   | 93         |
| 8.3.2.       | Limites externes : l'In-Silico doit lever les barrières d'un juste partage de la valeur et de la formation des différents protagonistes de la découverte pharmaceutique .....   | 93         |
| 8.3.2.1.     | Les sociétés In-Silico cherchent à améliorer leur capacité à nouer davantage de relations partenariales.....  | 93         |
| 8.3.2.2.     | L'In-Silico fait face à un besoin de considérations réglementaires.....   | 93         |
| 8.3.2.3.     | L'In-Silico fait face à un manque de ressources humaines qualifiées.....  | 94         |
| 8.3.2.4.     | La compétitivité du domaine In-Silico en limite sa compréhension par les acteurs conventionnels de la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique et les investisseurs..... | 94         |
| <b>9.</b>    | <b>EN SYNTHÈSE .....</b>  | <b>96</b>  |
| <b>10.</b>   | <b>CONCLUSION.....</b>  | <b>98</b>  |
| <b>11.</b>   | <b>METHODES.....</b>  | <b>101</b> |
| <b>12.</b>   | <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>  | <b>102</b> |
| <b>13.</b>   | <b>ANNEXES .....</b>  | <b>109</b> |
| <b>13.1.</b> | <b>Annexe 1 : procédés de criblages en vue de l'obtention d'une molécule « hit »(15).....</b>   | <b>109</b> |
| <b>13.2.</b> | <b>Annexe 2 : premiers essais de sécurité <i>in-vitro</i>(15) .....</b>   | <b>109</b> |
| <b>14.</b>   | <b>INDEX .....</b>  | <b>110</b> |

## Table des figures

|  |    |
|--|----|
| Figure 1. Principales étapes du développement pharmaceutique jusqu'à la commercialisation du candidat-médicament(8).....   | 24 |
| Figure 2. Risque de développement d'une nouvelle thérapie au regard du temps et du pourcentage du coût par étape(9) .....  | 25 |
| Figure 3. Indicateurs de performance de la productivité pharmaceutique .....   | 26 |
| Figure 4. Temps de développement d'une molécule par phase (en années et %)(9) .....  | 29 |
| Figure 5. Coût de développement d'une nouvelle molécule par phase(9).....  | 30 |
| Figure 6. Processus de la R&D pharmaceutique(15) .....   | 31 |
| Figure 7. Approche multiple et méthodes de validation de la cible(15) .....  | 32 |
| Figure 8. Schéma général du processus de la recherche médicamenteuse.....  | 38 |
| Figure 9. La R&D pharmaceutique est dans une ère de rendements décroissants(26) .....  | 39 |
| Figure 10. Taux de Rendement Interne des sociétés pharmaceutiques.....   | 40 |
| Figure 11. Le champ d'expertise des sociétés de biotechnologies s'étend depuis les phases de découverte aux phases de développement clinique les plus en aval(31).....   | 42 |
| Figure 12. Implication des acteurs de la chaîne d'innovation pharmaceutique selon la maturité du projet.....   | 44 |
| Figure 13. Cycle de vie d'une molécule innovante.....  | 45 |
| Figure 14. Fonctionnement d'un neurone artificiel (à droite) en comparaison du fonctionnement du neurone biologique (à gauche).....  | 50 |
| Figure 15. Différences entre les méthodes d'apprentissage supervisé et non-supervisé(44) ...   | 52 |
| Figure 16. Le Deep Learning : un réseau neuronal multicouche .....   | 52 |
| Figure 17. Relation entre IA, ML et DL .....   | 53 |
| Figure 18. Comparaison des propriétés de calcul des ordinateurs et du cerveau humain(50) .   | 54 |
| Figure 19. Exemple de représentation sous forme de graphe d'une molécule donnée.....   | 54 |
| Figure 20. Représentation schématique d'un kit de modélisation moléculaire au travers des nœuds graphiques.....  | 55 |
| Figure 21. Nombre de papiers scientifiques relatifs au Machine Learning dans le domaine de la découverte pharmaceutique(52) .....  | 57 |
| Figure 22. Les principaux sujets d'étude des technologies de type "omique" .....   | 59 |
| Figure 23. Approches Structure-based & Ligand-based du CADD.....   | 61 |
| Figure 24. Les outils In-Silico sont utilisés tout au long du processus de découverte pharmaceutique (source InSilico Medicine(79)).....   | 66 |
| Figure 25. Gamme de solutions logicielles de Schrödinger(80) .....   | 67 |
| Figure 26. Processus de découverte employé par Schrödinger pour la découverte du composé ciblant MALT-1(81) * LiveDesign est un environnement de travail flexible et cloud-native pour l'ensemble des équipes de découverte..... | 68 |
| Figure 27. Comparaison des capacités de calcul de l'ordinateur conventionnel et de l'ordinateur quantique .....  | 69 |
| Figure 28. Potentielles applications du quantique au sein du processus de découverte pharmaceutique(85).....   | 70 |
| Figure 29. Adoption des technologies quantiques par les industriels pharmaceutiques(82) ...  | 71 |
| Figure 30. Marché global de la modélisation in-silico et IA dans la découverte pharmaceutique(87).....   | 72 |
| Figure 31. Nombre de sociétés évoluant dans le domaine de la découverte pharmaceutique médiée par l'IA et nombre de partenariats avec des leaders pharmaceutiques(89).....   | 73 |
| Figure 32. Financement des sociétés In-Silico de 2011 à 2021 (montants levés par types d'investissements)(89) .....  | 74 |
| Figure 33. Top-33 des sociétés leader dans la découverte pharmaceutique médiée par l'IA(90) .....  | 75 |

|  |     |
|--|-----|
| Figure 34. Succès cumulatifs du portefeuille de la société In-Silico Schrödinger(96) HitID :<br>identification du hit ; Hit2lead : transition du hit au lead ; LO : optimisation du lead ; IND<br>enabling : phase de pré-clinique réglementaire ; Phase I : Phase I des essais cliniques <sup>1</sup> Paul,<br>Steven M et al. “How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand<br>challenge.” Nature reviews. Drug discovery vol. 9,3 (2010): 203-14 <sup>2</sup> % Technical Success is<br>defined as the percentage of programs that advance to the next stage, which excludes<br>programs that are terminated for non-technical reasons, such as a change of strategy or<br>termination of research in a therapeutic area for scientific or commercial reasons ..... | 80  |
| Figure 35. Proposition de valeur de la société Schrödinger(98) .....   | 81  |
| Figure 36. In-Silico Medicine réduit les coûts du processus de découverte par 250(79) .....  | 82  |
| Figure 37. Chiffre d'affaires des solutions logicielles de Schrödinger, et analyse du taux de<br>rétention et de la base de clients actifs(102) .....  | 84  |
| Figure 38. Nombre de rachats d'actifs pharmaceutiques par stade de développement .....   | 86  |
| Figure 39. Champ d'action des sociétés In-Silico au sein de la chaîne de valeur<br>pharmaceutique .....  | 87  |
| Figure 40. Stratégie de développement de Schrödinger par le biais de 3 modèles d'affaires<br>différents : licences d'utilisation de logiciels, collaborations de recherche et développement<br>propriétaire(108).....  | 88  |
| Figure 41. Les différents points de collaboration entre les sociétés In-Silico et les différents<br>acteurs de la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique .....  | 89  |
| Figure 42. SWOT des technologies In-Silico.....  | 97  |
| Figure 43. Une chaîne de valeur à 4 acteurs .....  | 98  |
| Figure 44. Vers une bipolarité de la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique.....  | 99  |
| Figure 45. Un potentiel de consolidation et de rebasculé vers un modèle d'innovation fermée<br>.....   | 100 |

## Table des tableaux

|  |    |
|--|----|
| Tableau 1. Applications et intégrations de l'IA dans le processus de découverte<br>pharmaceutique(89)..... | 78 |
|--|----|



## **2. Préface**

L'innovation pharmaceutique ne serait-elle pas face à un changement de paradigme ?

Mes études de Pharmacie ont débuté par ma fascination certaine pour la chimie médicinale, la conception de nouveaux médicaments et la capacité du processus pharmaceutique à toujours innover en vue de soigner le plus de patients et traiter le plus de pathologies, malgré un coût de développement élevé.

La fin de ces études a également été marquée par des chiffres percutants : « développer un médicament coûte 2 milliards d'euros et s'étale sur une durée comprise entre 10 et 15 ans ». Développer un médicament coûte notamment plus cher et prend plus de temps que le développement d'un avion de grande ligne.

Au regard de cette fascination pour l'innovation, mon parcours s'est logiquement orienté vers l'innovation en santé et plus particulièrement l'innovation pharmaceutique.

Lors de mon stage de fin d'études réalisé au sein de la société de gestion Mérieux Equity Partners, qui investit dans des sociétés à haut potentiel innovant du monde de la santé (type biotechnologies, dispositifs médicaux, outils digitaux pour le domaine de la santé), j'ai eu l'opportunité de réaliser plusieurs analyses du domaine de l'In-Silico ainsi que de sociétés proposant des outils In-Silico destinés au processus de découverte médicamenteux.

Ce domaine a éveillé beaucoup de questions qui résonnaient en moi depuis mes études, relatives à l'efficacité et au caractère pérenne de l'innovation pharmaceutique.

Continuant ma carrière dans le domaine du financement de l'innovation, l'opportunité de côtoyer des entrepreneurs dans ce domaine In-Silico m'est toujours donnée, et je ne cesse de percevoir un potentiel très important de ces technologies pour la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique, tout en me questionnant sur la pérennité du modèle d'innovation pharmaceutique actuel.

L'objet de cette thèse est ainsi né de ces questionnements, de mes expériences personnelles et du désir de poursuivre l'analyse stratégique du potentiel et de la portée des innovations In-Silico dans le domaine de la découverte pharmaceutique, en vue d'en améliorer de façon importante son efficacité.

Ce travail de Thèse apporte également un constat et un regard critique sur le processus de découverte pharmaceutique actuel, qui m'a permis de renforcer ma conviction autour du domaine In-Silico et de réaliser une analyse plus large du potentiel de ces technologies, de leur impact sur la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique actuelle et sur les modèles d'innovation existants au sein de cette chaîne de valeur.

### **3. Remerciements**

Je souhaitais avant tout remercier toutes les personnes qui ont contribué à mon éducation et mon expérience dans le domaine de l'innovation pharmaceutique, tout comme celles qui m'ont aidé dans mon développement personnel.

Je souhaitais également remercier toutes les personnes qui ont supporté et contribué à ce projet de thèse et plus particulièrement :

#### **Merci à Damien Bosc, mon Directeur de Thèse,**

D'avoir accepté de présider cette Thèse, pour son suivi précieux et sa patience, pour ses différentes relectures et ses différents commentaires. Je le remercie également pour ses différents cours qui m'ont donné un goût prononcé pour le processus de découverte pharmaceutique et la conception de médicaments.

#### **Merci à Yoann Bonnamour, Directeur d'investissement chez Mérieux Equity Partners et membre de mon Jury de Thèse,**

Pour ses précieux conseils et le partage de ses missions lors de mon stage. Sa bienveillance a grandement participé à mon épanouissement lors de ce stage. Je retiendrai également son rôle clé et ses précieux conseils sur mes démarches d'orientations. Je le remercie également pour la lecture de cette thèse et pour son intervention au sein du jury.

#### **Merci à l'ensemble de l'équipe de Mérieux Equity Partners**

De m'avoir permis d'évoluer dans une équipe de très haut niveau et de m'avoir donné l'opportunité de travailler sur l'analyse du domaine et des sociétés de l'In-Silico.

#### **Merci à tous les membres de ma société actuelle chez Agile Capital Markets,**

Pour le temps qu'ils ont accepté que je libère et pour leur conseil quant à la bonne organisation de la rédaction.

#### **Merci à ma famille : à mon père, à ma mère et à ma sœur en particulier,**

Pour leur rôle clé dans la bonne réalisation de cette thèse et pour leur soutien moral tout au décours de sa rédaction. Je les remercie également de leur soutien tout au long de mon parcours scolaire et universitaire dont ce projet représente un aboutissement ultime et une réussite.

#### **Merci également à tous mes amis et mes proches,**

Qui m'ont fourni un soutien précieux lors de la rédaction de la Thèse, avec qui j'ai pu partager au décours de ces différentes années des moments inoubliables et fondateurs de mon développement personnel.

## **4. Introduction**

L'innovation est un phénomène qui relève d'un caractère majeur au sein de l'industrie pharmaceutique.

À l'instar de nombreuses industries, le modèle commercial de l'industrie pharmaceutique dépend fondamentalement de ses innovations en vue de traiter un plus grand nombre de pathologies et de besoins médicaux, et ainsi créer de la valeur pour le patient.

En outre, la croissance durable et la création de valeur dépendent d'une productivité constante de la R&D avec un retour sur investissement positif afin de générer des revenus futurs qui peuvent être réinvestis dans la R&D. Or, ces dernières années, il est apparu clairement que l'industrie pharmaceutique était confrontée à un grave problème de baisse de la productivité de sa R&D(1).

L'industrie pharmaceutique est aujourd'hui menacée par une vague de chute de brevets d'une ampleur inégalée. De nombreux produits, qui sont actuellement les plus vendus, vont perdre leur protection de brevet d'ici la fin de la décennie, ce qui oblige les industriels pharmaceutiques à remplacer les revenus perdus par de nouveaux médicaments, dans ce contexte d'innovation complexe(2).

L'enjeu de l'innovation repose sur le caractère limité de la durée de protection intellectuelle d'un médicament dans le temps, limitée à 20 + 5 ans dans le cas de l'octroi d'une Certification Complémentaire de Protection, qui oblige l'industriel pharmaceutique à innover de façon perpétuelle dans le but de faire face au phénomène d'expiration de ses brevets, qui le rend vulnérable face à la compétition des génériqueurs.

A cette compétition brutale, s'ajoute également l'augmentation constante des coûts de la Recherche & Développement (R&D). 2,2 milliards de dollars : c'est le coût moyen du développement d'un nouveau médicament aujourd'hui, chiffre qui a doublé depuis 2010(3).

Bien que l'émergence des biotechnologies lors des années 1970 à 2000 ait donné l'opportunité de passer d'une découverte médicamenteuse par sérendipité<sup>1</sup> à une conception rationnelle des médicaments, ces biotechnologies ont augmenté les coûts de la R&D et ont accru les taux d'échec des candidats-médicaments développés(4). A l'instar du criblage à haut-débit<sup>2</sup>, ces biotechnologies ont permis d'étudier un champ plus vaste des sciences biologiques, en dépit d'un fort taux d'attrition et de moyens conséquents.

Par ailleurs, les phases de développement clinique se sont complexifiées par une revue totale du processus d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché, rendu plus périlleux, long et coûteux(4).

Dans le but de garder son avantage compétitif et faire face à une vague de chute de brevets, les industriels pharmaceutiques se retrouvent donc dans le devoir d'évoluer vers de nouveaux modèles dans le but de favoriser l'émergence d'innovations, tout en diminuant ses coûts.

---

<sup>1</sup> Capacité, art de faire une découverte, scientifique notamment, par hasard ; la découverte ainsi faite — Dictionnaire Larousse

<sup>2</sup> NB : dans le cas du criblage haut-débit, l'obtention d'un unique candidat-médicament nécessite le criblage de millions de molécules en amont

L'apport de l'Intelligence Artificielle au sein des technologies In-Silico présente aujourd'hui des solutions à haut potentiel pour répondre aux problématiques de productivité de la R&D et changer le paradigme actuel.

Plusieurs de ces sociétés innovantes de l'In-Silico médiées par l'Intelligence Artificielle possèdent notamment des actifs pharmaceutiques en phases cliniques et adoptent des technologies nouvelles pour la découverte médicamenteuse.

Ces nouvelles technologies questionnent le processus conventionnel de découverte pharmaceutique au travers de l'apport d'outils In-Silico de nouvelle génération, génératifs de candidats-médicaments, efficaces en termes de temps et de coûts. Il apparaît ainsi pertinent de s'intéresser aux enjeux de leur intégration dans la chaîne de valeur pharmaceutique.

## **5. Problématique**

Au regard du potentiel des technologies In-Silico pour améliorer la productivité du processus de découverte, cette thèse s'intéressera à la problématique suivante :

*« Comment les technologies In-Silico médiées par l'intelligence artificielle peuvent-elle améliorer l'efficacité du processus de découverte pharmaceutique et transformer la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique ? »*

L'argumentaire se décomposera en différentes parties qui permettront de dresser une analyse de leur impact sur la productivité de la découverte pharmaceutique et de leur intégration dans la chaîne de valeur pharmaceutique.

Ces parties se décomposeront de la façon suivante :

- Une introduction aux enjeux du processus de découverte pharmaceutique
- Une revue technologique de l'In-Silico
- Une analyse de l'évolution du domaine In-Silico et de ses relations avec les différents acteurs de la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique

## **6. La chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique est face à des enjeux d'efficience**

Après s'être construite sur un objectif de rationalité, l'innovation pharmaceutique doit dorénavant faire preuve d'efficience. La chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique est face à une remise en question de sa productivité et du caractère pérenne de sa capacité à innover.

### **6.1. L'innovation pharmaceutique est construite sur un socle réglementaire qui poursuit un objectif de rationalité, en dépit de son efficience**

#### **6.1.1. La nécessité d'un squelette réglementaire : le médicament est une substance active porteuse de risques**

##### *6.1.1.1. Le médicament est, par définition, une substance à risque*

La chaîne de valeur pharmaceutique est marquée par son utilisateur final : le patient. Il se voit administrer une « substance ou composition présentant des propriétés curatives ou préventives ou encore des substances ou composition qui ont pour but d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (définition du médicament, code de la Santé publique (article L.5111-1)).

Le médicament est donc une substance ou composition active qui est par principe exogène au patient (i.e. du fait qu'elle lui soit administrée). Toute composition ou substance innovante, est donc, avant d'être un médicament, un potentiel vecteur de risques. C'est pourquoi, avant que le médicament ne soit autorisé et mis sur le marché, il est nécessaire d'en démontrer sa sécurité, son efficacité, sa qualité.

Paracelse, l'un des pères de la pharmacologie, avait notamment dit : « *Tout est poison, rien n'est poison, c'est la dose qui fait le poison* ».

##### *6.1.1.2. Le développement d'un médicament : un processus réglementé*

L'industrie pharmaceutique a mis au point un processus de R&D standardisé et rationnel pour faire émerger des innovations avec un profil de risque maîtrisé. Ceci permet notamment d'augmenter la qualité des résultats ainsi que de rendre plus efficace la mise en place des projets de découverte pharmaceutique, tout comme de simplifier leur évaluation(5).

Développer un médicament suit donc un long processus marqué par des jalons de développement précliniques et cliniques majeurs, qui respectent une réglementation stricte. Ces différents jalons sont associés à des notions binaires (notion de Go/No-go) quant à la décision de poursuite du projet de développement.

Ils se présentent comme suit :

#### **1) La phase de découverte et la sélection du candidat-médicament**

Le processus de découverte pharmaceutique a pour objectif l'obtention d'un composé dit candidat-médicament qui se veut être la molécule avec le meilleur profil en référence aux 3 notions clés de l'industrie pharmaceutique : l'efficacité, la sécurité et la qualité.

Ce composé est l'élément clé pour la poursuite du développement pharmaceutique puisqu'il se présente comme le meilleur candidat pour moduler la cible à l'origine de la maladie : il est le plus à même de réussir les phases d'essais cliniques pour être approuvé sur le marché.

Lors de cette phase, des composés (de potentiels candidats-médicaments) sont évalués sur différents modèles pré-cliniques représentatifs de la pathologie qui sera traitée, en vue d'évaluer leur efficacité et leur sécurité. Ces essais sont de type *in-vivo*, *ex-vivo*, *in-vitro*, *in-silico*. Au terme de ces essais, la sélection du candidat-médicament est réalisée.

## **2) Phases de tests pré-cliniques réglementaires**

Au terme de la phase de découverte, le candidat-médicament est soumis à des tests pré-cliniques standardisés et réglementés.

Ces tests permettent de juger de la sécurité du nouveau médicament sur des modèles animaux *in-vivo* (souris, cochons, chiens, voire singes) pour dé-risquer la première administration chez l'Homme lors de la phase 1 des essais cliniques.

## **3) Autorisation de passage des modèles animaux à l'Homme, aussi appelé Première chez l'Homme ou *First-in-Human (FIH)*(6)**

Pour passer de modèles pré-cliniques à l'Homme, une demande d'autorisation d'essai clinique, appelée CTA (Clinical Trial Approval) doit être réalisée auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA, European Medicines Agency).

Cette demande comporte plusieurs documents reprenant le design de l'essai clinique, les informations relatives au médicament testé telles que les données pré-cliniques de sécurité et d'efficacité, ainsi que les données de qualité relatives à la production des lots cliniques en vue de parer tout risque pour le patient.

Bien que la demande d'essai clinique se centralise au niveau européen, les agences réglementaires nationales restent décisionnaires de l'autorisation de réaliser l'essai clinique au sein de leur pays.

En France, c'est notamment l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé), qui, après accord d'un comité d'éthique nommé CPP (comité de Protection des Personnes), donne l'autorisation de réaliser un essai clinique.

Selon cette procédure, un même essai peut donc être autorisé dans un pays membre et être refusé dans d'autres.

## **4) Phase d'essais cliniques : première administration chez l'Homme (« *First-in-Human* »), étude pilote, étude pivot(7)**

Une fois le CTA obtenu, le candidat-médicament peut alors s'engager dans un programme d'essais cliniques, divisé en 3 étapes majeures. Les essais cliniques permettent d'évaluer le candidat-médicament chez l'Homme.

La phase 1, marque la première administration du médicament chez l'Homme. Elle a pour but d'en évaluer sa toxicité sur un nombre limité de sujets sains (10 à 40 personnes).

Les données suivantes sont notamment analysées :

- La dose maximale tolérée (DMT)
- La sécurité d'emploi
- La répliquabilité inter-espèces

- Le mode d'administration (voie d'administration, intervalles de prise, forme galénique, influence des repas)
- La pharmacocinétique chez l'Homme sain

La phase 2, étude pilote, a pour objectif de déterminer la tolérance et l'efficacité de la molécule sur un échantillon plus important (aux alentours d'une centaine de patients).

Sont évalués :

- La sécurité d'emploi à court terme chez le patient
- La dose minimale efficace (DME)
- La relation dose-effet et concentration-effet
- L'effet de la maladie sur le médicament
- Les paramètres pharmacocinétiques
- La recherche du schéma posologique pour la phase III

Enfin, l'étude pivot de phase 3 se concentre sur l'intérêt thérapeutique du médicament innovant sur une population large (centaines à milliers de personnes pour les maladies aux plus fortes épidémiologies).

Les objets d'investigation sont tels que :

- L'efficacité et sécurité d'emploi
- La détermination du rapport bénéfice/risque
- Les interactions potentielles en vie réelle
- La comparaison au médicament de référence (placebo s'il n'existe pas de traitement de référence)
- L'obtention de l'indication
- L'extension d'indication (phase IIIb)

Une fois ces étapes réussies, le médicament est prêt à recevoir son autorisation de mise sur le marché (AMM) et être lancé commercialement.

### **5) Obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), commercialisation et remboursement du médicament**

Cette phase relève des démarches auprès des agences réglementaires des différents pays qui reconnaissent l'approbation par l'EMA, en vue d'une commercialisation sur les territoires respectifs.

La Figure 1 illustre notamment ces différentes étapes.



## STAGES OF DEVELOPMENT\*

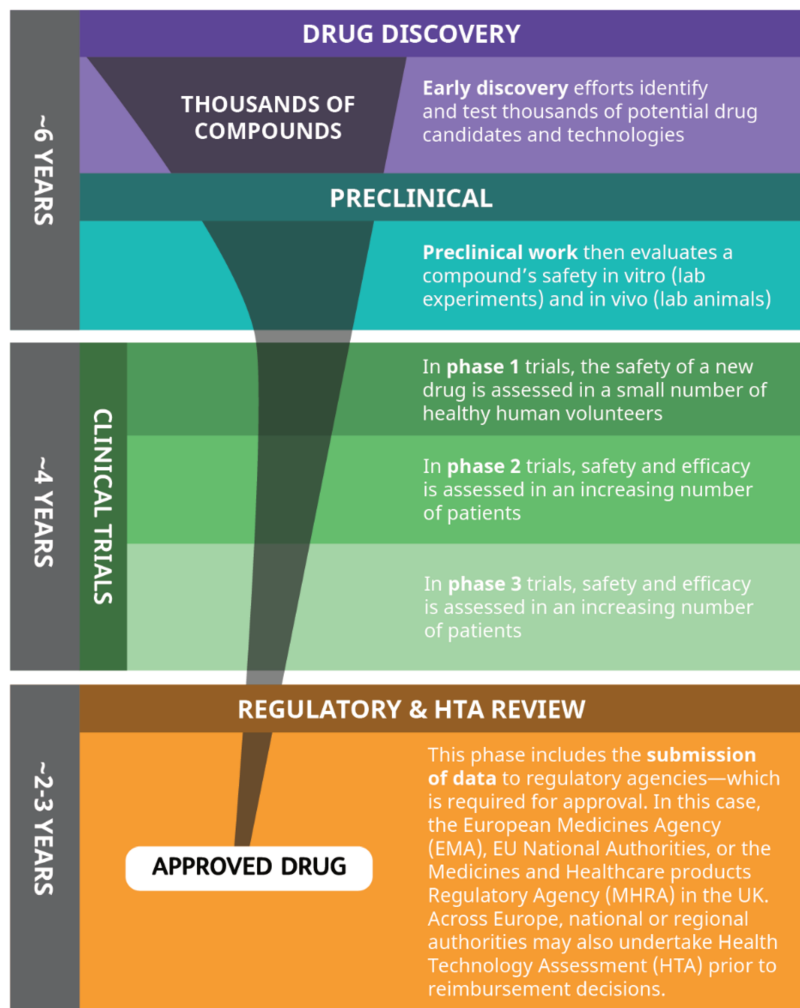


Figure 1. Principales étapes du développement pharmaceutique jusqu'à la commercialisation du candidat-médicament(8)

### 6.1.2. L'innovation pharmaceutique manque d'efficacité

Le processus de R&D pharmaceutique est un processus rigoureux qui nécessite de tester des dizaines de milliers de molécules en vue d'aboutir à la commercialisation d'un unique candidat-médicament.

Ce processus requiert d'importantes ressources financières et un temps de développement long (Figure 2).

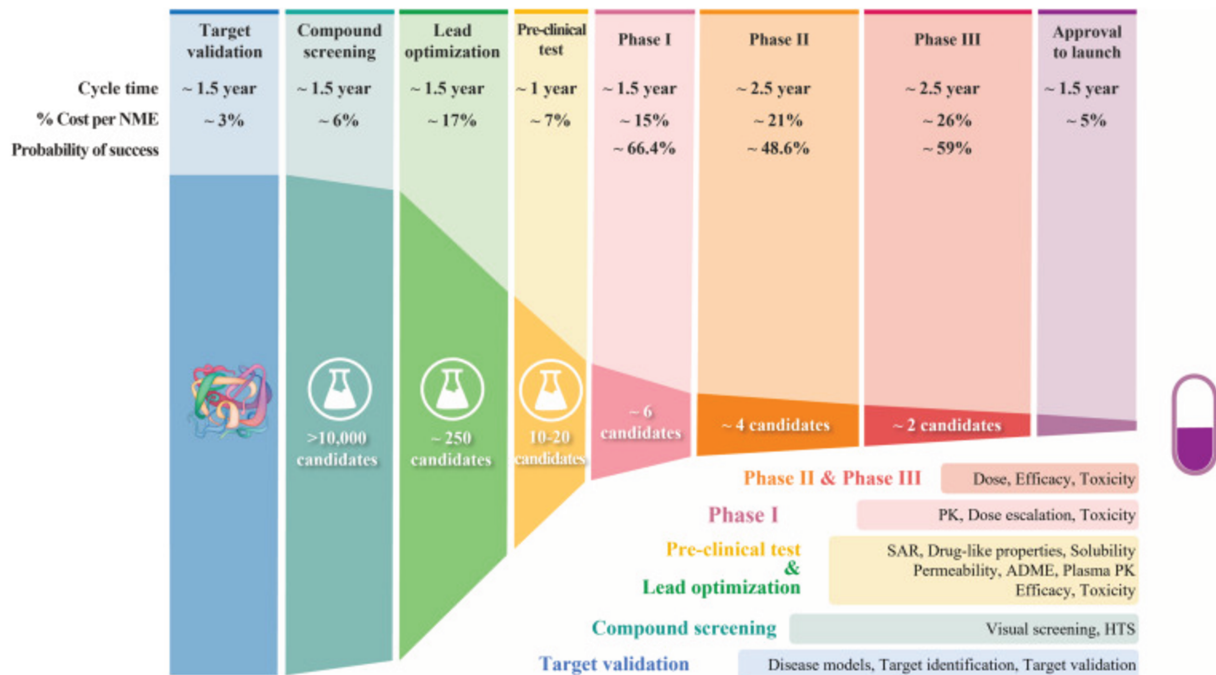


Figure 2. Risque de développement d'une nouvelle thérapie au regard du temps et du pourcentage du coût par étape(9)

Bien que ce processus ait fait ses preuves, il fait aujourd'hui face à de forts enjeux.

Ces enjeux répondent essentiellement à la problématique de l'efficacité de la R&D pharmaceutique qui est liée à la capacité du système de R&D à produire des résultats tels qu'une valeur médicale pour les patients, les médecins et les payeurs, et une valeur commerciale substantielle soient suffisantes, au regard des coûts engagés.

Ainsi, la productivité de la R&D peut être considérée comme une représentation globale de l'efficacité. Il existe une équation qui inclut les éléments clés de détermination de l'efficacité de la R&D.

Elle est calculée de la façon suivante :

- La productivité de la R&D (P) est considérée comme la quantité de recherche scientifique et clinique en cours menée simultanément (« Work-in-Progress », WIP) multipliée par la probabilité de succès technique (p(TS)) et la valeur (V) ; divisée par le temps de cycle (CT) et le coût (C)(10).

$$P = \frac{WIP * p(ts) * V}{CT * C}$$

Fonction de la productivité de la R&D(10)

Au travers de l'étude réalisée par Steven M. Paul, *et al.*(10), il ressort plusieurs indicateurs de la manque de performance de la productivité pharmaceutique (Figure 3), liée au fort taux d'échec, au coût, et au temps nécessaire au processus d'innovation pharmaceutique.

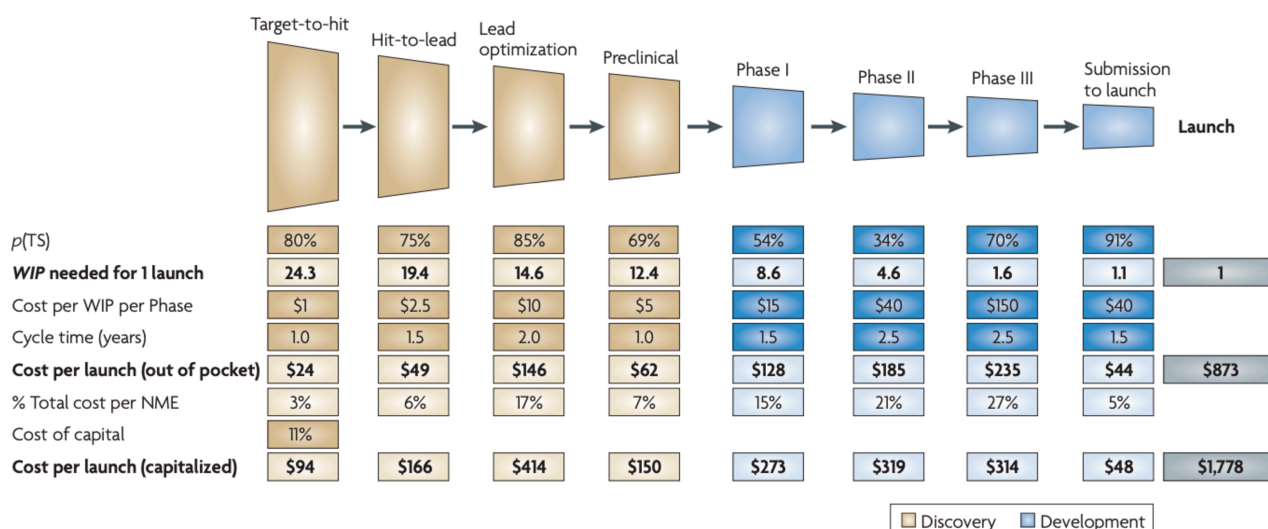


Figure 3. Indicateurs de performance de la productivité pharmaceutique

#### 6.1.2.1. Un processus marqué par un important risque d'échec

Cette publication permet de ressortir des indicateurs de performance marquant quant à l'attrition importante du processus de R&D pharmaceutique(10) :

- La R&D pharmaceutique est marquée par un taux d'attrition très élevé, tel que 90% des molécules qui arrivent en phase pré-clinique n'iront jamais jusqu'à la phase de commercialisation
- Un programme de recherche lancé depuis la phase de « target to hit » a 51% de chance de succès d'aboutir à un candidat-médicament. Un candidat médicament a 8% de chance d'atteindre le lancement commercial
- 14,6 candidats-médicaments sont nécessaires pour le lancement commercial d'1 médicament
- La phase de transition qui connaît le plus fort taux d'attrition est la transition phase 2-phase 3 où seuls 34% des programmes de R&D parviennent à rejoindre la phase 3

Les causes majeures de ces échecs sont expliquées comme suit par l'analyse des données des essais cliniques de 2010 à 2017 retrouvée en Figure 2 :

- **40 à 50 % des échecs cliniques du développement de médicaments sont dus à un manque d'efficacité clinique(9)**

Ce manque d'efficacité clinique est constaté notamment du fait de la divergence entre les modèles de validation de la cible et l'Homme. Qu'ils soient réalisés *in-vitro*, *in-vivo* sur modèles pré-cliniques ou sur tissus humains, ces tests de validation montrent un écart certain par rapport à la réalité de la biologie de l'Homme.

Un exemple de cette divergence se retrouve sur les modèles utilisés pour le développement de candidats médicaments pour les maladies neurodégénératives. En effet, les études menées sur des modèles de souris présentent un faible pouvoir prédictif de l'efficacité des médicaments dans les maladies neurodégénératives humaines. Ces prédictions erronées sont notamment relatives aux faits que ces modèles ne possèdent pas de circuits neuronaux aussi complexes que l'Homme et une composition différente de la névroglie (cellules gliales)(11).

- **30% sont liés à une trop haute toxicité(9),**

La toxicité des médicaments résulte essentiellement de l'effet trop important sur la cible « on-target toxicity » et des effets hors-cible « off target ».

On retrouve notamment, associées à ces effets, les notions intrinsèques de spécificité (capacité du médicament à ne reconnaître qu'une seule cible) et de sensibilité (force du lien entre le médicament développé et sa cible) d'un médicament(9).

Nous pouvons notamment citer l'exemple des kinases pour lesquelles la notion de spécificité est très complexe du fait de leur similarité conformationnelle : elles génèrent ainsi beaucoup d'effets « off-target ».

Enfin nous disposons de très peu de modèles qui permettent une simulation pertinente de l'accumulation intratissulaire. En effet, plus une molécule stagne dans les tissus, plus son potentiel toxique augmente.

- **10 à 15% sont liés aux propriétés insuffisantes du médicament développé(9),**

Il est important de noter que les échecs du développement clinique de médicaments dus à de mauvaises propriétés ont été considérablement diminués au cours des 20 dernières années passant de 30 à 40 % d'échecs dans les années 1990 à 10 à 15 % aujourd'hui.

Ces améliorations résultent en majorité des progrès réalisés avec les essais de solubilité, de perméabilité, de liaison aux protéines, de stabilité métabolique et de la pharmacocinétique *in-vivo* (avec la détermination de paramètres comme la biodisponibilité (F), l'exposition au médicament (ASC), la Cmax, le  $t_{1/2}$ , la clairance (CL) et la distribution volumique (V)).

Cependant, ces modèles possèdent encore des limites : ils induisent notamment en erreur la sélection du candidat-médicament pour les essais cliniques par la priorité donnée aux critères de sélection basés sur l'exposition plasmatique plutôt que l'exposition tissulaire.

Selon cette hypothèse, seul le médicament libre (et non le médicament lié aux protéines plasmatiques) peut être distribué dans les tissus cibles de la maladie pour interagir avec sa cible moléculaire. Or, il est vrai que cette hypothèse du "médicament libre" ne s'applique pas à toutes les classes de candidats-médicaments car de nombreux facteurs peuvent entraîner une distribution asymétrique du médicament libre entre le plasma et les tissus. Ainsi ce focus sur l'exposition plasmatique limite la compréhension d'une distribution potentiellement asymétrique au sein des tissus, et entraîne un risque sur les propriétés du médicament.

Cette limite est notamment vraie pour les médicaments anti-infectieux, pour qui le site d'infection est généralement situé en dehors du plasma.

Le médicament doit alors diffuser au travers des membranes capillaires pour atteindre sa cible. Des facteurs liés à l'infection et au médicament peuvent contribuer à une distribution tissulaire différentielle. Par conséquent, l'hypothèse selon laquelle la concentration plasmatique des

médicaments représente un substitut adéquat des concentrations tissulaires peut conduire à des conclusions erronées(12).

- **Enfin 10% des échecs sont dus à l'absence de besoins commerciaux et à une mauvaise planification stratégique(9)**

La mauvaise planification stratégique inclue essentiellement des manquements au niveau des entités en charge du projet et comprend notamment des revirements stratégiques vers des indications thérapeutiques nouvelles (notion de concurrence de marché), des stratégies de portefeuille et de fusion-acquisition des Biotechs (cession des droits de licence d'un projet R&D à un acheteur), tout comme des manquements en termes de gestion du projet de R&D.

L'exemple de Somaxon, avec Silenor, un médicament contre l'insomnie, dépeint cette situation. À la suite de l'obtention de l'approbation de la FDA après 3 tentatives de mise sur le marché au printemps 2010, Somaxon n'a pas trouvé de partenaire majeur pour commercialiser le médicament, du fait de l'encombrement et de la compétition sur le marché. La société a alors lancé un effort de vente avec une minuscule force marketing. Les efforts de la société se sont vite avérés être un échec puisqu'en 2011, la société a été contrainte de licencier une grande partie de son personnel. La société n'atteignait en effet qu'un maigre chiffre d'affaires de 3,7 millions de dollars au troisième trimestre de 2011(13).

#### 6.1.2.2. *Un temps de développement long*

Développer un médicament requiert de longues années notamment dû aux risques liés à l'administration d'une substance active qui est étrangère au corps humain.

Au regard des chiffres partagés dans la Figure 2 et la Figure 3 relative à l'étude réalisée par Steven M. Paul, *et al.*, nous constatons que (9)(10) :

- 13,5 ans sont nécessaires pour aboutir à la soumission d'une demande de mise sur le marché auprès des agences réglementaires, en vue d'une commercialisation
- La phase des essais cliniques compte pour la majeure partie du temps de développement du médicament, elle représente à elle seule 6,5 ans, soit plus de 48% du temps total de développement
- La phase d'obtention d'un lead est la seconde plus importante, elle représente 4,5 ans, soit 33% du temps total de développement
- Les phases pré-clinique et d'autorisation d'accès au marché sont minoritaires, représentant 19% du total du temps pour développer une molécule

Ces notions de temps sont notamment illustrées dans la Figure 4 ci-après.

## DRUG DEVELOPEMENT TIME PER PHASE

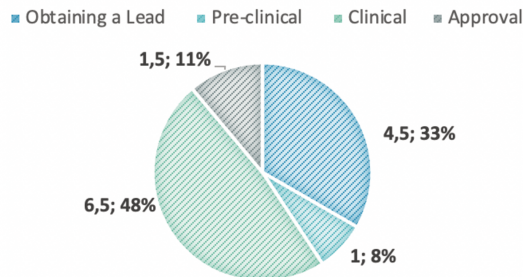


Figure 4. Temps de développement d'une molécule par phase (en années et %)(9)

L'interprétation que nous pouvons réaliser à partir de ces chiffres est la suivante :

- La phase clinique représente la majeure partie du temps de développement d'un nouveau traitement car elle est l'étape la plus importante et la plus génératrice de valeur pour une société, en amont de l'autorisation de mise sur le marché. En effet, les études sur l'Homme sont la partie clé d'un dossier de mise sur le marché puisqu'elles sont la preuve de l'efficacité et de la sécurité de la molécule chez l'Homme : elles justifient ainsi l'intérêt thérapeutique de la nouvelle thérapie
- La phase d'obtention de candidats-médicaments est également très importante puisqu'elle permet de préparer et d'obtenir, après de multiples phases de screening et d'optimisation, la seule et unique molécule qui pourra être testée chez l'Homme. Ainsi cette étape est un pivot dans la décision du développement du candidat-médicament
- Les phases pré-cliniques et d'autorisations peuvent être vues comme des phases de transition entre les phases d'obtention des leads, de la clinique et de la mise effective sur le marché.

### 6.1.2.3. Un développement coûteux

Développer un médicament et le lancer commercialement coûte environ 2,2 milliards de dollars, étalés sur 10 à 15 ans(14). Selon Steven M. Paul, *et al.* (10), 13,5 ans et 873 millions de dollars sont nécessaires, soit 1,778 milliards de dollars de coûts capitalisés.

38% des coûts capitalisés du lancement d'une molécule sont attribués à la phase de découverte du médicament (26% en coûts directs), 54% de ces coûts capitalisés sont attribués au développement clinique du médicament (68% en coûts directs), les 8% restants sont attribués à la pré-clinique réglementaire(10).

Les phases d'obtention d'un candidat-médicament et les phases cliniques représentent ensemble 81% du temps de développement d'une molécule et environ 90% du coût de son développement (cf. Figure 5), soit ensemble, environ plus de 1,9 Milliards de dollars(9).

Il est également important de noter que, durant cette période, l'actif pharmaceutique — la molécule en cours de développement — ne sera en aucune mesure capable de générer du chiffre d'affaires pour la société puisqu'il n'est pas autorisée à la vente.

Ainsi, développer un médicament représente un investissement conséquent.

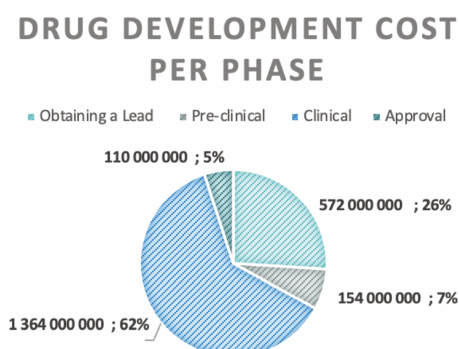


Figure 5. Coût de développement d'une nouvelle molécule par phase(9)

Nous voyons ainsi au travers de ces indicateurs que la phase de développement clinique est la plus coûteuse et la plus longue des phases de la R&D pharmaceutique.

La phase de découverte représente également un coût conséquent pour la R&D pharmaceutique. Bien que moins coûteuse et moins longue que le développement clinique, elle revêt une importance de premier ordre au regard du succès du programme de développement et des coûts à engager pour le développement clinique du projet.

La phase de découverte pharmaceutique conditionne ainsi la réussite aval du projet de développement.

### 6.1.3. L'innovation pharmaceutique repose sur la sélection du candidat-médicament au meilleur potentiel, au prix de multiples et coûteux essais

La phase de découverte pharmaceutique est une phase pivot du programme de R&D car elle permet de sélectionner le meilleur candidat-médicament, cependant elle présente aujourd'hui ses limites en termes d'efficience.

#### *6.1.3.1. Le procédé de découverte pharmaceutique est rationalisé pour aboutir au meilleur candidat-médicament possible*

Cette partie introduit la découverte pharmaceutique et son approche de sélection rationnelle et drastique des composés.

Ce processus de découverte pharmaceutique est basé sur de multiples essais depuis l'identification d'une cible jusqu'à la sélection du candidat-médicament.

##### **6.1.3.1.1. Identifier une cible clé dans les mécanismes de maladie**

L'identification de la cible est l'étape de recherche initiale.

Cette phase permet de générer des données qui permettent d'élaborer une hypothèse selon laquelle l'inhibition ou l'activation d'une protéine ou d'une voie aura un effet thérapeutique sur une maladie(15). Cette phase a pour objectif de découvrir une bonne cible, pouvant être définie comme une cible efficace et sûre, qui répond à des besoins cliniques et commerciaux et, surtout, être "médicamentable".

Cette étape peut être réalisée en quelques mois comme en plusieurs années selon la difficulté à caractériser la cible. Elle est souvent réalisée en milieu académique.

L'identification de la cible est positionnée dans le processus de R&D pharmaceutique en Figure 6, sous le terme « basic research » qui aboutit à l'identification d'une cible et à sa sélection.

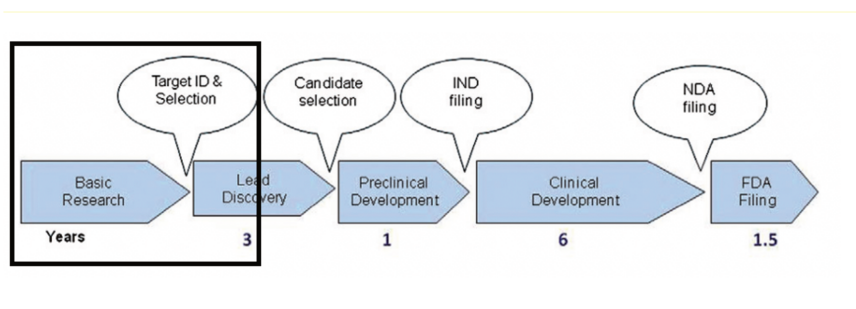


Figure 6. Processus de la R&D pharmaceutique(15)

Différents scénarios d'identification des cibles coexistent :

### 1) Procédé de découverte de la cible basé sur le phénotype

Dans ce scénario, la cible est identifiée de façon rétrospective, a posteriori de l'étude de l'effet de sa liaison à une molécule active.

Dans ce type de procédé, sont recherchées des expressions au niveau phénotypique (modulation de biomarqueurs par exemple). Des criblages phénotypiques sont réalisés dans un contexte biologique, sur des cellules, des tissus, des organes ou des animaux entiers.

Ces tests imitent les conditions biologiques nécessaires à l'efficacité thérapeutique, ce qui réduit la possibilité d'échec(16).

Aujourd'hui, l'avènement des technologies génomiques de type CRISPR (ciseaux moléculaires) permet de multiplier les procédés de découverte de cibles. Ces techniques permettent de modifier des gènes sur des modèles *in-vitro* en vue de reproduire des états pathologiques. On se base alors sur les conséquences phénotypiques de l'action des composés testés sur le modèle pathogène pour en comprendre les mécanismes d'action et la cible qui est à découvrir. Elle peut notamment se situer au sein d'un processus biologique complexe.

La découverte de médicaments basée sur le phénotype offre des avantages notamment dans le contexte où une maladie relève d'un haut besoin médical et qu'aucune cible thérapeutique<sup>3</sup> n'ait été découverte en amont.

Ce type de recherches aboutit généralement à la découverte de traitements de type « first-in-class » (découverte de la première molécule active sur une cible précise).

### 2) Procédé d'identification de la cible à partir de données publiques

Cette seconde approche consiste en l'identification de cibles à partir de la littérature scientifique et de bases de données publiques (DrugBank, TTD)(17).

<sup>3</sup> Une cible thérapeutique est accessible à la molécule médicamenteuse présumée et sa liaison déclenche une réponse biologique qui peut être mesurée à la fois *in-vitro* et *in-vivo*



Dans ce cas, les cibles sont disponibles publiquement, la compétition entre développeurs est ici plus féroce. Rentre également en compte l'affinité pour le risque du développeur, qui peut choisir de s'attaquer à des cibles plus ou moins documentées.

Ce type de recherche s'apparente davantage à des découvertes de traitements de type « best-in-class » (découverte du traitement le plus efficace sur une cible précise, en regard de ce qui existe déjà).

#### 6.1.3.1.2. Valider la cible au travers d'essais multiples

Une fois identifiée, la cible fait l'objet d'une validation complète.

Différentes méthodes de validation existent. Elles peuvent reposer sur des modèles *in-vitro*, *ex-vivo* ou sur des modèles animaux entiers(15).

La confiance dans le résultat observé est considérablement accrue par une approche de validation multiple(15) (illustrée en Figure 7).

Parmi ces différentes méthodes de validation d'une cible sont retrouvées notamment :

- 1) Les techniques antisens (virus à ARN double brin de type siRNA) : elles permettent d'évaluer le rôle des protéines en empêchant leur synthèse (la séquence oligonucléotidique se lie à l'ARN empêchant la traduction de la protéine évaluée)
- 2) L'utilisation de modèles animaux transgéniques : ils permettent l'étude fonctionnelle des effets phénotypiques et biologiques détectables à la suite des manipulations génétiques (knock-out ou knock-in de gène)
- 3) L'utilisation d'anticorps monoclonaux : pour mettre sous silence la cible sécrétée ou membranaire
- 4) Les méthodes de génomique chimique : pour étudier les réponses génomiques aux composés chimiques.

La validation de la cible requiert en général un temps de 2 à 6 mois(18).

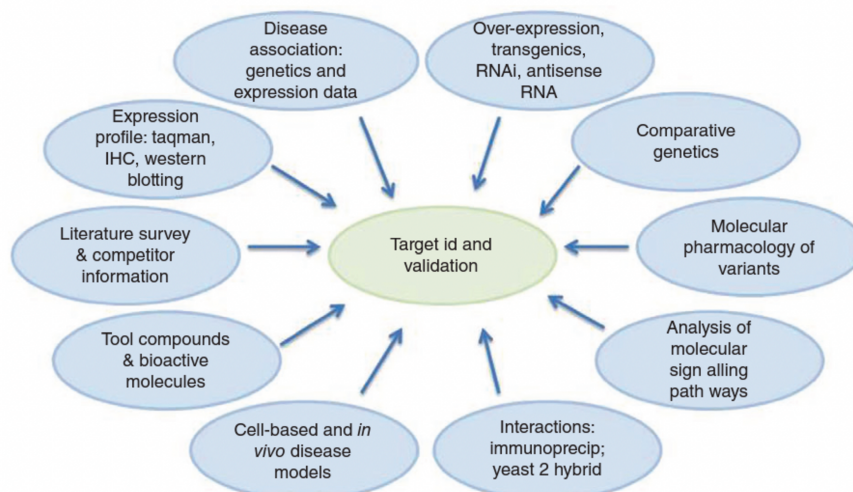


Figure 7. Approche multiple et méthodes de validation de la cible(15)

### 6.1.3.1.3. Obtenir des « hits » avec une activité importante sur la cible à l'issue de nombreux criblages

#### 6.1.3.1.3.1. Définition du terme molécule « hit »

Les molécules « hits » peuvent être définies comme des composés qui présentent l'activité souhaitée envers la cible au sein d'un criblage donné.

Il est important de noter que ces « hits » sont des molécules avec une activité désirée pour la cible. Cependant, elles ne présentent pas un profil optimisé dans le sens où plusieurs propriétés relatives à la sécurité (toxicité) et au profil pharmacologique (biodisponibilité) ne sont pas évaluées(19).

Ces hits sont obtenus à la suite de campagnes de criblages pratiquées sur des essais biochimiques et/ou cellulaires.

#### 6.1.3.1.3.2. Développement d'essais biologiques

Chaque médicament mis au point est soumis à une série d'essais conçus et organisés spécifiquement pour la cible en question.

En vue de réaliser une sélection de « hits » pertinente, des essais sur les processus cellulaires, moléculaires et biochimiques d'intérêt sont ainsi développés de façon spécifique(20).

Le développement d'essais respecte certaines règles, telles que :

- La pertinence d'un point de vue pharmacologique : il doit être possible de mesurer l'activité sur la cible et comprendre le mécanisme d'action
- La reproductibilité : au sein de laboratoires différents, par des opérateurs différents
- Le coût maîtrisé : utilisation de micro-technologies (plaques de microtitrage)
- La qualité de l'essai : le test doit être fiable et limiter la variance entre les milieux d'essais
- La caractérisation de l'effet du composé au sein du test : confirmer l'innocuité du solvant, avoir la concentration suffisante en composé en vue de produire l'effet, maîtriser les niveaux de faux positifs et de faux-négatifs.

Ces tests se divisent par ailleurs en deux grandes catégories : les essais biochimiques et les essais cellulaires.

#### ○ *Les essais biochimiques, sur cible isolée*

Les essais biochimiques sont précieux pour évaluer et examiner la cible et identifier les composés qui possèdent l'activité désirée sur cette cible(18) (20).

Ces essais :

- Sont cohérents et fiables ;
- Sont plus simples que les tests sur cellules.

### ○ *Les essais cellulaires*

Les essais cellulaires permettent d'élucider l'activité d'un composé par une lecture fonctionnelle de ladite activité. Ils succèdent souvent aux essais biochimiques(20).

Ces essais :

- Rendent compte de la toxicité, de l'efficacité et d'autres propriétés du composé recherché ;
- Sont plus complexes que les essais biochimiques.

Les essais cellulaires sont également utilisés dans le but d'examiner de façon préliminaire la toxicité, le profil de sécurité et l'efficacité d'un médicament(20).

Le temps de développement d'un essai est généralement compris entre 1 et 6 mois(21).

#### 6.1.3.1.3.3. *Le criblage*

Les méthodes de criblage sont mises au point et exécutées pour identifier les molécules qui interagissent avec la cible médicamenteuse. Elles aboutissent à la découverte et à la mise au point de molécules « hits ».

Il existe une large variété de criblages pour identifier des molécules « hits » :

### ○ *Criblage à haut débit ou High Throughput Screening (HTS)*

Il implique le criblage de l'ensemble de bibliothèques de composés (pouvant atteindre plus d'1 million de composés) directement contre la cible ou au sein d'un système d'essai plus complexe (essai cellulaire, etc...)

Ce type de criblage est réalisé au sein d'un laboratoire automatisé. Il ne suppose aucune connaissance préalable de la nature du chimiotype susceptible d'avoir une activité sur la cible(14).

### ○ *Criblage ciblé ou Focused Screening*

Il consiste à sélectionner dans la chimiothèque des sous-ensembles de molécules susceptibles d'avoir une activité au niveau de la protéine cible(15).

Ce criblage se base sur l'art antérieur pour les classes chimiques susceptibles d'avoir une activité au niveau de la cible du médicament. Ce cas nécessite la connaissance de la protéine cible, les antécédents de littérature, les brevets(22).

### ○ *Criblage virtuel ou Virtual Screening*

Basé sur l'art antérieur et à l'instar du criblage ciblé, le criblage virtuel utilise directement des pharmacophores et des procédés de modélisation moléculaire sur des bases de données de composés(15).

### ○ *Criblage de fragments moléculaires ou Fragment-based drug design (FBDD)*

Les fragments se distinguent de molécules traditionnelles présentes dans les chimiothèques par leur faible complexité moléculaire et leur taille modérée. Ils peuvent être considérés comme des « points de départ ».

Dans ce procédé de criblage, les molécules fragments sont criblées face à la cible. Ceci permet donc d'identifier un certain nombre de « fragments de départ » possibles.

Ces « fragments de départ » ont ainsi pour but d'être une base moléculaire pour de prochaines modifications en vue de devenir de potentiels candidats médicaments selon un processus rationnel et itératif s'appuyant sur des données structurales du complexe protéine-molécule.

○ **Criblage physiologique**

Ce procédé de criblage est plus spécialisé et ciblé car il s'agit d'une approche basée sur l'évaluation de l'effet de la molécule au niveau tissulaire.

Dans ce cas, une réponse transposable et conforme à l'effet souhaité *in-vivo* est recherchée.

Ces campagnes de criblage aboutissent ainsi sur la génération de données suffisantes pour réaliser un premier triage des composés.

Les résultats finaux d'un criblage constituent en effet la base d'un programme d'optimisation de hits.

Davantage de précisions sont disponibles en Annexe 1 : procédés de criblages en vue de l'obtention d'une molécule « hit »(15).

#### 6.1.3.1.3.4. Identification & optimisation des séries de hits

A cette étape, on est passé de milliers de molécules testées à quelques dizaines : seules les quelques séries de composés d'intérêt qui ont le meilleur profil pour devenir des candidats-médicaments demeurent.

Plusieurs étapes sont réalisées en vue de poursuivre la sélection des meilleurs composés(15) :

- 1) ***Retrait des composés connus comme étant des composés qui ressortent fréquemment comme de potentiels candidats au sein des campagnes HTS***
- 2) ***Identification de séries de composés par classification selon leur structure chimique***
- 3) ***Génération de courbes dose-réponse***
- 4) ***Évaluation des composés au sein d'un milieu d'essai secondaire, à base de tissu ou de cellule***
- 5) ***Étude du procédé de synthèse des séries de composés***
- 6) ***Premiers essais de sécurité in-vitro en vue d'évaluer les propriétés d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion (ADME) ainsi que des mesures physico-chimiques et pharmacocinétiques (PK). Un détail des essais est fourni en Annexe 2 : premiers essais de sécurité in-vitro(15)***
- 7) ***Établissement du profil de spécificité du candidat-médicament pour sa cible, pour évaluer le profil de sécurité des composés et leur capacité de liaison à d'autres cibles (liaisons « off-target »)***

Au terme de cet exercice, les forces et les faiblesses de chaque série de composés sont connues. Ceci permet de prendre une décision sur les séries de composés les plus prometteuses à faire progresser(15).

L'idéal est de retenir plusieurs séries afin de tenir compte de l'attrition importante attribuée aux phases suivantes.

Quel que soit le paradigme de criblage, le résultat de cette phase de découverte d'un programme d'identification des "hits" présente, en général, des composés avec une activité sur la cible de [100 nM - 5µM](15).

#### 6.1.3.1.4. Sélectionner plusieurs hits à partir de multiples séries de hits

A ce stade, il ne reste que quelques séries de hit bien identifiées. Il devient alors pertinent d'étudier davantage les relations structure-activité des composés sur la cible et leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD).

##### 6.1.3.1.4.1. Systématisation de l'étude des relations structure-activité, amélioration de la puissance des composés

L'étude des relations structure-activité (aussi appelée « Structure Activity Relationship », SAR) est réalisée pour chaque série de composés retenue.

La SAR permet de déterminer quels groupements chimiques sont les plus impliqués au niveau de l'interaction avec la cible et donc de comprendre quelle partie du composé est en mesure de produire un effet sur cette cible. Il devient donc possible de moduler l'activité du composé sur sa cible et notamment sa puissance (on retrouve de façon plus commune dans la littérature le terme « potency ») (15).

##### 6.1.3.1.4.2. Étude des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD) des composés

Les essais de stabilité microsomale sont réalisés pour étudier le métabolisme *in-vivo* et l'effet potentiel des enzymes épuratrices du foie (CYP450) sur les composés et les potentielles interactions avec d'autres médicaments (effets d'induction et d'inhibition enzymatique)(15,23).

Les composés sont également testés sur des modèles *in-vivo* orthologues(15) :

- Validations *in-vivo* de l'activité des composés : études dose-réponse *in-vivo*
- Études *in-vivo* de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie : démonstration d'un temps de demi-vie satisfaisant, de niveaux sanguins satisfaisant, selon les modes d'administration sélectionnés
- Études *in-vivo* de la toxicité : recherche de potentiels effets indésirables graves

Enfin, des essais de solubilité et de perméabilité sont réalisés en vue de comprendre le potentiel du composé à devenir un médicament facilement administrable au patient.

Ce processus, qui permet d'aboutir des hits aux leads peut prendre au total entre 6 et 9 mois(24).

#### 6.1.3.1.5. Sélectionner l'unique candidat-médicament

A l'entrée de cette phase, seuls les quelques composés qui présentent les meilleures données en termes de puissance et les meilleures propriétés en termes de PK/PD sont encore étudiés (<3 composés étudiés).

L'objet de cette phase est de sélectionner le composé qui passera en clinique : le candidat-médicament (aussi appelé « le lead »). Cette phase se concentre ainsi sur la modulation des leads : il faut pouvoir garder leurs points forts tout en modulant leurs déficiences.

Ces molécules leads sont examinées sur le plan de la sécurité : elles sont évaluées dans des modèles *in-vivo* de comportement général tels que le test d'Irwin et dans des modèles de génotoxicité tels que le test d'Ames(15).

Les études PK/PD sont également poursuivies : administration à forte dose, linéarité de la dose, pharmacocinétique à doses répétées et profilage métabolique doivent tous être réalisés avant la fin de cette étape(15).

La stabilité chimique et le choix du sel pour la substance médicamenteuse présumée deviennent aussi crucial sur cette étape(15).

L'optimisation des leads prend en moyenne 18 mois(25).

**Conclusion** : L'aboutissement d'une découverte pharmaceutique relève ainsi d'un processus rationnel qui se révèle fastidieux, qui est réalisé étape par étape, depuis l'identification d'une cible et sa validation, jusqu'à l'obtention progressive du candidat-médicament. Ce processus, qui se veut très sélectif par l'évaluation de millions de molécules en entrée, aboutira à l'unique candidat-médicament après un délai de 3 ans en moyenne (cf. Figure 8).

Un candidat médicament qui parvient au terme de ce processus répond aux trois notions clés suivantes :

- Une efficacité pré-clinique démontrée par le biais de multiples essais *in-vivo* et *in-vitro* et une optimisation du composé par le biais d'étude de relation structure-activité
- Une sécurité démontrée par le biais d'études PK/PD pré-cliniques fiables : la cinétique du composé est connue, ses propriétés ADME et son potentiel d'effets toxiques et off-target sont connus, etc...
- Une qualité mesurée : caractère réaliste de la synthèse du composé

Au terme de ce process, le candidat-médicament est donc une molécule optimisée qui présente de nombreux résultats qui permettent d'aborder la phase clinique avec une réelle confiance dans le comportement du composé chez l'Homme.

En parallèle, les considérations liées aux études de toxicologie réglementaire et la préparation du composé à la production à grande échelle (« Chemistry Manufacturing & Controls », CMC), permettront de construire le dossier réglementaire nécessaire à la première administration chez l'Homme et à la poursuite des essais cliniques.

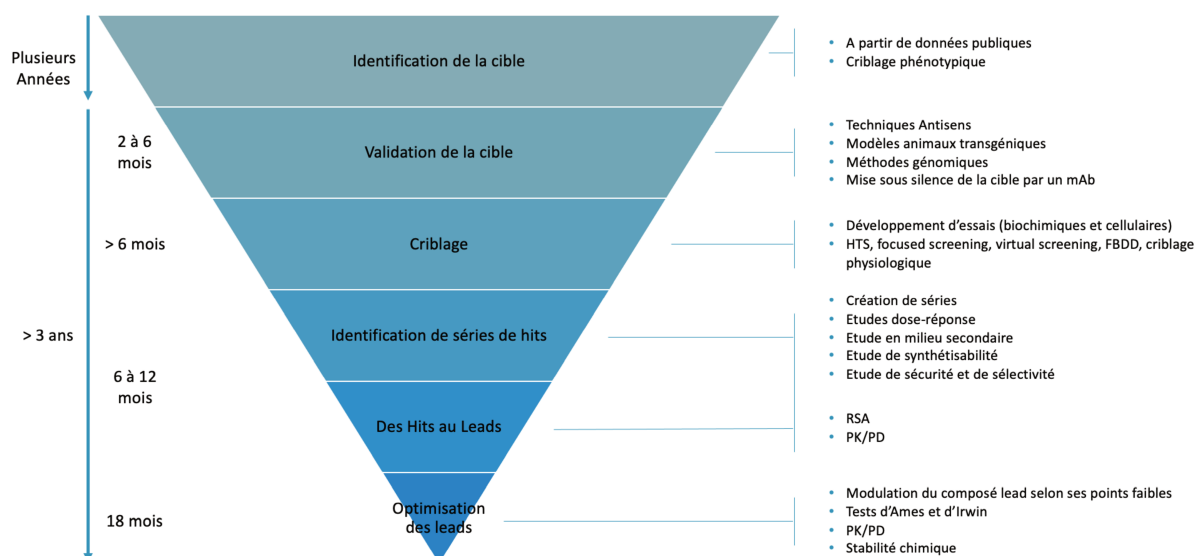


Figure 8. Schéma général du processus de la recherche médicamenteuse

### 6.1.3.2. Un processus qui permet de couper court au développement d'un programme de recherche non performant

Ce processus de découverte suit une logique de standardisation et est fortement rationalisé du fait du nombre important d'essais réalisés et de la quantité de données générées. Ceci permet donc aux chercheurs de prendre des décisions de façon éclairée et logique, en mesure d'orienter la découverte vers le meilleur candidat-médicament.

Basé sur la rationalité de son schéma, il est jalonné par de nombreuses étapes clés qui permettent de décider ou non de la poursuite du programme, ceci dès les phases les plus amonts de la recherche. On parle ici de notion de Go/No-go.

On retrouve ces notions de Go/No-go aux étapes suivantes :

- Validation de la cible : la cible se doit d'être effectivement impliquée dans la pathologie et d'être validée par différentes approches
- Génération de résultats probants lors des études « Dose-réponse » : un programme qui ne génère pas de réponse satisfaisante ne nécessitera pas une poursuite des recherches
- Propriétés PK/PD permettant d'assurer un passage chez l'Homme dérisqué : des données de PK/PD insuffisantes ne permettront pas de poursuivre vers les phases cliniques

Ainsi ce processus de découverte est ouvert à la notion d'échec en dépit des dépenses potentielles engagées.

### 6.1.3.3. *Un processus de découverte qui doit gagner en efficacité*

Bien qu'ayant fait ses preuves, ce processus de découverte pharmaceutique se doit aujourd'hui de devenir plus efficace au regard de son arrivée dans une ère des rendements décroissants, marqué par un effet ciseaux des coûts de R&D en regard du nombre d'innovation (cf. Figure 9).

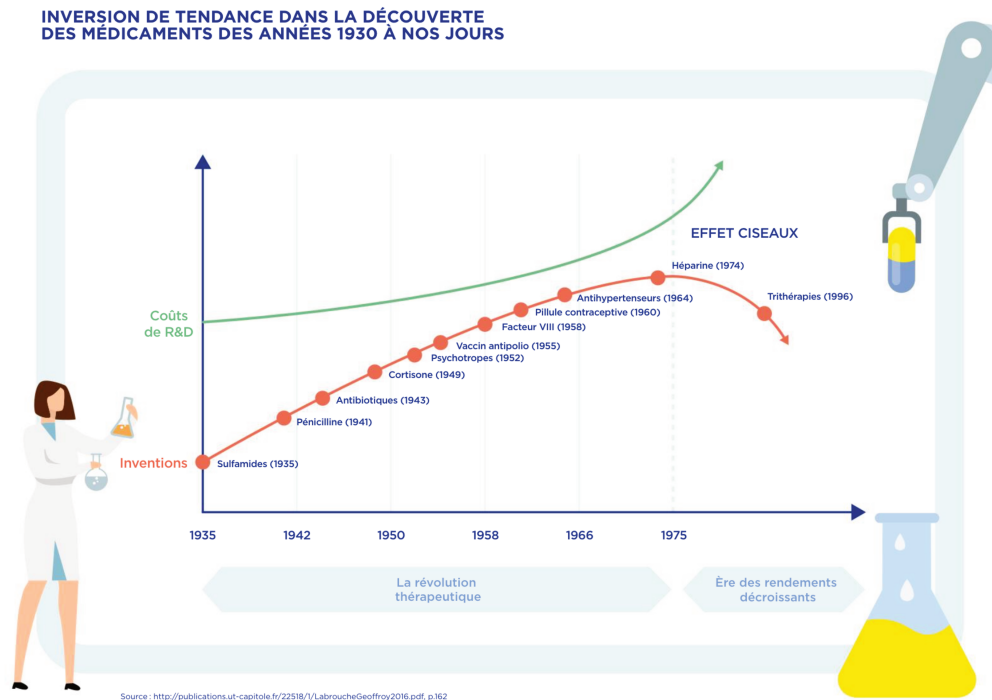


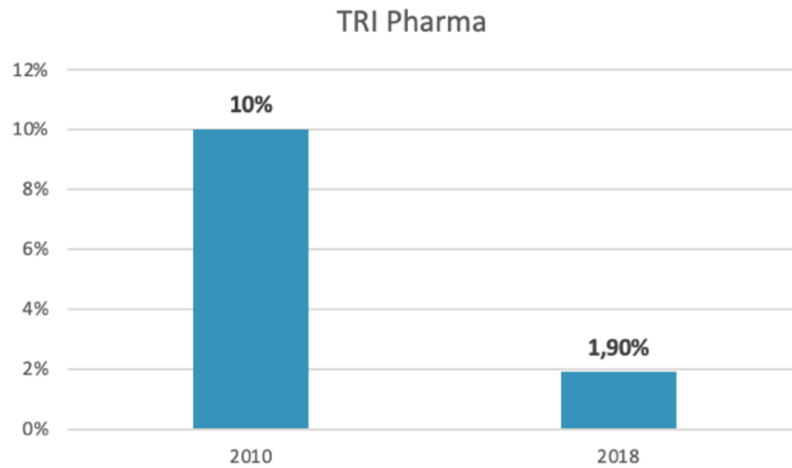
Figure 9. La R&D pharmaceutique est dans une ère de rendements décroissants(26)

Cette loi des rendements décroissants dit que l'exploitation économique commence toujours des éléments les plus simples et les plus rentables à exploiter, et qu'au fur et à mesure de son développement l'exploitation est forcée de se tourner vers des éléments de moins en moins rentables(27).

C'est ainsi le cas de la découverte pharmaceutique qui fait face à l'explosion de ses coûts (notamment lié à l'avènement des biotechnologies) et à un délai de plus en plus conséquent pour obtenir un candidat-médicament et le mettre sur le marché.

Ainsi il apparaît que les innovations pharmaceutiques ne sont plus en mesure d'assurer un retour sur investissement pour les industriels pharmaceutiques. En témoigne le taux de rendement interne actuel des industriels pharmaceutiques, qui se situe aux alentours des 1,9% en 2018, là où il était encore proche des 10% en 2010(28) (cf. Figure 10).





*Figure 10. Taux de Rendement Interne des sociétés pharmaceutiques<sup>4</sup>*

Au regard des enjeux stratégiques liés à l'innovation pour les industriels pharmaceutiques, qui doivent faire face à la vague de chute des brevets et à la compétition des génériqueurs, tout en engageant des ressources conséquentes (en termes de temps, de coûts), nous comprenons que le processus de découverte pharmaceutique est face à des enjeux de productivité très importants et qu'il se doit d'évoluer pour assurer la pérennité de cette industrie.

---

<sup>4</sup> NB : le taux de rendement interne (TRI) est un indicateur financier qui permet de calculer le taux de croissance annuel qu'un investissement génère.

## 6.2. La chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique a basculé vers un modèle « d'innovation ouverte » et s'est réorganisée autour du candidat-médicament

### 6.2.1. L'industrie pharmaceutique est entrée dans une ère d'innovation ouverte

L'innovation, peut se définir comme l'émergence d'un produit ou d'un procédé significativement amélioré par rapport au précédent sur le marché, depuis les premières étapes de la recherche fondamentale.

Le terme *d'open innovation* – littéralement « l'innovation ouverte » en français – a été popularisé en 2003 par Henry Chesbrough, professeur à Berkeley, décrivant ce terme comme l'ensemble des processus d'innovation fondés sur le partage et la collaboration<sup>(26),(29),(30)</sup>.

Jusqu'aux années 1960-1970, les industriels pharmaceutiques ont évolué dans un monde d'innovation « fermée ». Ils développaient alors en interne leurs innovations, à la force de secrets industriels ou de secrets de fabrication, dans la confidentialité la plus totale.

Cependant, l'industrie pharmaceutique a rapidement compris l'intérêt de se réorganiser et d'évoluer vers une nouvelle chaîne de valeur plus externalisée<sup>(3)</sup>, face :

- 1) Aux risques de développement d'un médicament liés au caractère aléatoire de la recherche (plus de 10,000 molécules sont nécessaires pour aboutir à un candidat-médicament et une prédictibilité du succès incertaine jusqu'aux phases 3 de la clinique)
- 2) À la diversification et à la complexité progressive de la R&D liée à l'avènement des biotechnologies vers les années 1990
- 3) À la richesse et multitude des connaissances et savoir-faire nécessaires pour développer de nouveaux traitements, notamment par le biais du développement des biotechnologies
- 4) À l'explosion des coûts de R&D

En vue de s'adapter à cet environnement où le potentiel de R&D s'accélère et se spécialise, les laboratoires pharmaceutiques ont compris l'intérêt de saisir de nouvelles fenêtres d'opportunités tout en externalisant les étapes les plus à risques telles que les phases de découverte médicamenteuse et de développement clinique.

La chaîne de valeur de l'innovation s'est donc fragmentée en plusieurs acteurs, tels que le laboratoire académique, la société de Biotechnologie, l'industriel pharmaceutique puissent jouer un rôle à part entière dans le processus d'innovation pharmaceutique<sup>5</sup>.

---

<sup>5</sup> Les termes « acteurs de la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique » et « acteurs conventionnels du processus d'innovation pharmaceutique » sont repris dans la suite de cet écrit pour mentionner les différents acteurs que sont le laboratoire académique, la société de Biotechnologie, l'industriel pharmaceutique.

## 6.2.2. Les industriels pharmaceutiques s'appuient sur les sociétés de Biotechnologie (Biotechs) pour innover

L'avènement des sociétés de biotechnologie (« Biotechs ») a changé le paradigme de l'industrie pharmaceutique.

### 6.2.2.1. *Raison d'être des sociétés de biotechnologie : poursuivre le développement des programmes de découverte jusqu'aux phases cliniques avancées*

Ces sociétés de biotechnologie, qui sont expertes dans un domaine précis de la biologie, ont pour but de fournir des réponses définitives dans les stades précoces de la découverte du médicament, tout en accompagnant l'entrée de nouveaux produits vers les phases de développement clinique(31), illustrées en Figure 11.

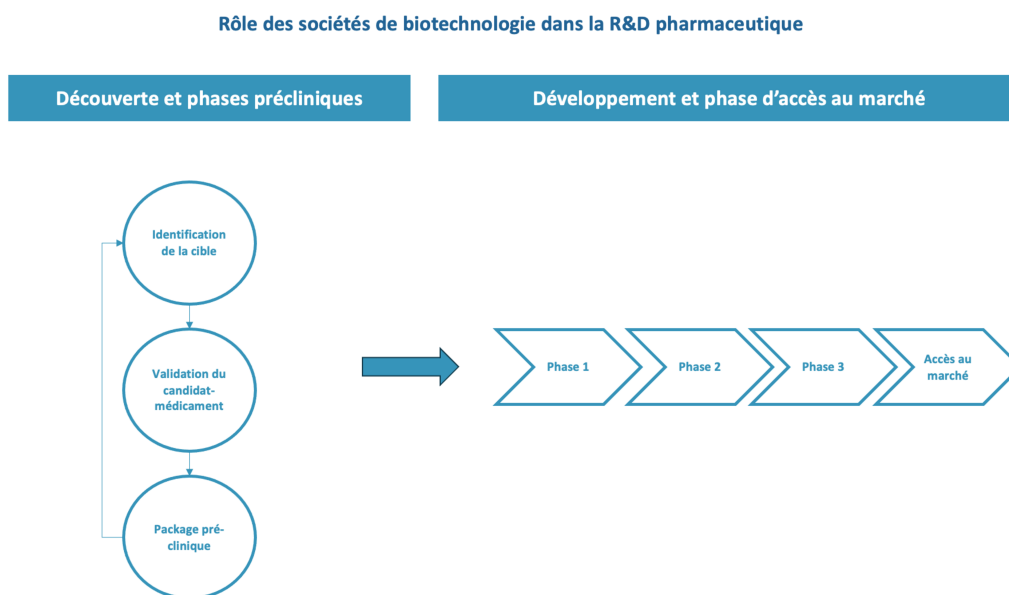


Figure 11. Le champ d'expertise des sociétés de biotechnologies s'étend depuis les phases de découverte aux phases de développement clinique les plus en aval(31)

Le champ de recherche est tel aujourd'hui qu'il est impossible de travailler de façon précise dans l'ensemble des sous aires thérapeutiques existantes(32). De même, il est impossible de se spécialiser sur chaque modalité (petites molécules, anticorps, thérapie génique, thérapie cellulaire, etc...).

La Biotech, qui est une entité petite et agile disposant de ressources clés dans des domaines précis de la science, est ainsi une organisation clé en vue d'avancer un programme de R&D.

### 6.2.2.2. *Les Biotechs accélèrent et développent les projets qui sortent des laboratoires de recherche*

Le laboratoire de recherche (souvent académique) est le premier acteur de la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique. Il se concentre sur les phases amont de la découverte pharmaceutique.

La transition d'un projet depuis le laboratoire de recherche vers des sociétés privées de type Biotech est dans la majeure partie des cas réalisée. Cette transition est appelée « spin-out ».

Plusieurs raisons permettent de justifier ce spin-out et la création d'une Biotech pour porter le projet(16) :

- **Le projet a un potentiel de marché important**

Le laboratoire académique qui a réalisé les recherches perçoit le potentiel de marché de sa recherche et décide de la transférer à une entité privée.

- **Les Biotechs permettent de concentrer les efforts de l'équipe sur un unique projet et d'y allouer les moyens nécessaires**

La création d'une Biotech permet d'aligner les intérêts de toute une équipe autour d'un projet. L'arrivée dans le domaine privé permet également au projet de recherche de se voir allouer de nouvelles ressources financières plus conséquentes et donc de l'accélérer.

- **Les Biotechs adressent plus facilement les risques techniques**

Les Biotechs peuvent se permettre plus facilement de prendre des décisions de Go/No-go, du fait de la simplicité de leur organisation.

#### *6.2.2.3. Les Biotechs dérisquent les programmes de R&D pour les industriels pharmaceutiques*

La Biotech permet de concentrer les efforts d'une équipe entière autour d'un programme de développement. Cependant elle ne possède pas de ressources internes suffisantes pour assurer l'accès au marché, le lancement et le déploiement commercial du nouveau médicament, tout comme le maintenir à un niveau de vente élevé à une échelle mondiale.

C'est pourquoi, les industriels pharmaceutiques, qui possèdent des forces commerciales dispatchées à travers le monde, sont des partenaires majeurs pour ces Biotechs.

En effet, la force de frappe commerciale d'un acteur pharmaceutique apparaît ici comme un réel levier en vue d'un retour sur investissement pour la biotech : l'industriel pharmaceutique permettant un déploiement commercial rapide et de façon globalisée du médicament.

A l'inverse, l'industriel pharmaceutique bénéficie des programmes de ces partenaires de type Biotech. En effet, le fait que la Biotech se charge de la R&D lui permet de s'éloigner de ces phases de développement réputées comme longues, coûteuses et risquées, et de pouvoir opter pour le(s) programmes(s) le(s) plus en ligne avec sa stratégie. Finalement, la collaboration permet à ces firmes pharmaceutiques de capter davantage d'innovation, et cela dans de multiples domaines de recherche.

Les industriels pharmaceutiques se retrouvent ainsi dans la possibilité de nouer des partenariats avec de multiples entreprises de biotechnologies évoluant dans des champs de recherche et médicaux différents, tout en gardant leur focus sur la commercialisation des médicaments.

#### 6.2.2.4. *Les Biotechs : des sociétés lancées dans une aventure à haut risque*

La Biotech se positionne donc comme une société qui se charge de la découverte médicamenteuse et du développement du candidat-médicament jusqu'à ses phases amont d'approbation sur le marché. Son intervention se situe donc entre celle des laboratoires académiques et des industriels pharmaceutiques (cf. Figure 12).

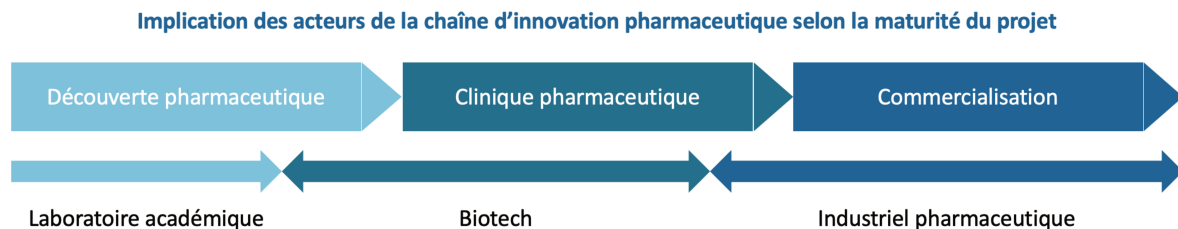


Figure 12. Implication des acteurs de la chaîne d'innovation pharmaceutique selon la maturité du projet

Par son positionnement, la Biotech est donc confrontée directement aux enjeux majeurs de productivité de la R&D pharmaceutique, caractérisée comme longue, risquée et coûteuse.

Ce processus, comporte en effet tout son lot de risques et de mise en situation de No-Go (interruption du programme de développement du candidat-médicament) ; que ce soit à la suite de résultats de sécurité ou d'efficacité trop faibles, d'une mise en situation de vie réelle qui échoue ou de résultats de comparaison de l'efficacité face au traitement de référence en phase 3 trop peu significatifs.

Ainsi, nous comprenons que la société de biotechnologie est une société fragile qui requiert un haut besoin financier en vue de supporter les différentes phases de la recherche et du développement médicamenteux jusqu'à sa mise sur le marché.

Par ailleurs, les conséquences directes des échecs des essais cliniques peuvent être graves pour la Biotech : un échec pouvant mener rapidement à la liquidation de la société.

### 6.2.3. Le modèle d'innovation ouverte pharmaceutique s'est construit autour de son actif majeur : le candidat-médicament

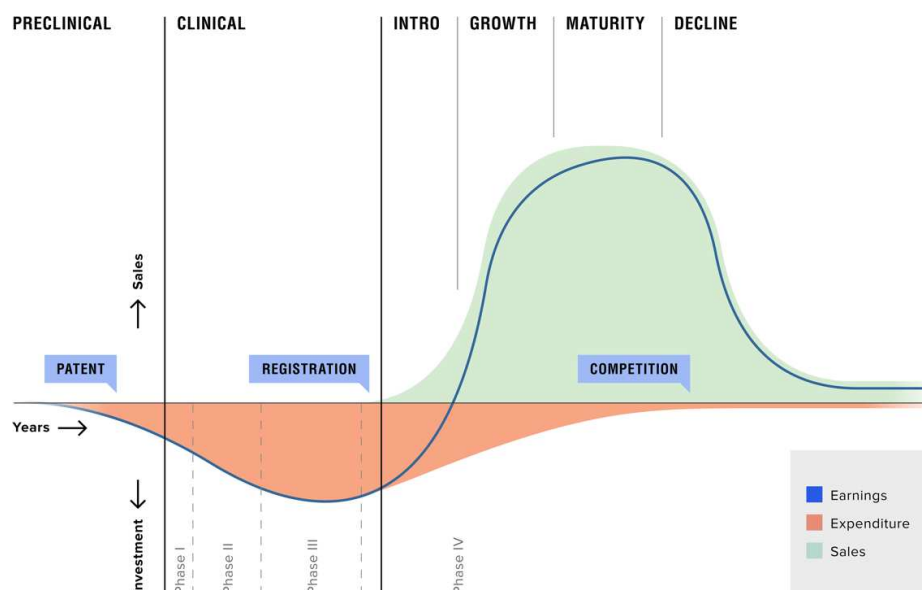
Le processus de découverte pharmaceutique aboutit à la découverte et à la sélection d'un candidat-médicament en vue d'adresser une maladie.

Ce candidat-médicament est considéré comme un actif essentiel pour les acteurs de la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique.

#### 6.2.3.1. *Le candidat-médicament est l'actif nécessaire à la survie des industriels pharmaceutiques*

À l'aune de la durée d'exploitation commerciale limitée des molécules pharmaceutiques et de la vague de chute de brevets attendue lors de cette décennie, intimement liée à la durée de vie limitée des brevets de 20 + 5 ans et de la compétition féroce induite par les génériqueurs, les industriels pharmaceutiques se voient dans l'obligation de toujours plus innover pour s'assurer un revenu et survivre.

Ainsi, chaque nouvelle molécule suit un cycle de vie similaire qui marque une phase de dépenses importantes jusqu'à l'arrivée sur le marché. Une fois sur le marché, la molécule assure pour l'industriel pharmaceutique des revenus importants et un monopole sur son exploitation commerciale, jusqu'à la chute de ses brevets (synonyme de la chute de la propriété intellectuelle dans le domaine public) (cf. Figure 13).



La découverte pharmaceutique, et de façon plus précise, les candidats-médicaments, se présentent donc comme un carburant essentiel à la survie des industriels pharmaceutiques et à la génération de leurs revenus.

### 6.2.3.2. *Le candidat-médicament est l'actif sur lequel repose la valeur des sociétés de biotechnologies*

A la différence des industriels pharmaceutiques, le portefeuille d'une société de biotechnologie se compose, très souvent, d'un unique candidat-médicament. Celui-ci représente donc l'unique actif de la société.

De plus, cet actif est dans la majeure partie des cas, dans une phase de développement très en amont de la phase commerciale. Ainsi, il ne génère pas de ventes ni de chiffre d'affaires.

Ainsi, là où le candidat-médicament représente un potentiel de ventes commerciales et de chiffre d'affaires pour un industriel pharmaceutique, il représente pour la société de biotechnologie sa raison d'être et sa valeur.

Cette valeur réside principalement (33)(34) :

- Sur le potentiel de marché du candidat-médicament : besoin médical auquel il répond, nombre de patients potentiels sur l'indication visée, nombre de ventes projetées une fois sur le marché, pic des ventes (potentiel de blockbuster<sup>6</sup>)
- Sur la probabilité de succès du candidat-médicament à devenir une molécule approuvée sur un marché réglementé : ainsi plus le programme avance et se rapproche de la phase de commercialisation, et plus il gagne en valeur
- Sur les synergies potentielles pour un acquéreur

**Conclusion** : au regard de la valeur importante du candidat-médicament pour l'industriel pharmaceutique et la Biotech, nous comprenons ainsi le fort intérêt qui lui est porté et l'intérêt d'orienter la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique autour de lui.

---

<sup>6</sup> Un blockbuster est un médicament qui réalise un chiffre d'affaires annuel supérieur à 1 milliard de dollars

### 6.3. L'efficience de la R&D repose sur une meilleure gestion de son actif stratégique, le candidat-médicament

Au regard du rôle charnière du candidat-médicament, il est primordial de parvenir à la maîtrise de la productivité de la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique.

#### 6.3.1. Le candidat-médicament est un actif hautement stratégique pour les acteurs de la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique

Le candidat-médicament est hautement stratégique du fait de sa position unique au sein de la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique.

Le candidat-médicament est en effet :

- **La thérapie du patient**

Le candidat-médicament représente la molécule thérapeutique, exogène, qui sera finalement administrée au patient.

Sa qualité, sa sécurité et son efficacité sont donc primordiales en vue d'une administration dans un but thérapeutique.

- **L'élément supervisé par la réglementation**

Par l'exposition du patient au candidat-médicament, la chaîne de valeur pharmaceutique est supervisée par une réglementation stricte et un plan de développement clinique précis et nécessaire à la justification de l'efficacité, sécurité et qualité du nouveau médicament.

C'est en effet le candidat-médicament et le plan clinique qui seront évalués par les évaluateurs des agences réglementaires européennes de l'EMA (European Medicines Agency) selon une procédure de CTA (cf. 6.1.1.2).

- **Le pilier de la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique**

Le candidat-médicament est le composé vers lequel l'ensemble des ressources, des coûts et du temps sont engagés.

- **Le pilier financier : il est la source de revenu des industriels pharmaceutiques et représente la valeur intrinsèque des Biotechs**

Il représente la valeur intrinsèque de la société de biotechnologie et est l'élément clé de sa survie. Nous pouvons notamment citer l'exemple de Genfit, qui, après avoir annoncé l'échec de son essai clinique dans le traitement de la maladie du foie NASH avec Elafibranor®, a perdu plus de 60% de sa valeur en bourse sur une journée (le 12 mai 2020)(35).

Pour l'industriel pharmaceutique, il représente sa source de revenu majeure et un monopole d'exploitation.



### 6.3.2. Le candidat-médicament et l'innovation pharmaceutique sont, tous deux, face à des enjeux d'efficience

Les enjeux d'amélioration de la productivité de la R&D pharmaceutique remettent en question le processus de découverte et la capacité du candidat-médicament à obtenir une approbation.

Au regard du processus global de R&D pharmaceutique :

- 90% des échecs médicamenteux sont en effet liés à une insuffisance de résultats en termes de sécurité ou d'efficacité du candidat-médicament (cf. 6.1.2.1)
- Ces échecs aboutissent ainsi au constat suivant : 14,6 candidats-médicaments sont nécessaires pour le lancement commercial d'un unique médicament (cf.6.1.2)

Au niveau du processus de la découverte pharmaceutique :

- Seul 1 programme de découverte sur 2 abouti à l'obtention d'un candidat-médicament (51% de chances d'aboutir à un candidat-médicament) (cf. 6.1.2.1)
- Ce processus de découverte représente 38% des coûts capitalisés totaux d'un programme de R&D complet soit 219M\$ en coûts directs (cf. 6.1.2.3),

La découverte pharmaceutique a donc aujourd'hui un grand intérêt à augmenter la qualité intrinsèque de ses candidats-médicaments, en vue de leur éviter une attrition aussi importante et d'améliorer son TRI (taux de rendement interne financier).

## **7. L’In-Silico médié par l’Intelligence Artificielle bouleverse les capacités d’innovations pharmaceutiques actuelles**

### **7.1. L’In-Silico bénéficie grandement de l’Intelligence Artificielle et décuple les capacités de découvertes à partir du mode de raisonnement de l’Homme**

#### **7.1.1. L’In-Silico s’inspire du raisonnement de l’Homme**

##### *7.1.1.1. Définition de l’In-Silico.*

Le terme In-Silico désigne une méthode d’étude effectuée au moyen d’ordinateurs (dont les puces sont principalement composées de silicium), permettant d’analyser des données et de modéliser des phénomènes(36).

Ce terme est essentiellement retrouvé en biologie et en bio-informatique pour désigner l’utilisation de modèles d’intelligence artificielle dans l’étude de procédés du vivant.

Le terme In-Silico est apparu lors des années 1990. Il a été utilisé dans une publication de référence pour la première fois en 1991 par une équipe de recherche française (A. Danchin et al.)(37).

Cette discipline prend aujourd’hui de plus en plus d’importance du fait de l’émergence de l’Intelligence Artificielle.

##### *7.1.1.2. Définition de l’Intelligence artificielle (IA)*

L’intelligence artificielle représente tout outil utilisé par une machine afin de reproduire des comportements liés aux humains, tels que le raisonnement, la planification et la créativité(38).

Pour se former et apprendre de façon continue, ces modèles d’intelligence artificielle sont faits de neurones artificiels et font régulièrement appel aux procédés d’apprentissage automatique (« machine learning », ML).

##### *7.1.1.3. L’IA repose sur des neurones artificiels inspirés des neurones de l’Homme*

Le fonctionnement du neurone artificiel est inspiré du neurone biologique (cf. Figure 14).

A l’instar d’un neurone humain, le neurone artificiel est fait d’un nœud, comparable au corps cellulaire d’un neurone biologique. Ce nœud reçoit généralement plusieurs valeurs d’entrée et génère une valeur de sortie(39).

Le neurone artificiel calcule la valeur de sortie en appliquant une fonction d’activation. Cette fonction d’activation correspond à une somme pondérée des valeurs d’entrée, comparable à la capacité de sommation du neurone humain(39,40). Cette fonction détermine si un neurone artificiel doit être activé et générer un flux ainsi que son degré d’activation. Ce flux généré est comparable aux potentiels d’action des neurones biologiques.

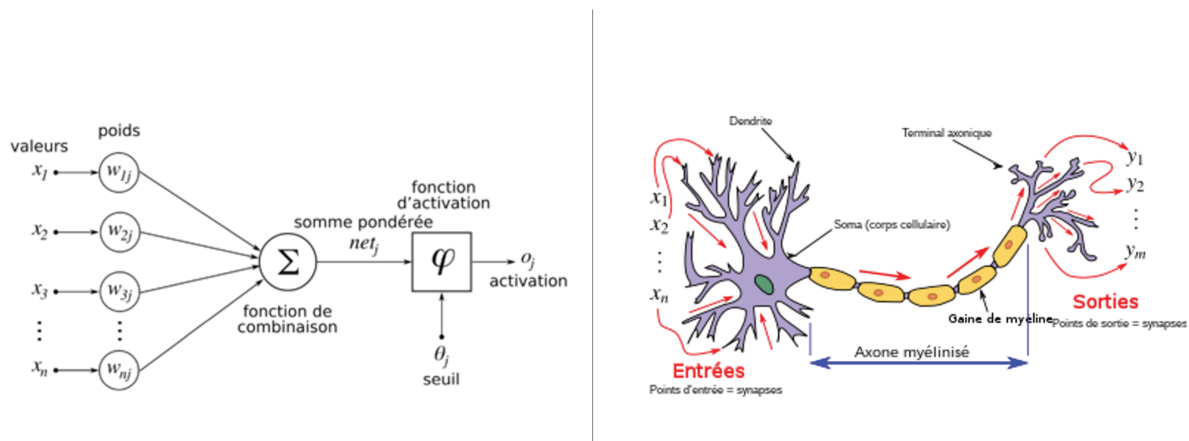


Figure 14. Fonctionnement d'un neurone artificiel (à droite) en comparaison du fonctionnement du neurone biologique (à gauche)

En résumé, l'Intelligence Artificielle se définit donc comme une méthode d'étude basée sur des algorithmes et des neurones artificiels en capacité de reproduire des comportements de réflexion et de raisonnement de l'Homme.

## 7.1.2. Grâce au Machine Learning, l'in-Silico peut réaliser la synthèse de données complexes

### 7.1.2.1. Définition de l'apprentissage automatique (« Machine Learning », ML)

Le Machine Learning est défini comme étant une technologie d'intelligence artificielle qui permet aux machines d'apprendre sans avoir été préalablement programmées spécifiquement à cet effet(41).

Ainsi, plutôt que d'être codée à la main au travers de routines logicielles avec un ensemble spécifique d'instructions prédéterminées pour accomplir une tâche particulière, l'IA est entraînée à l'aide de grandes quantités de données et d'algorithmes qui lui donnent la capacité d'apprendre comment effectuer la tâche(42).

Une personne avec le rôle de programmeur code l'algorithme utilisé pour entraîner l'IA au lieu de coder des règles expertes. Les algorithmes améliorent leurs performances de manière adaptative à mesure que la quantité et la qualité des données disponibles pour l'apprentissage augmentent(42).

Par conséquent, le ML se présente comme très adapté pour résoudre des problèmes pour lesquels une grande quantité de données et plusieurs variables sont disponibles et où un modèle ou une formule les reliant n'est pas connu(42).

### *7.1.2.2. L'Intelligence Artificielle est formée à partir de processus d'apprentissage automatique qui aboutissent à des raisonnements*

Deux méthodes d'apprentissage sont couramment employées dans le but de former l'Intelligence artificielle.

Ces méthodes qui relèvent du machine learning sont : la méthode d'apprentissage supervisé et la méthode d'apprentissage non supervisé (Figure 15).

- **Méthode d'apprentissage supervisé**

La méthode d'apprentissage supervisé est utilisée pour développer des modèles de formation pour prédire les valeurs futures de catégories de données ou de variables continues(42).

L'apprentissage supervisé entraîne un modèle sur des relations connues entre les données d'entrée et de sortie afin qu'il puisse prédire les sorties futures pour de nouvelles entrées. Les futures sorties sont généralement des modèles ou des résultats de classification de données ou une compréhension des variables les plus influentes(42).

Ainsi, la machine est ici guidée dans la manière d'organiser son schéma de réflexion. L'algorithme qui aboutit à la réflexion est réfléchi en vue de guider la machine vers le bon résultat.

Ce type de méthode est précis du fait de l'intervention du programmeur au sein de la boucle de réflexion de l'IA(43).

- **Méthode d'apprentissage non-supervisé**

Les méthodes d'apprentissage non supervisé sont quant à elles utilisées à des fins exploratoires pour développer des modèles permettant de regrouper les données d'une manière qui n'est pas spécifiée par l'utilisateur(42).

La technique d'apprentissage non supervisé identifie les modèles cachés ou des structures intrinsèques dans les données d'entrée et les utilise pour regrouper les données de manière significative(42).

Dans ce cas, l'intelligence artificielle apprend par elle-même à organiser son schéma de réflexion et elle est en mesure de distinguer ce qui est différent et/ou intéressant depuis les données d'entrée fournies.

Ce type de méthode est en général moins précis mais peut apporter des réponses synthétiques depuis un échantillon de données important.

Ici, l'intervention du programmeur se fait au niveau de la validation de la donnée de sortie(43).

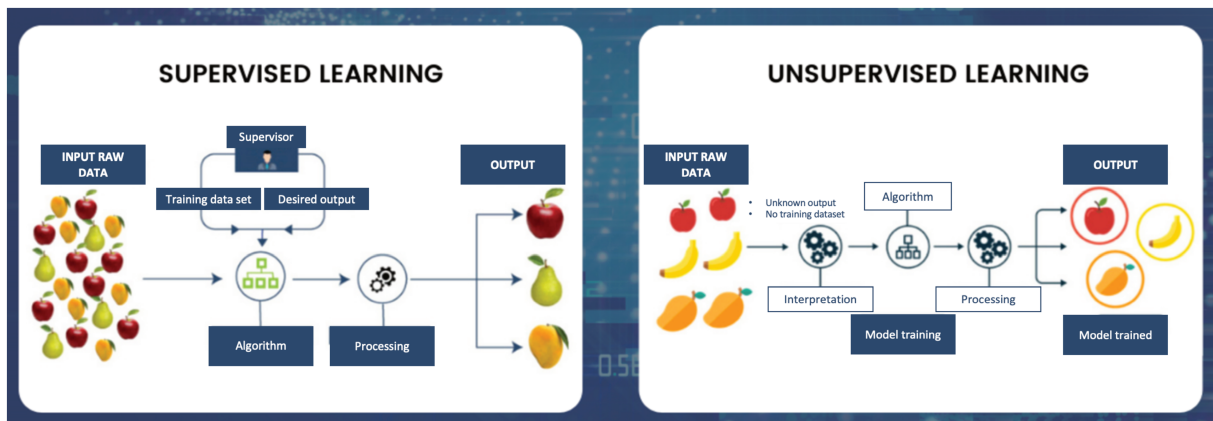


Figure 15. Différences entre les méthodes d'apprentissage supervisé et non-supervisé(44)

On voit ainsi la différence dans les applications de ces deux techniques :

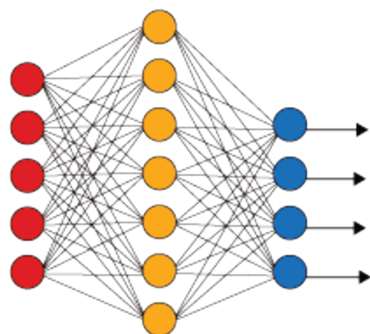
- La méthode d'apprentissage supervisé est plutôt utilisée pour répondre aux questions qui nécessitent une prédiction des catégories de données ou des variables continues (nombre de valeurs infinies comprises dans un intervalle connu) en vue de les rapprocher de résultats connus ;
- Les techniques non supervisées sont davantage utilisées pour développer des modèles qui permettent de regrouper et synthétiser les données.

### 7.1.2.3. *Le Deep Learning (DL) : des réseaux neuronaux qui décuplent le potentiel de l'Intelligence Artificielle*

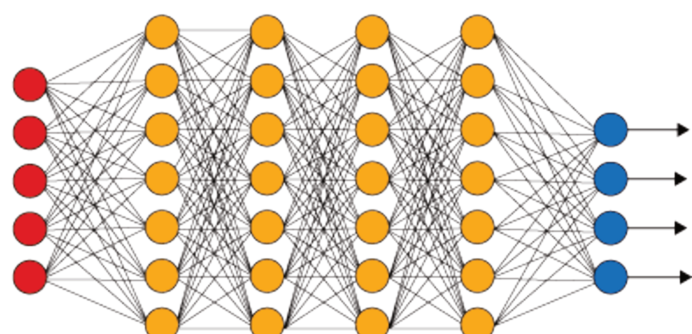
Le Deep Learning imite le fonctionnement du cerveau humain. Il met en effet en place des réseaux neuronaux artificiels à couches multiples (plus de 3 couches superposées).

Au sein de ces réseaux, les neurones sont interconnectés entre eux. Les couches se superposent et jouent des rôles différents selon leur positionnement, ce qui permet d'affiner et d'optimiser les capacités de raisonnement de l'IA(45) (cf. Figure 16).

#### Simple Neural Network



#### Deep Learning Neural Network



● Input Layer    ● Hidden Layer    ● Output Layer

Figure 16. Le Deep Learning : un réseau neuronal multicouche

D'un point de vue schématique, le DL se présente donc davantage comme une sous-partie du ML : c'est en effet une architecture de système qui permet une certaine méthode d'apprentissage automatique (cf. Figure 17).

Cette méthode de ML permet ainsi à un système artificiel de se doter d'une certaine intelligence artificielle (IA) en vue de résoudre des problèmes complexes à partir de ses capacités de raisonnement.

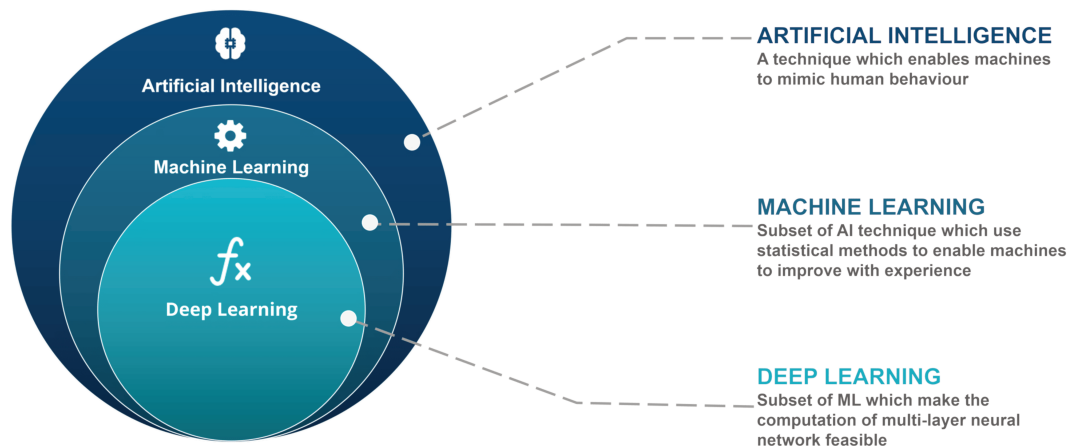


Figure 17. Relation entre IA, ML et DL

La force de ces systèmes d'IA utilisant le deep learning réside ainsi dans l'affinement des capacités d'interprétation de l'IA depuis des quantités de données d'entrée toujours plus massives. L'IA utilisant le deep learning se détache également d'une certaine dépendance aux programmeurs.

### 7.1.3. L'IA a une puissance de calcul plus importante que l'humain

Sur des opérations très précises pour lesquelles elle est entraînée, l'IA dispose de capacités importantes de calcul pour analyser des données, en comparaison au cerveau humain (cf. Figure 18).

Cette différence s'explique notamment par l'énergie dépensée par le système mais aussi par les progrès techniques des processeurs et des capacités de mémoire des ordinateurs(46).

La puissance de calcul a notamment été démultipliée au décours des 50 dernières années, selon la Loi de Moore, loi empirique formulée par Gordon Moore (cofondateur d'Intel), stipulant que le nombre de transistors dans un circuit intégré double environ tous les deux ans, rendant les processeurs de plus en plus puissants(47).

Récemment, les progrès de la miniaturisation ont conduit à la création de processeurs plus petits et plus efficaces(48) et le développement de nouvelles architectures de processeurs ont permis de multiplier le nombre de tâches réalisées simultanément(49).

Ainsi aujourd'hui, une IA réalise 10 milliards d'opérations à la seconde, là où le cerveau humain en réalise des milliers. Le cerveau est donc 10 millions de fois plus lent qu'une IA(50).

Aussi, l'IA est plus précise que le cerveau humain, de 42 millions de fois(50). Elle réalise donc moins d'erreur.

| Properties               | Computer                                      | Human Brain  |
|--------------------------|---|--------------|
| Speed of Basic Operation | 10 billion/sec.                               | < 1,000/sec. |
| Power Consumption        | ~100 watts                                    | ~10 watts    |
| Precision                | 1 in ~4.2 billion<br>(for a 32-bit processor) | ~1 in 100    |

Figure 18. Comparaison des propriétés de calcul des ordinateurs et du cerveau humain(50)

Au regard de ces propriétés, l'IA permet de générer des synthèses de données fiables de façon plus rapide pour les opérations pour lesquelles elle a été entraînée.

On perçoit donc, au terme de ce chapitre, que l'In-silico médié par l'IA, multiplie et rend plus fiable la découverte pharmaceutique de nouveaux candidats-médicaments par sa capacité à analyser un grand nombre de données de façon rapide.

#### 7.1.4. L'Intelligence Artificielle et les réseaux neuronaux graphiques permettent un bond dans la modélisation des structures moléculaires

L'utilisation de réseaux neuronaux graphiques prend naissance dans la théorie des graphes issue des travaux d'Euler, ensuite adaptée à la bio-informatique(51–53).

Les graphes sont un type de représentation des données permettant de modéliser des relations entre des nœuds. Un graphe se compose ainsi de plusieurs nœuds (*nodes* ou *vertices*) reliés entre eux par des bords (ou *edges*) et qui constituent des paires(51–53) (Figure 19).

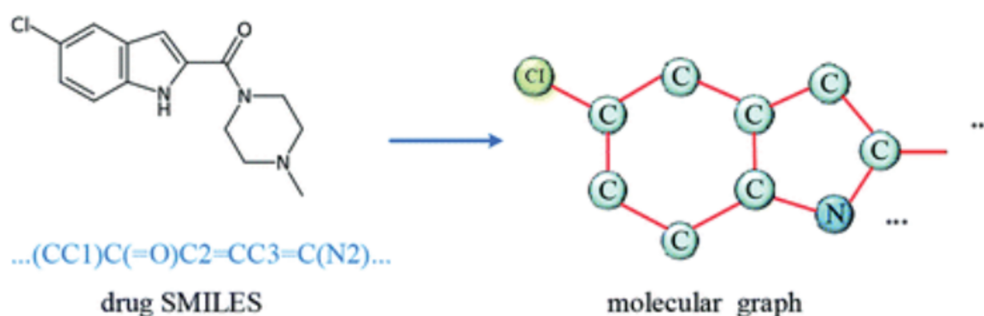


Figure 19. Exemple de représentation sous forme de graphe d'une molécule donnée

Ces représentations peuvent être interprétées par des réseaux neuronaux de ML particuliers, appelés réseaux de neurones graphiques, en mesure de capturer la structure graphique des données. Riche de son caractère unique, ce type de réseau de neurone permet ainsi d'étudier des données complexes, faites à la fois de données d'entrée et de relations par paires entre les éléments(54).

Les graphes permettent notamment de représenter une molécule sous une version simplifiée et abstraite, au sein d'un kit de modélisation moléculaire (Figure 20).

Ce kit de modélisation prend en compte l'ensemble des informations moléculaires relatives aux atomes (hybridation, etc...) représenté par les « nodes », et les liaisons possibles pour l'atome, ses « edges »(51–53).

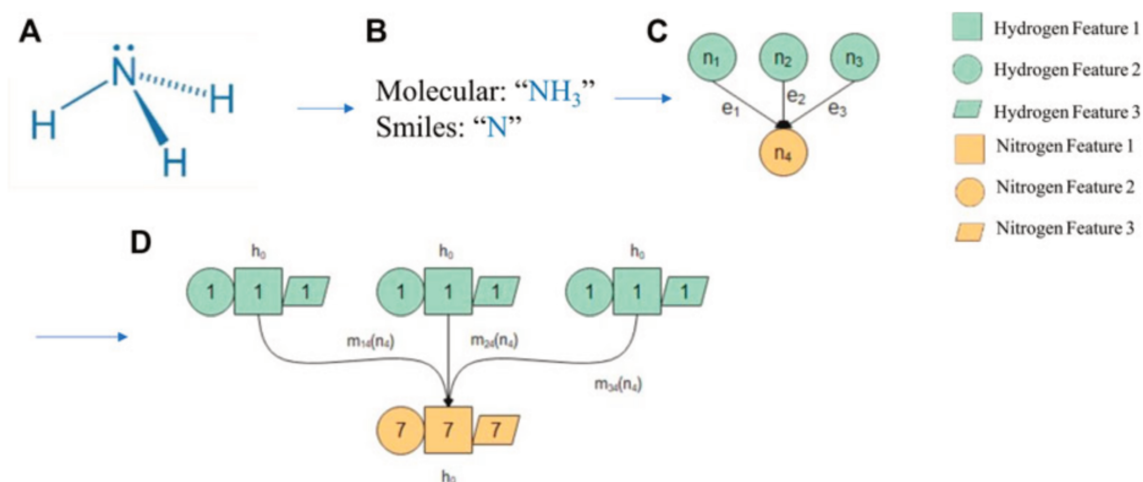


Figure 20. Représentation schématique d'un kit de modélisation moléculaire au travers des nœuds graphiques

Les applications en découverte pharmaceutique se concentrent donc majoritairement sur la construction de modèles moléculaires par la modélisation des atomes sous forme de nœuds et des liaisons chimiques entre les atomes par les bords (edges ou liens).

Au sein du processus de découverte, les Graph Networks sont donc particulièrement utiles pour modéliser les structures biomoléculaires, les relations fonctionnelles entre elles et à intégrer des ensembles de données multi-omiques. Ceci permet notamment d'étudier les interactions diverses entre les entités aux différentes échelles de la biologie (mécanisme d'action, relation du composé avec sa cible, optimisation des composés)(55)

Ainsi les réseaux de neurones graphiques se présentent comme une technologie particulièrement adaptée à la découverte pharmaceutique.



## 7.2. L'Intelligence Artificielle appliquée à l'In-Silico présente un fort potentiel pour la productivité de la découverte pharmaceutique

L'In-Silico n'est pas une discipline récente de la pharmacologie, puisque ses débuts remontent au début des années 1960, lorsque les relations quantitatives entre la structure chimique et les effets pharmacodynamiques et pharmacocinétiques dans les systèmes biologiques ont commencé à être dévoilées par des moyens informatiques(56). L'objectif initial était de fournir des estimations computationnelles de la bio-activité des molécules (Hansch et Fujita, 1964)(57).

Depuis lors, ses outils sont progressivement devenus une composante importante de la chimie médicinale et de la pharmacologie moderne dans l'objectif de rationaliser la découverte pharmaceutique.

### 7.2.1. L'IA et le ML ont pris un essor important au sein des technologies In-Silico appliquées à la découverte pharmaceutique

Au cours des dernières décennies, l'évolution des technologies de l'information et de la communication, ainsi que l'augmentation de la capacité de calcul disponible des ordinateurs, ont donné lieu à de nouvelles méthodologies In-Silico pour le criblage de vastes bibliothèques de médicaments.

Entre 2004 et 2008, l'utilisation des algorithmes de ML a connu une croissance considérable, liée à l'arrivée de nouveaux algorithmes particulièrement adaptés à la découverte pharmaceutique(57).

A partir de 2008, un second tournant dans l'utilisation des réseaux neuronaux a également été observé. Les premières bibliothèques d'outils open source d'apprentissage automatique ont été publiées. Ainsi la démocratisation des applications des modèles de Deep Learning a fait exploser le nombre de publications dans ce domaine(57) (Figure 21).

Plusieurs types de modèles de réseaux neuronaux ont également pu se succéder, notamment de type Graph Networks, donnant accès à de multiples et nouveaux champs d'application au sein du domaine de la découverte pharmaceutique(57).

Ces modèles Graph Networks présentent en effet des caractéristiques très prometteuses, principalement par leur capacité d'adaptation aux problèmes et aux structures moléculaires à traiter en recherche pharmaceutique.

D'autre part, la chimie-informatique et plus particulièrement les algorithmes d'apprentissage automatique se présentent être très utiles dans la compréhension des problèmes biologiques, notamment dans la prédiction d'interactions fortes pour la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques.

## Timeline of Machine Learning in Drug Discovery

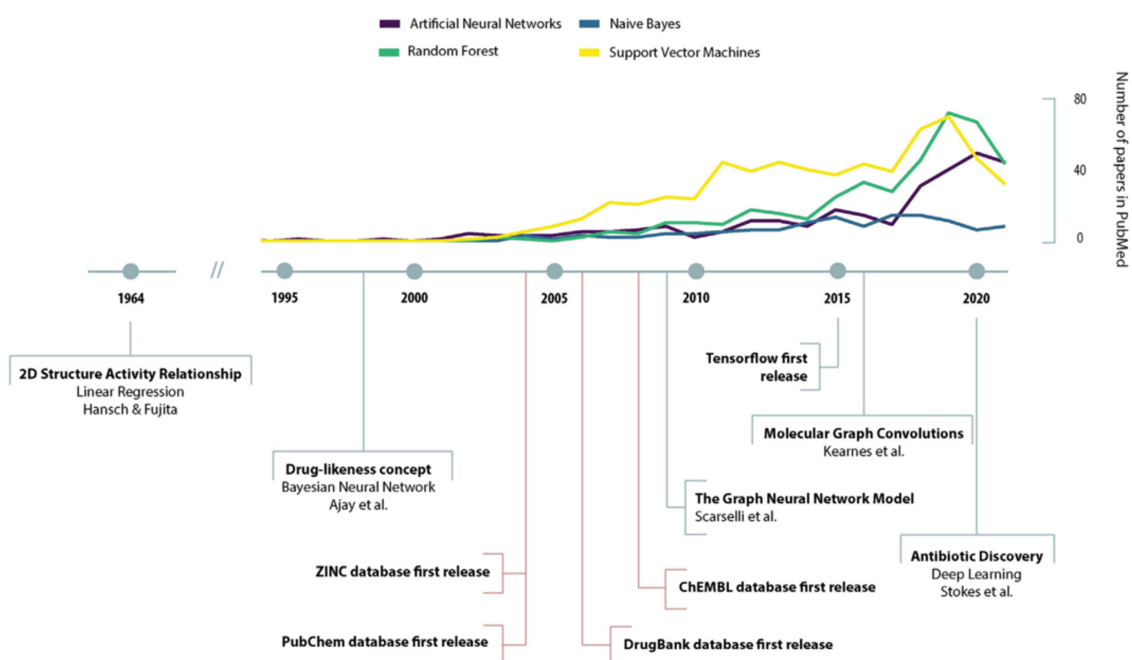


Figure 21. Nombre de papiers scientifiques relatifs au Machine Learning dans le domaine de la découverte pharmaceutique(52)

### 7.2.2. Les premières applications de l'IA avec l'In-Silico sont très probantes

#### 7.2.2.1. L'in-silico est une technologie prometteuse pour améliorer la productivité de la découverte pharmaceutique

Les technologies de l'In-Silico basées sur l'intelligence artificielle sont des technologies encore récentes porteuses de nombreuses promesses pour l'amélioration de l'efficacité du processus de découverte pharmaceutique.

En témoignent de récents articles de Fierce Pharma qui soulignent le caractère peu coûteux et rapide de ce type d'outils :

« Depuis des années, l'intelligence artificielle promet de réduire de plusieurs mois, voire de plusieurs années, le temps nécessaire à la mise au point d'un tout nouveau médicament, et ce pour des millions de dollars de moins. Mais l'ampleur exacte de cette réduction a généralement été laissée à l'imagination, même si elle s'est précisée au fil des percées.

Aujourd'hui, l'industrie biopharmaceutique pourrait avoir un aperçu de l'ensemble du tableau, d'un avenir où l'IA pourrait banaliser les découvertes scientifiques.

La société Insilico Medicine a indiqué que ses réseaux informatiques avaient découvert une cible biologique dans les cellules, qui n'avait jamais été testée auparavant - qu'elle pense être liée à la fibrose pulmonaire idiopathique - et a ensuite conçu une nouvelle molécule à partir de zéro pour correspondre à cette cible et potentiellement traiter la maladie avec un nouveau mécanisme d'action. Jusqu'à présent, cela a pris moins de 18 mois et environ 2 millions de dollars » Fierce Biotech(58).

#### 7.2.2.2. *La startup Insilico Medicine identifie un potentiel candidat médicament en 46 jours*

Les premiers leaders du domaine de l’In-Silico démontrent des premiers résultats très encourageants.

*« Une équipe de la start-up pharmaceutique Insilico Medicine, spécialisée dans l'IA et travaillant avec des chercheurs de l'université de Toronto, a mis 21 jours pour créer 30 000 modèles de molécules ciblant une protéine liée à la fibrose (cicatrisation des tissus). Ils ont synthétisé six de ces molécules en laboratoire, puis en ont testé deux dans des cellules ; la plus prometteuse a été testée sur des souris. Les chercheurs ont conclu qu'elle était puissante contre la protéine et qu'elle présentait des qualités "similaires à celles d'un médicament". En tout et pour tout, le processus n'a duré que 46 jours. La recherche a été publiée cette semaine dans Nature Biotechnology(59) » MIT Technology Review(60).*

Bien que cette expérience soit démonstrative et que le candidat-médicament retenu ne soit pas le plus optimisé, elle démontre la rapidité avec laquelle l’In-Silico évolue et démontre ses promesses en termes de gain de temps au regard du processus actuel.

Nous notons également que les premiers leaders de l’In-Silico progressent vite dans le développement de leurs candidats-médicaments.

*« Insilico Medicine a lancé le premier essai chez l'homme de son candidat-médicament conçu par ordinateur après avoir démontré que ses plateformes d'intelligence artificielle pouvaient non seulement identifier une nouvelle cible cellulaire potentielle pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique, mais aussi produire un nouveau médicament en moins de 18 mois et pour un coût dérisoire par rapport à la plupart des efforts de R&D des grandes sociétés pharmaceutiques » (Novembre 2021), Fierce Biotech(61).*

Ainsi de premiers candidats-médicaments parviennent aux phases cliniques en vue de prouver leur efficacité chez l’Homme.

Ces nouvelles technologies font finalement naître de nombreuses attentes quant à leur potentiel disruptif du processus de découverte pharmaceutique actuel.

### 7.3. L’In-Silico et ses technologies d’IA proposent de nombreux outils pour la découverte médicamenteuse

Les phases de la découverte pharmaceutiques sont multiples et sont génératrices de données conséquentes. L’application des technologies In-silico médiée par l’IA s’avère ainsi propice.

Il est intéressant de comprendre comment les technologies de l’In-Silico médiées par l’IA viennent aujourd’hui s’appliquer à la phase de découverte pharmaceutique et notamment à l’identification et la validation de la cible, et au criblage et à l’obtention du candidat-médicament.

Il est également intéressant de se projeter dans les perspectives technologiques de ce domaine et leur impact sur ces outils, notamment avec l’émergence des ordinateurs quantiques.

#### 7.3.1. Les technologies In-Silico améliorent l’identification des cibles

##### 7.3.1.1. *Apport de « l’omique » et du NLP pour l’établissement d’un lien de causalité entre la maladie et la cible*

Établir le lien de causalité entre la maladie et la cible est primordial au sein de la phase d’identification des cibles. C’est pourquoi la découverte pharmaceutique démarre par l’étude des mécanismes et des phénotypes des maladies et la compréhension de leurs aspects biologiques.

Cette phase d’étude des mécanismes et des phénotypes des maladies et la compréhension des aspects biologiques sont un domaine de la science qui a évolué très vite. Cette science est en effet passée de l’étude d’un gène ou d’une protéine particulière à l’analyse d’ensembles entiers de biomolécules(62).

C’est notamment l’avènement des technologies « omiques » (génomique, métabolomique, transcriptomique, protéomique) qui a permis cette rapide évolution (Figure 22). Ces technologies, qui génèrent des quantités de données massives pour étudier la structure, la fonction et la dynamique d’un ou plusieurs organismes pour mieux en comprendre son/leurs phénotype(s), requièrent des outils d’analyse de données biologiques adaptés à la haute volumétrie des données générées(62).

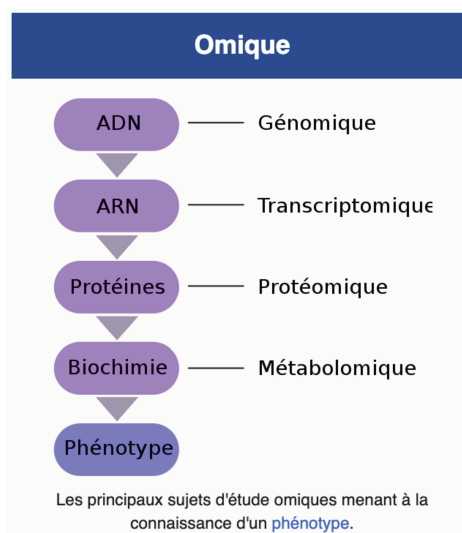


Figure 22. Les principaux sujets d’étude des technologies de type "omique"

La littérature est également la première source de connaissances de l'association d'une cible dans une maladie.

Les avancées récentes en Machine Learning, et notamment dans la manière d'analyser le langage naturel de façon informatique (« natural language processing » NLP), ont permis des applications importantes dans le minage de la littérature scientifique.

Le NLP permet notamment un minage important des publications, aboutissant à l'identification rapide et efficace des papiers scientifiques les plus pertinents pour une recherche donnée de cibles(42).

Les technologies In-Silico et plus particulièrement celles issues du Machine Learning (ML) se révèlent ainsi très utiles dans l'analyse des grands volumes de données associés aux études « omiques » et au minage de papiers scientifiques.

#### *7.3.1.2. Identification de cibles avec une bonne pharmacobilité*

Avec le développement des technologies de type « omique » et de méthodes d'identification des cibles de médicaments assistées par ordinateur (aussi appelé « computer aided drug target identification »), l'In-silico suscite un intérêt croissant.

Via ces méthodes, l'In-Silico permet de retraiter les données issues de la biologie de façon rapide et d'éviter tout un panel d'études expérimentales en laboratoire qui requièrent un temps et un coût conséquents(62).

L'analyse et le retraitement de ces données permet notamment à l'In-Silico :

- D'identifier de potentiels sites de liaisons sur les cibles(63)
- D'évaluer leur pharmacobilité(63)

- **L'identification des sites de liaison**

Cette méthode permet de prédire et d'exclure les cibles et les sites de liaison qui ont une capacité de liaison faible ou nulle aux ligands(63).

L'utilisation du ML se révèle avantageuse dans cette phase car elle permet :

- L'amélioration de la précision des prédictions en intégrant des informations provenant d'algorithmes d'apprentissage automatique entraînés sur de multiples sources de données
- La saisie de modèles complexes cachés dans de grandes quantités de données expérimentales, construisant des modèles statistiques appropriés à l'étude de la liaison

- **L'évaluation de la pharmacobilité**

Cette méthode cherche à résoudre les enjeux de faible aptitude à la pharmacobilité des cibles.

Cette aptitude est évaluée en recherchant des sites de liaison qui peuvent lier des ligands de type « drug-like » et être complémentaires en termes de propriétés physicochimiques(64).

Les méthodes de travail antérieures reposaient principalement sur des méthodes expérimentales réalisées en laboratoire, aux coûts élevés et aux cycles longs(65).

L'In-Silico et le ML trouvent ici une application importante car :

- Ils permettent de modéliser de façon informatique les caractéristiques physico-chimiques des cibles et des ligands(63).

- Ils peuvent effectuer l'analyse de la capacité de la cible à être médicamentée sans coûts expérimentaux et temps excessifs(63).

**En conclusion :** l'In-Silico se révèle donc particulièrement adapté aux phases d'identification des sites de liaison et dans l'évaluation de la pharmacobilité du fait :

- Qu'il soit capable de synthétiser de grandes quantités de données
- Qu'il lui soit possible d'établir de nouvelles relations statistiques à partir de quantité de données importantes, améliorant ainsi le champ de recherche de sites de liaisons et la prise de décision au sein du programme de recherche
- Qu'il permet de réduire le coût et le temps de recherche

### 7.3.2. Les technologies In-Silico permettent également de simplifier le processus de découverte et le design du nouveau candidat-médicament

#### 7.3.2.1. *Identification des hits et design moléculaire In-Silico*

Le design moléculaire assisté par ordinateur (CADD) fournit une variété d'outils et de techniques informatiques qui permettent l'approche bio-informatique du design moléculaire(66). Le développement de l'Intelligence Artificielle bénéficie grandement à ces différents outils, permettant d'améliorer leurs processus d'analyses par la démultiplication de leur capacité à analyser et interpréter de très grandes quantités de données.

Ces outils et techniques se regroupent en 2 différentes approches conditionnées par le degré de connaissance de la cible(67). Ces approches répondent aux noms d'approche basée sur la structure (SBDD) et d'approche basée sur le ligand (LBDD) (cf. Figure 23).

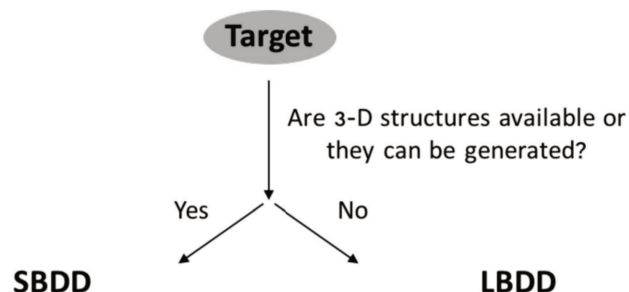


Figure 23. Approches Structure-based & Ligand-based du CADD

#### 7.3.2.1.1. *L'approche basée sur la structure (ou « Structure-based drug design », SBDD)*

Dans cette approche, la structure de la cible est connue. La cible a notamment été cristallisée en amont via différentes méthodes : cristallographie rayons X, ou RMN, ou cryo-microscopie électronique(68).

L'objectif principal des approches SBDD est d'identifier un modèle de sites d'interaction putatifs au sein de la cible biologique (points pharmacophoriques) afin de proposer une optimisation rationnelle de petites molécules actives, ou de découvrir des nouvelles entités chimiques dotées des propriétés pharmacologiques souhaitées(69).

Plusieurs méthodes d'études en vue d'une découverte médicamenteuse sont alors possibles via cette approche.

- **La méthode d'amarrage ("Docking")**

Le docking est particulièrement utile pour étudier le positionnement d'un ligand au sein du site de liaison de la cible.

Il permet en particulier(68) :

- D'identifier des ligands potentiels à partir de bibliothèques moléculaires
- De prédire le mode de liaison des ligands sélectionnés
- De fournir une notation des composés pour leur probabilité de liaison avec le site de liaison en calculant les affinités de liaisons putatives

- **Le criblage virtuel (« virtual screening », VS)**

Le VS permet d'identifier ou de rechercher une structure de composé qui se lie probablement à la molécule cible, parmi une librairie de composés(68).

Cette technique permet :

- De cribler de façon numérique, un grand nombre de composés chimiques provenant de chimiothèques contre les cibles biologiques sélectionnées(68)
- D'éliminer les composés indésirables(68)

A noter que le virtual screening est employé aussi bien dans les processus basés sur la structure et basés sur le ligand (68), cette technique est essentiellement basée sur la structure du ligand.

- **La modélisation par homologie (« homology modelling »)**

La modélisation par homologie est utile pour exprimer les structures moléculaires numériquement et simuler leur comportement *in-vivo*(68,70).

Cette modélisation permet de comprendre la structure d'une cible à partir de sa composition atomique et moléculaire grâce à des équations de physique quantique et de physique classique(68,70).

La plupart des cibles des médicaments étant des protéines, cet outil est essentiel en vue d'en comprendre leur structure 3D en détail(68,70).

- **La génération de molécules *de novo***

La génération de médicaments *de novo* permet de créer de nouvelles entités chimiques en se basant uniquement sur les informations relatives à une cible biologique ou à ses ligands actifs connus (ligands avec une bonne activité de liaison ou d'inhibition contre la cible)(71).

Le mot "*de novo*" signifie "à partir du début". Avec cette méthode, on peut ainsi générer de nouvelles entités moléculaires sans modèle de départ(71).

La méthodologie de la conception de médicaments *de novo* comprend les étapes suivantes(68) :

- Étape 1 : détermination de la poche de liaison sur le récepteur cible
- Étape 2 : prédiction des sites d'interaction du récepteur cible
- Étape 3 : placement des fragments ou d'autres groupes de liaison via des modèles pharmacophores sur des sites d'interaction prédéfinis afin de fournir des interactions possibles avec les résidus dans le site du récepteur cible
- Étape 4 : modification structurale des fragments pour fournir des interactions possibles avec les résidus dans le site récepteur de la cible
- Étape 5 : assemblage de tous les fragments pour obtenir une molécule unique complète

Les avantages de cette méthode *de novo* reposent donc sur l'exploration d'un espace chimique plus large, la conception de composés qui constituent une nouvelle propriété intellectuelle, le potentiel de thérapies nouvelles et améliorées, et le développement de candidats médicaments de manière rentable et rapide(71).

**En conclusion** : nous remarquons que les différentes méthodes « Structure based » permettent de s'affranchir d'une partie conséquente de tests en laboratoires expérimentaux pour trouver les « hits » qui possèdent l'activité désirée pour la cible cristallisée (la toxicité des composés et le profil pharmacologique ne sont pas évalués à ce stade). Ces méthodes garantissent la rapidité d'exécution du programme de recherche en vue d'en améliorer sa productivité.

#### 7.3.2.1.2. Approche basée sur le ligand (ou « Ligand-based drug design », LBDD)

L'approche de conception de médicaments basée sur les ligands est utilisée en l'absence d'informations sur la structure 3D de la cible. Elle repose notamment sur la connaissance des molécules qui se lient à la cible biologique d'intérêt(72).

Plusieurs méthodes d'études en vue de la découverte médicamenteuse coexistent dans cette approche.

- **La modélisation du pharmacophore (“Pharmacophore modeling”)**

La modélisation du pharmacophore est une technologie de pointe utilisée pour identifier et extraire les interactions possibles entre un complexe ligand-récepteur à partir des pharmacophores du ligand. Les chercheurs créent donc un modèle pharmacophore qui code très probablement l'organisation 3D correcte du modèle d'interaction requis(73,74).

Les interactions identifiées se composent des connaissances sur les caractéristiques stériques et électroniques qui sont essentielles pour déclencher une réponse biologique(73,74).

- **Criblage virtuel (« Virtual screening »)**

Cf. partie précédente L'approche basée sur la structure (ou « Structure-based drug design », SBDD)

- **Analyse conformationnelle (« Conformational analysis »)**

L'analyse conformationnelle est l'étude des conformations<sup>7</sup> d'une molécule et de l'influence de ses conformations sur les propriétés de la molécule(75).

Un élément clé de l'analyse conformationnelle est la recherche des conformations "préférées" des molécules ligands, c'est-à-dire les conformations avec les plus faibles énergies(75).

L'analyse conformationnelle est ainsi utile pour rechercher la structure 3D du ligand qui correspond généralement à la structure la plus biologiquement active(75).

- **Relation structure-activité quantitative (« Quantitative Structure-activity Relationship », QSAR)**

La relation structure-activité est une approche conçue pour trouver des relations entre la structure chimique des composés étudiés et leur activité biologique(76).

---

<sup>7</sup> Les conformations représentent l'ensemble des différentes dispositions des atomes de la molécule étudiée, dans l'espace.



L'axiome central de la QSAR se concentre sur le fait que l'activité des molécules se reflète dans leur structure.

Par conséquent, des molécules similaires ont des activités similaires. L'approche QSAR suppose donc que la structure d'une molécule contient les caractéristiques responsables de ses propriétés physiques, chimiques et biologiques. L'activité biologique des composés est ainsi régie par leurs propriétés, qui sont elles-mêmes déterminées par leur structure chimique(76).

Le développement d'un modèle de QSAR nécessite trois éléments(76) :

- 1) Un ensemble de données représentatives de l'activité (généralement mesurées expérimentalement) pour un groupe de composés chimiques. Ce groupe de produits chimiques est généralement défini par des critères de sélection
- 2) Un ensemble de données sur les critères structurels ou les propriétés liées à la structure pour le même groupe de produits chimiques
- 3) Un moyen de mettre en relation ces deux ensembles de données : les méthodes permettant de relier la structure à l'activité vont de la simple régression linéaire aux techniques les plus complexes d'apprentissage automatique telles que les réseaux neuronaux

Les méthodes de QSAR sont généralement utilisées dans l'amélioration des médicaments et sont généralement appliquées pour maintenir une correspondance des données moléculaires avec d'autres propriétés physicochimiques, comme l'activité biologique(67).

Ce type d'étude permet ainsi de prédire l'activité en fonction du substituant moléculaire d'un composé particulier. Ceci suggère que de nouveaux composés non-testés ayant des caractéristiques moléculaires similaires à ceux utilisés pour construire le modèle auront une activité et des propriétés similaires, et potentiellement meilleures(67).

**En conclusion :** à l'instar des approches structure-based, les approches ligand-based permettent de s'affranchir d'une partie conséquente de tests en laboratoires expérimentaux pour trouver les « hits » qui possèdent l'activité désirée sur la cible. A l'inverse de l'approche structure-based qui se concentre sur l'étude de la cible cristallisée, ces méthodes se concentrent sur l'étude du ligand. Ces méthodes garantissent également la rapidité d'exécution du programme de recherche en vue d'en améliorer sa productivité.

#### 7.3.2.2. *Hit-to-lead*

La phase du Hit-to-lead (H2L) est un processus itératif impliquant des interactions continues entre les équipes de conception de médicaments, de synthèse et de biologie(69).

Dans cette phase, les chimistes computationnels jouent un rôle crucial dans les stratégies de modifications structurelles. Les progrès récents des outils In-Silico couplés à l'augmentation impressionnante des ressources informatiques ont permis de réaliser des cycles plus efficaces de chimie médicinale et d'explorer un espace chimique beaucoup plus vaste(69).

En fait, ces approches peuvent être incluses dans un processus itératif où les données biologiques servent d'entrée pour générer des modèles théoriques qui peuvent à leur tour être utilisés pour prédire de nouvelles entités chimiques avec une activité et une sélectivité toutes deux améliorées à soumettre à la synthèse et aux essais biologiques(69).

Les méthodologies In-Silico souvent utilisées au cours du processus d'optimisation hit-to-lead sont les suivantes : les simulations de dynamique moléculaire, la perturbation de l'énergie libre, le scaffold hopping, et la méthode QSAR(69).

- **Les simulations de dynamique moléculaire**

La dynamique moléculaire se définit comme une technique de simulation numérique permettant de modéliser l'évolution d'un système de particules au cours du temps par la modélisation de trajectoires atomiques(77).

La dynamique moléculaire peut apporter une aide efficace pour :

- 1) Evaluer la stabilité des complexes ligand-cible générés
- 2) Analyser le comportement dynamique du complexe ligand-cible(69).

L'analyse des trajectoires en dynamique moléculaire permet de révéler l'existence de sous-poches à remplir à l'intérieur du site de liaison de la cible, ce qui fournit des informations utiles pour augmenter la puissance et la sélectivité du ligand(69).

- **L'étude de l'énergie libre**

En thermodynamique, l'énergie libre est l'énergie interne disponible d'un système pour effectuer un travail (une réaction). L'énergie libre est aussi appelée enthalpie libre(78).

L'estimation précise de l'énergie libre pour les complexes protéine-ligand est un facteur clé pour la compréhension des événements de reconnaissance moléculaire et pour mieux comprendre la corrélation structure-fonction dans les protéines(69).

L'utilisation des énergies libres est particulièrement utile dans l'étude des complexes protéine-ligand, où le ligand est dérivé en de multiples analogues proches.

L'étude des énergies libres permet ensuite de les comparer les uns aux autres de manière à calculer leurs énergies libres de liaison relatives, révélant ainsi le complexe avec le niveau d'énergie le plus prometteur(69), aboutissant à la sélection du composé possédant l'affinité la plus adaptée à l'activité souhaitée<sup>8</sup>.

- **Le saut d'échafaudage (« scaffold hopping »)**

D'un point de vue général, le terme scaffold hopping identifie la structure centrale à laquelle les composés sont liés (le pharmacophore). Dans ce contexte, il fournit de nouveaux composés caractérisés par des pharmacophores différents mais des activités similaires(69).

Il peut être appliqué pour plusieurs raisons :

- Remplacer des structures chimiquement complexes par des molécules synthétiquement plus accessibles(69)
- Améliorer les propriétés ADME-T d'actifs connus(69)
- Contourner les propriétés intellectuelles(69)

- **QSAR**

Cf. chapitre précédent Approche basée sur le ligand (ou « Ligand-based drug design », LBDD)

---

<sup>8</sup> L'affinité est l'opposée de l'énergie libre

### 7.3.2.3. Optimisation du lead

A ce stade, les méthodes citées précédemment ont permis d'établir des composés leads, qui ont pour but de conduire à un candidat-médicament via des méthodes d'optimisation.

Les méthodes qui peuvent prédire avec précision les affinités de liaison, les propriétés thermodynamiques, pharmacodynamiques et pharmacocinétiques sont ici largement employées car : (69)

- 1) Elles permettent d'améliorer le temps passé par les composés dans la zone de liaison de la cible en vue d'éviter de trop nombreux effets indésirables
- 2) Elles permettent d'identifier les parties des composés qui sont les plus vulnérables d'un point de vue métabolique (points faibles métaboliques) et prédire le phénomène de métabolisme
- 3) Elles permettent de classer les candidats par ordre de priorité sur la base de leur profil ADMET
- 4) Elles permettent de prévoir l'allongement de l'intervalle QT et l'interaction avec les protéines de liaison au plasma

Pour cette phase, viennent également s'ajouter aux outils précédemment cités (dynamique moléculaire, énergie libre, QSAR, etc...), d'autres outils, capables de prédire le profil ADMET, la liaison au canal hERG, l'interaction avec les protéines de liaison au plasma.

**En conclusion :** nous remarquons donc que l'In-Silico médié par l'IA s'applique aux phases majeures de la découverte pharmaceutique (Figure 24).

Son application s'est généralisée au sein des étapes clés du processus de découverte, depuis les phases d'identification et de validation des cibles, à la découverte de hit, au passage du hit au lead, jusqu'à l'optimisation du lead.

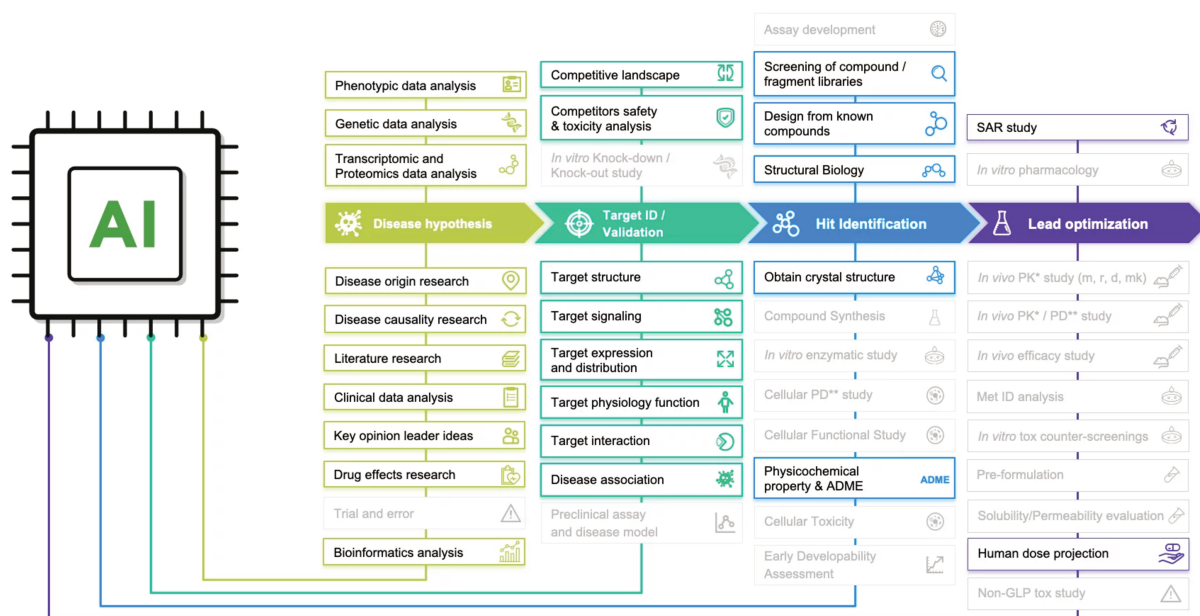


Figure 24. Les outils In-Silico sont utilisés tout au long du processus de découverte pharmaceutique (source InSilico Medicine(79))

Ces outils In-Silico médiés par l'IA ont pour objectif final d'améliorer la productivité de cette phase de découverte médicamenteuse en limitant les expérimentations en laboratoire et en favorisant les processus d'itérations informatiques, plus rapides et moins onéreux.

### 7.3.2.4. Exemple d'application de l'In-Silico médié par l'IA au travers du programme MALT-1 de la société Schrödinger

La société Schrödinger, un des leaders actuels du domaine, en est l'exemple parfait puisqu'elle propose une gamme de solutions logicielles «Structure-based » et « Ligand-based » qui balayent tout le processus de découverte.

Schrödinger propose notamment(80) (cf. Figure 25) :

- Des solutions de modélisation du pharmacophore et d'analyse conformationnelle
- Des solutions d'amarrage et de criblage virtuel, ainsi que d'analyse de l'énergie libre
- Schrödinger propose également des solutions d'optimisation des leads

**HIT DISCOVERY**  
Leverage rapid orthogonal virtual screening technologies to accurately screen billions of compounds, with or without target information.

**LEAGD-BASED VIRTUAL SCREENING**

**Screen using Pharmacophores**  
Rapidly screen compounds based on the steric and electronic features of molecules known to have biological activity, optionally including receptor information.  
[Learn more about Phase >](#)

**Screen using 3D Ligand Shape**  
Screen billions of compounds quickly by optimizing the 3D shape overlap between known active ligand conformations and library molecules.  
[Learn more about Shape Screening >](#)

**STRUCTURE-BASED VIRTUAL SCREENING**

**Dock Novel Ligands**  
Screen compounds accurately with a well-validated, grid-based ligand-receptor docking algorithm.  
[Learn more about Glide >](#)

**Virtually Screen Billions Libraries with Docking and Machine Learning**  
Rapidly, accurately, and cost-effectively screen billions of purchasable compounds by combining Glide docking and scoring with the power of machine learning models.  
[Learn more Active Learning Glide >](#)

**Enrich Hits from Screens**  
Use advanced techniques to improve the enrichment of virtual screens and find the most promising hits.  
[Learn more about ABFEP >](#)

**Expand accessibility of FEP**  
Deploy push-button, free energy calculations in LiveDesign, available to entire project teams.  
[Learn more about single-edge FEP >>](#)

**LEAD OPTIMIZATION**  
Design thoughtfully crafted ligands with optimal drug-like profiles by rapidly enumerating and evaluating multiple properties simultaneously through robust predictive modeling.

**PRECISE, RELIABLE AFFINITY PREDICTION**  
Precisely predict the binding affinity of novel compounds using free energy perturbation methods coupled with a fully integrated and scientifically validated force field to stage more design ideas faster.  
[Learn more about FEP >](#)

Figure 25. Gamme de solutions logicielles de Schrödinger(80)

L'utilisation de ces outils a notamment permis à Schrödinger d'aboutir en l'espace de 10 mois à un candidat-médicament « best-in-class » qui cible MALT-1 dans le traitement du lymphome à cellules B en rechute ou réfractaire et la leucémie lymphocytaire chronique. Le programme est aujourd'hui en Phase 1.

En 10 mois, le programme de découverte a nécessité la synthèse de seulement 129 composés au total, dont 78 composés dans la série principale, depuis l'étude de la structure cristalline de la cible à la sélection du candidat-médicament (cf. Figure 26). Ceci démontre le caractère productif de ce processus digitalisé au regard du processus conventionnel qui s'étale sur 4,5 ans et nécessite la synthèse de plusieurs centaines voire milliers de molécules(81).

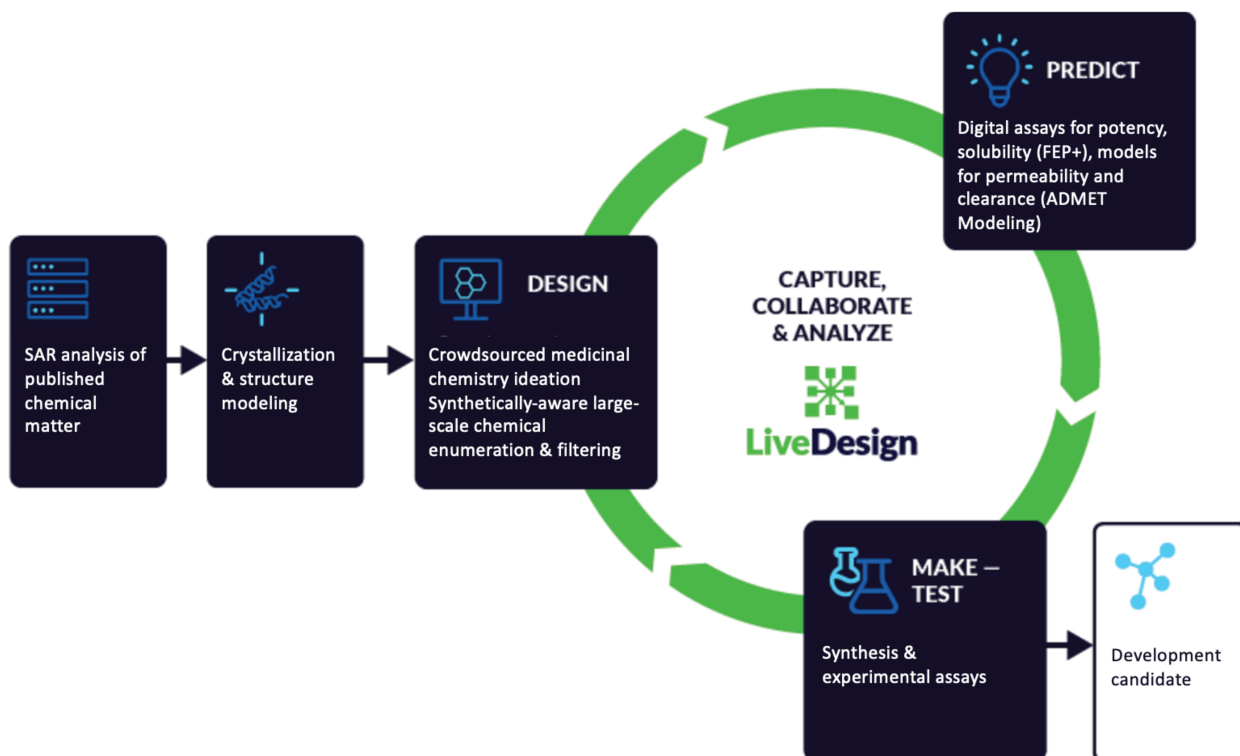


Figure 26. Processus de découverte employé par Schrödinger pour la découverte du composé ciblant MALT-1(81)  
 \* LiveDesign est un environnement de travail flexible et cloud-native pour l'ensemble des équipes de découverte

### 7.3.3. Dans un futur proche, l'ordinateur quantique démultiplie les puissances de calcul de plusieurs de ces outils

Aujourd'hui, l'ordinateur conventionnel est fait de transistors actionnés par des tensions ne pouvant être associées qu'à l'un des deux états suivants : 0 ou 1.

Un ordinateur quantique, au contraire, utilise des systèmes basés sur la physique quantique. En raison des lois de la mécanique quantique, de tels systèmes peuvent être maintenus dans un état physique particulier, appelé superposition quantique, dans lequel les bits quantiques (qubits) existent dans une combinaison probabiliste des deux états - 0 et 1 - en simultanément(82).

Par cette combinaison simultanée, l'ordinateur quantique est ainsi en mesure de se situer dans les états 0 et 1 en même temps. Ainsi, alors que l'ordinateur conventionnel réalise 2 étapes (choisir entre 0 ou 1), le quantique le fait en 1 étape.

Les capacités de calculs de ces ordinateurs sont donc démultipliées de façon exponentielle une fois plusieurs bits mis à la suite.

Par exemple, un registre de 4 bits présente 16 états possibles (cf. Figure 27). L'ordinateur conventionnel se charge de chercher le bon état, en réalisant à la suite les différentes combinaisons. L'ordinateur quantique de 4 qubits, quant à lui, est en mesure d'être en superposition dans ces 16 états en simultanément, accélérant théoriquement la vitesse de calcul par 16.

De même, un registre de 8 bits présente 256 états possibles. L'ordinateur quantique de 8 qubits accélère ainsi le calcul par 256.

N qubits permettent donc de calculer  $2^N$  fois plus vite qu'un ordinateur conventionnel(83).

| Registre de 4 bits |      |      |      | Registre de 4 q-bits  |  |  |  |
|--------------------|------|------|------|---|--|--|--|
| 0000               | 0001 | 0010 | 0100 | $ 0000\rangle +  0001\rangle +  0010\rangle +  0100\rangle +$   |  |  |  |
| 1000               | 0011 | 0101 | 1001 | $+  1000\rangle +  0011\rangle +  0101\rangle +  1001\rangle +$ |  |  |  |
| 0110               | 1010 | 1100 | 0111 | $+  0110\rangle +  1010\rangle +  1100\rangle +  0111\rangle +$ |  |  |  |
| 1011               | 1101 | 1110 | 1111 | $+  1011\rangle +  1101\rangle +  1110\rangle +  1111\rangle$   |  |  |  |

Figure 27. Comparaison des capacités de calcul de l'ordinateur conventionnel et de l'ordinateur quantique

Nous comprenons donc que les ordinateurs quantiques, au travers des qubits, peuvent traiter beaucoup plus d'information et bien plus rapidement que les ordinateurs conventionnels(82).

### 7.3.3.1. *Le quantique possède un large potentiel pour la découverte pharmaceutique*

L'ordinateur quantique présente un large potentiel pour la phase de découverte pharmaceutique notamment par le fait que ce processus génère d'importantes quantités de données via les différentes expériences réalisées pour un programme de découverte, mais également au travers des outils cités précédemment : outils « omics », et CADD.

De façon plus précise, l'ordinateur quantique présente des propriétés intéressantes pour :

- **L'identification et validation de la cible**

Le quantique présente un fort potentiel pour prédire de façon fiable les structures tridimensionnelles des protéines complexes et notamment leur repliement dans l'espace par les niveaux d'énergies qui y sont associées, ceci en vue de trouver la conformation avec le niveau d'énergie minimal engagé(84).

En effet, de nombreuses cibles biologiques ne sont pas cristallisées, que ce soit en raison de leur taille, de leur solubilité ou de l'impossibilité de les purifier en quantité suffisante(82).

Le quantique pourrait ainsi permettre d'aller au-delà des limites actuelles de la cristallisation et prédire les structures de ces molécules qui restent inconnues.

- **La validation et génération des hits**

La puissance de calcul est également un important goulot d'étranglement pour cette phase. La capacité du quantique à traiter en parallèle des données complexes et en quantité importante est précieuse pour la génération des hits et la validation des résultats(82).

Avec les ordinateurs actuels, les outils In-Silico sont utilisés essentiellement sur des candidats-médicaments de petite ou moyenne taille. La puissance de calcul de l'ordinateur quantique est en mesure d'étendre la pratique à tous les cas d'utilisation : produits biologiques semi-synthétisés, protéines de fusion, etc... Elle permettrait aussi de réaliser des expériences de criblage et de validation In-Silico à un plus haut débit(82).

Le quantique pourrait ainsi élargir le champ des recherches de candidats-médicaments et démultiplier les capacités de découverte de molécules à haut potentiel.

- **L'optimisation du lead**

Le quantique a aussi le potentiel d'améliorer l'étude des propriétés pharmacocinétiques liées à l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME) via des prévisions précises de l'activité et de la toxicité, et d'optimiser la dose et la solubilité(82).

Le quantique présente un donc large éventail d'application au sein du processus de découverte (cf. Figure 28), et est complémentaire aux technologies de l'IA, depuis les phases d'identification, jusqu'à l'obtention du candidat-médicament, notamment grâce à ses capacités démultipliées de calcul et à sa rapidité d'exécution.

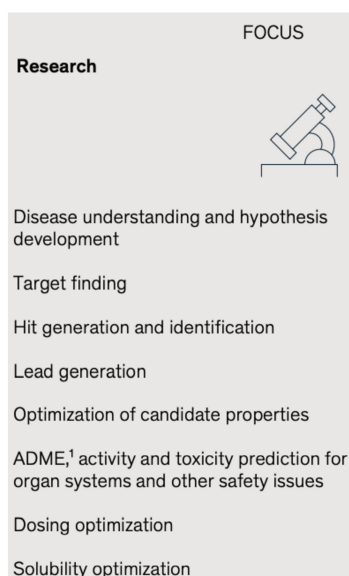


Figure 28. Potentielles applications du quantique au sein du processus de découverte pharmaceutique(85)

### 7.3.3.2. Les technologies quantiques sont à leurs prémices

Bien que les technologies quantiques présentent un fort potentiel d'applications pour la découverte pharmaceutique, celui-ci se situe encore à ses prémices.

Ainsi 3 horizons temporels clairs se dessinent (cf. Figure 29) :

- **Phase d'incubation (avant 2020)**

Cette phase correspond au développement des ordinateurs quantiques, commencé il y a près de quarante ans.

Quelques pionniers comme Biogen & Accenture utilisent ce type de technologie dans des cas très précis tels que des comparaisons des pharmacophores(86).

- **Phase du quantique non entièrement corrigé (de 2020 à 2030)**

Cette phase décrit une phase des technologies quantiques où la technologie réalise encore des erreurs, et où certains dispositifs voient le jour mais ne sont pas entièrement corrigés.

L'objectif de ces dispositifs est de pouvoir résoudre des problèmes que les ordinateurs classiques ne peuvent pas encore résoudre, cependant ils sont davantage sujets à l'erreur(82).

Le quantique non-entièrement corrigé peut ainsi se présenter comme une solution à court terme pour un ensemble limité de cas d'utilisation(82). Une vitesse de déploiement et d'adoption

progressive par les entreprises peut être attendue au regard du potentiel applicatif de cette technologie.

- **Phase du quantique corrigé (après 2030)**

Au-delà de 2030, le quantique sera entièrement corrigé des erreurs, en vue d'en tirer son plein potentiel(82).

De façon générale, on peut s'attendre à observer des intérêts de la part des acteurs pharmaceutiques entre 2025 et 2030 pour un ensemble de cas d'utilisation croissants. Une généralisation de l'utilisation du quantique est attendue après 2030, une fois la technologie maturée.

**Value creation through quantum computing in the pharmaceuticals industry is expected to start by 2030.**

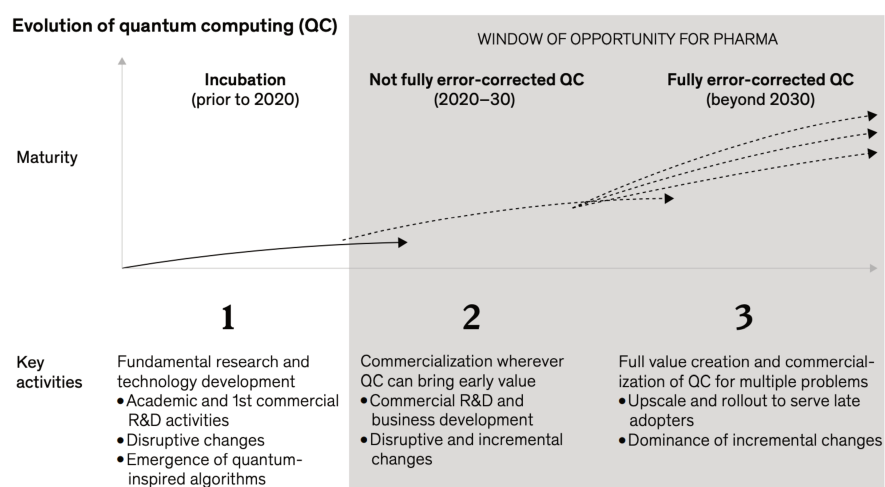


Figure 29. Adoption des technologies quantiques par les industriels pharmaceutiques(82)

**En conclusion :** L'In-Silico présente un potentiel majeur au regard des progrès rapides des dernières technologies d'IA et du quantique.

Ces technologies, qui s'adaptent en effet très bien aux besoins du processus de découverte pharmaceutique portent la promesse de démultiplier de façon exponentielle les capacités de découverte de nouveaux candidats-médicaments.

## 7.4. Le secteur industriel de l'In-Silico médié par l'IA est en plein développement

L'augmentation de la capacité de calcul disponible des ordinateurs et la capacité des modèles d'IA à s'adapter aux problématiques de la découverte pharmaceutique ont grandement participé à l'avènement des outils In-silico. L'In-Silico est aujourd'hui en plein développement, et est notamment porté par de jeunes sociétés.

### 7.4.1. L'In-Silico est porté par des sociétés jeunes à haut potentiel de croissance, en pleine phase de développement

#### 7.4.1.1. *L'In-Silico, un secteur en plein développement*

Le développement de l'In-Silico est rapide et connaît une croissance très importante, démontrant le caractère incontournable et la portée de ses innovations au sein des phases de la découverte pharmaceutique.



Cette translation se retrouve dans les chiffres suivants :

- Selon Avenqa, le marché de la « Modélisation In-Silico et IA : simulations informatiques dans la découverte de médicaments » connaîtra une croissance à un rythme moyen de 29% par an, passant de 473 million de dollars en 2019 à 3 586 million de dollars en 2027(87) (cf. Figure 30)

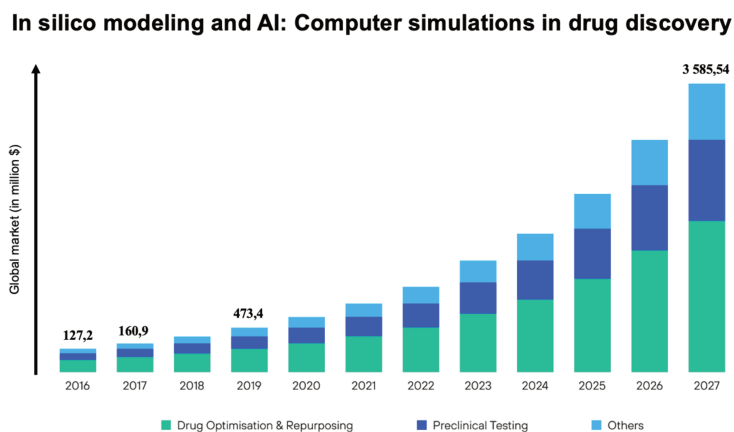


Figure 30. Marché global de la modélisation in-silico et IA dans la découverte pharmaceutique(87)

- Selon Yahoo Finance, le marché global de l’In-Silico dans la découverte pharmaceutique était évalué à 2,3 milliards de dollars en 2021(88)

#### 7.4.1.2. *Un domaine porté par de jeunes sociétés innovantes, soutenues par les capitaux risqueurs et la bourse*

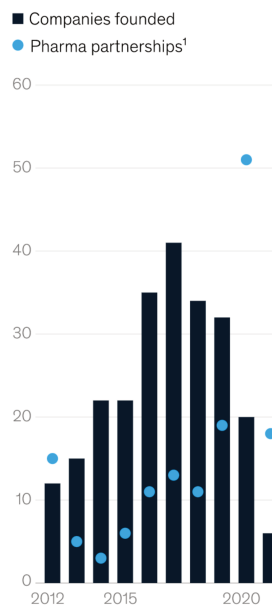
En 2022, près de 270 entreprises étaient identifiées comme travaillant dans le secteur de la découverte pharmaceutique médiée par l’IA. Une majorité se situant aux États-Unis(89).

La majorité des sociétés du secteur de l’In-Silico sont de jeunes sociétés innovantes à fort potentiel de croissance, aussi appelées startups.

Le suivi de la dynamique de création de ces jeunes-pousses et des partenariats réalisés avec les leaders pharmaceutiques est un bon marqueur de la dynamique actuelle de l’In-Silico(89) (cf. Figure 31). Le domaine In-Silico démontre être en pleine éclosion.

En effet un nombre important de sociétés a été créé en 2017. Aussi, en 2020, plus de 50 partenariats ont vu le jour entre ces jeunes-pousses et les leaders de l’industrie pharmaceutique.

#### Companies founded, pharma partnerships by year



<sup>1</sup>Includes companies founded from previous years.

Figure 31. Nombre de sociétés évoluant dans le domaine de la découverte pharmaceutique médiée par l'IA et nombre de partenariats avec des leaders pharmaceutiques(89)

Par ailleurs, nous remarquons une dynamique forte autour des levées de fonds pour les startups In-Silico : les années 2020 et 2021 ont été des années avec de hauts montants de financement levés, atteignant des sommes entre 6 et 7,5 milliards de dollars(89) (cf. Figure 32).

Ces montants levés attestent de la maturation des sociétés In-silico.

Tout d'abord, ces montants sont levés auprès d'acteurs du financement de type capital risque « de stade tardif », qui investissent des montants importants en vue d'asseoir la position commerciale de la jeune-pousse ou de poursuivre ses essais cliniques (en général post-Phase 1). Ces acteurs sont notamment connus pour ne pas financer le risque technologique (développement technologique, phases de développement pré-clinique) mais davantage les phases cliniques ou la croissance commerciale.

De plus, plus les sociétés mûrent et plus elles lèvent de fonds en vue de poursuivre vers les phases les plus avancées du développement clinique ou pour prendre une position conséquente sur leur marché. Ceci explique l'accroissement important des montants levés au cours des années 2020-2021 (cf. Figure 32).

- 2021 est notamment l'année avec les montants levés les plus élevés, elle est marquée par d'énormes tours de financement : Owkin a levé \$180M avec Sanofi, InSilico Medicine a levé \$255M, Exscientia a levé respectivement €90M puis €180M (sources Pitchbook)

Enfin, plusieurs entrées en bourse (IPO, « Initial Public Offering ») démontrent également la maturation progressive des sociétés de l'In-Silico.

- En 2020 et 2021, Schrödinger, Exscientia, et InSilico Medicine ont notamment été introduites en bourse

La dynamique financière autour des sociétés de l’In-Silico démontre ainsi les promesses de ces technologies.

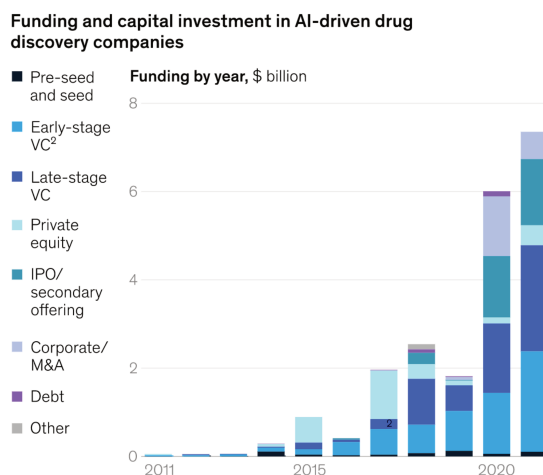


Figure 32. Financement des sociétés In-Silico de 2011 à 2021 (montants levés par types d’investissements)(89)

#### 7.4.2. L’In-Silico est un domaine dynamique et concurrentiel

Bien qu’encore récent, l’In-Silico est un domaine concurrentiel où de nombreuses sociétés émergent (cf. Figure 33).

Pour certaines de ces sociétés, des candidat-médicaments sont déjà avancés dans les phases cliniques alors que certaines autres possèdent des premiers composés au stade de la découverte pharmaceutique.

Ces sociétés ont également un niveau plus ou moins important d’expertise en IA : elles peuvent aussi bien fournir des solutions d’IA pour des cas d’usage très spécifiques, tout comme comme des solutions « de bout-en-bout » qui sont en mesure de balayer l’ensemble de la chaîne de la R&D, depuis la découverte pharmaceutique jusqu’aux essais cliniques.

Exscientia et InSilico Medicine font notamment partie de ce type de société « de bout en bout », générant des candidat-médicaments au travers d’un flux de travail conduit par l’IA. Schrödinger, quant à elle, se situe davantage comme une société en mesure de générer de multiples modèles à partir de différentes solutions logicielles.

**Comparison of Top-33 Leading AI for Drug Discovery Companies**  
**Expertise in Drug Discovery R&D / AI**

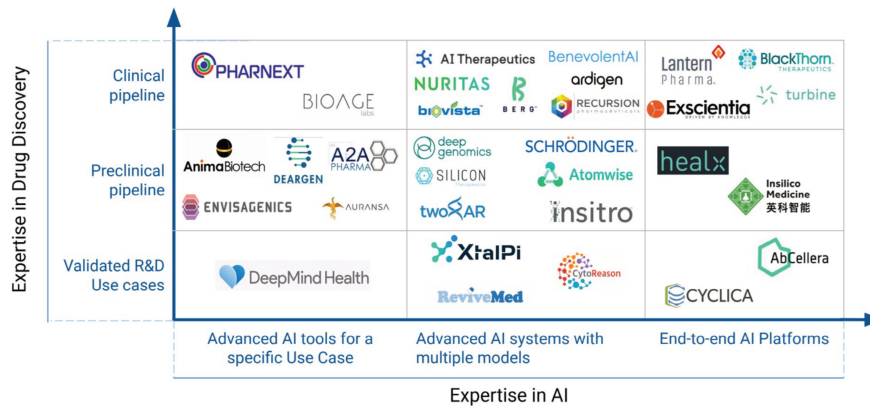


Figure 33. Top-33 des sociétés leader dans la découverte pharmaceutique médiée par l'IA(90)

On remarque donc parmi ces sociétés, que de nouveaux leaders de la découverte pharmaceutique émergent. Certaines de ces sociétés sont notamment déjà valorisées plus de 500 millions de dollars (Exscientia, Schrödinger, InSilico Medicine) et avec des actifs avancés dans les phases de développement pré-clinique et clinique.

## **8. L’In-Silico est une innovation majeure pour l’amélioration de la productivité de la découverte pharmaceutique et pour favoriser l’innovation ouverte**

Au regard des limites du processus de découverte et de l’apport de l’IA au sein des technologies In-Silico, il est intéressant de se pencher sur la manière dont ces technologies peuvent maintenant impacter le processus de découverte.

### **8.1. L’In-Silico est un champ stratégique fait de technologies à haut potentiel pour l’amélioration de la productivité de l’innovation pharmaceutique**

Bien que récent, l’In-Silico médié par l’IA a le potentiel d’améliorer fortement la productivité du processus de découverte par sa capacité à générer des candidats-médicaments.

#### **8.1.1. L’In-Silico permet de systématiser la découverte pharmaceutique**

##### *8.1.1.1. L’In-Silico médié par l’IA mène la recherche pharmaceutique vers un modèle de conception réglée*

Avec l’In-Silico et sa composante IA, la chaîne de découverte pharmaceutique se transforme progressivement vers un modèle de conception réglée<sup>9</sup>, en mesure de générer de nouveaux médicaments selon des méthodes proches de celles utilisées dans les procédés d’ingénierie industrielle (ex : automobile, aviation, etc...).

En effet, ces outils In-Silico, par leurs importantes capacités prédictives, sont capables de prédire de multiples résultats.

À terme, ces capacités de prédiction vont permettre de répondre à des règles de cahier des charges très précises et propres aux modèles classiques de conception réglée : notamment par la mise en place de projet de recherche selon une évaluation de la qualité, du coût et des délais liés à la recherche et au développement engagés pour chaque nouveau candidat-médicament(91,92).

De plus, la découverte pharmaceutique est dorénavant conduite par la donnée et les modèles d’Intelligence Artificielle qui interprètent ces données. Elle est dite « AI-driven »(93).

##### *8.1.1.2. La découverte pharmaceutique est dorénavant conduite par l’IA, conduisant à un nouveau workflow plus performant*

Cette approche « AI-driven » est en train de modifier de nombreuses pratiques dans la découverte pharmaceutique et plus particulièrement le processus de découverte dans toute son entièreté (aussi appelé « workflow »).

Comme vu précédemment, le processus de découverte gagne grandement à être amélioré : dans l’idéal, il ne devrait promouvoir que les composés à tester qui sont pertinents pour les cibles étudiées. Au travers de l’In-Silico et des derniers progrès de l’IA, le processus « AI-driven » tend vers cette thèse.

---

<sup>9</sup> Conception réglée : conception construite sur l’utilisation collective de règles permettant l’amélioration continue et l’accroissement de la diversité des produits.

L'In-Silico aide en effet aujourd'hui à identifier les composés et les cibles les plus prometteurs pour chaque étape de la chaîne de découverte pharmaceutique (94)((95):

- Les expériences en laboratoire se révèlent moins nombreuses et plus qualitatives tout en ne réduisant pas le champ des pistes des composés étudiés pour la cible ;
- De plus en plus de processus de criblage haut-débit sont également conduits par l'IA, ils mixent à la fois des simulations In-Silico avec les expériences *in-vitro* en laboratoire et conduisent leur programme à partir des données générées et interprétées par les modèles In-Silico ;
- Sa capacité à traiter une quantité de données importante permet d'optimiser l'étude dès la phase de recherche de hits par la mise en parallèle d'études de la biodisponibilité, de l'innocuité, et de l'activité.

Ce processus « AI-driven » dessine ainsi un nouveau workflow où l'utilisation des données et des algorithmes d'IA sont intégrés dans le processus de la découverte pharmaceutique et servent de guide pour les composés à tester au sein des études biologiques.

La mise en place de ces outils et méthodes dessine un nouveau workflow, qui prend notamment la forme suivante(89) :

- **Génération d'hypothèses pour l'identification des cibles**

Les tâches de génération d'hypothèses sont simplifiées dans les domaines de la biologie expérimentale, par la combinaison des données du monde réel, des données génomiques et des données de la littérature scientifique.

- **Génération de structures de cibles/grandes molécules en vue de leur identification**

Accélération de 100 fois du temps nécessaire à la génération de structures de protéines pour l'identification des cibles.

- **Technologie de visualisation computationnelle pour l'identification et la validation des cibles**

Amélioration de la précision et accélération, jusqu'à dix fois, de l'analyse d'images de plaques de criblage, par l'exploitation des approches deep-learning.

- **Chimie médicinale In-Silico pour les phases d'identification des hits**

Accélération de 30 à 50 % du criblage à haut débit de petites molécules.

- **Chimie-informatique In-Silico pour le passage du hit-to-lead**

Multiplication par plus de 100 du nombre d'expériences en In-Silico, par rapport au criblage haut-débit, et accélération de la conception de composés.

- **Génération d'hypothèses basées sur des graphes de connaissances et réaffectation de médicaments – repositionnement moléculaire**

Identification rapide de nouvelles indications pour les nouveaux médicaments expérimentaux ou les médicaments commercialisés existants grâce aux informations génomiques et aux voies associées à des phénotypes de maladies spécifiques.

Le Tableau 1 fournit un résumé des applications de l'IA dans la découverte pharmaceutique.

| Etapes du Process. de découverte | Identification de la cible   | Validation de la cible  | Identification des séries « Hits »  | Génération du « Lead » & optimisation   | Préclinique   |
|----------------------------------|--|---|---|---|---|
| Exemples d'application de l'IA   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Intégration de données sur les réseaux de gènes, les voies biochimiques et les réponses cellulaires</li> <li>Fournit des éclairages pour générer de nouvelles hypothèses sur les cibles à partir de sources de données</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Les modèles phénotypiques et cellulaires in-silico permettent de valider les cibles et d'identifier les biomarqueurs</li> <li>Détermination de la causalité de la maladie au sein de groupes de patients dont les besoins médicaux ne sont pas satisfaits</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Analyse automatisée d'images pour les essais cellulaires</li> <li>Prédiction des propriétés moléculaires par criblage virtuel</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prédiction de la structure moléculaire d'un composé et de ses propriétés (liaison aux protéines, <math>\log P</math>, toxicité) pour de nouvelles protéines cibles</li> <li>Itération rapide de la conception de petites et grandes molécules</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prévision des problèmes de sécurité, de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique, à l'aide de données internes et publiques</li> <li>Fondation d'hypothèses pour les dosages de la première administration chez l'Homme et sur les populations ciblées</li> </ul> |

Tableau 1. Applications et intégrations de l'IA dans le processus de découverte pharmaceutique(89)

**En conclusion :** le processus de découverte pharmaceutique se transforme donc, et devient conduit par l'IA. Ce processus se rapproche des méthodes d'ingénierie de conception réglée retrouvées au sein d'autres modèles industriels, ainsi l'ensemble du workflow s'en voit évoluer.

#### 8.1.1.3. *La découverte pharmaceutique est systématisée par le fait de suivre un processus « AI-driven »*

Ce nouveau processus de découverte pharmaceutique crée donc un système de génération de candidats-médicaments réglé et bio-informatisé, qui répond à une logique algorithmique issue des théories physiques et biologiques, et des données biologiques issues des différents modèles étudiés.

Ce système tend vers une digitalisation quasi-complète du workflow, dit de « bout-en-bout », depuis les phases d'identification jusqu'à la découverte du candidat-médicament, ceci dans le but de générer de nouveaux candidats-médicament.

Cette systématisation et cette intégration du processus de découverte au sein d'un workflow digital font finalement des processus de découverte In-Silico, les plateformes biotechnologiques de nouvelle génération.

### 8.1.2. Les plateformes biotechnologiques médiées par l'In-Silico sont à fort potentiel pour la génération de candidats-médicaments

Les plateformes biotechnologiques médiées par l'In-Silico présentent des caractéristiques majeures pour la génération rapide et coût-efficace de candidats-médicaments efficaces et sûrs.

#### *8.1.2.1. L'In-Silico accroît la probabilité de succès des molécules en phase de découverte*

Les progrès rapides dans le domaine de l'In-Silico permettent la découverte de molécules et l'obtention de candidats-médicaments avec des propriétés optimisées.

La capacité de l'In-Silico à traiter une quantité de données importante permet d'optimiser l'étude dès la phase de recherche de hits. Ceci en fait un outil de référence pour l'optimisation structurelle, en vue d'aboutir aux leads et aux candidat-médicaments les plus performants (94)(95).

Par ailleurs, sa capacité de calcul et sa capacité à retraiter les données à haut-débit, permet de multiplier les combinaisons et la modélisation de nouvelles molécules de façon efficace et rationnelle, aboutissant à des candidats-médicaments aux profils améliorés et au comportement mieux prédictible.

La bio-informatisation du processus de découverte et sa conduite par l'IA, permettent finalement une forte rationalisation du processus de découverte. De plus, elles dotent ce processus d'une capacité de génération de nouvelles molécules à partir de décisions basées sur une multiplicité de données.

L'In-Silico démontre ici être une approche au potentiel important pour l'obtention et la génération de composés au profil optimisé.

La société Schrödinger a notamment sorti de probants résultats qui démontrent l'efficacité de ses outils In-Silico sur de premières phases cliniques. En effet, Schrödinger a démontré multiplier par 3 la probabilité de succès d'un candidat-médicament en Phase I, en faisant passer à 56% la probabilité de succès en Phase I des molécules de son portefeuille, contre 19% pour les molécules découvertes selon un processus conventionnel (cf. Figure 34)(96)



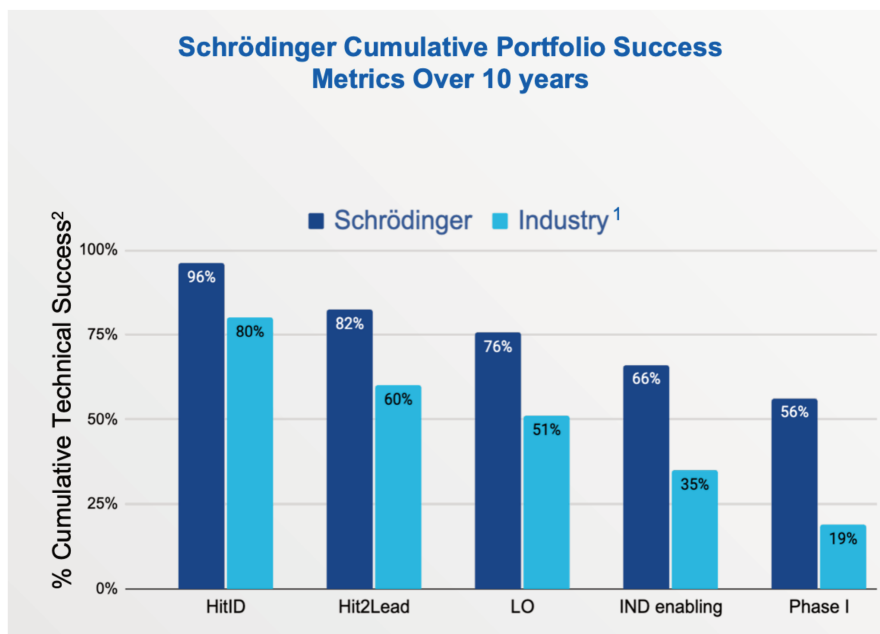


Figure 34. Succès cumulatifs du portefeuille de la société In-Silico Schrödinger(96)

HitID : identification du hit ; Hit2lead : transition du hit au lead ; LO : optimisation du lead ; IND enabling : phase de pré-clinique réglementaire ; Phase I : Phase I des essais cliniques

<sup>1</sup>Paul, Steven M et al. "How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge." *Nature reviews. Drug discovery* vol. 9,3 (2010): 203-14

<sup>2</sup> % Technical Success is defined as the percentage of programs that advance to the next stage, which excludes programs that are terminated for non-technical reasons, such as a change of strategy or termination of research in a therapeutic area for scientific or commercial reasons

#### 8.1.2.2. L'In-Silico réduit par 2 le temps d'obtention d'un candidat-médicament

En plus de générer des candidats médicaments efficaces et sûrs, l'In-Silico permet également d'accélérer le processus de découverte médicamenteuse.

L'In-Silico a le potentiel d'accélérer l'ensemble du processus de découverte depuis les phases d'identification de la cible jusqu'aux phases d'obtention du candidat-médicament au travers d'un workflow digitalisé et optimisé.

La capacité de l'In-Silico à traiter une quantité de données importante permet également d'agrandir le champ d'étude dès les phases de recherche et d'optimisation des hits. Ceci permet un gain de temps considérable grâce au fait d'étudier de plus nombreuses propriétés simultanément et d'éviter des essais réalisés normalement plus en aval du processus de découverte.

Enfin, l'In-Silico accélère le processus par sa capacité à réduire le nombre d'expérimentations en laboratoire au profit de plus d'expérimentations bio-informatiques. Dans ce contexte, il simplifie le processus par des essais In-Silico et évite de longues phases de synthèses chimiques et d'essais chimiques et biologiques.

Bien qu'encore difficilement quantifiable, il est estimé que l'In-Silico puisse permettre une réduction de 50% du temps alloué à la découverte pharmaceutique(97), comme en démontre la proposition de valeur de Schrödinger.

Schrödinger propose en effet (cf. Figure 35) :

- D'accélérer la découverte pharmaceutique en diminuant la durée de la phase de découverte par 2 voire 3 (diminution du temps de découverte de 6 ans à 3 ans, voire 2

ans) (NB : Schrödinger a par ailleurs présenté les résultats d'un programme de découverte réalisé en l'espace de 10 mois – cf. 7.3.2)

- Aussi, Schrödinger réalise de nombreux essais sous format In-Silico, réduisant les expérimentations en laboratoire et le nombre de molécules à synthétiser, ce qui engendre une baisse de coût majeure (cf partie suivante 8.1.2.3)

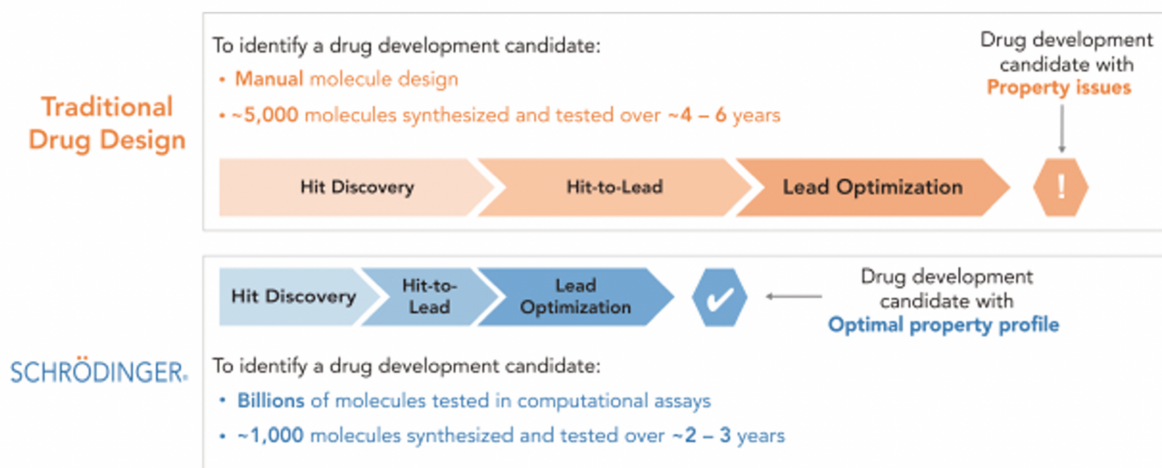


Figure 35. Proposition de valeur de la société Schrödinger(98)

### 8.1.2.3. L'In-Silico réduit par plus de 2 les coûts nécessaires à l'obtention d'un candidat-médicament

L'In-Silico permet également une réduction importante des coûts de la découverte pharmaceutique.

En effet, l'utilisation de ces modèles informatiques permet aux chercheurs de cribler de nombreux composés et d'identifier ceux présentant les meilleures propriétés de façon In-Silico, réduisant ainsi le nombre d'expérimentations en laboratoire nécessaires à l'obtention du candidat-médicament.

Ces phases étant notamment très coûteuses au travers des conséquentes ressources et du temps requis pour être mises en place. L'In-Silico se présente donc comme une solution coût-efficace en regard du processus actuel.

Il est notamment estimé par Dassault Systèmes que l'In-Silico et sa composante inhérente d'IA/ML ont le potentiel d'économiser jusqu'à 50 % des coûts expérimentaux(99).

InSilico Medicine a plus récemment partagé une vision beaucoup plus ambitieuse annonçant un coût de 2,650 millions de dollars pour obtenir un candidat-médicament, contre 674 millions de dollars capitalisés pour le processus conventionnel : soit une réduction supérieure à 250 fois du coût actuel(79) (cf. Figure 36).

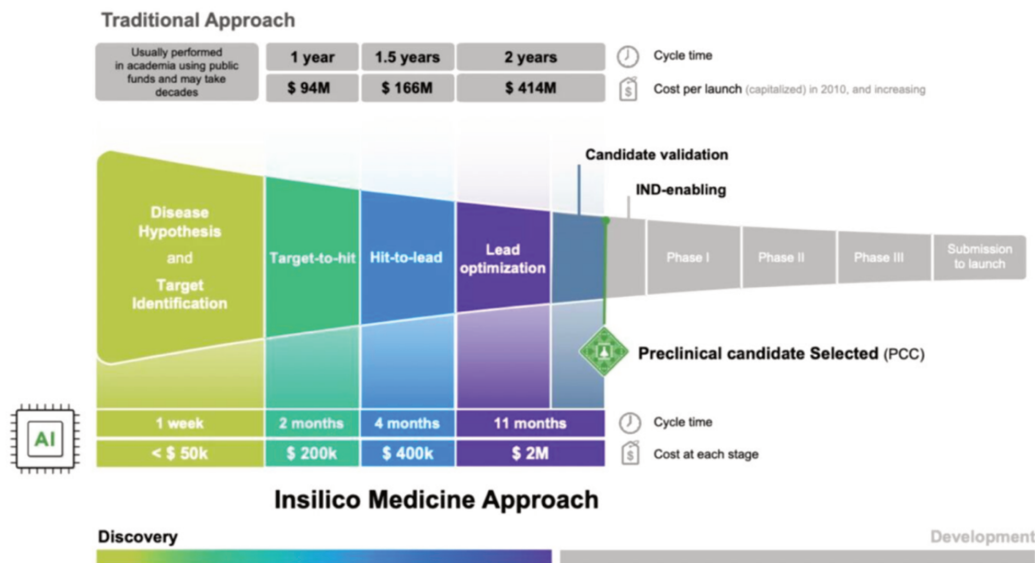


Figure 36. In-Silico Medicine réduit les coûts du processus de découverte par 250(79)

### 8.1.3. L'In-Silico est une innovation majeure pour l'amélioration de la productivité de la découverte médicamenteuse

Au regard de son potentiel 1) d'amélioration de la qualité du candidat-médicament, 2) de l'accélération et 3) de la diminution des coûts du processus de découverte pharmaceutique par deux, l'In-Silico se présente comme une innovation à dimension stratégique forte pour la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique.

En effet, cette innovation répond à l'ensemble des critères majeurs de l'amélioration de sa productivité relative à la **Fonction de la productivité de la R&D** (cf. 6.1.2), où la productivité de la R&D (P) est considérée comme la quantité de recherche scientifique et clinique en cours menée simultanément (« Work-in-Progress », WIP), multiplié par la probabilité de succès technique (p(TS)) et la valeur (V) ; divisée par le temps de cycle (CT) et le coût (C).

En effet, l'In-Silico a un impact important sur chacun de ses critères, tel que :

- 1) L'In-Silico augmente le WIP en permettant d'aboutir plus rapidement à un candidat-médicament optimisé et en réalisant l'analyse des données de façon bien plus rapide. Il augmente donc de façon générale la quantité de recherche scientifique en simultanée
- 2) L'In-Silico accroît la probabilité de succès des programmes de recherche en améliorant la performance des candidats-médicaments et en optimisant le candidat-médicament au regard des critères pharmaceutiques de l'efficacité, de la sécurité, et de la qualité
- 3) Il réduit le temps par cycle de 2 fois
- 4) Il réduit également le coût de la découverte pharmaceutique par au moins 2
- 5) La valeur du composé est également augmentée, du fait : a) d'une arrivée sur le marché plus rapide par rapport à un cycle de recherche classique, il donne ainsi à son exploitant une phase plus longue de commercialisation et de monopole commercial, et b) d'une probabilité d'échec dans les phases cliniques diminuée

Considérant cette analyse, l'In-Silico présente donc un fort potentiel d'amélioration de la productivité pharmaceutique.

Cette innovation revêt ainsi d'un caractère stratégique majeur pour la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique, démontrant le caractère rationnel des moyens financiers mis en place pour financer le développement des sociétés de l'In-Silico.

## 8.2. L’In-Silico favorise le phénomène d’innovation ouverte

### 8.2.1. Les sociétés de l’In-Silico sont des plateformes biotechnologiques de nouvelle génération qui favorisent l’innovation ouverte

#### 8.2.1.1. *Les sociétés In-Silico se positionnent rapidement dans la chaîne de valeur de la découverte pharmaceutique grâce à leurs plateformes biotechnologiques de nouvelle génération*

Le terme de plateforme technologique désigne un groupe de technologies qui peut être utilisé comme une base et sur lequel d’autres technologies, processus ou applications peuvent être ajoutés(100). Ainsi le terme de plateforme biotechnologique désigne une société de biotechnologie qui dispose d’une biotechnologie particulière à laquelle peut se greffer d’autres biotechnologies, des processus de développement pharmaceutique et de nouvelles applications.

Les sociétés de l’In-Silico ont un potentiel de plateforme biotechnologique :

- Car elles disposent d’un actif technologique In-Silico à fort potentiel pour les phases de découverte pharmaceutique, en mesure de générer des nouveaux candidats-médicaments de façon rapide et à un coût efficient, de façon systématique
- De plus, à partir de cet actif technologique In-Silico, elles permettent de faire entrer de multiples et innovants composés dans les phases de développement pharmaceutique

A l’instar de nombreuses sociétés de biotechnologie (Moderna, BioNtech, Seagen, etc…), les sociétés de l’In-Silico ont donc le potentiel de développer un portefeuille important d’actifs.

C’est notamment le cas du champion français Aqemia, spin-off de l’École Normale Supérieure créée en 2019, pour lequel sa biotechnologie In-Silico repose sur une théorie physique unique qui permet de générer des candidats-médicament *de novo*. En seulement 3 ans, l’entreprise a construit et étendu des collaborations avec de grandes entreprises pharmaceutiques (Sanofi, Servier) sous le format du co-développement, et a démarré son propre portefeuille de découverte de médicaments.

L’objectif d’Aqemia est maintenant d’accélérer massivement les projets de recherche afin de pouvoir passer à des dizaines de candidats-médicaments détenus en totalité ou en partie, et de pouvoir placer une partie importante de ses actifs propriétaires au sein d’une « constellation de spin-offs biotechnologiques » pour mener à bien les essais cliniques(101).

Les sociétés In-Silico possèdent donc un fort potentiel pour devenir rapidement des plateformes biotechnologiques. Ces sociétés ont par ailleurs le potentiel de devenir des générateurs de multiples programmes de développement pharmaceutique (dizaines, voire centaines), ainsi de multiples collaborations se présentent devant elles en vue de pouvoir commercialiser le portefeuille d’actifs qu’elles mettent en place.

#### 8.2.1.2. *Les sociétés In-Silico mettent à disposition leur plateforme au travers de modèles économiques divers*

L’émergence de l’In-Silico a fait naître des sociétés d’un nouveau genre, guidées par la biologie et l’informatique, qui sont aujourd’hui à l’état de plateformes et de jeunes-pousses.

Au regard de leur fort potentiel, ces sociétés In-Silico ont réalisé des choix de stratégie et de structures différents pour leur développement, en vue d’assurer une création de valeur importante et une prise de position rapide au sein de cette chaîne de valeur.

On retrouve ainsi 2 types de sociétés In-Silico, qui répondent à des modèles d'organisation différents qui ne sont pas exclusifs l'un de l'autre :

- Le service aux acteurs de la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique
- Le développement de nouvelles molécules de façon propriétaire

#### 8.2.1.2.1. Les sociétés In-Silico s'imposent en fournissant de nouveaux services aux acteurs de la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique

Ce modèle repose sur le fait de fournir des services aux acteurs académiques et aux acteurs privés des phases de la découverte pharmaceutique en vue de faciliter le développement d'un nouvel actif de type candidat-médicament.

Ce modèle d'organisation est un modèle intéressant dans le sens où il permet de générer rapidement des preuves de concept du bon développement de la technologie ainsi que des premiers revenus pour la jeune-pousse.

Cette organisation repose essentiellement sur les modèles d'affaires suivants :

- **Licences d'utilisation de logiciels In-silico**

Dans ce cadre, les sociétés In-Silico fournissent un droit de licence privilégié à leur logiciel(96) en échange d'un paiement mensuel ou annuel. Les outils du CADD s'appliquent particulièrement bien à cette phase.

Ces services s'adressent à de nombreux acteurs de la chaîne de l'innovation pharmaceutique telles que les institutions académiques, les sociétés de biotechnologie, les industriels pharmaceutiques.

La société Schrödinger, au travers de son offre présentée au point 7.3.2, génère notamment un chiffre d'affaires conséquent sur le paiement de licences pour obtenir l'accès à ses logiciels de découverte, atteignant 113M\$ en 2021. De plus, est démontrée une rétention importante des clients ainsi qu'une croissance du nombre de clients actifs, prouvant l'intérêt des clients pour ses solutions In-Silico(102) (cf. Figure 37).

## Software Licensing

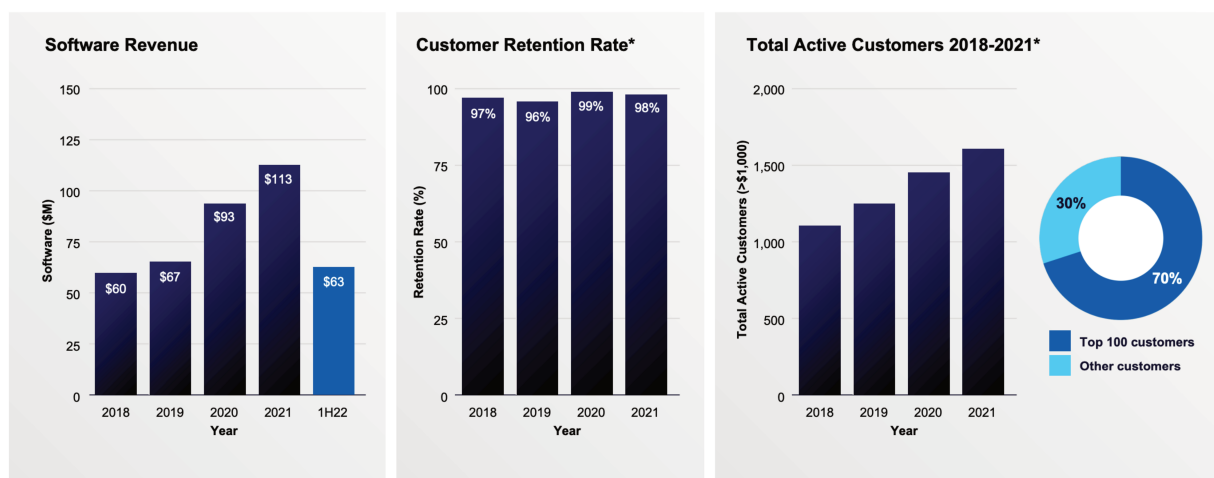


Figure 37. Chiffre d'affaires des solutions logicielles de Schrödinger, et analyse du taux de rétention et de la base de clients actifs(102)

- **Collaborations de recherche**

Dans ce cadre, les sociétés In-Silico initient ou sont contactées en regard d'un projet de recherche d'un nouveau candidat-médicament. Elles contractent alors avec un acteur de type industriel pharmaceutique ou sociétés de biotechnologie, qui voit un intérêt à co-développer ou licencier un nouveau composé et à en réaliser son développement clinique(96).

Pour les sociétés de type In-Silico, ce type de collaboration peut être mis en place au moment des phases de découverte. Il peut également se matérialiser au moment où le candidat-médicament est découvert (juste en amont de la Phase I clinique). Enfin, certains leaders pharmaceutiques initient ce type de collaboration au moment des phases les plus avancées de développement clinique voire au moment de la commercialisation(103).

Nous remarquons par ailleurs une forte accélération de ce type de collaboration « early-stage » avec les sociétés de l'In-Silico (cf. Figure 31).

Ces collaborations de recherche sont porteuses de revenus pour les sociétés In-Silico, via la concession d'un droit de licence à la société de biotechnologie ou à l'industriel pharmaceutique qui présente un intérêt pour le candidat-médicament à développer plus en aval.

La concession d'une licence sur un actif de type candidat-médicament est souvent réalisée selon le schéma suivant :

- 1) Paiement initial pour obtenir la licence du nouveau candidat-médicament (appelé « upfront payment »)
- 2) Paiements additionnels basés sur des jalons de réussite clinique (aussi appelés « milestone payments »)
- 3) Rémunération sous forme d'un pourcentage des ventes une fois la molécule sur le marché (« royalties »)

Nous pouvons notamment citer plusieurs exemples de sociétés In-Silico qui ont mis en place des collaborations de recherche avec des leaders pharmaceutiques :

- InSilico Medicine a mis en place une collaboration avec le leader pharmaceutique Sanofi(104) en 2022. Sanofi a versé à Insilico Medicine un montant upfront de 21,5 millions de dollars pour bénéficier de Pharma.AI, la technologie d'InSilico Medicine. La valeur totale du contrat de collaboration de recherche avec Sanofi pouvant atteindre un montant de 1,2 milliards de dollars, au regard de l'éventuel succès du programme(104)
- Schrödinger a annoncé une collaboration avec Bristol Myers Squibb en 2020 pour la découverte, le développement et la commercialisation de médicaments multi-cibles. Schrödinger a reçu 55 millions de dollars d'upfront et pourra recevoir jusqu'à 2,7 milliards de dollars en milestones et en royalties(105)
- Exscientia a également annoncé une collaboration avec Bristol Myers Squibb qui utilisera l'IA d'Exscientia pour accélérer la découverte de candidats-médicaments à base de petites molécules dans plusieurs domaines thérapeutiques, notamment l'oncologie et l'immunologie. L'accord prévoit jusqu'à 50 millions de dollars d'upfront, jusqu'à 125 millions de dollars de milestones à court et moyen terme, ainsi que des paiements cliniques, réglementaires et commerciaux supplémentaires qui portent la valeur potentielle de l'accord à plus de 1,2 milliard de dollars. Exscientia recevra également des redevances échelonnées sur les ventes nettes de tout médicament commercialisé résultant de la collaboration(106)

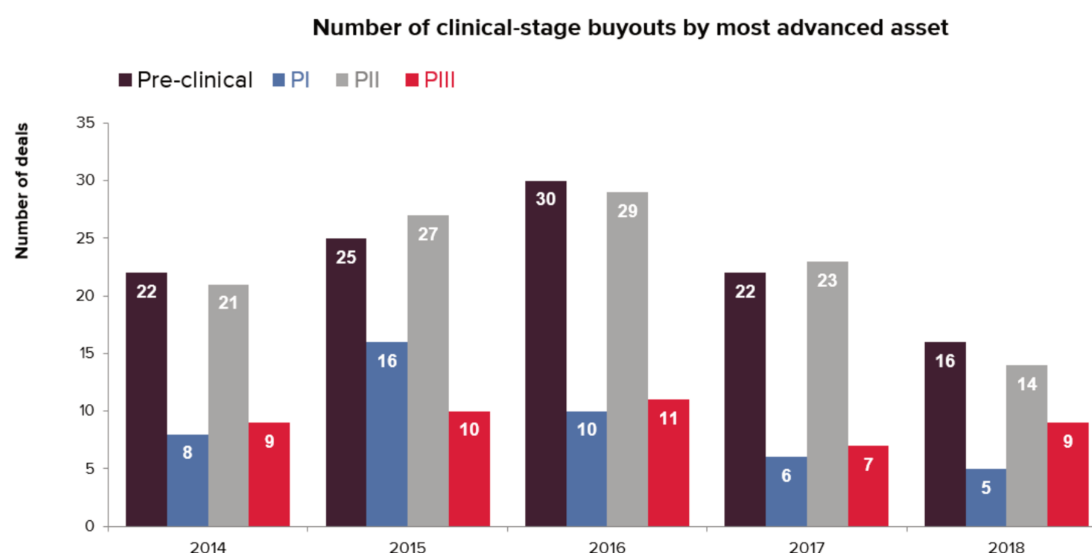
Ainsi, dans ce modèle d'affaires de service la société In-Silico agit comme un prestataire de service logiciel ou comme un découvreur de candidat-médicaments pour les sociétés qui ont un cœur de métier tourné vers les phases cliniques et commerciales du domaine pharmaceutique.

#### 8.2.1.2.2. Les sociétés In-Silico s'imposent par le développement de nouvelles molécules propriétaires

Ici, la société In-Silico décide de poursuivre le développement de son candidat médicament, sans collaborateur, pour générer le maximum de valeur de façon propriétaire. Ainsi, il n'y a pas de partage de valeur de l'actif avec un autre acteur de la chaîne de valeur pharmaceutique.

Deux schémas se présentent alors :

- La cession complète de l'actif à un potentiel acheteur de type industriel biopharmaceutique : cette éventualité se présente soit en amont de la phase I, soit à partir de la fin de phase II(107) (la phase II étant la phase clinique au taux d'attrition le plus important, les industriels pharmaceutiques préfèrent en général attendre les résultats de cette phase pour initier un process de rachat) (cf. Figure 38, illustrant le nombre de rachats d'actifs pharmaceutiques par stade de développement) ;



Source: EvaluatePharma

Figure 38. Nombre de rachats d'actifs pharmaceutiques par stade de développement

- La mise sur le marché de l'actif par la société In-Silico. Une comparaison de ce type de développement propriétaire peut être réalisée avec la société Moderna et son vaccin COVID-19. Dans ce cas, la société se doit de lever de conséquents financements en vue de réaliser la commercialisation de son médicament. Moderna a notamment levé 1,34Mds de dollars pour la commercialisation de son vaccin COVID (source Pitchbook)

Pour ces deux stratégies, la société doit se renforcer en termes de financement en vue de faire face aux dépenses conséquentes du développement pharmaceutique et de la commercialisation. Ces sociétés doivent en général procéder à des levées de fonds dilutives à l'instar des sociétés de biotechnologie classiques.

A la suite de levées de fonds conséquentes, certains leaders de l’In-Silico sont aujourd’hui en mesure de développer leurs propres molécules de façon propriétaire. C’est notamment le cas des sociétés citées précédemment :

- **InSilico Medicine possède son propre actif en Phase II**

Avec son programme INS018-055, une petite molécule anti-fibrotique, dont la cible et la structure moléculaire ont été identifiées par des méthodes d'IA, InSilico Medicine a démontré des résultats positifs de phase I sur 78 sujets dont 48 sujets sains en Nouvelle-Zélande et en Chine. La société s’oriente dorénavant vers les essais de phase II. L’entreprise a réussi à mener à bien le processus découverte en 18 mois, contre 4,5 ans avec l’approche traditionnelle.

- **L’actif lead de Schrödinger est en phase I (SGR-1505)**

L’actif lead de Schrödinger est un « best-inclass » inhibiteur de MALT1. Le programme SGR-1505 a nécessité une période courte de 10 mois pour aboutir à un candidat-médicament et a concentré le programme sur ses phases clés, ne nécessitant la synthèse que de 129 composés dans l’ensemble du programme, dont 78 pour la série principale. Le SGR-1505 démontre être efficace dans des modèles de tumeurs à cellules B dérivées de patients, tant en monothérapie qu'en combinaison avec les traitements standards existants. Il est actuellement en Phase I des essais cliniques.

**En conclusion :** au travers de ces différents modèles d’affaires, nous remarquons donc que les sociétés In-Silico se positionnent sur les phases de découverte pharmaceutique et cherchent avant tout à collaborer avec les acteurs du secteur pour partager leurs services, générer de premiers revenus, et s’affirmer comme des acteurs du domaine (cf. Figure 39). Certaines de ces sociétés tendent également à couvrir une partie des phases cliniques en vue de céder un actif sur des phases cliniques avancées. A termes, il est possible que ces sociétés puissent devenir des sociétés biopharmaceutiques dans le cas où elles seraient amenées à mettre un médicament sur le marché.

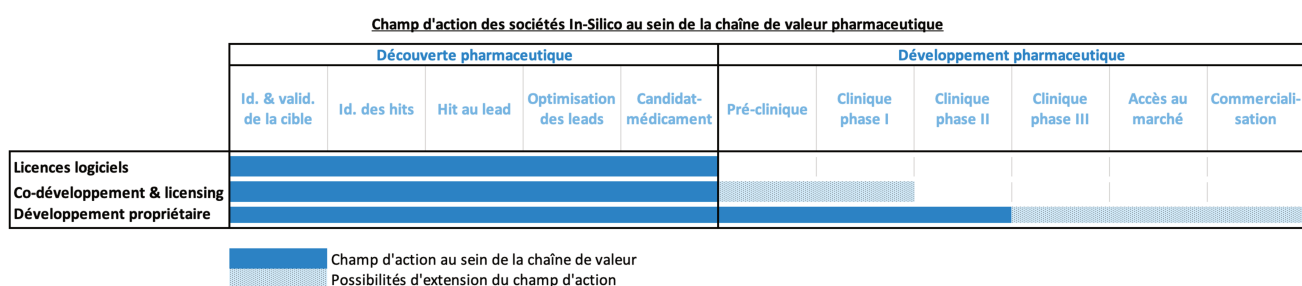


Figure 39. Champ d'action des sociétés In-Silico au sein de la chaîne de valeur pharmaceutique

Nous pouvons par ailleurs noter que ces modèles de service et de développement propriétaire poursuivent 2 finalités différentes mais peuvent cependant coexister au sein d’une même société. Nous pouvons notamment citer l’exemple de la société Schrödinger (Figure 40) qui propose à la fois sous licence ses logiciels de simulation In-Silico et ses actifs à des collaborateurs, et développe un portefeuille d’actifs propriétaires(96).



## Schrödinger Overview



Figure 40. Stratégie de développement de Schrödinger par le biais de 3 modèles d'affaires différents : licences d'utilisation de logiciels, collaborations de recherche et développement propriétaire(108)

### 8.2.1.3. Les sociétés de l'In-Silico ont le potentiel de devenir des « générateurs de spin-off »

Inspiré de la vision d'Aqemia, ce schéma positionne la société In-Silico comme un découvreur de candidats-médicaments.

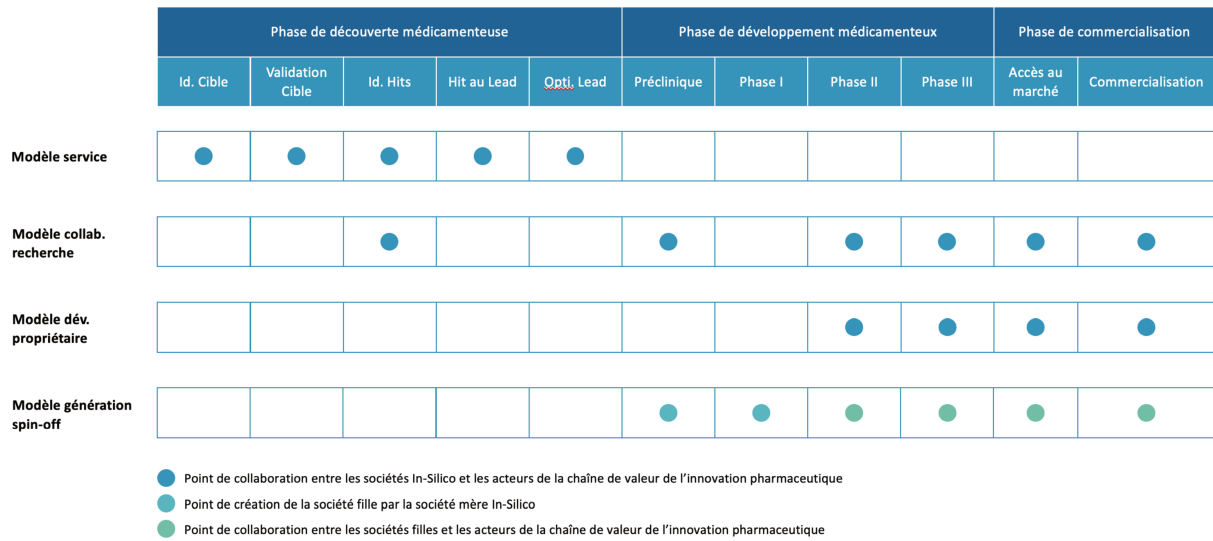
Une fois le candidat-médicament obtenu, un spin-off est réalisé en vue de créer une société fille de type Biotech qui se charge de son développement clinique. La biotech créée se retrouve alors dans le schéma du développement propriétaire présenté au point 8.2.1.2.2.

Ce qui impressionne par rapport aux capacités actuelles des Biotechs, est ici la capacité de ces sociétés In-Silico à :

- Être des plateformes biotechnologiques en mesure de multiplier les projets de découverte pharmaceutique et de développement clinique : InSilico Médecine mène par exemple déjà plus d'une trentaine de programmes de développement alors que son actif lead ne parvient qu'à la phase II des essais cliniques(109) ;
- Devenir des créateurs d'une « constellation de sociétés filles » en mesure d'assurer le développement clinique des molécules découvertes au sein de la société mère.

En conclusion : par leur développement au travers de multiples modèles d'affaires, les sociétés de l'In-Silico ont ouvert de nombreuses possibilités de collaboration avec les acteurs de la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique. Elles deviennent aujourd'hui des acteurs prépondérants du processus de l'innovation pharmaceutique et apportent de nouveaux modèles de collaboration en mesure d'accélérer les relations entre les différents acteurs. Ces potentiels de collaborations sont notamment résumés en Figure 41.

**Schéma des différents points de collaboration entre les sociétés de l’In-Silico et les différents acteurs de la chaîne de valeur de l’innovation pharmaceutique**



*Figure 41. Les différents points de collaboration entre les sociétés In-Silico et les différents acteurs de la chaîne de valeur de l’innovation pharmaceutique*

### 8.2.2. L’In-Silico favorise fortement le phénomène d’innovation ouverte

L’In-Silico est une technologie majeure pour la chaîne de valeur de l’innovation pharmaceutique et son processus d’innovation basé sur un modèle ouvert.

#### 8.2.2.1. *L’In-Silico possède un outil technologique hautement stratégique qui favorise l’innovation ouverte*

Les plateformes bi-technologiques (Tech & Bio) de ces sociétés sont un puissant levier pour l’innovation ouverte.

En plus de poursuivre la logique de rationalisation qui avait été initiée par le criblage haut-débit dans les années 1990, elles donnent à ce processus de découverte la capacité de générer rapidement et de façon systématique de nouveaux candidats-médicaments fiables.

Ce gain de productivité facilite ainsi l’accès aux candidats-médicaments, ce qui les rend plus abordables. Ceci favorise finalement le développement de multiples collaborations entre les différents acteurs de la chaîne de valeur de l’innovation pharmaceutique.

#### 8.2.2.2. *Les acteurs de la chaîne de l’innovation pharmaceutique ont un intérêt stratégique à collaborer avec les sociétés de l’In-Silico*

La systématisation et la conduite par l’IA du processus de découverte permet de mieux évaluer la qualité du candidat-médicament et de maîtriser les coûts et les délais liés à la recherche et au développement engagés pour chaque nouveau candidat-médicament.

Ce gain de productivité en fait une solution de référence pour améliorer le Retour sur Investissement de chaque programme de découverte, mais aussi le TRI (Taux de rentabilité interne), qui a fortement chuté ces dernières années (cf.6.1.3.3).

De plus, il est pertinent de noter que les acteurs de la chaîne de valeur de l’innovation pharmaceutique cherchent à renforcer leurs équipes avec de nouveaux profils en mesure de comprendre et utiliser ces nouveaux outils(42). Au regard du manque d’expérience et de savoir-

faire de ces acteurs dans le domaine de l'In-Silico, ce renforcement de leurs équipes démontre leur volonté à développer des collaborations avec ces sociétés de l'In-Silico.

#### *8.2.2.3. Les sociétés de l'In-Silico possèdent également un intérêt stratégique à collaborer avec les acteurs de la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique*

De même, les sociétés In-Silico ont un intérêt fort à collaborer avec les acteurs plus conventionnels de la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique.

Bien que ces sociétés apportent un outil bi-technologique à haute valeur stratégique, l'In-Silico provient de champs d'expertises très éloignés du champ de la recherche et du développement médicamenteux.

Ces sociétés doivent donc renforcer les équipes projets avec de nouvelles ressources en vue de mener à bien le développement de médicaments.

Ainsi, les sociétés de l'In-Silico possèdent un intérêt stratégique important à se rapprocher de ces acteurs plus conventionnels, dans le but d'obtenir des ressources expérimentées et qui possèdent le savoir-faire du développement pharmaceutique.

Les sociétés In-Silico ont également un intérêt financier à collaborer avec les acteurs de la chaîne de l'innovation pharmaceutique.

Ces sociétés étant majoritairement des jeunes-pousses, qui ne possèdent pas les ressources financières suffisantes et nécessaires à la conduite totale d'un projet de R&D pharmaceutique ont le besoin de trouver des collaborateurs avec des poches de financement importantes en vue de mener à bien les programmes jusqu'à la commercialisation.

Enfin, ces sociétés In-Silico possèdent un intérêt économique à collaborer avec les acteurs de la chaîne de l'innovation pharmaceutique.

Ces différentes collaborations se matérialisent en effet par des transactions porteuses de revenus pour ces jeunes-pousses. Ceci leur permet ainsi de générer du chiffre d'affaires en vue d'assurer leur survie et leur permettre un développement plus important.

#### *8.2.2.4. Les sociétés de l'In-Silico ont éclos en s'appuyant sur le modèle de l'innovation ouverte et s'appuient dessus pour continuer à se développer*

Un nombre important de sociétés a été créé en 2017, et un nombre conséquent de partenariats a vu le jour en 2020 : plus de 50 partenariats entre les jeunes-pousses et les leaders de l'industrie pharmaceutique ont notamment vu le jour (cf. 7.4.1.2).

Chronologiquement, ces sociétés ont d'abord réussi à s'implanter dans cette chaîne de valeur au travers de solutions logicielles. Puis, leur maturation rapide a permis la mise en place de nombreuses collaborations de recherche avec les différents acteurs de cette chaîne de valeur.

En seulement 3 ans, les sociétés de l'In-Silico ont éclos, grâce à leur capacité d'adaptation au processus d'innovation ouverte, favorisant les collaborations avec les grands leaders du domaine. Ceci les place dorénavant comme des acteurs prépondérants de la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique.

Aujourd'hui, plusieurs de ces sociétés ont le potentiel de développer leur propre portefeuille d'actifs. Certaines autres, à l'instar d'Aqemia, possèdent la vision de générer des Biotechs filles et d'ouvrir l'accès à leurs innovations dès les premières phases cliniques.

Les sociétés In-Silico sont donc pleinement ancrées dans le modèle d'innovation ouverte. De même, elles cherchent à le favoriser en vue d'accroître leur potentiel de développement.

### **8.3. En vue de poursuivre son développement, l'In-Silico doit maintenant surpasser plusieurs barrières internes et externes**

#### 8.3.1. Limites internes : l'In-Silico est dans une phase de maturation et fait face à des enjeux de preuve de son efficience

L'In-Silico mature rapidement cependant cette technologie fait face à des enjeux qui ralentissent son expansion et son adoption au sein du domaine de la découverte pharmaceutique.

##### *8.3.1.1. L'In-Silico doit prouver son efficience par la génération de preuves cliniques*

En pratique, l'In-Silico n'est pas encore totalement ancrée dans les processus de découverte scientifiques et opérationnels(89) et est plutôt utilisée de façon ponctuelle au sein des procédés de découverte pharmaceutique actuels.

Bien que l'In-Silico démontre être une technologie à fort potentiel pour la découverte pharmaceutique, elle montre une adoption mesurée et ponctuelle. L'In-Silico doit notamment encore faire la preuve de son efficience par le fait de présenter des résultats de réussites cliniques des candidats-médicaments qu'elle génère.

En effet, bien que plusieurs startups de biotechnologies proposent des processus de découverte basés sur les innovations In-Silico, celles-ci ne sont encore que dans une phase de développement clinique très amont, comme en démontre de récentes communications de ces sociétés :

- InSilico Medicine, le leader du domaine, déclarait notamment, le 24 février 2022, être la première biotech In-Silico à réussir à faire entrer en phase 1 un candidat-médicament (INS 018-055) développé à partir d'un processus de découverte entièrement digitalisé et conduit par l'IA(110)
- La société Schrödinger a démontré, le 6 octobre 2022, multiplier par 3 la probabilité de succès d'un candidat-médicament en Phase I(96) (cf. Figure 34)

Ainsi, bien que des résultats sur des premières phases cliniques démontrent être probants, aucune nouvelle molécule issue d'un processus de découverte In-Silico n'a pour l'instant prouvé son efficacité en Phase III et n'est pour l'instant commercialisée. L'In-Silico s'appuie ainsi sur les réussites de jalons intermédiaires, tels que les résultats de sécurité en Phase I, afin de donner des premiers éléments tangibles quant au caractère efficient de ses technologies.

##### *8.3.1.2. L'In-Silico doit gagner en qualité au niveau des données sur lesquelles il est entraîné et sur le caractère interprétable de ses données de sortie*

La disponibilité de données de haute qualité, c'est-à-dire de données précises et stockées en grandes quantités est de première importance pour former et développer les modèles de ML In-Silico(42). Les exigences relatives aux quantités et à la précision souhaitées dépendent notamment de la complexité du type de données et de la question à résoudre(42).

La difficulté à trouver des jeux de données fiables et de haute qualité réside dans la gestion de la connaissance de la biologie. En effet, un nombre important de données utilisées en biologie sont difficilement compréhensibles du fait d'inconnues propres à ce domaine, qui rendent les prédictions et les modèles d'entraînement des algorithmes de ML incomplets.

Nous pouvons citer l'exemple autour de la connaissance des structures de repliement de protéines(42). La solution AlphaFold de la société Deepmind, qui se présente comme un logiciel très efficace de modélisation de la structure de repliement des protéines, modélise avec succès près de 90% des protéines connues, quand elles sont isolées. Cependant, orienté sur les protéines isolées, ce logiciel présente ses limites pour la prédiction des structures des protéines lorsqu'elles jouent leur rôle fonctionnelle au sein de l'organisme(111). Cette limite est notamment liée à des inconnues sur la façon dont les protéines interagissent entre elles dans leur milieu biologique.

En conséquence de ces manques de perspectives systématiques des processus biologiques issus des espaces aveugles de la biologie, la qualité des jeux de données et la confiance accordée aux modélisations In-Silico est donc directement impactée.

### *8.3.1.3. L'In-Silico doit s'améliorer dans l'interprétabilité de ses algorithmes et dans la répliquabilité de ses modélisations*

Les modèles les plus complexes et les plus récents de ML manquent de transparence dans l'interprétation de leur raisonnement en raison de leur nature de "boîte noire" (cf.7.1.2.3)(112). Ces algorithmes de ML (notamment de deep learning) sont vus comme des « boîtes noires » en raison de l'incompréhension autour de leur capacité d'apprentissage. En effet, pour ces modèles de deep learning la manière dont travaillent ensemble les neurones pour arriver au résultat final est inconnue. Ce problème d'interprétabilité est donc majeur puisqu'il empêche la bonne compréhension du résultat final donné par le réseau neuronal(42).

Dans ce cas, les résultats ne peuvent donc pas être interprétés et appliqués de manière rationnelle, ce qui limite la portée de leurs applications potentielles dans la découverte et la conception rationnelles de médicaments(112).

Ce manque d'interprétabilité est notamment gênant au regard de l'éthique scientifique et pour les organismes de régulation.

Ceci peut notamment se matérialiser par la demande de données biologiques complémentaires de la part de ces organismes, par le refus de la réalisation d'essais cliniques (pour la première chez l'Homme notamment), ou encore par le besoin de données additionnelles pour des étapes clé du développement clinique.

Un autre enjeu important pour les réseaux neuronaux est la répétabilité de leur résultat. Les algorithmes de ML dépendent fortement des valeurs initiales ou des poids des paramètres du réseau ou même de l'ordre dans lequel les exemples d'apprentissage sont présentés au réseau(42). Ainsi bien qu'un modèle puisse être performant pour une modélisation donnée, il peut s'avérer bien moins pertinent pour une autre.

Au travers de ces points d'amélioration, nous remarquons ainsi que les expériences en laboratoire qui ont pour but de valider les résultats de la ML restent primordiales pour confirmer l'efficacité de la molécule et la direction que peut suivre le programme de découverte.

#### *8.3.1.4. L'In-Silico doit surmonter certaines limites computationnelles pour être mieux exécuté*

Il convient également de noter que certains modèles In-Silico développés nécessitent une puissance de calcul et des ressources énergétiques si importantes qu'ils restent complexes à exécuter.

Bien que les progrès réalisés dans le domaine du matériel informatique aient apporté des améliorations significatives et que l'ordinateur quantique représente une solution pour ces modèles, certaines simulations et analyses complexes peuvent encore être très exigeantes à réaliser, ce qui limite leur emploi à grande échelle et leur efficacité.

#### 8.3.2. Limites externes : l'In-Silico doit lever les barrières d'un juste partage de la valeur et de la formation des différents protagonistes de la découverte pharmaceutique

##### *8.3.2.1. Les sociétés In-Silico cherchent à améliorer leur capacité à nouer davantage de relations partenariales*

L'obtention de collaboration gagnant-gagnant entre sociétés In-Silico et acteurs conventionnels de la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique n'est pas toujours aisée.

Il s'avère qu'un nombre important de collaborations de recherche ne sont pas mises en place du fait qu'elles ne soient pas justes pour l'ensemble des parties prenantes impliquées. Ces partenariats peuvent en effet trop s'orienter sur l'exploitation des plateformes des sociétés In-Silico en vue d'en enrichir leur propriété intellectuelle. A l'inverse l'acteur conventionnel de la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique peut également chercher à tirer un bénéfice en termes de propriété intellectuelle, au détriment de la société In-Silico.

De plus, la découverte de médicaments découverts par des méthodes In-Silico implique souvent le partage, en début de collaboration, de nombreuses ressources internes (grandes bases de données, résultats de recherches tenus pour secrets industriels, algorithmes et modèles informatiques propriétaires, etc...). Les questions de partage de la propriété intellectuelle et des brevets sur les résultats finaux peuvent ainsi parfois limiter le partage de ces ressources, ce qui entrave la collaboration et le développement des sociétés In-Silico.

Cette notion de partage juste de la propriété intellectuelle est donc d'une importance majeure dans la bonne mise en place d'une collaboration de recherche, puisqu'elle peut nuire à la volonté des parties prenantes à mener au succès le projet(89).

Cette notion souligne également une certaine méfiance des acteurs de la chaîne de l'innovation quant au potentiel fortement compétitif de ces sociétés In-Silico.

##### *8.3.2.2. L'In-Silico fait face à un besoin de considérations réglementaires*

L'In-Silico médié par l'IA reste une discipline relativement jeune qui doit encore faire ses preuves au niveau réglementaire.

Bien que ses capacités de prédictions et de systématisation du workflow soient des outils précieux pour la découverte de médicaments, ces derniers doivent encore faire preuve de résultats notamment en termes de démonstrations cliniques, en vue d'une approbation réglementaire.

Le caractère naissant de cette discipline requiert également une certaine sensibilisation des autorités réglementaires. En effet, à l'instar du point 8.2.2.2, relatif à la qualification des ressources pour les acteurs conventionnels du processus d'innovation pharmaceutique, l'In-Silico fait face à un enjeu de meilleure compréhension de la part des autorités au regard du manque actuel de ressources en mesure d'interpréter les résultats de ces technologies.

Les techniques In-Silico doivent donc encore passer par des processus de validations expérimentales et d'approbations réglementaires plus approfondies en vue de pouvoir passer à une échelle de développement et de conviction plus importante de la part des autorités.

#### *8.3.2.3. L'In-Silico fait face à un manque de ressources humaines qualifiées*

L'In-Silico avec sa composante Intelligence Artificielle se présente comme une discipline nouvelle au sein du processus conventionnel d'innovation pharmaceutique.

Cette nouvelle discipline fait donc appel à un nouveau profil de ressources en mesure d'interpréter à la fois les sciences du vivant et la bio-informatique avec sa composante Intelligence Artificielle.

Ces ressources sont aujourd'hui manquantes au sein des acteurs de la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique, ce qui limite l'adoption des solutions In-Silico par ces différents acteurs, ainsi que leur capacité à nouer davantage de relations.

Il est notamment difficile de mettre en place des capacités d'IA en interne dans les entreprises du processus conventionnel de l'innovation pharmaceutique et de réunir les équipes interdisciplinaires nécessaires pour conduire la transformation. De plus, il a été observé que l'IA est souvent mise en œuvre de manière relativement isolée au sein des acteurs conventionnels de l'innovation pharmaceutique, lié au fait que les outils fondés sur l'IA ne puissent être pleinement intégrés dans les activités de recherche de routine(89).

Il convient ainsi d'orienter la formation des chercheurs de cette chaîne de valeur vers une formation comprenant à la fois les sciences pharmaceutiques ainsi que l'informatique, les statistiques computationnelles et le ML statistique, afin que ces ressources humaines de nouvelle génération soient compétentes dans l'utilisation de ces nouvelles méthodes(42).

#### *8.3.2.4. La compétitivité du domaine In-Silico en limite sa compréhension par les acteurs conventionnels de la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique et les investisseurs*

Plusieurs entreprises conventionnelles de cette chaîne de valeur se sont montrées intéressées par cet espace, mais ont eu du mal à comprendre ce que font les acteurs émergents In-Silico, leur positionnement dans la chaîne de valeur et le caractère distinctif de leur technologie, voire l'impact démontrable de ces technologies(89).

Il est également observé qu'une concentration significative des activités de partenariat et de financement se soit orientée vers un petit nombre de sociétés de l'In-Silico. Au niveau du financement, plus de la moitié des capitaux investis dans cet espace se sont notamment concentrés dans seulement dix entreprises(89).

Cela s'explique en partie par la difficulté qu'ont les entreprises biopharmaceutiques et les investisseurs à évaluer la compétition entre les acteurs de l'IA, qui possèdent des propositions de valeur très similaires(89).

Cette forte compétition concentre ainsi l'attention sur quelques leaders du domaine, ce qui limite l'impact de ces technologies sur la chaîne de valeur actuelle et génère une forte compétition sur l'obtention de financements.



## **9. En Synthèse**

Le phénomène de l'In-Silico médié par l'IA se présente comme une innovation hautement stratégique pour l'industrie pharmaceutique.

L'état de l'art autour de cette technologie et son futur prometteur permettent de placer l'In-Silico médié par l'IA comme une technologie de rupture au regard du processus de découverte actuel (cf. analyse SWOT en Figure 42).

L'In-Silico redéfinit en effet l'identité d'une Biotech qui devient une société de plus en plus bio-informatisée et en modifie son processus de découverte par un nouveau workflow, dorénavant conduit par l'IA.

Au travers de cette technologie de bio-informatisation, naissent les sociétés de l'In-Silico, qui se présentent comme des plateformes biotechnologiques innovantes et au fort potentiel pour la génération de candidats-médicaments.

A partir de leur plateforme bio-informatique, ces sociétés divisent les coûts et le délai imparti à la découverte pharmaceutique au moins par un facteur 2, et augmentent fortement les chances de succès des molécules issues des processus In-Silico en phases clinique.

Au regard de son potentiel et de ses premières preuves d'efficacité, cette technologie se présente ainsi comme une innovation majeure pour améliorer la productivité du processus de découverte pharmaceutique.

Les sociétés In-Silico auxquelles l'In-Silico donne naissance, se présentent comme des acteurs majeurs et à forte valeur ajoutée pour la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique, puisqu'elles transforment les relations entre ses différents acteurs, tout en favorisant le phénomène d'innovation ouverte dans lequel l'écosystème pharmaceutique s'est lancé depuis quelques années.

Par le potentiel de leurs plateformes, la systématisation de leurs processus de découverte, et leur capacité à moduler leurs modèles économiques, les sociétés In-Silico sont devenues des acteurs prépondérants de cette chaîne de valeur pharmaceutique : elles ont ainsi réussi à s'installer rapidement dans ce paysage par le biais de modèles économiques variés, depuis la mise en place de contrat de service de fourniture logicielle jusqu'à la mise en place de contrats de collaboration de recherche. Elles sont par ailleurs aujourd'hui en mesure de développer de façon propriétaire leur propre portefeuille de molécules jusqu'à des phases cliniques avancées.

Au travers de leurs plateformes de génération de candidats-médicaments et de ces différents modèles économiques, les sociétés In-Silico sont un acteur moteur de l'innovation ouverte. Ces sociétés sont des accélérateurs de collaborations entre les différents acteurs de la chaîne de l'innovation pharmaceutique. Elles ont la capacité de développer tout un portefeuille d'actif en vue de potentielles collaborations.

Cette capacité à générer des candidats-médicaments de façon fiable et aux coûts réduits se présente comme un argument majeur pour de futurs collaborateurs, en vue de la réussite des programmes de R&D pharmaceutique. Les sociétés de l'In-Silico ont également un intérêt fort à collaborer avec les acteurs de la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique, en vue de mener à bien leurs projets de découverte vers une approbation sur le marché.

Au-delà de leur potentiel et en vue de poursuivre leur développement, les sociétés de l'In-Silico doivent lever certaines barrières qui freinent leur adoption et leur développement.

Un ensemble de facteurs externes freinent le développement des sociétés In-Silico, c'est le cas notamment :

- Du manque de ressources humaines qualifiées ;
- Du manque de financements disponibles et de la compétition relative à leur accès ;
- Des enjeux liés au fait de former des partenariats justes ;
- De la méfiance des acteurs de la chaîne de l'innovation ;
- Des limites des considérations réglementaires actuelles.

Les technologies In-Silico possèdent également une marge importante de progression en vue de se déployer plus rapidement. Cette marge de progression repose notamment dans l'amélioration de leurs jeux de données et dans l'interprétabilité de leurs résultats, ainsi que dans le caractère répliquable des expériences In-Silico avec des jeux de données différents. L'In-Silico médié par l'IA manque également de résultats probants au niveau des phases cliniques et de commercialisation. Enfin, certains modèles In-Silico sont également limités par la puissance computationnelle actuelle.

Finalement, au regard du potentiel de sa technologie et de ses premiers résultats probants, l'In-Silico se présente comme une technologie à haut potentiel pour permettre au processus de découverte pharmaceutique de revenir vers une meilleure productivité, vers des rendements plus élevés et un TRI également plus important. Ces technologies sont une réelle solution pour permettre aux industriels pharmaceutiques de faire face à la vague de chute de brevets attendue lors de cette décennie.

#### Analyse SWOT du potentiel de développement des sociétés In-Silico

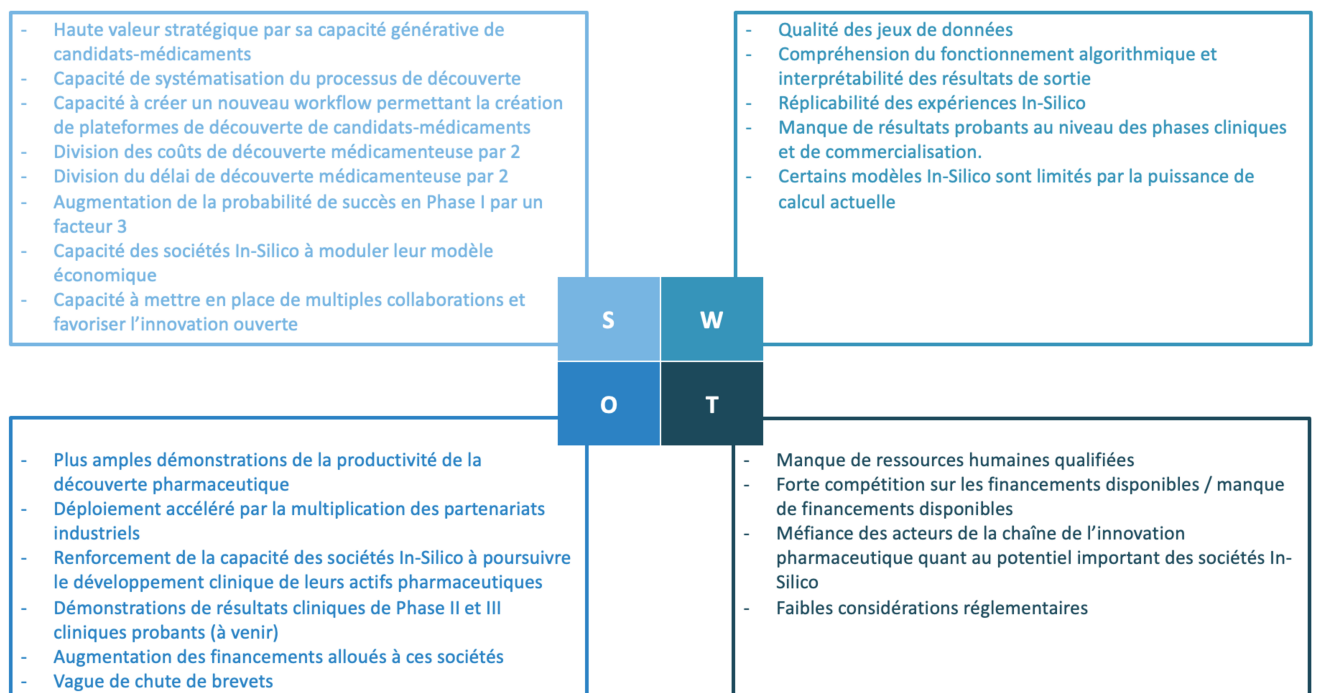


Figure 42. SWOT des technologies In-Silico

## 10. Conclusion

L'In-Silico médié par l'IA est une réelle opportunité de transformation du processus de découverte. Il est également une réponse prépondérante face aux problématiques de productivité de la découverte pharmaceutique et un acteur moteur de l'innovation ouverte.

Au regard de cette transformation, il est intéressant de se questionner sur le futur de ces sociétés In-Silico et sur leur impact sur le modèle actuel de la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique.

Selon la vision partagée par Aqemia, la Biotech In-Silico est un découvreur de candidats-médicaments qui génère une Biotech de développement clinique fille. Ainsi, selon cette vision, le modèle de Biotech classique est réduit au champ de la phase clinique.

Ceci transforme donc la chaîne de valeur, faisant émerger un nouvel acteur majeur : la Biotech In-Silico (cf. Figure 43).

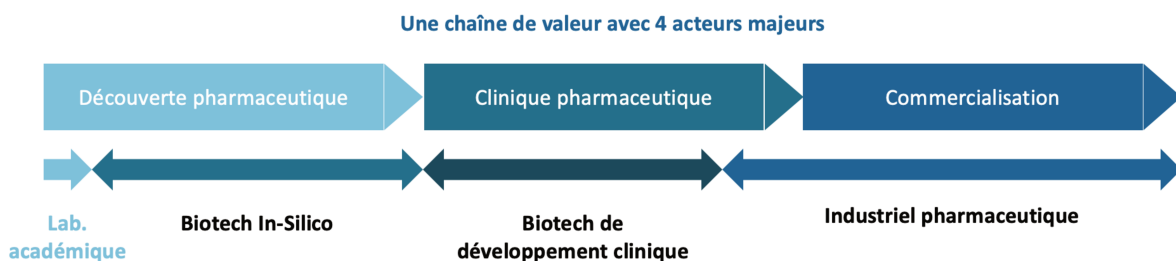


Figure 43. Une chaîne de valeur à 4 acteurs

Au regard du potentiel productif de ces Biotechs In-Silico, nous pouvons imaginer un écosystème de dizaines/centaines de Biotechs-filles issues d'une société mère.

Cette vision questionne alors sur la capacité à financer ces sociétés filles, les essais cliniques sont très consommateurs en trésorerie et ne fournissent aucun revenu. Ceci pose ainsi un problème de disponibilité de financements.

De plus, la phase II est aujourd'hui la phase la plus critique du développement clinique et est logiquement la phase la plus génératrice de valeur pour un projet de R&D médicamenteuse. Or, seule la Biotech clinique pourra, dans ce schéma, bénéficier de ce « saut » de valeur. Ceci fait donc émerger un second problème du point de vue de la valorisation et d'une meilleure répartition de la valeur générée à chaque étape du processus d'innovation.

Le modèle classique de financement et de valorisation se doit donc d'être adapté.

Par ailleurs, il est important pour les Biotechs In-Silico de pouvoir démontrer leur impact sur le potentiel de réussite des essais de Phase II en vue de mieux monétiser la valeur de leur candidat-médicament, et cela dès la sortie des phases pré-cliniques/entrée de phase I.

De plus, il est intéressant de se projeter dans l'éventualité où ce modèle de génération de Biotechs filles par la société In-Silico mère devienne un modèle pérenne, et de son impact sur le caractère ouvert de l'innovation actuelle. Ceci entraîne un questionnement sur la centralisation de la détention des candidats-médicaments en entrée de phase I.

Dans le modèle ouvert actuel cette détention est en effet plutôt homogène, puisqu'elle émane des résultats de diverses recherches académiques et privées.

Demain, avec des sociétés In-Silico en mesure de générer une infinité de candidats-médicaments rapidement et de façon virtuelle, cette question de la centralisation de la détention de candidats-médicaments se posera.

Au regard de la puissance de ces plateformes biotechnologiques In-Silico pour la génération de candidats-médicaments et de la distribution des financements s'orientant vers quelques jeunes-pousses uniquement, nous pouvons en effet nous demander si la génération de candidats-médicaments ne sera pas uniquement réservée à quelques ultrapuissantes sociétés In-Silico, qui détiendront toutes les capacités de calculs et les données nécessaires à la génération de candidat-médicaments, à l'instar des GAFAM aujourd'hui dans le monde de la « Tech ».

Dans cette éventualité, il sera important de repenser les modèles de collaboration entre les acteurs de la chaîne de l'innovation pharmaceutique : en effet, ces sociétés In-Silico pourraient devenir si prépondérantes en termes de valeur financière, qu'elles pourraient concurrencer le monopole des industriels pharmaceutiques dans le poids des décisions au sein de la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique (cf. Figure 44).

On assisterait alors à la création d'un bipôle au sein de cette chaîne de valeur, dont l'un serait davantage tourné vers les phases de recherche et l'autre tourné vers les phases d'accès au marché et de commercialisation.

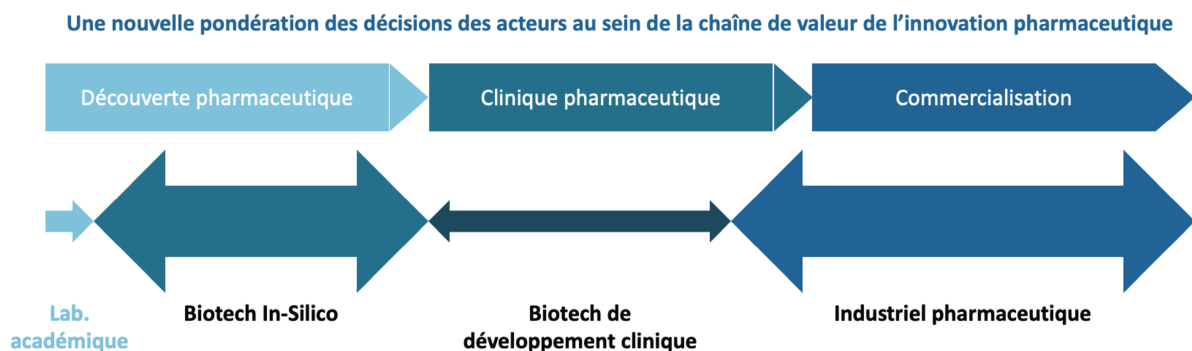


Figure 44. Vers une bipolarité de la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique

Aussi, nous pouvons nous intéresser au potentiel de consolidation de ce domaine.

Le modèle d'innovation ouverte fait en effet la part belle aux opérations de fusion et d'acquisition.

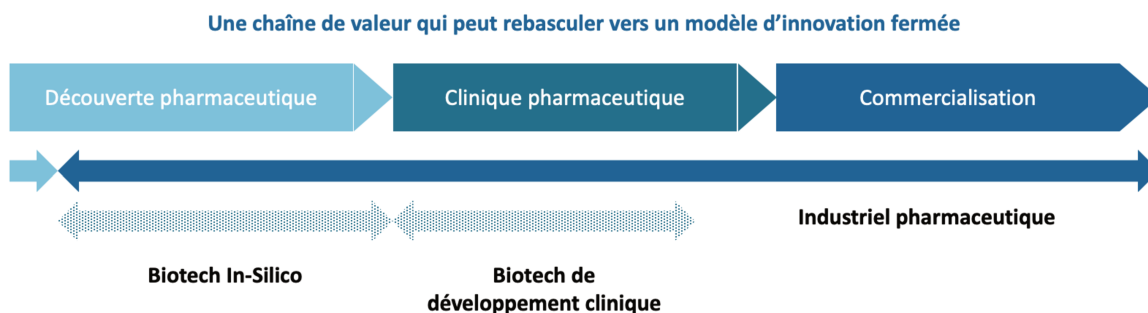
Nous pouvons ainsi imaginer que les leaders pharmaceutiques pourront chercher à reconsolider leur position dans les phases amonts de la R&D pharmaceutique par l'acquisition de Biotechs In-Silico.

Dans ce cas, le modèle d'innovation ouverte actuel serait remis en question. Les leaders pharmaceutiques disposent en effet des ressources suffisantes pour mener à terme les développements cliniques et la mise sur le marché.

Par une acquisition des Biotechs In-Silico, ces leaders se renforceraient avec de nouvelles compétences de découverte et refermeraient l'écosystème d'innovation.

De même, la phase de développement clinique menée par la « Biotech clinique » pourrait être reprise en charge par le leader pharmaceutique

Nous pourrions donc assister à une re-bascule vers un modèle d'innovation fermée. (cf. Figure 45).



*Figure 45. Un potentiel de consolidation et de rebasculer vers un modèle d'innovation fermée*

Enfin, se pose la question de la pérennité de ce modèle de génération d'un écosystème de Biotech et de la démultiplication des capacités de découverte au regard des capacités actuelles des payeurs.

En effet, dans l'éventualité où les capacités de succès en phase III clinique seraient démultipliées par l'efficacité des candidats-médicaments In-Silico, il est intéressant de se demander si les payeurs pourraient supporter un remboursement suffisant pour chacune des thérapies développées. Dans ce cas, il sera nécessaire de prendre en compte cette capacité de remboursement au regard des coûts de développement, en vue de pouvoir obtenir un retour sur investissement juste pour chacune des parties prenantes du développement pharmaceutique.

Il est ainsi possible que l'industrie ne se concentre que sur les maladies les plus pourvoyeuses d'une rémunération importante, en dépit de leur capacité à traiter un panel bien plus large de pathologies.

## **11.Méthodes**

- Revue littéraire d'articles de sciences pharmaceutiques et en sciences de gestion
- Visualisation de Séminaires digitaux
- Discussions avec des CEO/CSO de sociétés In-Silico

## **12. Bibliographie**

1. Pharma's broken business model: An industry on the brink of terminal decline [Internet]. Endpoints News. [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: <https://endpts.com/pharmas-broken-business-model-an-industry-on-the-brink-of-terminal-decline/>
2. BioPharma Dive [Internet]. [cité 21 juill 2023]. Big pharma's looming threat: a patent cliff of 'tectonic magnitude'. Disponible sur: <https://www.biopharmadive.com/news/pharma-patent-cliff-biologic-drugs-humira-keytruda/642660/>
3. Innovation ouverte : pourquoi est-elle devenue incontournable ? [Internet]. [cité 17 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/innovation-ouverte-pourquoi-est-elle-devenue-incontournable>
4. document.pdf [Internet]. [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: <https://shs.hal.science/halshs-00199001/document>
5. Quality standards for efficiency in drug development and manufacturing | Quality Matters | U.S. Pharmacopeia Blog [Internet]. [cité 28 déc 2022]. Disponible sur: <https://qualitymatters.usp.org/quality-standards-efficiency-drug-development-and-manufacturing>
6. Guideline on Strategies to Identify and Mitigate Risks for First-In-Human Clinical Trials with Investigational Medicinal Products. 2007;12.
7. Essais cliniques chez l'Homme [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/28-essais-cliniques-chez-l-homme>
8. Ball P. The lightning-fast quest for COVID vaccines — and what it means for other diseases. *Nature*. 7 janv 2021;589(7840):16-8.
9. Sun D, Gao W, Hu H, Zhou S. Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? *Acta Pharm Sin B* [Internet]. 11 févr 2022 [cité 20 juin 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383522000521>
10. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov*. mars 2010;9(3):203-14.
11. Dawson TM, Golde TE, Tourenne CL. Animal Models of Neurodegenerative Diseases. *Nat Neurosci*. oct 2018;21(10):1370-9.
12. Gonzalez D, Schmidt S, Derendorf H. Importance of Relating Efficacy Measures to Unbound Drug Concentrations for Anti-Infective Agents. *Clin Microbiol Rev*. avr 2013;26(2):274-88.
13. Fierce Pharma [Internet]. 2012 [cité 9 juill 2023]. 10 top drug launch disasters. Disponible sur: <https://www.fiercepharma.com/special-report/10-top-drug-launch-disasters>
14. Sun D, Gao W, Hu H, Zhou S. Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? *Acta Pharm Sin B* [Internet]. 11 févr 2022 [cité 20 juin 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383522000521>
15. Hughes J, Rees S, Kalindjian S, Philpott K. Principles of early drug discovery. *Br J Pharmacol*. mars 2011;162(6):1239-49.
16. Tajonar A. How to start a biotech company. *Mol Biol Cell*. 1 nov 2014;25(21):3280-3.
17. Drug Discovery from Technology Networks [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Target Identification & Validation in Drug Discovery. Disponible sur: <http://www.technologynetworks.com/drug-discovery/articles/target-identification-validation-in-drug-discovery-312290>
18. Sygnature Discovery [Internet]. [cité 28 déc 2022]. Target Validation. Disponible sur: <https://www.sygnaturediscovery.com/drug-discovery/integrated-drug-discovery/target-validation/>
19. High-throughput screening (HTS) | BMG LABTECH [Internet]. [cité 26 déc 2022].

- Disponible sur: <https://www.bmglabtech.com/en/blog/high-throughput-screening/>
20. Drug Discovery from Technology Networks [Internet]. [cité 26 déc 2022]. Assay Development: An Overview. Disponible sur: <http://www.technologynetworks.com/drug-discovery/articles/assay-development-329953>
  21. Team DDW. Tracking HTS Assay Development Time: Opportunity for improving drug discovery [Internet]. Drug Discovery World (DDW). 2010 [cité 28 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.ddw-online.com/tracking-hts-assay-development-time-opportunity-for-improving-drug-discovery-1157-201008/>
  22. Boppana K, Dubey PK, Jagarlapudi SARP, Vadivelan S, Rambabu G. Knowledge based identification of MAO-B selective inhibitors using pharmacophore and structure based virtual screening models. Eur J Med Chem. sept 2009;44(9):3584-90.
  23. Dellale PMM. LE MÉTABOLISME DES MÉDICAMENTS.
  24. Hit To Lead in Drug Discovery | Sygnature Discovery [Internet]. [cité 28 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.sygnaturediscovery.com/drug-discovery/integrated-drug-discovery/hit-to-lead/>
  25. Lead Optimization in Drug Discovery | Charles River [Internet]. [cité 28 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.criver.com/products-services/discovery-services/integrated-drug-discovery/lead-optimization?region=3696>
  26. Innovation ouverte : pourquoi est-elle devenue incontournable ? [Internet]. 2021 [cité 17 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/innovation-ouverte-pourquoi-est-elle-devenue-incontournable>
  27. Rendement décroissant - 1ère - Fiche notion Sciences économiques et sociales - Kartable [Internet]. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.kartable.fr/ressources/ses/fiche-notion/rendement-decroissant/10480>
  28. WSAI 2019 - Exscientia - Impatient for patients -how and why AI can speed up the route for new... [Internet]. 2020 [cité 30 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=aJlMjltPuxo>
  29. cyriaquebenoist. Définition de l'Open Innovation selon Henry CHESBROUGH [Internet]. Open innov'ation. 2015 [cité 17 juill 2021]. Disponible sur: <https://openinnovation.wordpress.com/2015/01/01/definition-de-lopen-innovation-selon-henry-chesbrough/>
  30. LabroucheGeoffroy2016.pdf [Internet]. [cité 17 juill 2021]. Disponible sur: <http://publications.ut-capitole.fr/22518/1/LabroucheGeoffroy2016.pdf>
  31. Amir-Aslani A. The Quest for Competitive Sustainability: From Technology Sourcing to Knowledge Management The Quest for Competitive Sustainability: From Technology Sourcing to Knowledge Management The Quest for Competitive Sustainability: From Technology Sourcing to Knowledge Management. J Technol Manag Innov. 1 juill 2009;4.
  32. RBC Capital Markets | Pathfinders in Biopharma Podcast [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.rbccm.com/en/gib/biopharma/story.page>
  33. Investopedia [Internet]. [cité 28 déc 2022]. Using DCF In Biotech Valuation. Disponible sur: <https://www.investopedia.com/articles/stocks/06/biotechvaluation.asp>
  34. Vernimmen | corporate finance | Glossary definition : Strategic value [Internet]. [cité 28 déc 2022]. Disponible sur: <http://www.vernimmen.com/Practice/Glossary/definition/Strategic%20value.html>
  35. BOURSE-Genfit en chute libre, résultats négatifs dans la NASH. Reuters [Internet]. 12 mai 2020 [cité 10 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.reuters.com/article/genfit-bourse-idUSL1N2CU0CF>
  36. Larousse É. Définitions : in silico - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 31 déc 2022]. Disponible sur: [https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/in\\_silico/10910915](https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/in_silico/10910915)



37. Danchin A, Médigue C, Gascuel O, Soldano H, Hénaut A. From data banks to data bases. *Res Microbiol.* 1 janv 1991;142(7):913-6.
38. Intelligence artificielle, de quoi parle-t-on ? | CNIL [Internet]. [cité 31 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/intelligence-artificielle/intelligence-artificielle-de-quoi-parle-t-on>
39. Neurone artificiel | CNIL [Internet]. [cité 31 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/definition/neurone-artificiel>
40. Fonction d'activation | CNIL [Internet]. [cité 31 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/definition/fonction-dactivation>
41. Intelligence artificielle & Data Analytics [Internet]. [cité 31 déc 2022]. Qu'est-ce que le Machine Learning ou apprentissage automatique ? Disponible sur: <https://ia-data-analytics.fr/machine-learning/>
42. Vamathevan J, Clark D, Czodrowski P, Dunham I, Ferran E, Lee G, et al. Applications of machine learning in drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov.* juin 2019;18(6):463-77.
43. Supervised vs. Unsupervised Learning: What's the Difference? [Internet]. 2022 [cité 31 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.ibm.com/cloud/blog/supervised-vs-unsupervised-learning>
44. Do T. Omdena | Building AI Solutions for Real-World Problems. 2022 [cité 2 juill 2023]. Supervised vs. Unsupervised Learning With Real World Examples. Disponible sur: <https://omdena.com/blog/supervised-and-unsupervised-machine-learning/>
45. What is Deep Learning? | IBM [Internet]. [cité 31 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.ibm.com/topics/deep-learning>
46. Is Artificial Intelligence Better Than Human Intelligence? - Dataconomy [Internet]. 2022 [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <https://dataconomy.com/2022/04/is-artificial-intelligence-better-than-human-intelligence/>
47. Our World in Data [Internet]. [cité 2 juill 2023]. What is Moore's Law? Disponible sur: <https://ourworldindata.org/moores-law>
48. By. Smaller Is Sometimes Better: Why Electronic Components Are So Tiny [Internet]. Hackaday. 2021 [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: <https://hackaday.com/2021/11/08/smaller-is-sometimes-better-why-electronic-components-are-so-tiny/>
49. drex. The Brain Behind the Machine: Transistors in CPU Architecture [Internet]. DRex Electronics. 2023 [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.icdrex.com/the-brain-behind-the-machine-transistors-in-cpu-architecture/>
50. Luo L. Nautilus. 2018 [cité 7 janv 2023]. Why Is the Human Brain So Efficient? Disponible sur: <https://nautil.us/why-is-the-human-brain-so-efficient-237042/>
51. DiploDoc. Les réseaux de neurones en graphes (GNN) permettent d'étudier les interactions entre les... [Internet]. Medium. 2021 [cité 19 févr 2023]. Disponible sur: <https://diplodoc.medium.com/les-r%C3%A9seaux-de-neurones-en-graphes-gnn-permettent-d%C3%A9tudier-les-interactions-entre-les-e6d323cb709>
52. Carracedo-Reboredo P, Liñares-Blanco J, Rodríguez-Fernández N, Cedrón F, Novoa FJ, Carballal A, et al. A review on machine learning approaches and trends in drug discovery. *Comput Struct Biotechnol J.* 1 janv 2021;19:4538-58.
53. Alves LA, Ferreira NC da S, Maricato V, Alberto AVP, Dias EA, Jose Aguiar Coelho N. Graph Neural Networks as a Potential Tool in Improving Virtual Screening Programs. *Front Chem* [Internet]. 2022 [cité 19 févr 2023];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fchem.2021.787194>
54. Graph Neural Networks Explained with Examples - Data Analytics [Internet]. [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: <https://vitalflux.com/graph-neural-networks-explained-with-examples/>

55. Gaudalet T, Day B, Jamasb AR, Soman J, Regep C, Liu G, et al. Utilizing graph machine learning within drug discovery and development. *Brief Bioinform.* 1 nov 2021;22(6):bbab159.
56. Ekins S, Mestres J, Testa B. In silico pharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling. *Br J Pharmacol.* sept 2007;152(1):9-20.
57. p- $\sigma$ - $\pi$  Analysis. A Method for the Correlation of Biological Activity and Chemical Structure | *Journal of the American Chemical Society* [Internet]. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja01062a035>
58. Hale C. Fierce Biotech. 2021 [cité 4 sept 2022]. Breaking Big Pharma's AI barrier: Insilico Medicine uncovers novel target, new drug for pulmonary fibrosis in 18 months. Disponible sur: <https://www.fiercebiotech.com/medtech/breaking-big-pharma-s-ai-barrier-insilico-medicine-uncovers-novel-target-new-drug-for>
59. Zhavoronkov A, Ivanenkov YA, Aliper A, Veselov MS, Aladinskiy VA, Aladinskaya AV, et al. Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors. *Nat Biotechnol.* sept 2019;37(9):1038-40.
60. MIT Technology Review [Internet]. [cité 4 sept 2022]. An AI system identified a potential new drug in just 46 days. Disponible sur: <https://www.technologyreview.com/2019/09/03/133175/an-ai-system-identified-a-potential-new-drug-in-just-46-days/>
61. Hale C. Fierce Biotech. 2021 [cité 4 sept 2022]. Insilico Medicine begins first human trial of its AI-designed drug for pulmonary fibrosis. Disponible sur: <https://www.fiercebiotech.com/medtech/insilico-medicine-begins-first-human-trial-its-ai-designed-drug-for-pulmonary-fibrosis>
62. Katsila T, Spyroulias GA, Patrinos GP, Matsoukas MT. Computational approaches in target identification and drug discovery. *Comput Struct Biotechnol J.* 1 janv 2016;14:177-84.
63. Liao J, Wang Q, Wu F, Huang Z. In Silico Methods for Identification of Potential Active Sites of Therapeutic Targets. *Molecules.* janv 2022;27(20):7103.
64. Fauman EB, Rai BK, Huang ES. Structure-based druggability assessment--identifying suitable targets for small molecule therapeutics. *Curr Opin Chem Biol.* août 2011;15(4):463-8.
65. Hajduk PJ, Huth JR, Fesik SW. Druggability indices for protein targets derived from NMR-based screening data. *J Med Chem.* 7 avr 2005;48(7):2518-25.
66. PharmaTutor [Internet]. [cité 23 janv 2023]. A REVIEW ON COMPUTER AIDED DRUG DESIGN (CAAD) AND IT'S IMPLICATIONS IN DRUG DISCOVERY AND DEVELOPMENT PROCESS. Disponible sur: <https://www.pharmatutor.org/articles/a-review-on-computer-aided-drug-design-and-its-implications-in-drug-discovery-and-development-process>
67. Barrawaz AY. COMPUTER AIDED DRUG DESIGN: A MINI-REVIEW. *J Med Pharm Allied Sci.* 15 oct 2020;9:2584-91.
68. Structure-Based Drug Design, SBDD | Lead Optimisation | Domainex [Internet]. [cité 28 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.domainex.co.uk/services/structure-based-drug-design-sbdd>
69. Bruno A, Costantino G, Sartori L, Radi M. The In Silico Drug Discovery Toolbox: Applications in Lead Discovery and Optimization. *Curr Med Chem.* 26(21):3838-73.
70. Muhammed MT, Aki-Yalcin E. Homology modeling in drug discovery: Overview, current applications, and future perspectives. *Chem Biol Drug Des.* janv 2019;93(1):12-20.
71. Advances in De Novo Drug Design: From Conventional to Machine Learning Methods - PMC [Internet]. [cité 29 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7915729/>
72. Aparoy P, Kumar Reddy K, Reddanna P. Structure and Ligand Based Drug Design

- Strategies in the Development of Novel 5-LOX Inhibitors. *Curr Med Chem.* août 2012;19(22):3763-78.
73. Tyagi R, Singh A, Chaudhary KK, Yadav MK. Chapter 17 - Pharmacophore modeling and its applications. In: Singh DB, Pathak RK, éditeurs. *Bioinformatics* [Internet]. Academic Press; 2022 [cité 5 févr 2023]. p. 269-89. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323897754000092>
74. Qing X, Lee XY, Raeymaecker JD, Tame JR, Zhang KY, Maeyer MD, et al. Pharmacophore modeling: advances, limitations, and current utility in drug discovery. *J Recept Ligand Channel Res.* 11 nov 2014;7:81-92.
75. *StructBioinf8.pdf* [Internet]. [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: <http://ncbr.muni.cz/~martinp/C3210/StructBioinf8.pdf>
76. Introduction to (Quantitative) Structure Activity Relationships - OECD [Internet]. [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.oecd.org/env/ehs/risk-assessment/introductiontoquantitativestructureactivityrelationships.htm>
77. Molecular Dynamics - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/molecular-dynamics>
78. Énergie libre : définition et explications – AquaPortail [Internet]. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/definition-14348-energie-libre.html>
79. A breakthrough milestone in AI-powered drug discovery reached linking biology and chemistry with AI [Internet]. [cité 22 juill 2023]. Disponible sur: <https://insilico.com/blog/pcc>
80. Drug Discovery Workflows | Schrödinger [Internet]. [cité 22 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.schrodinger.com/platform/smdd/drug-discovery-workflows#hit-identification>
81. *22\_497\_malt1\_case\_study\_mkt\_r7-1\_digital.pdf* [Internet]. [cité 22 juill 2023]. Disponible sur: [https://www.schrodinger.com/sites/default/files/22\\_497\\_malt1\\_case\\_study\\_mkt\\_r7-1\\_digital.pdf](https://www.schrodinger.com/sites/default/files/22_497_malt1_case_study_mkt_r7-1_digital.pdf)
82. Evers M, Heid A, Ostojic I. Pharma's digital Rx: Quantum computing in drug research and development.
83. Quantum Computers - Amazing science #40 [Internet]. 2017 [cité 25 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.youtube.com/watch?v=bayTbt\\_8aNc](https://www.youtube.com/watch?v=bayTbt_8aNc)
84. Quantum for Protein Folding - IBM Research [Internet]. [cité 18 mai 2023]. Disponible sur: <https://protein-folding-demo.mybluemix.net/protein-folding-demo.mybluemix.net>
85. Evers M, Heid A, Ostojic I. Pharma's digital Rx: Quantum computing in drug research and development.
86. Quantum Computing Pharma R&D | Biogen Case Study | [Internet]. [cité 25 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.accenture.com/gr-en/case-studies/life-sciences/quantum-computing-advanced-drug-discovery>
87. In Silico Experiments And Their Prospective Breakthrough In Pharma [Internet]. 2022 [cité 18 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.avenga.com/magazine/in-silico-experiments-in-pharma/>
88. Yahoo Finance [Internet]. 2023 [cité 18 mars 2023]. Global In-Silico Drug Discovery Market Report 2022: A \$5.68 Billion Market by 2030 - Key Players are Focusing on Partnerships and Collaborations to Stay Competitive. Disponible sur: <https://finance.yahoo.com/news/global-silico-drug-discovery-market-234500198.html>
89. AI in biopharma research: A time to focus and scale | McKinsey [Internet]. [cité 1 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/ai-in-biopharma-research-a-time-to-focus-and-scale>

90. Deep Pharma [Internet]. [cité 29 mars 2023]. Global Investment Digest. Disponible sur: <https://www.deep-pharma.tech/investment-digest>
91. Stim [Internet]. [cité 28 févr 2023]. De la conception réglée à la conception innovante. Disponible sur: <https://www.wearestim.com/blog/de-la-conception-reglee-a-la-conception-innovante>
92. BLOmiG. BLOmiG. 2011 [cité 28 févr 2023]. Conception Réglée et conception Innovante. Disponible sur: <https://www.blomig.com/2011/12/20/conception-reglee-et-conception-innovante/>
93. The future of biotech: AI-driven drug discovery | The Next Normal | McKinsey & Company [Internet]. [cité 11 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.mckinsey.com/featured-insights/the-next-normal/biotech>
94. Wang Y, Xing J, Xu Y, Zhou N, Peng J, Xiong Z, et al. In silico ADME/T modelling for rational drug design. *Q Rev Biophys.* nov 2015;48(4):488-515.
95. Hennig M. A Guide to In Silico Drug Design [Internet]. *Pharma Excipients.* 2023 [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.pharmaexcipients.com/news/guide-in-silico/>
96. 082a8c1b-f729-4bd8-b8e3-31b6d6dc542f.pdf [Internet]. [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: <https://ir.schrodinger.com/static-files/082a8c1b-f729-4bd8-b8e3-31b6d6dc542f>
97. Tan JJ, Cong XJ, Hu LM, Wang CX, Jia L, Liang XJ. Therapeutic strategies underpinning the development of novel techniques for the treatment of HIV infection. *Drug Discov Today.* mars 2010;15(5-6):186-97.
98. 5ade451e-b486-426a-80b2-cd42540d8d96.pdf [Internet]. [cité 7 févr 2023]. Disponible sur: <https://ir.schrodinger.com/static-files/5ade451e-b486-426a-80b2-cd42540d8d96>
99. Dassault Systèmes [Internet]. 2021 [cité 1 mai 2023]. Accelerate Drug Design. Disponible sur: <https://discover.3ds.com/accelerate-drug-design>
100. Introduction to Platform Technology : Pharmaguideline [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.pharmaguideline.com/2021/09/platform-technology.html>
101. Aqemia - Discovering Drugs with Deep Physics and AI [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.aqemia.com/>
102. 082a8c1b-f729-4bd8-b8e3-31b6d6dc542f.pdf [Internet]. [cité 20 mai 2023]. Disponible sur: <https://ir.schrodinger.com/static-files/082a8c1b-f729-4bd8-b8e3-31b6d6dc542f>
103. Song S, Lee J. Licensing early-versus late-stage technologies: The licensee perspective. *Technol Soc.* 1 févr 2023;72:102199.
104. Medicine I. GlobeNewswire News Room. 2022 [cité 25 mai 2023]. Insilico Medicine Signs Strategic Research Collaboration with Sanofi worth up to \$1.2 Billion. Disponible sur: <https://www.globenewswire.com/news-release/2022/11/08/2551039/31533/en/Insilico-Medicine-Signs-Strategic-Research-Collaboration-with-Sanofi-worth-up-to-1-2-Billion.html>
105. Schrödinger Announces a Multi-Target Drug Discovery, Development, and Commercialization Collaboration with Bristol Myers Squibb [Internet]. 2020 [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.businesswire.com/news/home/20201123005663/en/Schr%C3%B6dinger-Announces-a-Multi-Target-Drug-Discovery-Development-and-Commercialization-Collaboration-with-Bristol-Myers-Squibb>
106. Exscientia announces multi-target, AI-driven drug discovery collaboration with Bristol Myers Squibb [Internet]. [cité 27 mai 2023]. Disponible sur: <https://investors.exscientia.ai/press-releases/press-release-details/2021/exscientia-announces-multi-target-ai-driven-drug-discovery-collaboration-with-bristol-myers-squibb/Default.aspx>
107. Evaluate.com [Internet]. 2019 [cité 29 mai 2023]. Following the M&A money, by

phase and therapy area. Disponible sur:

<https://www.evaluate.com/vantage/articles/insights/ma/following-ma-money-phase-and-therapy-area>

108. 082a8c1b-f729-4bd8-b8e3-31b6d6dc542f.pdf [Internet]. [cité 6 juill 2023]. Disponible sur: <https://ir.schrodinger.com/static-files/082a8c1b-f729-4bd8-b8e3-31b6d6dc542f>

109. Pipeline | Insilico Medicine [Internet]. [cité 23 juill 2023]. Disponible sur: <https://insilico.com/pipeline>

110. From Start to Phase 1 in 30 Months | Insilico Medicine [Internet]. [cité 14 mai 2023]. Disponible sur: <https://insilico.com/phase1>

111. AlphaFold's AI protein-structure predictions have limits | Science News [Internet]. 2022 [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencenews.org/article/alphafold-ai-protein-structure-folding-prediction>

112. Chang Y, Hawkins BA, Du JJ, Groundwater PW, Hibbs DE, Lai F. A Guide to In Silico Drug Design. *Pharmaceutics*. janv 2023;15(1):49.

## 13. Annexes

### 13.1. Annexe 1 : procédés de criblages en vue de l'obtention d'une molécule « hit »(15)

| Screening strategies         |   |  |
|------------------------------|---|--|
| High throughput              | Large numbers of compounds analysed in a assay generally designed to run in plates of 384 wells and above   | Large compound collections often run by big pharma but smaller compound banks can also be run in either pharma or academia which can help reduce costs. Companies also now trying to provide coverage across a wide chemical space using computer assisted analysis to reduce the numbers of compounds screened. |
| Focused screen               | Compounds previously identified as hitting specific classes of targets (e.g. kinases) and compounds with similar structures   | Can provide a cheaper avenue to finding a hit molecule but completely novel structures may not be discovered and there may be difficulties obtaining a patent position in a well-covered IP area   |
| Fragment screen              | Soak small compounds into crystals to obtain compounds with low mM activity which can then be used as building blocks for larger molecules  | Can join selected fragments together to fit into the chemical space to increase potency. Requires a crystal structure to be available  |
| Structural aided drug design | Use of crystal structures to help design molecules  | Often used as an adjunct to other screening strategies within big pharma. In this case usually have docked a compound into the crystal and use this to help predict where modifications could be added to provide increased potency or selectivity   |
| Virtual screen               | Docking models: interogation of a virtual compound library with the X-ray structure of the protein or, if have a known ligand, as a base to develop further compounds on                                  | Can provide the starting structures for a focused screen without the need to use expensive large library screens. Can also be used to look for novel patent space around existing compound structures  |
| Physiological screen         | A tissue-based approach fordetermination of the effects of a drug at the tissue rather than the cellular or subcellular level, for example, muscle contractility  | Bespoke screens of lower throughput. Aim to more closely mimic the complexity of tissue rather than just looking at single readouts. May appeal to academic experts in disease area to screen smaller number of compounds to give a more disease relevant readout  |
| NMR screen                   | Screen small compounds (fragments) by soaking into protein targets of known crystal or NMR structure to look for hits with low mM activity which can then be used as building blocks for larger molecules | Use of NMR as a structure determining tool   |

NMR, nuclear magnetic resonance.

### 13.2. Annexe 2 : premiers essais de sécurité *in-vitro*(15)

Key *in vitro* assays in early drug discovery

| Assays                             | Target value   | Comments  |
|------------------------------------|--|---|
| Aqueous solubility                 | >100 $\mu\text{M}$   | Important for running <i>in vitro</i> assays and for <i>in vivo</i> delivery of drug  |
| Log $D_{7,4}$                      | 0–3 (for BBB penetration ca 2)                                   | A measure of lipophilicity hence movement across membranes  |
| Microsomal stability $Cl_{int}$    | <30 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}$ protein | Liver microsomes contain membrane bound drug metabolizing enzymes. This assay measures compound clearance and can give an idea of how fast it will be cleared out <i>in vivo</i>  |
| CYP450 inhibition                  | >10 $\mu\text{M}$  | Main enzymes in body which metabolize drugs and their inhibition can cause toxicity   |
| Caco-2 permeability $P_{app}$      | >1 $\times 10^{-6}$ $\text{cm}^{-1}$ (asymmetry <2)              | Caco-2 colon carcinoma cell line used to estimate permeability across intestinal epithelium, important for drug absorption from gut   |
| MDR1-MDCK permeability $P_{app}$   | >10 $\times 10^{-6}$ $\text{cm}^{-1}$ (asymmetry <2)             | MDCK cells transfected with the MDR1 gene, which encodes the efflux protein P glycoprotein (P-gp). An important efflux transporter in many tissues including intestine, kidney and brain, P-gp can be used to predict intestinal and brain permeability |
| Hep G2 hepatotoxicity              | No effect at 50 $\times$ $IC_{50}$ or $EC_{50}$                  | Human HepG2 cells can act as a surrogate for effects of toxicity on human liver, an important cause of drug failure in the clinic   |
| Cytotoxicity in suitable cell line | No effect at 50 $\times$ $IC_{50}$ or $EC_{50}$                  | Reduce the likelihood of cellular toxicity <i>in vivo</i>   |

$IC_{50}$ , half maximal inhibitory concentration.

## **14.Index**

- Protection intellectuelle : PI
- Recherche & Développement : R&D
- Société de biotechnologies : Biotech
- Intelligence artificielle : IA
- Apprentissage automatique ou Machine Learning : ML
- Apprentissage profond ou Deep Learning : DL

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2023/2024

**Nom : Colin**  
**Prénom : Guillaume**

**Titre de la thèse :** Comment les technologies In-Silico médiées par l'intelligence artificielle peuvent-elles améliorer l'efficacité du processus de découverte pharmaceutique et transformer la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique ?

**Mots-clés :** In-Silico, Intelligence Artificielle, Découverte Pharmaceutique, Innovation Pharmaceutique, Apprentissage Automatique, Machine Learning, Deep Learning

---

**Résumé :**

L'industrie pharmaceutique est face à de forts enjeux d'innovation. Elle est confrontée à une vague de chute des brevets des médicaments actuellement sur le marché et à la difficulté de renouveler ces médicaments par un manque de productivité de ses capacités d'innovation.

En dépit d'un coût croissant et d'un fort taux d'échec de la Recherche & Développement (R&D), et d'un socle réglementaire nécessaire mais qui requiert un long développement, l'industrie pharmaceutique s'est ouverte vers de nouveaux modèles d'innovation, dit d'innovation ouverte, en vue de favoriser l'émergence de nouveaux médicaments par le biais d'acteurs intermédiaires, telles que les sociétés de biotechnologie.

Cependant, bien que la chaîne de valeur soit réorganisée pour éviter à l'industriel pharmaceutique de porter tous les risques liés à ces innovations pharmaceutiques, l'efficacité et la productivité de ces capacités d'innovation restent un enjeu majeur pour l'industrie pharmaceutique dans son ensemble.

Les technologies de l'In-Silico médiées par l'Intelligence Artificielle (IA) se révèlent être une solution forte à ces enjeux et relève ainsi d'une valeur stratégique pour l'industrie pharmaceutique. Ces technologies systématisent le processus de découverte et améliorent sa



productivité par le fait d'accroître la performance des candidats-médicaments, tout en réduisant de façon importante le temps et les coûts du processus de découverte.

Les technologies In-Silico médiées par l'IA transforment la chaîne de valeur de l'innovation pharmaceutique par la création de nouveaux acteurs : les sociétés In-Silico.

Ces sociétés, qui disposent d'une plateforme biotechnologique digitalisée, démultiplient les capacités d'innovation du processus de découverte par l'apport d'un nouveau flux de travail basé sur les technologies In-Silico et l'IA. De plus, elles s'inscrivent parfaitement dans le modèle actuel de l'innovation ouverte.

Ces sociétés démontrent être aujourd'hui des acteurs en plein développement qui arrivent à une phase de maturité importante par l'obtention de premiers résultats cliniques probants.

L'émergence de ces nouvelles sociétés et la portée de leurs capacités d'innovation se présentent ainsi comme une réponse forte au besoin d'amélioration de la productivité pharmaceutique dans ce contexte d'innovation ouverte et de chute des brevets.

---

### **Membres du jury :**

**Président :** M. DEPREZ Benoît, Professeur des Universités en Chimie Bioinorganique, Faculté de Pharmacie de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** M. BOSC Damien, Maître de Conférences des Universités en Chimie Thérapeutique, Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur(s) :** M. MORGENROTH Thomas, Maître de Conférences des Universités en Droit et Économie Pharmaceutique, Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** M. BONNAMOUR Yoann, Pharmacien, Directeur d'Investissement chez Mérieux Equity Partners