

Modélisation in silico et prédiction du risque cardiovasculaire : validation et perspectives avec le programme SIRIUS

In silico drug modeling and prediction of cardiovascular risk: Validation and perspectives with the SIRIUS program

D. Angoulvant^{a,b}, T. Bejan Angoulvant^{a,c}

^aUMR Inserm, 1327 ISCHEMIA, université de Tours, 37044 Tours cedex 9, France

^bService de cardiologie, CHRU de Tours, 37044 Tours cedex 9, France

^cService de pharmacologie médicale, CHRU de Tours, 37044 Tours cedex 9, France

Le développement des traitements cardiovasculaires repose sur des essais cliniques, seuls à même d'établir de façon robuste leur efficacité et leur sécurité, mais dont la réalisation est habituellement longue et coûteuse. En prévention cardiovasculaire, les effets biologiques d'un traitement, notamment sur le LDL-cholestérol, sont souvent visibles rapidement, alors que la preuve d'un bénéfice clinique sur les événements cardiovasculaires nécessite plusieurs années de suivi de larges populations. Dans cette période intermédiaire entre résultats biologiques et résultats cliniques, les approches in silico peuvent constituer un outil complémentaire utile pour intégrer les données existantes, formuler des prédictions plausibles et guider la priorisation de la recherche, sans prétendre remplacer la validation apportée par les essais cliniques.

Dans ce contexte, les approches in silico émergent comme un outil complémentaire prometteur. Intégrées dans le cadre du Model-Informed Drug Development (MIDD), elles sont désormais encouragées par les agences réglementaires

comme la FDA et l'EMA [1,2]. Elles permettent de simuler des essais cliniques à partir de modèles informatiques reproduisant les mécanismes physiopathologiques et les effets des traitements. L'objectif n'est pas de remplacer les essais cliniques, mais de mieux les préparer, d'optimiser leur design et d'anticiper leurs résultats.

Principe des études in silico

Les études in silico reposent sur des modèles mathématiques capables de décrire le fonctionnement biologique et la réponse aux traitements. Deux grandes approches, complémentaires, sont à distinguer :

- les modèles mécanistiques, ou modèles de type « quantitative systems pharmacology » (QSP), consistent à décrire de façon explicite les processus biologiques. Ils sont construits à partir des connaissances issues de la littérature (« knowledge based models ») sur la physiologie, la physiopathologie et les mécanismes d'action des traitements. Ces connaissances sont traduites en équations permettant de simuler l'évolution des variables biologiques dans le temps [3] ;
- les modèles statistiques qui consistent à analyse de grandes bases de données (« data driven models ») afin d'identifier des associations sans nécessairement expliciter les mécanismes sous-jacents.

Un élément central des essais in silico est la génération de populations virtuelles. Dans ces populations, chaque patient virtuel est défini par un ensemble de paramètres tirés de distributions issues de données cliniques publiée (cohortes, populations d'études cliniques). Cette approche permet de reproduire la variabilité interindividuelle observée en vie réelle. Une caractéristique particulièrement importante est que chaque patient virtuel est dupliqué dans les différents bras de traitement de l'étude in silico. Il devient ainsi son propre contrôle, ce qui permet de comparer les effets des traitements dans des conditions idéales, sans biais de confusion.

L'exemple du programme SIRIUS

Le programme SIRIUS constitue une illustration concrète de l'application des études in silico en cardiologie. Son objectif est de prédire à partir d'un modèle mécanistique l'effet des traitements hypolipémiants, en particulier l'inclisiran, sur les événements cardiovasculaires, dans une population virtuelle de patients à haut risque en prévention secondaire.

Construction du modèle mécanistique

Le modèle utilisé repose sur une approche mécanistique multi-échelle intégrant plusieurs sous-modèles :

- un sous-modèle biologie des lipoprotéines qui permet de prédire les

Auteur correspondant :

D. Angoulvant

UMR Inserm, 1327 ISCHEMIA, université de Tours, 37044 Tours cedex 9, France.

Adresse e-mail : denis.angoulvant@univ-tours.fr

concentrations de LDL-C, HDL-C et autres fractions lipidiques ;

- un sous-modèle effets des médicaments hypolipémiants qui permet de prédire leurs effets sur les concentrations de LDL-C, HDL-C et autres fractions lipidiques sous traitements ;
- un sous-modèle évolution des plaques d'athérosclérose qui permet de prédire la croissance et le risque de rupture des plaques. Ceci dans les artères coronaires, les artères carotides et les artères périphériques se traduisant par la survenue des événements cliniques tels que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ischémique, les événements ischémiques majeurs des membres ou le décès cardiovasculaire (Fig. 1) [4,5].

Génération de la population virtuelle

Une population virtuelle de plus de 200 000 patients en prévention secondaire des complications de l'athérosclérose a été générée, avec des caractéristiques proches de celles observées dans les essais cliniques contemporains. Le protocole d'essai

simulé in silico reproduit ensuite un essai randomisé comparant l'inclisiran au placebo, sur un suivi de cinq ans. L'inclisiran est administré suivant la posologie et le rythme d'administration validé dans les essais cliniques et utilisé dans les études de phase 3 en association à un traitement de fond par statine à haute intensité avec ou sans ezetimibe (20% de la population).

Calibration et validation du modèle SIRIUS

La crédibilité d'un modèle in silico repose sur des étapes rigoureuses de calibration et de validation. La calibration consiste à ajuster les paramètres du modèle afin de reproduire des données connues issues d'essais cliniques. Cette étape s'appuie sur les données issues de nombreuses études publiées qui ont servi à construire le modèle.

L'étape suivante est l'étape de validation du modèle qui vise à tester sa capacité à reproduire des données cette fois indépendantes de celles utilisées pour la calibration (pour éviter une tautologie). C'est une étape essentielle pour garantir la robustesse du modèle. Le

modèle SIRIUS a été validé sur plusieurs essais majeurs dont Orion 11 et Odyssey Outcomes, montrant sa capacité à reproduire les effets lipidiques et cliniques des inhibiteurs de PCSK9 (anticorps thérapeutiques et inclisiran) [3-7].

La validation prospective représente le niveau de preuve le plus élevé. Elle consiste à formuler des prédictions avant la publication des résultats d'un essai clinique. L'étude SIRIUS ayant été construite pour prédire l'efficacité de l'inclisiran, cette validation interviendra après la publication des résultats des études de phase 3 évaluant l'inclisiran, attendus d'ici 12 à 24 mois.

Le modèle mécanistique de l'étude SIRIUS a été également utilisé après recalibration pour prédire les résultats en termes de baisse du LDL d'un nouvel anti-PCSK9 par voie orale, l'enlicitide, avant la publication des résultats de l'étude CORALreef Lipids au congrès de l'AHA 2025. La réduction du LDL-cholestérol prédite par le modèle SIRIUS avec cette molécule sur une population virtuelle proche de celle de

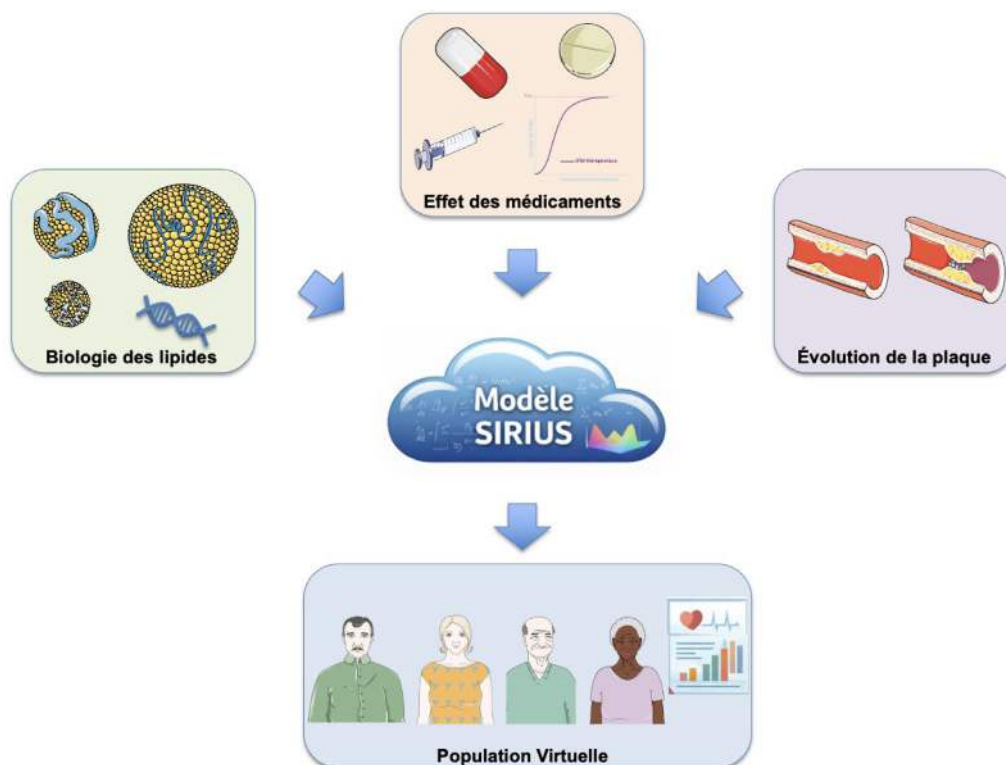


Figure 1. Représentation du modèle SIRIUS qui comporte trois sous-modèles : biologie des lipides, effets des médicaments hypolipémiants, et évolution et complications des plaques d'athérosclérose conduisant aux événements cliniques (IDM, AVC ischémique, décès cardiovasculaire). Le modèle est ensuite appliqué à une population virtuelle de patients pour réaliser l'essai in silico.

l'étude était de $-54,5\%$, très proche de celle réellement observée dans la publication originale $-55,8\%$ [8,9]. Cette concordance entre la prédiction par le modèle et le résultat clinique observé constitue un argument majeur en faveur de la crédibilité du modèle in silico.

Interprétation des résultats et notion de PPI

La particularité des études in silico réalisées sur des populations virtuelles est que les intervalles de confiance habituels (IC 95%) ne sont pas appropriés pour présenter les résultats. En effet les IC95% mesurent l'incertitude d'estimation de l'effet d'un traitement liée à l'échantillonnage dans une population réelle. Alors que les prédictions in silico provenant d'un modèle appliqué à une population virtuelle nécessitent d'utiliser des intervalles de prédiction qui reflètent la variabilité des patients virtuels et l'incertitude propre au modèle. Ainsi, les estimations issues des modèles in silico ne doivent pas être considérées comme des valeurs ponctuelles, mais comme des distributions de probabilité des résultats [4].

Résultats de l'étude SIRIUS

La population virtuelle SIRIUS ($n = 204\ 691$) était composée de 75,0% d'hommes, d'âge moyen 62,5 ($\pm 8,7$) ans avec un indice de masse corporelle moyen de 29,1 ($\pm 5,1$) kg/m². Au total, 82,4% des patients avaient un antécédent d'infarctus du myocarde, 19,2% un antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique, et 13,7% une artériopathie oblitérante symptomatique des membres inférieurs comme

événement qualifiant. La réduction moyenne prédite du LDL-cholestérol sous inclisiran était de 49,7% ($\pm 25,2$) (Fig. 2).

Les simulations réalisées dans le cadre du programme SIRIUS prédisent qu'à 5 ans, l'inclisiran est associé à une réduction du risque de 3P-MACE de 25%, de la mortalité cardiovasculaire de 7%, des infarctus du myocarde fatals et non fatals de 35%, des accidents vasculaires cérébraux ischémiques fatals et non fatals de 26%, et des événements ischémiques majeurs des membres de 34,1% [5]. Ces résultats sont cohérents avec les effets attendus d'une réduction prolongée du LDL-cholestérol, tels qu'observés dans les essais avec inhibiteurs de PCSK9. Ils suggèrent que l'inclisiran pourrait apporter un bénéfice clinique significatif expliqué par son effet biologique sur le LDL-cholestérol. Les résultats des études Orion 4 et Victorion to Prevent, attendus à partir de 2027, permettront non seulement de juger de l'efficacité réelle de l'inclisiran en prévention secondaire mais également de vérifier la précision des prédictions de l'étude SIRIUS.

Perspectives et conclusion

Les études in silico représentent une évolution majeure dans la recherche cardiovasculaire. Elles permettent d'intégrer des données hétérogènes, de tester rapidement de multiples hypothèses et d'anticiper les résultats des essais cliniques [10]. Le programme SIRIUS illustre le potentiel de ces approches pour accélérer le développement des traitements et améliorer la prise de

décision. Toutefois, leur adoption dépend de la confiance accordée à ces modèles mécanistiques, qui repose sur la rigueur de leur développement, leur validation et leur transparence. Dans ce contexte, la validation prospective apparaît comme un élément clé pour établir la crédibilité des études in silico basées sur des modèles mécanistiques et favoriser leur intégration dans les processus réglementaires et cliniques.

Déclaration de liens d'intérêts

Denis Angoulvant déclare avoir reçu jusqu'en 2024 des financements pour participation à des congrès, communication orale et/ou intervention comme consultant pour les laboratoires Novartis.

Theodora Bejan Angoulvant déclare avoir bénéficié de la prise en charge pour des congrès des laboratoires Servier, AstraZeneca, et Boehringer-Ingelheim.

Références

- [1] Musuamba FT, Skottheim Rusten I, Lesage R, et al. Scientific and regulatory evaluation of mechanistic in silico drug and disease models in drug development: building model credibility. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2021;10:804–25.
- [2] Bai JPF, Liu G, Zhao M, et al. Landscape of regulatory quantitative systems pharmacology submissions to the U.S. Food and Drug Administration: an update report. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2024;13:2102–10.
- [3] Wang Y, Courcelles E, Peyronnet E, et al. Credibility assessment of a

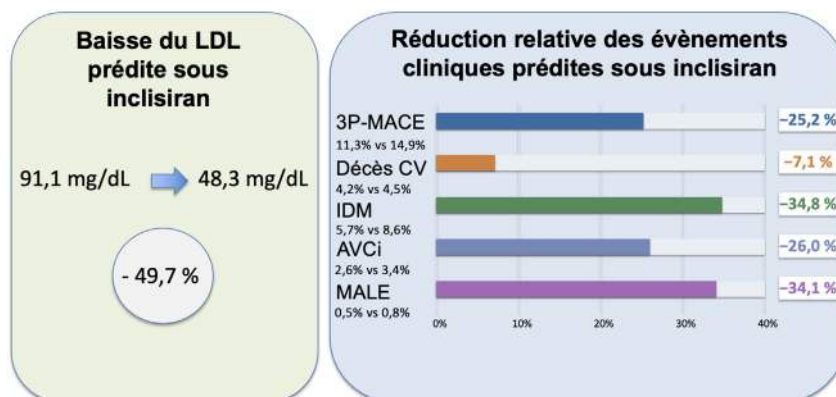


Figure 2. Résultats de l'étude SIRIUS à 5 ans. Le modèle in silico prédit une réduction de 49,7 % du LDL sous inclisiran. La réduction prédite du 3P-MACE (décès cardiovasculaire, IDM non fatal et AVC ischémique non fatal) est de 25,2 %, des décès cardiovasculaires (décès CV) de 7,1 %, des infarctus du myocarde fatal et non fatal (IDM) de 34,8 %, des accidents vasculaires cérébraux ischémiques fatals et non fatals (AVCi) de 26 %, et des événements ischémiques majeurs des membres (MALE) de 34,1 %. Les pourcentages indiquent les réductions relatives prédites à 5 ans ; les incidences absolues dans chaque bras sont rapportées sous chaque critère.



- mechanistic model of atherosclerosis to predict cardiovascular outcomes under lipid-lowering therapy. NPJ Digit Med 2025;8:171.
- [4] Angoulvant D, Granjeon-Noriot S, Amarenco P, et al. In-silico trial emulation to predict the cardiovascular protection of new lipid-lowering drugs: an illustration through the design of the SIRIUS programme. Eur J Prev Cardiol 2024;31:1820–30.
- [5] Angoulvant D, Peyronnet E, Cariou B, et al. Prediction of inclisiran efficacy in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease: the SIRIUS In-Silico modelling of cardiovascular outcomes. Eur J Prev Cardiol 2025: zwaf783. <http://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaf783> [Online ahead of print].
- [6] Ray KK, Kallend D, Leiter LA, et al. Effect of inclisiran on lipids in primary prevention: the ORION-11 trial. Eur Heart J 2022;43:5047–57.
- [7] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018;379:2097–107.
- [8] Cariou B, Wang Y, Angoulvant D, et al. In silico prediction of the lipid-lowering efficacy of the oral PCSK9 inhibitor enlicitide using a mechanistic computational model. Atherosclerosis 2026;415:120682.
- [9] Navar AM, Mikhailova E, Catapano AL, et al. A placebo-controlled trial of the oral PCSK9 inhibitor enlicitide. N Engl J Med 2026;394:529–39.
- [10] Angoulvant D, Boissel J-P. The dawn of in silico clinical trials in cardiovascular diseases: lessons from the SIRIUS programme. Arch Cardiovasc Dis 2025;118:631–3.

Disponible en ligne sur ScienceDirect le 8 mai 2026