



Entre la découverte d'une molécule et la mise sur le marché d'un nouveau médicament, il peut se passer entre dix à quinze ans moyennant un investissement de plus d'un milliard d'euros... De cent mille molécules initialement passées aux cribles, seulement cent seront testées, dix seront candidates comme possibles médicaments, et seule une molécule sera éventuellement retenue comme médicament.

Développer un médicament : pas une mince affaire !

1. Une première phase de découverte permet l'identification de nouvelles molécules potentiellement utilisables comme médicaments.
2. Les études pré-cliniques permettent ensuite d'étudier le comportement des molécules candidates en interaction avec le vivant, sur des cellules en culture et sur des animaux. L'objectif est multiple : identifier les molécules qui présentent un potentiel pour traiter une maladie, mettre en évidence les possibles effets secondaires, déterminer les doses maximales tolérées.
3. Les études cliniques se font chez l'homme, avec différentes phases :
 - Les essais de phase I sont menés chez un petit groupe de volontaires sains (vingt à quatre-vingts participants). L'objectif est d'évaluer son devenir dans l'organisme, son seuil de tolérance et les effets indésirables.
 - La phase II consiste à tester l'efficacité du médicament et à déterminer la dose optimale sur un nombre limité de patients (quelques centaines).

- La phase III permet de comparer l'efficacité thérapeutique du traitement soit à un placebo, soit à un traitement de référence. Les groupes sont généralement constitués de plusieurs milliers de participants.

La statistique : un outil incontournable d'aide à la décision

Le développement d'un médicament est un travail d'équipe qui réunit non seulement des biologistes, des pharmacologues et des cliniciens, mais aussi des informaticiens et des mathématiciens. Le statisticien joue un rôle majeur d'aide à la décision dans toutes les étapes des développements pré-cliniques et cliniques. L'enjeu est grand : décider d'écarter une molécule ou la laisser dans la course avec des critères valables du point de vue statistique peut représenter un bénéfice considérable.

Le statisticien participe également à la conception et la planification des essais cliniques *i*) en déterminant le nombre de sujets nécessaires qui permettront de mettre en évidence avec une grande certitude un effet lorsqu'il existe, *ii*) en optimisant le protocole de l'étude (tailles des groupes, doses à administrer, instants de mesures...) afin d'obtenir le maximum d'informations à partir d'un minimum de données.

Il tente d'expliquer au mieux la variabilité des réponses à un même traitement au sein d'une population par des caractères physiologiques connus (sexe, poids, âge...). Il s'agit de mieux comprendre l'ensemble de la relation dose-réponse afin d'aider, notamment par simulation, à planifier les essais cliniques suivants en prenant mieux en compte les sources de variabilité et d'incertitude. Ces analyses reposent sur des modèles physiologiques de plus en plus complexes qui nécessitent eux aussi des outils statistiques de plus en plus complexes.

Tester des médicaments sur des patients virtuels

Comparer différents traitements sur de « vrais » patients est extrêmement long et coûteux. L'utilisation de modèles mathématiques va permettre de simuler, au moyen d'un programme informatique, autant d'essais cliniques que l'on souhaite et donc comparer facilement et rapidement les effets attendus de différents traitements.

On a besoin d'équations différentielles...

Prenons l'exemple d'un médicament administré par voie orale et intéressons-nous à la quantité de ce médicament en circulation dans l'organisme. Définir un modèle pharmacocinétique signifie faire des hypothèses sur

la façon dont le médicament est absorbé, c'est-à-dire comment il passe du système digestif au système sanguin, comment il est distribué dans le système sanguin puis éliminé. On peut ainsi supposer *i*) la vitesse d'absorption proportionnelle à la quantité de médicament dans le système digestif, *ii*) la concentration du médicament uniforme dans l'organisme à tout instant, *iii*) la vitesse d'élimination proportionnelle à la quantité de médicament en circulation.

Une fois le modèle biologique décrit, il faut le « traduire » sous forme d'équations mathématiques. Si l'on note ici $Q_s(t)$ la quantité de médicament en circulation dans le système sanguin au temps t et $Q_d(t)$ celle dans le système digestif, nos hypothèses concernant les vitesses d'absorption et d'élimination sont représentées au moyen d'équations différentielles ordinaires (EDO) :

$$\dot{Q}_d(t) = -k_a Q_d(t)$$

$$\dot{Q}_s(t) = k_a Q_d(t) - k_e Q_s(t)$$

où \dot{Q}_d représente la dérivée de Q_d , k_a est la constante d'absorption du médicament et k_e la constante d'élimination. Si une dose unique D est administrée au temps 0, la solution de ce système est, pour $t \geq 0$, $Q_s(t) = Dk_a(e^{-k_e t} - e^{-k_a t}) / (k_a - k_e)$.

Prélever quelques millilitres de sang permet de mesurer la concentration plasmatique $C_s(t)$ définie par $C_s(t) = Q_s(t) / V$, où V est le volume de sang dans lequel circule le médicament. Le modèle est alors totalement défini par ces trois paramètres pharmacocinétiques, k_a , V et k_e .

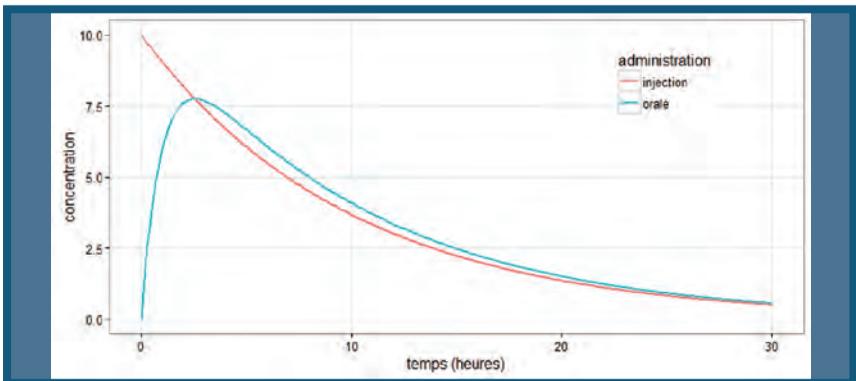


Figure 1 : Concentrations après une administration intraveineuse ou orale de 100 mg au temps 0.

La figure 1 représente les concentrations d'un médicament administré par voie orale ou par injection intraveineuse ($C_s(t) = De^{-k_e t} / V$) pour une dose de 100 mg, avec les valeurs suivantes de paramètres : $k_a = 1h^{-1}$, $V = 10 l$, $k_e = 1h^{-1}$ (unités : milligramme mg, litre l , heure h).

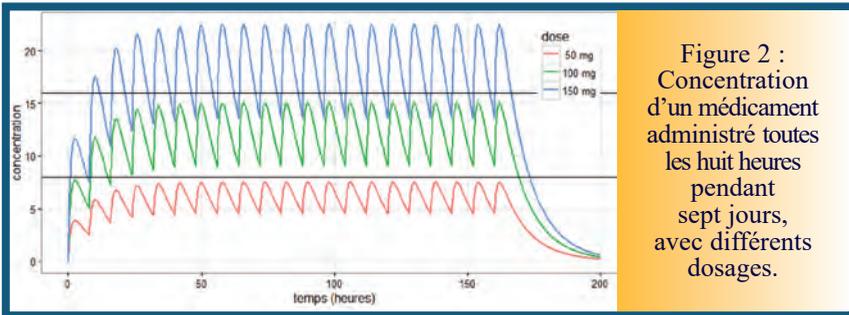


Figure 2 :
Concentration d'un médicament administré toutes les huit heures pendant sept jours, avec différents dosages.

La figure 2 montre que le modèle utilisé pour une administration orale unique peut également être utilisé pour des administrations répétées toutes les huit heures, pendant sept jours. L'objectif consiste généralement à maintenir la concentration dans une fenêtre thérapeutique : cette concentration doit être suffisamment importante pour que le traitement soit efficace ($>8 \text{ mg} / l$ dans cet exemple), mais pas trop pour ne pas devenir toxique ($<16 \text{ mg} / l$ ici). Dans cet exemple, des doses de 100 mg permettent d'atteindre ce double objectif.

... et on a besoin de probabilités

Ces paramètres sont des paramètres physiologiques qui varient d'un individu à l'autre. On les considère alors comme des variables aléatoires afin de prendre en compte cette variabilité inter-individuelle.

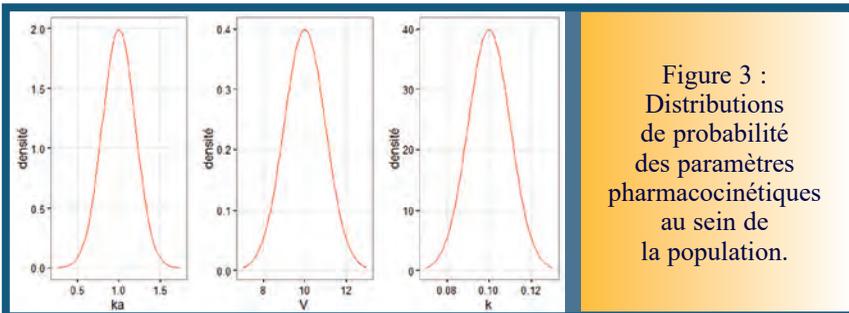


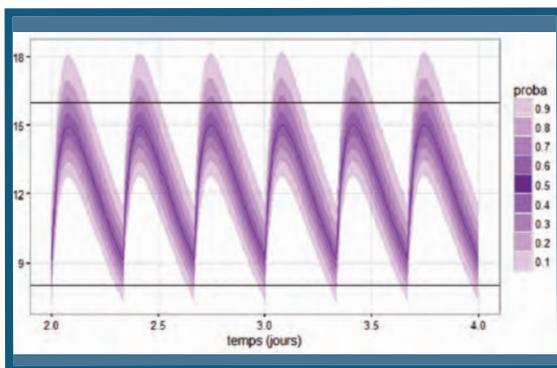
Figure 3 :
Distributions de probabilité des paramètres pharmacocinétiques au sein de la population.

La figure 3 représente un exemple de distributions normales* (ou gaussiennes) – vous savez, ces fameuses « courbes en cloche » que l’on rencontre partout en probabilités et en statistiques –, pour les trois paramètres pharmacocinétiques : $k_a \sim N(1 ; 0,2)$, $V \sim N(10 ; 1)$, $k_e \sim N(0,1 ; 0,01)$. Dans ce modèle, la constante d’élimination typique de la population vaut $k_e = 0,1h^{-1}$. Des individus éliminent le médicament plus vite ($k_e > 0,1h^{-1}$) et d’autres moins vite ($k_e < 0,1h^{-1}$).

On peut alors utiliser ces distributions de probabilité pour générer un très grand nombre de patients virtuels avec leurs propres paramètres individuels (k_a, V, k_e) et calculer pour chacun d’eux la concentration de médicament dans le sang au moyen du modèle et pour différentes doses. Les paramètres étant tous distincts, les courbes de concentration sont également toutes différentes et la fenêtre thérapeutique peut être atteinte pour certains individus mais pas pour d’autres. On peut donc, au moyen des données générées par simulation, évaluer, pour une dose donnée, la proportion d’individus pour qui le traitement n’est pas efficace ou est toxique. La figure 4 montre que le seuil de toxicité est dépassé pendant un certain intervalle de temps pour près de 20 % des patients lorsqu’une dose de 100 mg est administrée toutes les huit heures.

Figure 4 :
Distribution de probabilité de la concentration du médicament les jours 2 et 3, après une administration de 100 mg toutes les huit heures.

Les deux lignes horizontales indiquent la *fenêtre thérapeutique* du médicament.



Ce modèle très simple de pharmacocinétique est couramment utilisé dans la pratique. On le couple généralement à un modèle *pharmacodynamique*, qui va décrire comment le médicament agit sur l’organisme. Ainsi, un modèle de dynamique virale du VIH va décrire comment des cellules (les lymphocytes CD4) sont infectées par le virus et produisent à leur tour des virus, et comment la thérapie antivirale inhibe la production de virus et limite l’infection des cellules cibles. En oncologie, l’utilisation de modèles permet de prédire à l’avance le développement d’une tumeur en fonction du traitement, ou la probabilité

* Une distribution normale $N(m, \sigma^2)$ est complètement caractérisée par deux paramètres, sa *moyenne* m et sa *variance* σ^2 . La variance est le carré de l’écart type σ .

de décès en fonction de la taille de la tumeur. Ces modèles dépendent de paramètres physiologiques qui sont des paramètres individuels et qui expliquent pourquoi les patients ne répondent pas tous de la même façon à un même traitement. On peut là encore, au moyen de la simulation, générer des patients virtuels et comparer différents traitements pour optimiser la probabilité que le traitement soit efficace.

Du théorème à la création de *startup*, la statistique mène à tout !

Le groupe de travail Monolix réunissant statisticiens, biologistes et pharmacométriciens a été créé en 2004 dans le but de développer de nouvelles méthodes et de nouveaux algorithmes pour la modélisation mathématique en pharmacométrie. Parmi les travaux de ce groupe, certains ont donné lieu à des résultats mathématiques – des « théorèmes » – mais toujours dans le but d’une utilisation pratique, grâce en particulier au développement du logiciel Monolix.

Ces travaux ont très vite intéressé le secteur pharmaceutique. Inria a alors mis en place un projet de développement logiciel en 2009 afin de poursuivre le développement de Monolix. Le soutien financier de plusieurs industriels, dont Novartis, Roche, Johnson & Johnson, AstraZeneca et Sanofi, ont ainsi permis de convertir Monolix en un outil professionnel utilisable au quotidien dans l’industrie.

La *startup* Lixoft a été créée en 2011 dans le but d’assurer les développements futurs, la maintenance et le support de Monolix. Ce logiciel est aujourd’hui largement utilisé aussi bien dans le monde académique (pour qui il est gratuit) que dans l’industrie pharmaceutique.

Cet exemple de collaboration efficace avec le secteur industriel démontre que les mathématiques peuvent être utiles... et utilisables !

M.L.

Pour en savoir (un peu) plus :

- Introduction à la modélisation pharmacocinétique
<http://model.webpopix.org/movies/PKmodelling.swf> 4
- Les métiers de la statistique dans l’industrie pharmaceutique
<http://gdr.statsante.fr/metiers/index.html>
- Rôle et limites de la statistique dans l’évaluation des risques sanitaires liés aux OGM
http://publications-sfds.fr/index.php/stat_soc/article/view/146
- Société française de statistique (SFdS), groupe biopharmacie et santé
http://www.sfds.asso.fr/57-Presentation_des_objectifs_du_groupe