



HAL
open science

Logiciels d'aide à la décision : quel enjeux pour l'accès au marché

Julien Le Gat

► **To cite this version:**

Julien Le Gat. Logiciels d'aide à la décision : quel enjeux pour l'accès au marché. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02455018

HAL Id: dumas-02455018

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02455018>

Submitted on 25 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2019-2020

N°

THESE
pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 28/10/2019

par

LE GAT JULIEN

Né(e) le 29/11/1991

à Saint-Aubin-Lès-Elbeuf

LOGICIELS D'AIDE A LA DECISION :
QUELS ENJEUX POUR L'ACCES AU MARCHÉ ?

Président du jury : *VERITE PHILIPPE, Professeur de
l'université de Rouen en Chimie analytique.*

Membres du jury : *GUERBET MICHEL, Doyen de la faculté de
Pharmacie de Rouen.*

*MOREAU CLAIRE, Directrice générale de
Meditech-Access.*

*MARTELLI NICOLAS, MCU-PH Université
Paris Sud Paris Saclay.*

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018-2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie

Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie

M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
MUIR (<i>urnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>urnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>urnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX- NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémie BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER(LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique

Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES UNIVERSITAIRES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Alice MOISAN	Virologie
Mme Anaïs SOARES	Bactériologie
M. Henri GONDE	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie MOHAMED	Chimie Organique
---------------------------	------------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar)

Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med)

Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm

905) Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)

Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)

Mme Carine **CLEREN** (med)

Neurosciences (Néovasc)

M. Sylvain **FRAINEAU** (med)

Physiologie (Inserm U 1096)

Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)

Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)

Mr Nicolas **GUEROUT** (med)

Chirurgie Expérimentale

Mme Rachel **LETELLIER** (med)

Physiologie

Mme Christine **RONDANINO** (med)

Physiologie de la

reproduction Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)
1076)

Physiologie (Unité Inserm

Mr Frédéric **PASQUET**

Sciences du langage, orthophonie

Mr Youssan Var **TAN**

Immunologie

Mme Isabelle **TOURNIER** (med)

Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du

Rouvey CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

LOGICIELS D'AIDE A LA DECISION : QUELS ENJEUX DE L'ACCES AU MARCHÉ ?

Table des matières

LISTE DES FIGURES	16
LISTE DES ABBREVIATIONS	17
INTRODUCTION	19
PARTIE 1 : LES LOGICIELS DANS LE CHAMP DES DISPOSITIFS MEDICAUX	22
1. REGLEMENTATION DES LOGICIELS MEDICAUX	22
1.1. INTEGRATION DES LOGICIELS DANS LE CHAMP DES DISPOSITIFS MEDICAUX.....	23
1.2. PLACE DES LOGICIELS MEDICAUX DANS LA CLASSIFICATION EUROPEENNE	27
2. MISE SUR LE MARCHÉ DES LOGICIELS D'AIDE A LA DECISION	30
2.1. LA DOCUMENTATION TECHNIQUE	31
2.2. L'EVALUATION DE LA DOCUMENTATION TECHNIQUE	33
2.3. LES SYSTEMES DE MANAGEMENT DE LA QUALITE	34
3. EVALUATION EN VUE D'UN REMBOURSEMENT	35
3.1. VUE GLOBALE DES VOIES D'ACCES AU MARCHÉ	35
3.2. PRISE EN CHARGE DES DISPOSITIFS MEDICAUX A USAGE PROFESSIONNEL.....	37
4. LA CERTIFICATION DES LOGICIELS PAR LA HAS	39
5. DONNEES DE MATERIOVIGILANCE DE L'ANSM	40
PARTIE 2 : QUELS SONT LES ENJEUX DE LA MISE SUR LE MARCHÉ D'UN LOGICIEL D'AIDE A LA DECISION ?	44
1. PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS	44
2. METHODOLOGIE	45
2.1. RECUEIL DE DONNEES.....	45
2.2. INTERVIEWS DES DIFFERENTS ACTEURS.....	46
2.1. ANALYSE DES DONNEES.....	47
3. RESULTATS	48
3.1. COMPREHENSION DE LA REGLEMENTATION CONCERNANT LES LOGICIELS	48
3.2. CADRE D'EVALUATION DES LOGICIELS	49
3.3. MECANISME D'ACCES AU MARCHÉ REMBOURSABLE POUR LES LOGICIELS D'AIDE A LA DECISION	55
3.4. SECURITE DES DONNEES.....	56
3.5. ACHAT ET RESPONSABILITE A L'HOPITAL.....	58
PARTIE 3 : DISCUSSION ET PERSPECTIVES	59
1. DISCUSSION	59
2. PERSPECTIVES	67
3. LES LIMITES	70
CONCLUSION	72
BIBLIOGRAPHIE	74

ANNEXE I – GUIDE D’ENTRETIEN78
ANNEXE II – VALIDATION CLINIQUE DES LOGICIELS DM SELON L’IMDRF(27).....80

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Aide à la définition d'un logiciel dispositif médical.(12).....	25
Figure 2. Aide à la définition d'un logiciel dispositif médical in vitro.(12)	26
Figure 3. Classification européenne des dispositifs médicaux par niveau de risque.(13)	28
Figure 4. Classification des logiciels médicaux selon le règlement 2017/745 (9).....	29
Figure 5. Procédures d'évaluation de la conformité en fonction de classe du dispositif médical.(14).....	30
Figure 6. Vue d'ensemble de l'accès au marché des dispositifs médicaux en France	36
Figure 7. Processus d'évaluation des actes professionnels	37
Figure 8. Tarif associé à l'acte d'échographie-doppler du cœur selon la classification commune des actes médicaux (CCAM).(15).....	38
Figure 9. Répartition des données d'impact sur les patients (en %) entre 2014 et 2018	41
Figure 10 Évolution des alertes de matériovigilance de 2014 à 2018 parmi les toutes les alertes.....	42
Figure 11. Évolution des alertes de matériovigilance de 2014 à 2018.	42
Figure 12. Cross-validation à 5 folds : Chaque point appartient à 1 des 5 jeux de test (en blanc) et aux 4 autres jeux d'entraînements (en orange)(23).....	51
Figure 13. Jeux d'entraînement et de test.(23)	52
Figure 14. Exemple de sur-apprentissage.(24).....	53
Figure 15. Compromis biais-variance.(25).....	54
Figure 16. Situation actuelle vis à vis des logiciels d'aide à la décision.	59
Figure 17. Processus d'évaluation d'un acte médical associé à un DM selon le SNITEM.	62
Figure 18. Délais attachés au processus d'inscription et de tarification des actes liés à un dispositif médical.	63
Figure 19. Points de blocage identifier par le SNITEM concernant le processus d'évaluation de l'acte médical associé à un DM.	65

LISTE DES ABBREVIATIONS

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des autres produits de santé
CCAM	Classification commune des actes médicaux
DM	Dispositif médical
DMDiV	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
DSS	Direction de la sécurité sociale
DT	Documentation technique
<i>FDA</i>	<i>Food and drugs administration</i>
HAS	Haute autorité de santé
<i>HTA</i>	<i>Health technology assessment</i>
IA	Intelligence Artificielle
<i>IMDRF</i>	<i>International Medical Device Regulators Forum</i>
LAD	Logiciel d'aide à la dispensation
LAP	Logiciel d'aide à la prescription
LFSS	Loi de financement de la sécurité sociale
MNSC	Marché négocié sans concurrence
OPECST	Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques
PHRC	Programme hospitalier de recherche clinique
PRME	Programme de recherche médico-économique
<i>PSUR</i>	<i>Periodic safety update report</i>
SCAC	Suivi clinique après commercialisation
SE	Sensibilité
SEAP	Service d'évaluation des actes professionnels
SMQ	Système de management de la qualité
SNITEM	Syndicat national de l'industrie des technologies médicales
SP	Spécificité
ROSP	Rémunération sur objectifs de santé publique
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance maladie
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

INTRODUCTION

Existe-il un lien entre une prothèse de hanche, un robot chirurgical, une seringue et un neurostimulateur médullaire ? Oui. Ces produits très hétérogènes appartiennent à la grande famille des dispositifs médicaux (DM). Globalement, tout objet utilisé à des fins médicales qui ne soit ni un médicament, ni un produit biologique est théoriquement un dispositif médical. Ceci regroupe sous une même définition un ensemble très vaste de produits permettant de traiter, diagnostiquer, suivre une maladie ou encore de compenser un handicap.

En termes de marché, la France est le 4^{ème} acteur mondial et le 2^{ème} européen pour les technologies et les dispositifs médicaux (1) avec un chiffre d'affaire sur le marché français de 28 milliard d'euros en 2017.(2) Ce marché, en augmentation constante est rythmé par une diversité des produits et des innovations de rupture que les autorités de santé se doivent d'encadrer en guidant les industriels dans leurs processus de mise sur le marché, permettant la mise à disposition de ces produits pour les patients et pour les professionnels de santé. Parmi ces innovations majeures, l'intelligence artificielle (IA) est apparue récemment dans le monde la santé.

L'intelligence artificielle comprend des technologies multiples, nées dans la seconde moitié du XX^{ème} siècle, qui se fondent sur la mise en place d'algorithme. La question de l'IA dans le débat public a débuté en janvier 2015 avec la signature par plus de 700 chercheurs et entrepreneurs d'une lettre ouverte afin d'alerter sur les dangers potentiels de ces technologies.(3)(4)(5) La lettre est notamment signée par le directeur de la recherche de Microsoft Eric Horvitz, le directeur de l'IA chez Facebook Yann LeCun, plusieurs responsables de l'IA chez Google (dont l'ingénieur français Laurent Orseau), le fondateur de Tesla et SpaceX Elon Musk, ou encore par Stephen Hawking. En France, la publication de cette lettre a eu retentissement politique. En mars 2017, l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST), sur une saisine de la commission des Affaires économiques du Sénat, publie un rapport intitulé « *Pour une intelligence artificielle maîtrisée, utile et démystifiée* »(3). Pour tous les domaines d'application, la notion de maîtrise correspond à l'idée que ces technologies doivent être sûres, transparentes et justes ; utile dans le respect des valeurs humaines et démystifiée car les difficultés

d'acceptabilité sociale de l'intelligence artificielle résultent largement de visions catastrophistes sans véritable fondement. Concernant la santé, ce rapport indique que 19% des chercheurs travaillant sur de l'IA effectuent des travaux sur l'aide à la décision de l'IA, les interactions avec l'humain, les neurosciences, les sciences cognitives ou bien les systèmes multiagents. Dans le présent travail, l'élément qui nous intéresse tout particulièrement est la notion d'aide à la décision.

Les systèmes d'aide à la décision sont des technologies de santé (logiciels) qui par un apprentissage *via* des jeux de données élaborent des algorithmes. En 2016, à Toronto, Geoffrey Hinton, pionniers dans le secteur de l'IA dans le domaine de l'imagerie médicale affirmait que « *d'ici cinq ans, le deep learning (« apprentissage profond ») fera mieux qu'un radiologue* » et Alain Livartowski, oncologue et directeur des données de l'Institut Curie à Paris soulignait que les outils avec de l'IA vont changer la médecine de demain « *mais ne remplaceront jamais la décision du médecin* ». (6) Ces technologies doivent apporter une aide à la décision à des fins diagnostics ou thérapeutiques pour une décision finale laissée au jugement humain du médecin. Intégrer ces notions dans la spécialité qu'est la radiologie fait sens, la reconnaissance d'images est le premier domaine d'application où les données sont disponibles et où celles-ci sont interprétables par l'accélération des vitesses de calcul des processeurs. (7)

En d'autres termes, ces outils/logiciels d'aide à la décision sont des technologies vouées à se développer. De ce fait, il est intéressant de se focaliser dans un premier temps sur la place de ces produits dans le secteur de la santé d'un point de vue réglementaire. Ces logiciels d'aide à la décision sont *de facto* des dispositifs médicaux (DM).

Ces technologies de santé, par leur nature et leur fin médicale rentrent sous une réglementation européenne créée à la fin des années 90. La réglementation européenne a donné un cadre juridique permettant aux autorités de santé et aux industriels la mise sur le marché de ces produits. Cette mise sur le marché en Europe est liée au respect des exigences essentielles matérialisé par le « Marquage CE ». Par la suite, l'accès au remboursement se traduit par une évaluation non obligatoire et

dépendante des systèmes de santé nationaux par des agences de *Health Technology assessment* (HTA)

L'émergence de ces produits soulève plusieurs questions : Le cadre réglementaire est-il clairement défini ? Quel niveau de preuve clinique attend-on de ces derniers ? Quel sont les difficultés rencontrées par les instances publiques/privées dans la mise en œuvre des nouvelles exigences requises ?

Dans une première partie, seront présentés l'historique de l'insertion des logiciels dans le champ des dispositifs médicaux, la base réglementaire actuellement en vigueur avec la nouvelle réglementation européenne ainsi que les processus d'accès au marché remboursable en France pour ces produits.

La seconde partie présentera la méthodologie et les résultats provenant de données de la littérature ; celle-ci sera complétée par des entretiens semi-directifs avec des experts du secteur.

Pour finir, une troisième partie permettra de discuter des résultats de cette recherche, de proposer des perspectives et d'élaborer des recommandations.

PARTIE 1 : LES LOGICIELS DANS LE CHAMP DES DISPOSITIFS MEDICAUX

1. REGLEMENTATION DES LOGICIELS MEDICAUX

Les produits de santé (les médicaments, les dispositifs médicaux...), sont tous régis par des règles permettant de cadrer leur processus de développement, fabrication jusqu'à la phase de commercialisation. L'objectif est de créer des règles européennes communes pour la commercialisation de ces produits dans chaque État membre. Les logiciels médicaux, faisant partie des dispositifs médicaux sont ainsi concernés par ces mesures européennes.

La Directive Européenne 93/42/CEE (8) est un texte réglementaire rédigé par l'Union Européenne, applicable depuis 1993, donnant des indications communes concernant la mise sur le marché des dispositifs médicaux. Cette directive, applicable à l'ensemble des états membres de l'Union Européenne, a été enrichie par d'autres directives depuis près de 25 ans. Chacune de ces directives a été transposée dans la législation de chaque état membre de l'Union Européenne. Ceci laisse hélas libre cours à l'interprétation de chaque état membre, ce qui a pu entraîner des disparités concernant les obligations de mise sur le marché des dispositifs médicaux.

De plus, depuis de nombreuses années, le secteur des dispositifs médicaux a été agité par des scandales massivement médiatisés tels que l'affaire des prothèses mammaires *Poly Implant Prothèse* (PIP) ou encore les prothèses de hanche à couple de frottement métal - métal. La capacité de la directive à assurer la sécurité des patients a ainsi été remise en cause.

L'Europe va vivre à moyens termes un vrai changement en matière de législation des dispositifs médicaux. En effet, les directives européennes vont laisser place d'ici 2020 au Règlement (UE) 2017/745 pour les dispositifs médicaux et au Règlement (UE) 2017/746 pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* ; commun pour l'ensemble des états membres.(9) (10)

Ce Règlement (UE) 2017/745 est censé être plus adapté au contexte technologique actuel et plus strict. Ce nouveau règlement a pour but d'améliorer la traçabilité et la

transparence au niveau européen, mais aussi de pouvoir surveiller de façon plus accrue les organismes notifiés. Le règlement sur les dispositifs médicaux (9)(10) est entré en vigueur le 26 mai 2017, et sera appliqué à compter du 26 mai 2020. Cette transition doit être appliquée par les entreprises mais aussi par les organismes notifiés.

1.1. INTEGRATION DES LOGICIELS DANS LE CHAMP DES DISPOSITIFS MEDICAUX

Historiquement, la première clarification de la place des logiciels dans le champ des dispositifs médicaux a été apportée par la Directive Européenne 2007/47/CE en 2010 qui stipulait « qu'un logiciel seul peut-être un dispositif médical ».(11)

Avant 2010, la définition était plus restreinte indiquant que les « logiciels sont nécessaires au bon fonctionnement du dispositif ».(11)

Aujourd'hui, un logiciel isolé capable d'accomplir par lui-même une finalité médicale relèvera du statut de dispositif médical.

Cette définition provient du nouveau règlement européen 2017/745, « *On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, **logiciel**, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes :*

- *Diagnostic, prévention, contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie ;*
- *Diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci ;*
- *Investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique ;*
- *Communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus, et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. (9) »*

L'intégration des logiciels dans le champ du dispositif médical est aussi présente pour les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* dans le Règlement 2017/746. (10)

Ainsi, les logiciels destinés à des usages généraux, même lorsqu'ils sont utilisés dans un environnement de soins, ou les logiciels destinés à des usages ayant trait au mode de vie ou au bien-être, ne constituent pas des dispositifs médicaux. Le fait qu'un logiciel soit considéré comme un dispositif ou comme un accessoire est indépendant de la localisation du logiciel ou du type d'interconnexion entre le logiciel et un dispositif.(9)

Ces nouveaux règlements se sont inspirés du guide MEDDEV 2.7/1 (12) sur l'évaluation clinique des dispositifs médicaux. Ce guide a apporté une nouvelle notion qui est celle de « module ». En effet, lorsqu'un logiciel est doté de plusieurs fonctions, seuls les modules concernant des fonctionnalités à finalité médicale ont le statut de DM.

La première étape pour un industriel est de pouvoir évaluer si son logiciel est ou non un dispositif médical. Pour cela ce même guide, qui a inspiré le nouveau règlement européen (12), contient un logigramme décisionnel permettant d'aider les fabricants à définir si leur logiciel est un dispositif médical ou non et un second pour identifier si le logiciel est un dispositif médical *in vitro* ou non. La manière dont ont été construits ces logigrammes est celle qui consiste à comprendre l'action du dispositif plutôt qu'imaginer les conséquences d'un dysfonctionnement du logiciel. En effet, le risque lié à un dysfonctionnement du logiciel utilisé n'est pas en soi un critère pour sa qualification ou non comme dispositif médical. Il est donc nécessaire de clarifier certains critères de qualification des logiciels en tant que dispositifs médicaux.

Le diagramme de décision (Figure 1) donne quelques indications sur les étapes nécessaires pour qualifier un logiciel comme « dispositif médical ».

Ce logigramme est présenté ci-après.

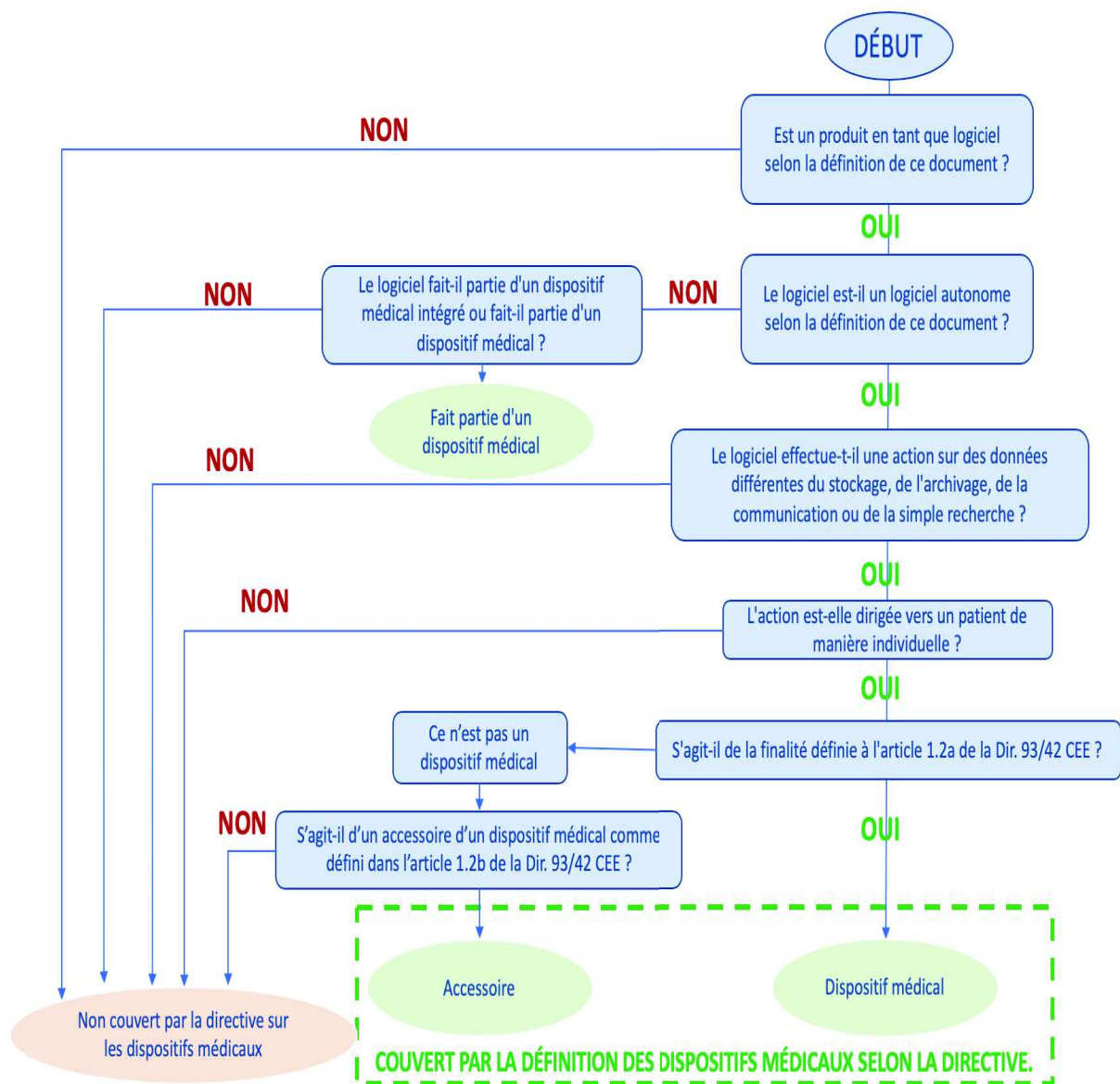


Figure 1. Aide à la définition d'un logiciel dispositif médical.(12)

Ci-dessus, on peut souligner une formule peu explicite « *L'action est-elle dirigée vers un patient de manière individuelle ?* » : il s'agit par exemple de logiciel destiné à être utilisé pour l'évaluation des données des patients afin d'appuyer ou d'influencer les soins médicaux pour ce même patient. Les logiciels qui ne sont pas considérés comme profitant aux patients de manière individuelle sont ceux qui regroupent des données de population, fournissent des voies de diagnostic ou de traitement génériques, de la documentation scientifique ainsi que des logiciels pour des études ou des registres épidémiologiques, ce sera l'exemple d'un logiciel de recueil de donnée sur l'augmentation des diagnostics de grippe saisonnière.

Comme nous avons pu le voir précédemment, les logiciels sont aussi concernés par la classification des DMDiV à condition que le logiciel soit destiné spécifiquement par son fabricant à être utilisé avec un dispositif médical *in vitro* pour permettre à ce dispositif d'être utilisé conformément à sa destination. Ce dispositif autonome entre dans le champ d'application de la nouvelle réglementation et doit être traité comme un dispositif de diagnostic *in vitro* à part entière. Par exemple, on peut citer un logiciel d'analyse et d'interprétation de la densité optique délivrée par un lecteur ELISA. Le second logigramme (Figure 2) présente donc comment aider les fabricants à déterminer si un logiciel rentre dans le champ des DMDiV.

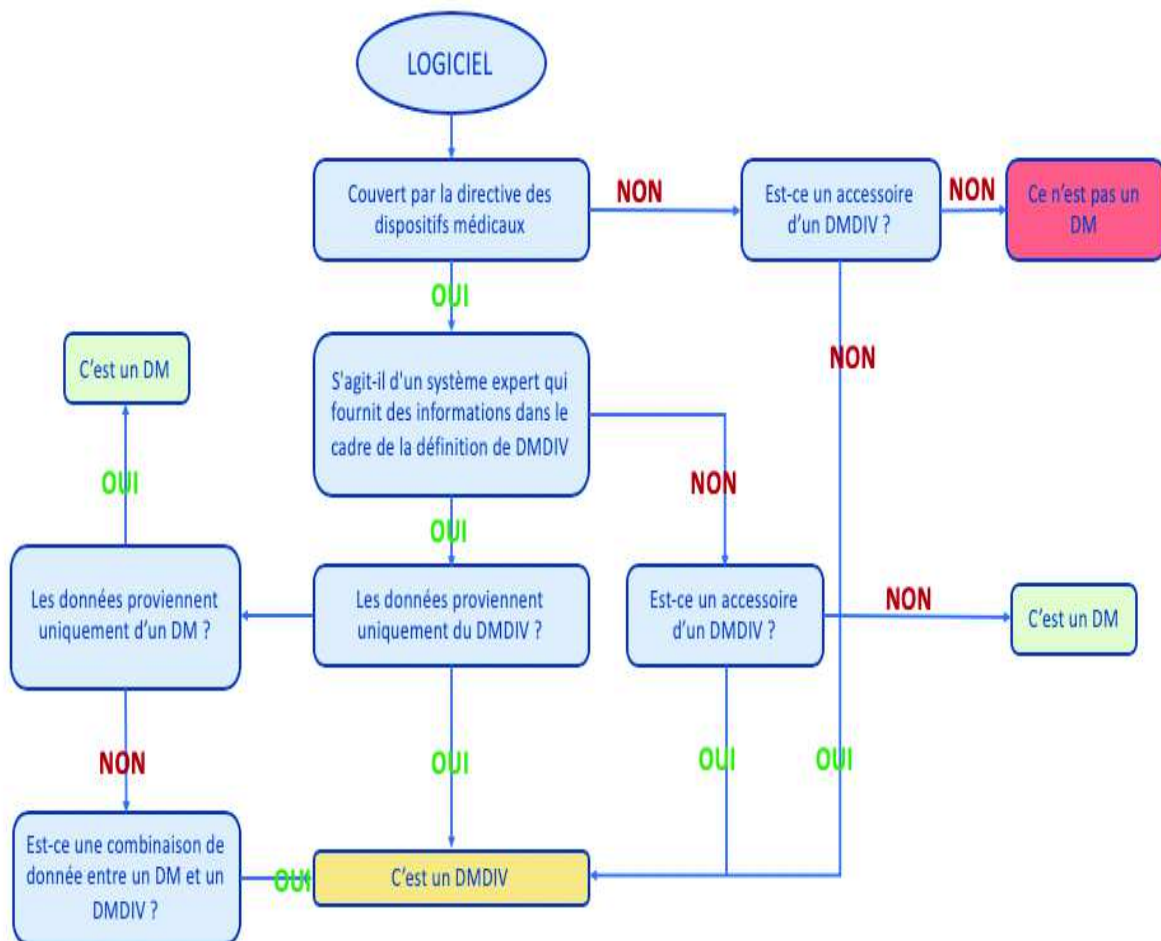


Figure 2. Aide à la définition d'un logiciel dispositif médical *in vitro*.(12)

La notion de « système expert » correspond aux informations que peut fournir ce dernier. Par exemple, le diagnostic différentiel, la prédiction des risques de développer

une maladie, prédiction du pourcentage d'efficacité ou d'échec d'un traitement, identification des espèces de bactéries. Il peut être qualifié différemment en fonction du fait que l'information existante est obtenue soit à partir de dispositifs médicaux *in vitro*, soit à partir d'autres dispositifs médicaux ou les deux.

Point non négligeable dans cette figure, on s'aperçoit que si un logiciel est associé en combinaison avec un DM et un DMdIV, ce logiciel est un DMdIV.

Après avoir défini la place des logiciels entrant dans le champ des dispositifs médicaux, nous pouvons regarder quelle est la place d'un logiciel médical (ou module) au sein de la classification européenne des dispositifs médicaux ?

1.2. PLACE DES LOGICIELS MEDICAUX DANS LA CLASSIFICATION EUROPEENNE

La classification des dispositifs médicaux est nécessaire pour les fabricants. Celle-ci, permet de définir les contraintes qui s'appliquent à leur produit afin d'être conforme aux exigences réglementaires.

Elle se présente en 4 catégories, prend en compte la durée d'utilisation, le caractère invasif ou non et le type d'invasivité, la possibilité ou non de réutilisation, la visée thérapeutique ou diagnostique et la partie du corps concernée. Cette classification provient du ministère de la santé(13) et est illustrée dans la Figure 3 ci-dessous :



Figure 3. Classification européenne des dispositifs médicaux par niveau de risque.(13)

Dans le nouveau règlement européen (9), il est inscrit spécifiquement une règle concernant les logiciels. On peut trouver cette règle 11 qui précise qu'un logiciel qui a pour finalité, de fournir des informations, à être utilisées pour prendre des décisions à des fins thérapeutiques ou diagnostiques, ce produit entre dans la classe IIa. Cependant, il existe des exceptions, en effet, si ces décisions sont susceptibles de causer : « La mort ou une détérioration irréversible de l'état de santé d'une personne, auxquels cas ils relèvent de la classe III, ou une grave détérioration de l'état de santé d'une personne ou une intervention chirurgicale, auxquels cas ils relèvent de la classe IIb. » Il est aussi rappelé que ceux contrôlant des paramètres physiologiques sont de classe IIa sauf si ce sont des paramètres vitaux et que la variation de ces derniers peut présenter un danger immédiat pour le patient.

Tous les logiciels qui ne répondent pas à ces définitions font partie de la classe I.

Ainsi, la classification des logiciels médicaux peut être résumée dans la Figure 4 ci-dessous :

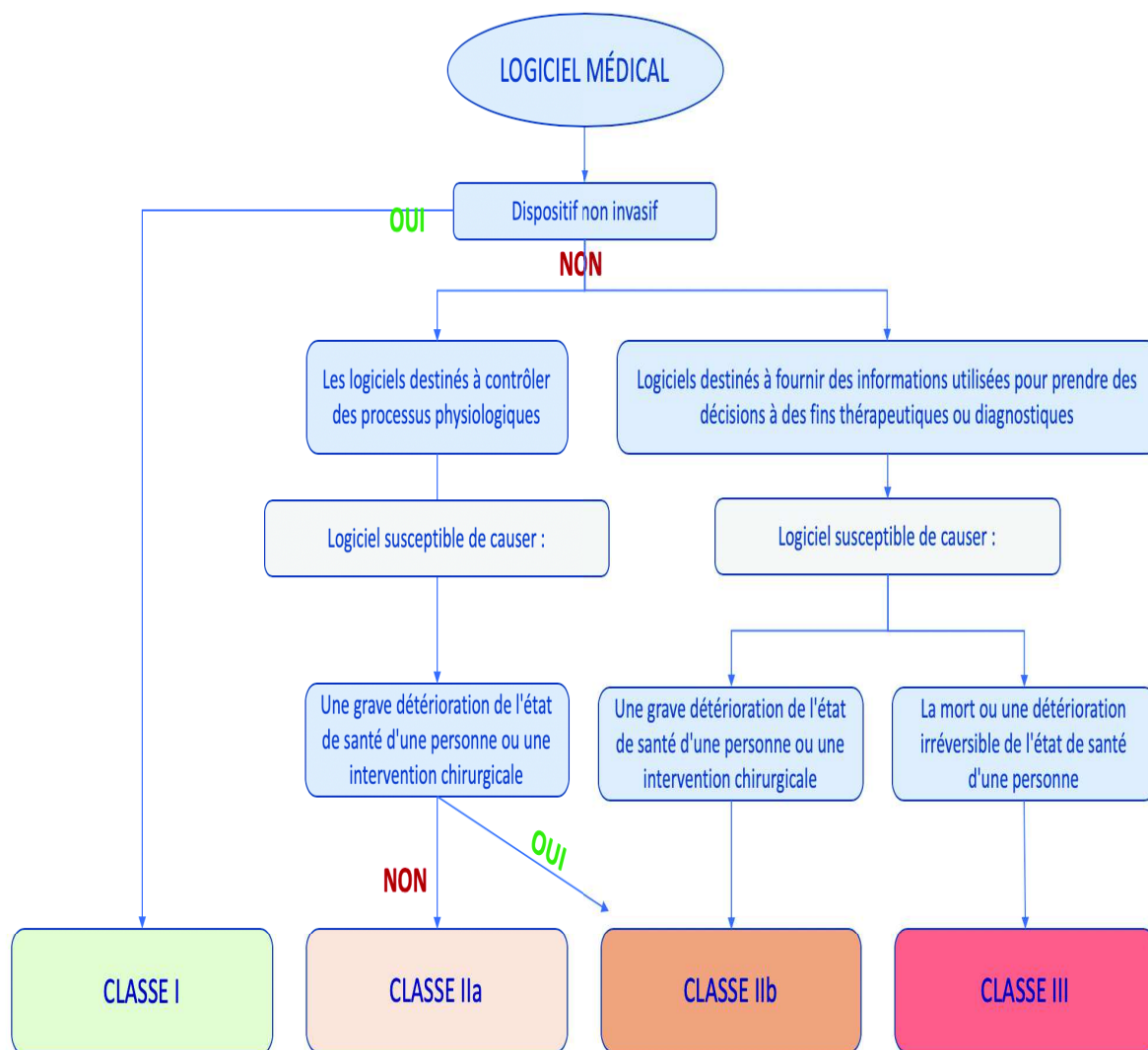


Figure 4. Classification des logiciels médicaux selon le règlement 2017/745 (9)

Cette règle 11 permet aux industriels de prévoir quelles sont les attentes des organismes notifiés pour la mise sur le marché de leurs produits et donc pour l'obtention du marquage CE. Nous concernant, les logiciels d'aide à la décision sont soit de la classe IIb ou de la classe III. Un focus est donc porté sur ce sujet dans le paragraphe ci-après.

2.MISE SUR LE MARCHÉ DES LOGICIELS D'AIDE A LA DECISION

Ces définitions et ces classifications ont pour finalités d'imposer des normes liées aux produits notamment en termes de sécurité et de performance.

Le fabricant doit déterminer/montrer le respect des exigences essentielles en élaborant un dossier technique. Ce dossier est un élément important car il regroupe les informations sur le dispositif et permet aux organismes notifiés de délivrer le marquage CE ou non.(14)

Il existe plusieurs procédures d'évaluation pour l'obtention du marquage CE qui varient en fonction de la classe de risque et des spécificités propres des dispositifs médicaux. Ces procédures intègrent à la fois l'audit du système de management de la qualité (SMQ) du fabricant (à l'exception de certains dispositifs de classe I) et un contrôle de la documentation technique (DT) des dispositifs par l'organisme notifié.(14)

Le document ci-dessous présenté par la Haute Autorité de Santé (HAS) donne un aperçu des exigences réglementaires par type de dispositif médical.

	I	I*	IIa	IIb	IIb ^Y	III
Documentation technique (DT)	Annexes II et III					
Évaluation de la DT	NA		Annexes IX (chap.2) sur au moins un DM de la même catégorie		Annexes IX (chap.2) sur tous les DM de la même catégorie	
SMQ 1 au choix	NA	Annexes IX (certaines sections)	Annexes IX (chap.1 et 3) sur au moins un DM de la même catégorie			
SMQ 2	NA	Annexes XI (partie A)	Annexes XI (sections 10 ou 18)	Annexes X et XI		

Cette figure concerne les dispositifs appartenant aux classes I à III, autres que les dispositifs sur mesure ou faisant l'objet d'investigations.
SMQ : système de management de la qualité.
I* : DM de classe I stérile, ayant une fonction de mesure ou DM chirurgical réutilisable.
IIb^Y : DM de classe IIb ne figurant pas dans la liste de l'article 52.4 du règlement CE 2017/745.
NA : non applicable

Figure 5. Procédures d'évaluation de la conformité en fonction de classe du dispositif médical.(14)

Dans le nouveau règlement, le système de management de la qualité intègre désormais l'évaluation clinique et le suivi clinique après commercialisation (SCAC), avec l'élaboration d'un plan d'évaluation clinique préalablement constitué avant l'évaluation. Ceci impacte donc les logiciels entrant dans les classes IIa, IIb et III. Nous détaillerons succinctement dans la partie suivante la documentation technique, l'évaluation de la DT et les systèmes de management de la qualité.

2.1. LA DOCUMENTATION TECHNIQUE

La documentation technique doit permettre de démontrer la conformité à l'ensemble des exigences essentielles applicables. Elle permet de comprendre la conception, la fabrication et le fonctionnement du dispositif. Cette documentation est tenue à jour en continu notamment avec les évolutions du dispositif, de l'état de l'art et des éléments issus de la surveillance après commercialisation et doit être tenue à la disposition des autorités compétentes pour tout contrôle ou inspection qu'elles jugeraient nécessaire.(9)

La documentation technique concerne toutes les classes de DM, elle comprend plusieurs notions qui sont la documentation technique en elle-même et la documentation technique relative à la surveillance post-commercialisation, nous détaillerons ces deux parties ci-après.

2.1.1.LA DOCUMENTATION TECHNIQUE

Cette documentation est une description des éléments d'intérêt pour la commercialisation. (9)

1. En effet, il est demandé de décrire les spécifications du dispositif. Ce premier point regroupe plusieurs notions :
 - D'un point de vue commercial et clinique : la dénomination commerciale, le code IUD-ID, la population visée, les indications, mises en garde ou encore le mode d'action du dispositif. ;
 - D'un point de vue réglementaire, le présent document permet au fabricant de justifier le choix de la classe de DM en se basant sur les textes réglementaires. On trouvera donc les raisons pour lesquelles le produit constitue un DM, la

classe de risque du dispositif et la justification de la ou des règles de classification appliquées ;

- D'un point de vue technique, il est par exemple demandé aux fabricants de joindre les descriptions inhérentes aux accessoires du dispositif et aux matières premières intégrées par le dispositif.
2. Dans un second temps une partie est consacrée aux informations concernant la production et le conditionnement (sites fabricants, étapes de fabrication, jeu complet d'étiquettes, notice...)
 3. Cette partie est dédiée pour démontrer que le dispositif répond aux exigences générales en matière de sécurité et de performance ainsi il est demandé aux fabricants d'expliquer, justifier les méthodes de validation qui ont pu être utilisé pour valider ces deux critères.
 4. Cette dernière partie regroupe l'analyse du bénéfice/risque et comment la gestion des risques est menée. Elle est donc en lien avec la vérification et la validation du produit en termes de résultat préclinique et clinique. Il faudra joindre les résultats d'essais, tels que des essais d'ingénierie, en laboratoire, des simulations, et des essais sur des animaux, et d'évaluations contenus dans la littérature qui sont applicables au dispositif, compte tenu de sa destination, ou à des dispositifs similaires, concernant la sécurité préclinique du dispositif et le respect des spécifications.

Pour les logiciels il est notamment demandé une description de la conception et du processus de développement du logiciel et preuve de la validation de celui-ci, tel qu'il est utilisé dans le dispositif fini. Ces informations incluent en règle générale un résumé des résultats de l'ensemble de la vérification, de la validation et des essais réalisés en interne et dans un environnement d'utilisation simulé ou réel avant la libération finale. Par ailleurs, les données de performance et de sécurité sont aussi demandées.

2.1.2.LA DOCUMENTATION TECHNIQUE RELATIVE A LA SURVEILLANCE APRES COMMERCIALISATION

Cette documentation relative à la surveillance s'effectue à plusieurs niveaux.(9) En effet, il est demandé de vérifier si les performances du produit sont globalement dans

la lignée de ses concurrents. Il s'agit d'une surveillance des performances sur le marché. Par ailleurs, il regroupe aussi toutes les informations « ascendantes » du produit, des avis publics, des publications mais aussi celles qui concernent les incidents graves ou non (toutes les réclamations par exemple). Il s'agit d'un travail de veille du respect de l'utilisation du produit. Tous ces recueils doivent être accompagnés d'une justification de la méthode utilisée pour le recueil des informations.

Sur la partie clinique, il est demandé un plan de « suivi clinique après commercialisation » (SCAC). Il ne faut pas confondre le « SCAC » avec la matériovigilance, car il s'agit ici d'une démarche proactive de collecte et d'analyse de données cliniques résultant de l'utilisation d'un dispositif marqué CE. Cela permet par exemple de détecter des risques non identifiés, des mauvaises utilisations et confirmer le rapport bénéfice/risque.

Enfin, un autre dispositif de surveillance est mis en place avec le « *periodic safety update report (PSUR)* » qui était déjà présent pour les médicaments mais qui est désormais aussi exigé pour les dispositifs médicaux. Il permet notamment d'enrichir une base de données européenne sur les incidents liés aux DM. C'est de la responsabilité du fabricant de remonter ces informations.

Une fois toutes ces informations colligées, le fabricant transmet ces données à l'organisme notifié en question. C'est alors à l'organisme notifié d'évaluer cette documentation.

2.2. L'ÉVALUATION DE LA DOCUMENTATION TECHNIQUE

L'organisme notifié fait donc examiner les dossiers par son personnel qui doit avoir une expérience attestée de la technologie et de sa mise en œuvre clinique. Il a pour objectif de vérifier la validité des preuves cliniques et de l'évaluation clinique et les conclusions tirées par le fabricant quant à la conformité avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances. L'organisme notifié fournit au fabricant un rapport sur l'évaluation de la documentation technique comprenant un rapport d'évaluation sur l'évaluation clinique. Si le dispositif est conforme aux dispositions pertinentes du présent règlement, l'organisme notifié délivre un certificat d'évaluation UE de la documentation technique. Le certificat contient les conclusions de l'évaluation

de la documentation technique, les conditions de validité dont il est assorti, les données nécessaires à l'identification de la conception approuvée et, le cas échéant, une description de la destination du dispositif.

2.3. LES SYSTEMES DE MANAGEMENT DE LA QUALITE

Le fabricant doit établir et justifier son système mis en place pour maintenir la performance tout au long du cycle de vie du dispositif.(9) Il envoie donc une demande d'évaluation du système qu'il a mis en place contenant aussi bien les objectifs de qualité produit mais aussi en termes d'organisation interne, de fabrication notamment. Dans cette demande, il indique toutes les procédures utilisées même pour le plan SCAC et celles relatives au plan d'évaluation clinique.

La procédure qui suit est un audit fait par l'organisme notifié chez le fabricant. A la suite de ce dernier une évaluation de la surveillance permet d'assurer que le fabricant remplit correctement les obligations qui découlent du système de gestion de la qualité approuvé. La méthodologie de la surveillance comprend aussi des audits que l'organisme notifié effectue de manière aléatoire, au moins une fois tous les cinq ans, mais aussi des audits sur place inopinés chez le fabricant et, le cas échéant, chez les fournisseurs et/ou les sous-traitants du fabricant, audits qui peuvent être réalisés parallèlement à l'évaluation de surveillance périodique.

Une fois ces exigences remplies l'industriel obtient le marquage CE qui l'autorise à commercialiser son produit en Europe. Cette phase n'implique pas la prise en charge par la collectivité d'un état membre. En France, il existe des mécanismes pour cette prise en charge par la collectivité.

3.EVALUATION EN VUE D'UN REMBOURSEMENT

3.1. VUE GLOBALE DES VOIES D'ACCES AU MARCHÉ

En Europe, l'obtention du marquage CE permet de commercialiser un produit dans chaque État membre. Cependant, dans certains pays comme la France, l'accès au marché de ces produits est fortement favorisé par l'obtention d'une validation supplémentaire : le remboursement de ces derniers.

Cette prise en charge par la collectivité est sous condition de preuve du bénéfice clinique et de son risque associé dans l'indication en question. Il existe plusieurs processus de prise en charge spécifiques à chaque type de produit (usage individuel, usage collectif) et de son lieu d'utilisation (ville, hôpital).

Comme le montre la Figure 6 ci-dessous, l'accès au marché des dispositifs médicaux en France est un processus complexe nécessitant des interactions avec différents interlocuteurs.

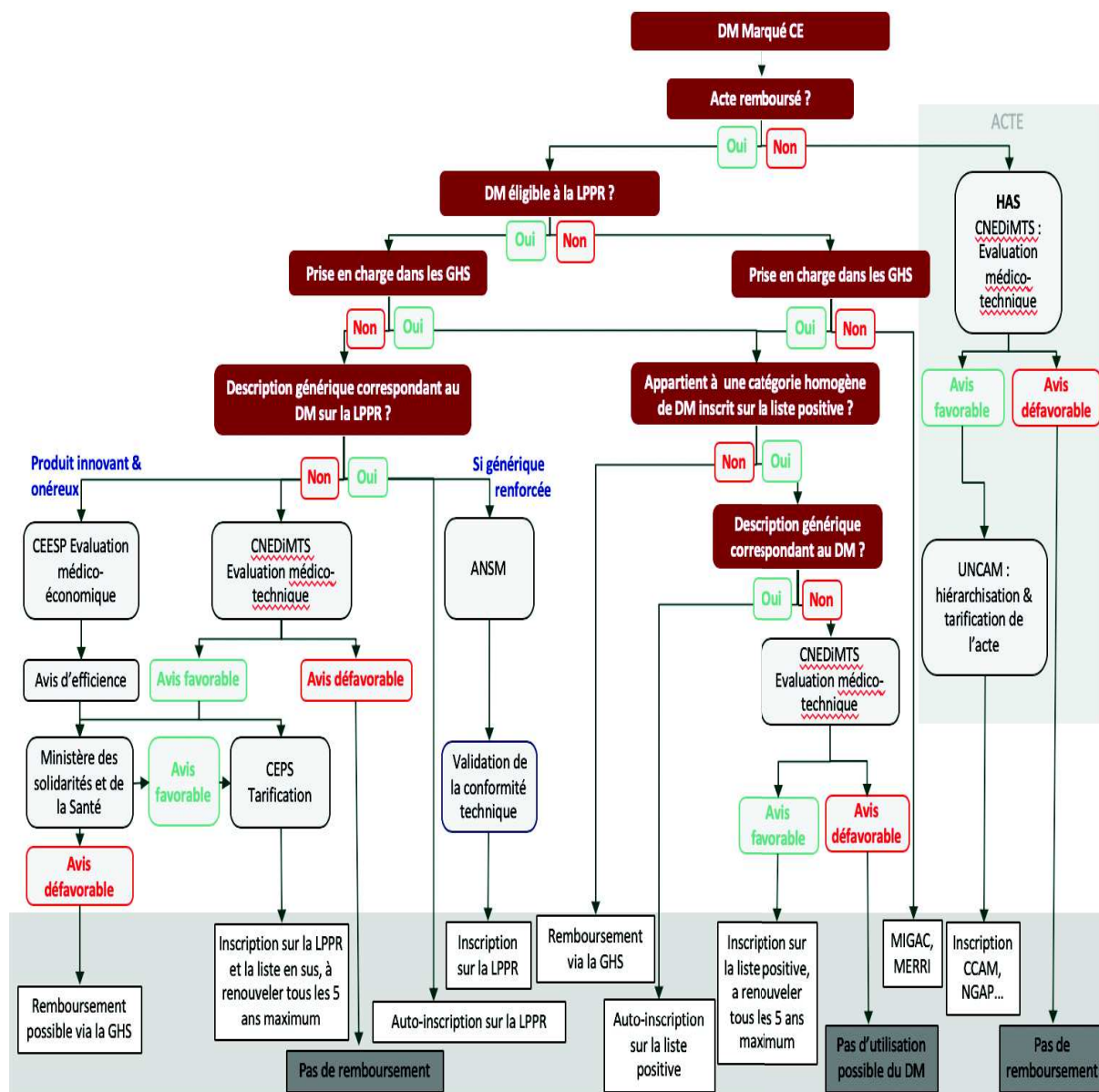


Figure 6. Vue d'ensemble de l'accès au marché des dispositifs médicaux en France

L'accès au marché des dispositifs médicaux est pour ainsi dire fait pour les produits à usage individuel. On parle d'usage individuel quand la finalité d'un DM concerne un seul et même patient comme un lecteur de glycémie par exemple. Dans ce cas, le produit suit un processus de remboursement qui lui est propre.

D'autres produits à usage individuel requièrent la réalisation d'une chirurgie comme par exemple, la mise en place d'une prothèse de hanche. Il y a donc une finalité pour un patient donné. Par ailleurs, le chirurgien est un intermédiaire qui va réaliser un geste médical associé, c'est-à-dire un acte médical qui doit être évalué par les autorités de santé. Le processus de remboursement se met alors en place pour prendre en charge

le DM en sus de la validation de l'acte chirurgical, quand le DM est l'objet principal de l'intervention.

3.2. PRISE EN CHARGE DES DISPOSITIFS MEDICAUX A USAGE PROFESSIONNEL

La prise en charge d'un DM à usage professionnel doit passer par la création d'un acte professionnel. Pour cela, l'acte doit être inscrit à la Classification commune des actes médicaux (CCAM) ce qui nécessite une évaluation de l'acte (donc de la pratique médicale). Au sein de la CNEDiMITS c'est le travail du Service d'évaluation des actes professionnels qui se charge de cette évaluation (SEAP).

Cette demande d'évaluation se fait sous la demande des sociétés savantes ou des professionnels de santé ou de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM). Le processus est présenté dans la Figure 7 ci-après.

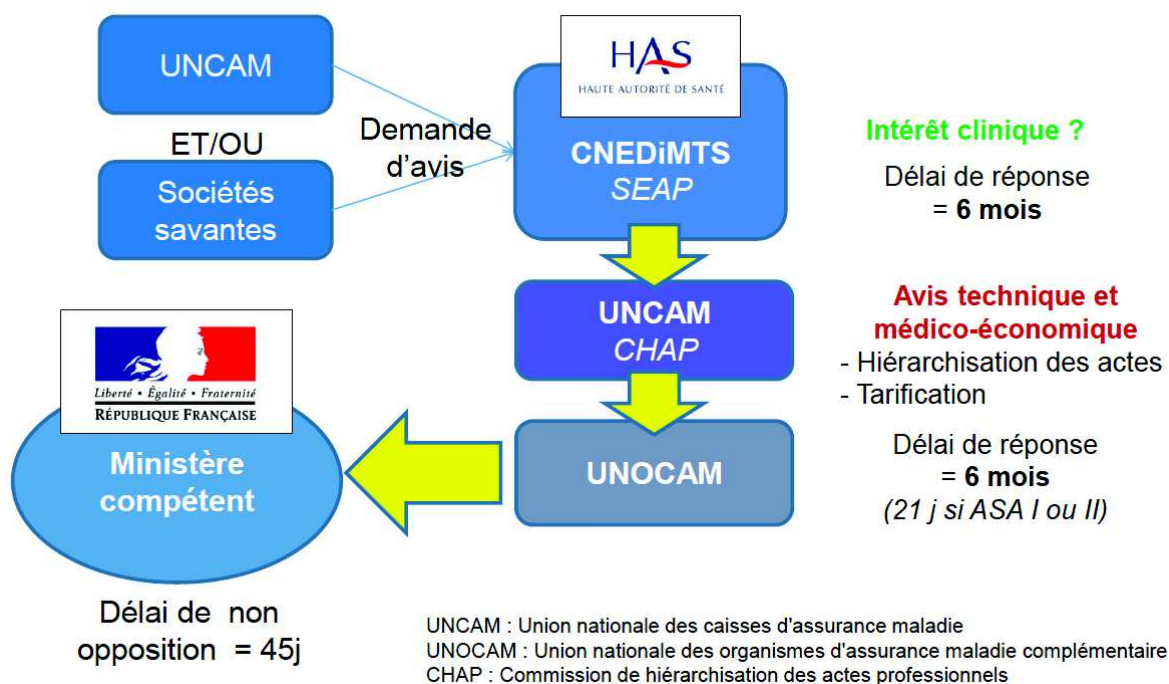


Figure 7. Processus d'évaluation des actes professionnels

Une fois l'évaluation dans le service de CNEDiMITS réalisée, le processus se prolonge avec l'UNCAM et l'UNOCAM notamment pour les questions de hiérarchisation des actes (il s'agit de codage informatique).

Ce moyen de prise en charge existe pour les dispositifs à usage « collectif » comme l'utilisation d'un appareil d'échographie est un DM qui est utilisé pour plusieurs patients et qui est remboursé *via* l'acte médical du professionnel de santé. Ainsi, dans la classification commune des actes médicaux (CCAM)(15) on peut trouver un acte spécifique et un tarif associé comme le montre la Figure 8 ci-après :

Code	Intitulé CCAM	Arbre	Tarif
DZQM006	Échographie-doppler transthoracique du coeur et des vaisseaux intrathoraciques	<u>4.1.3.1</u>	96,49 € <small>Remboursement</small>
DZQJ001	Échographie-doppler du coeur et des vaisseaux intrathoraciques, par voie oesophagienne [Échocardiographie-doppler transoesophagienne]	<u>4.1.3.1</u>	143,08 €
DZQJ006	Échographie-doppler du coeur et des vaisseaux intrathoraciques par voie oesophagienne, au lit du malade	<u>4.1.3.1</u>	158,16 €
DZQJ008	Échographie-doppler transthoracique et échographie-doppler par voie oesophagienne du coeur et des vaisseaux intrathoraciques	<u>4.1.3.1</u>	160,11 €
DZQJ009	Échographie-doppler transthoracique du coeur et des vaisseaux intrathoraciques, avec injection intraveineuse de produit de contraste ultrasonore ne franchissant pas le poumon	<u>4.1.3.1</u>	107,65 €
DZQJ010	Échographie-doppler transthoracique et échographie-doppler par voie oesophagienne du coeur et des vaisseaux intrathoraciques, avec injection intraveineuse de produit de contraste ultrasonore ne franchissant pas le poumon	<u>4.1.3.1</u>	168,39 €
DZQJ011	Échographie-doppler du coeur et des vaisseaux intrathoraciques par voie oesophagienne, avec injection intraveineuse de produit de contraste ultrasonore ne franchissant pas le poumon	<u>4.1.3.1</u>	152,16 €
DZQM005	Échographie-doppler transthoracique du coeur et des vaisseaux intrathoraciques, au lit du malade	<u>4.1.3.1</u>	111,71 €

Figure 8. Tarif associé à l'acte d'échographie-doppler du cœur selon la classification commune des actes médicaux (CCAM).(15)

Si un dispositif à usage collectif peut avoir un tarif de remboursement par l'intermédiaire d'un acte médical, il est tout à fait concevable que les logiciels d'aide à la décision puissent un jour obtenir la même voie de remboursement. Si le produit n'est pas retenu comme éligible par cette voie de prise en charge, l'industriel devra vendre directement son produit à l'hôpital sous condition de posséder un marquage CE valable depuis moins de 5 ans.

4. LA CERTIFICATION DES LOGICIELS PAR LA HAS

Actuellement les premiers logiciels avec de l'intelligence artificielle apparaissent et permettent de donner un avis, une aide pour la décision médicale. Ainsi, Il y a donc un impact critique possible sur le patient.

Comme vu précédemment, ces produits doivent fournir des données cliniques pour l'obtention du marquage CE. Nous pouvons nous demander si elles sont suffisantes pour assurer la sécurité des patients.(16)

Par le passé, *via* la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2018, la HAS devait fournir une certification supplémentaire pour les logiciels d'aide à la prescription (LAP) en vue d'une évaluation.

Cela n'a pas été sans conséquence : Le SNITEM et Philips France ont saisi le conseil d'état sur la décision de rendre obligatoire la certification des LAP. Le 12 juillet 2018, le conseil d'état rend son verdict (17) et suit l'arrêt de la Cour de justice de l'Union européenne stipulant « *qu'un logiciel médical – même s'il n'agit pas dans ou sur le corps humain – est un dispositif médical (DM) et qu'à ce titre, au regard de la directive européenne sur les dispositifs médicaux, seul le marquage CE lui était imposable* ». De ce fait, l'obligation française de certification des LAP ne peut être exigée. Cette obligation inscrite dans la loi faisait suite à l'affaire Médiateur dans le cadre de l'élargissement du contrôle des produits de santé. Il y a eu deux effets consécutifs :

- Cela a permis de confirmer que les éditeurs de logiciels devaient suivre la procédure réglementaire pour obtenir un marquage CE ;
- La HAS a pu maintenir son idée de certification mais qui est désormais sur la base du volontariat.

On peut se demander si les logiciels d'aide à la décision vont aboutir à ce genre de problématique réglementaire.

L'arrivée de ces produits sur le marché entraînent bon nombre de questionnements pour tous les acteurs de la santé. Comme toute innovation, ces produits entre souvent dans un cadre non défini d'accès au marché et *in fine* de disponibilité pour les

professionnels de santé et pour les patients. C'est à travers ces problématique multiples et variés que ce travail s'inscrit.

5. DONNEES DE MATERIOVIGILANCE DE L'ANSM

Afin d'illustrer les risques éventuels des premiers logiciels actuellement sur le marché, une analyse sur le site de l'ANSM a été conduite.

Cette recherche a été effectuée sur le site de l'ANSM (18) afin de comprendre la place des logiciels parmi les évènements de matériovigilance sur les 5 dernières années complètes.

Au total, 66 évènements de matériovigilance comprenant les DM et les DMDiV ont été retenus dans l'analyse. Sur ces 66 évènements 50% étaient présentés comme pouvant avoir un impact sur le patient, 27,30% ne présentaient pas de danger et enfin 22,30% ne mentionnaient une analyse sur l'impact des patients.

Outre le fait que 50% des alertes concernant les logiciels avaient possiblement un impact sur les patients, la non-précision dans 22,30% des cas de l'impact sur les patients est un chiffre anormalement élevé. En effet, il est difficile de concevoir qu'une alerte ne justifie pas ce genre de données. Même s'il n'y a pas d'impact, il est important de lever le doute en inscrivant qu'il n'y en a pas. Or, ces données étant publiques, il serait intéressant qu'elles soient plus précises à ce niveau. Ces données sont présentées dans la Figure 9 ci-après.

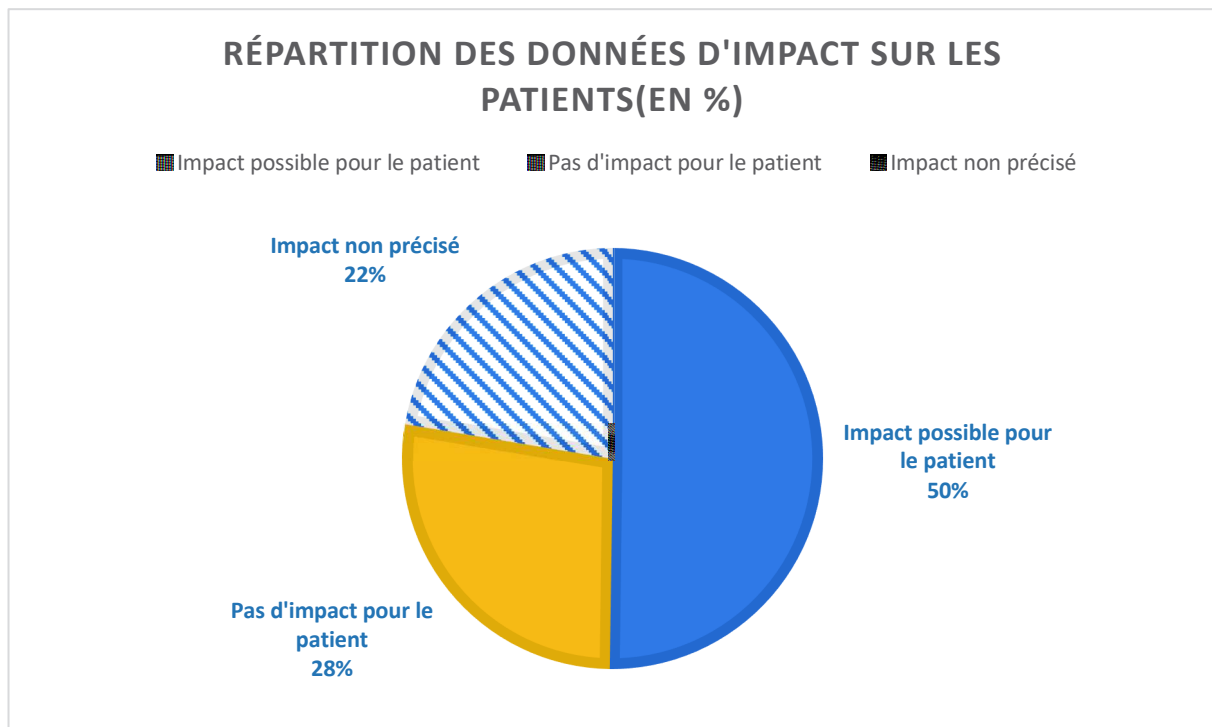


Figure 9. Répartition des données d'impact sur les patients (en %) entre 2014 et 2018

Les exemples d'évènement de matériovigilance étaient notamment, pour les DMDiV, des logiciels altérant les résultats d'analyse biologique pouvant amener une décision médicale erronée.

Pour les DM, il s'agissait de logiciel d'aide à la prescription dont les erreurs peuvent soit ne pas détecter des interactions médicamenteuses ou bien amener à la délivrance d'un mauvais médicament et/ou à une dose non souhaitée. Les autres évènements étaient liés à la radiologie avec des erreurs de positionnement dans l'espace par des erreurs de calculs pouvant conduire à une erreur chirurgicale ou bien une erreur d'interprétation de cliché radiologique.

Par la suite, une analyse sur l'évolution de ces évènements sous forme de proportion a été menée. Les données sont présentes dans la Figure 10 ci-dessous :

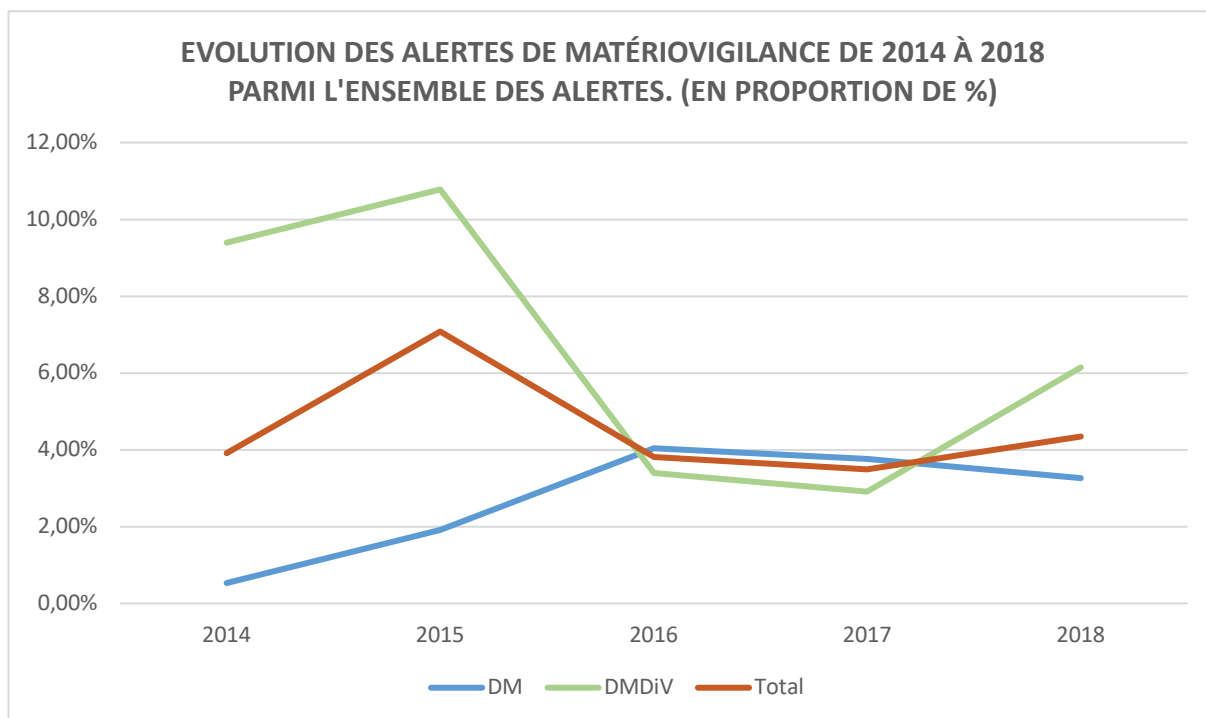


Figure 10 Évolution des alertes de matériovigilance de 2014 à 2018 parmi les toutes les alertes.

Cette analyse de 2014 à 2018 montre une diminution des événements de matériovigilance concernant les logiciels parmi tous les événements de matériovigilance avec une tendance commune entre les DM et les DMDiV. Si on se focalise sur les logiciels uniquement, les événements de matériovigilance les concernant sont assez stables depuis 5 ans comme le montre la Figure 11 ci-dessous :

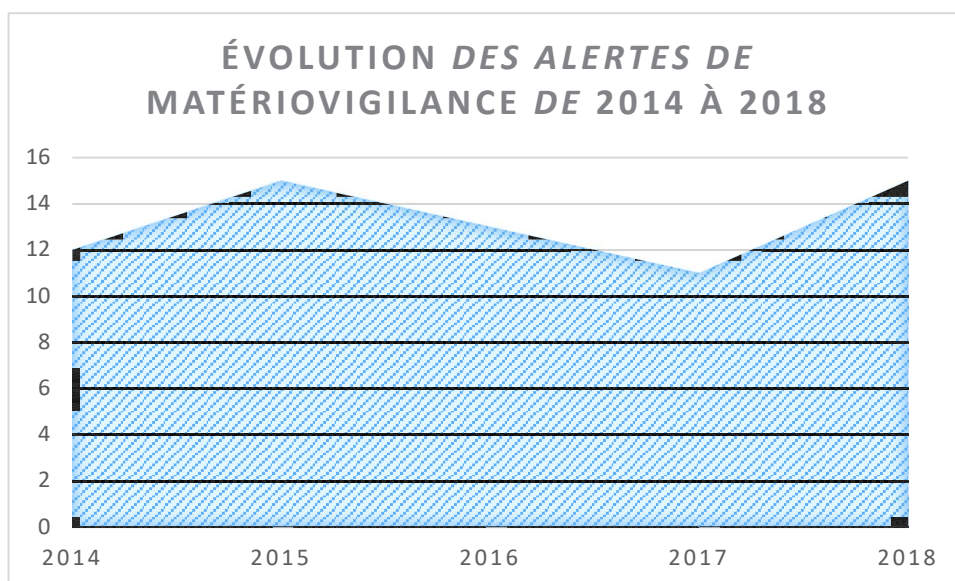


Figure 11. Évolution des alertes de matériovigilance de 2014 à 2018.

On peut donc s'apercevoir que les logiciels sont des produits dont les évènements surviennent de manière stable dans le temps. De plus, parmi l'ensemble des technologies de santé, ces produits ont un nombre d'évènements de matériovigilance qui diminue dans le temps en termes de proportion.

Après avoir présenté la place des logiciels dans le champ des dispositifs médicaux, nous allons aborder dans une seconde partie, la méthodologie de recherche et les résultats afin de répondre à la question : Quels sont les enjeux de la mise sur le marché d'un logiciel d'aide à la décision ?

PARTIE 2 : QUELS SONT LES ENJEUX DE LA MISE SUR LE MARCHÉ D'UN LOGICIEL D'AIDE A LA DECISION ?

1. PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS

Le nouveau règlement européen souhaite répondre à certaines attentes des acteurs de santé afin de sécuriser l'utilisation de ces produits et valider les performances cliniques de ces derniers. Cependant, quels sont les impacts réels de l'arrivée des logiciels d'aide à la décision du point de vue des acteurs publics et privés ?

Ce travail s'est articulé autour de plusieurs objectifs :

- Analyser comment les différents acteurs de santé appréhendent l'arrivée de ces produits sur le marché ;
- Cerner précisément le cadre d'évaluation de ces produits ;
- Identifier les points critiques de l'accès au marché ;
- Émettre des axes d'amélioration pour la mise sur le marché de ces produits et de l'accès de ces produits aux patients.

La méthodologie établie pour répondre à ces objectifs est présentée en premier lieu puis les résultats. Ce travail se terminera par une discussion et des perspectives.

2. METHODOLOGIE

Les logiciels d'aide à la décision ne sont que très peu présents actuellement sur le marché. Beaucoup de discussions autour de ce sujet sont initiées.

La méthodologie appliquée pour ce travail porte sur une analyse de la littérature sur les bases de données Pubmed et *Clinical trials* et sur des sites d'intérêt : ANSM, HAS, FDA notamment. Enfin, des entretiens semi-directifs ont été conduits pour obtenir l'avis de différents acteurs de santé.

2.1. RECUEIL DE DONNEES

2.1.1. REVUE DE LITTERATURE

La revue de la littérature a été finalisée en juillet 2019 sur les bases de données Pubmed et *Clinical trials*. La stratégie de recherche était la suivante :

("software" or "algorithm" or "automated screening" or "IA" or "clinical decision support software") AND ("market access")

15 occurrences.

Après lecture des titres et des abstracts, une seule étude est retenue.

Table 1. Résultat de la revue de littérature principale.

Titre/PMID	Journal	Année de publication	Type d'étude
<i>Effects of medical device regulations on the development of stand-alone medical software: A pilot study</i> PMID :29726435	<i>Studies in Health Technology and Informatics</i>	2018	Sondage en ligne

Afin de compléter cette recherche, une recherche manuelle a été effectuée en vue de ressortir des études cliniques de logiciels d'aide à la décision permettant d'étayer les données disponibles. Ainsi, deux études ont été retenues *via* Pubmed et *Clinicaltrials*.

Table 2. Résultats de la revue de littérature complémentaire.

Titre/PMID/NCT	Journal	Année de publication	Type d'étude
<i>Validation of automated screening for referable diabetic retinopathy with the IDx-DR device in the Hoorn Diabetes Care System.</i> (19) PMID : 29178249	<i>Acta Ophthalmologica</i>	2017	Étude clinique de validation de performance
<i>Evaluation of Diagnostic Performance of VisioCyt® Test, in Case of Suspicion of Urothelial Bladder Tumors (VISIOCYT 1)</i> (20) NCT02966691	NA.	NA.	Étude clinique de validation de performance

Devant le peu de publications disponibles dans la littérature, des entretiens semi-directifs ont été conduits afin de collecter des données supplémentaires.

2.2. INTERVIEWS DES DIFFERENTS ACTEURS

Dans l'objectif d'identifier le panel de personnes à interviewer, les principaux acteurs publics et privés concernés par ces technologies ont été approchés : l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), la Haute Autorité de Santé (HAS) ; des praticiens hospitaliers, le syndicat national des industries et des technologies de santé et les industriels (SNITEM). Une fois ces acteurs identifiés, ces professionnels ont été contactés.

De ce fait, 2 personnes du SNITEM, un industriel responsable d'une société de logiciel d'aide à la décision, un ingénieur biomédical, une personne de la HAS ont répondu favorablement à la demande d'entretien. L'ANSM n'a pas souhaité répondre. Dans ce travail et dans l'intérêt des personnes interviewées, les identités sont couvertes d'anonymat. Les interviews ont été conduites entre mars et juillet 2019.

Les professionnels ont été contactés par mail, puis des entretiens physiques ou téléphoniques ont été réalisés selon les disponibilités de chacun. Ces derniers ont été conduits à l'aide de guides d'entretien semi-directif (*cf.* ANNEXE I – GUIDE D'ENTRETIEN).

Le guide d'entretien devait être adapté en fonction de la personne interrogée, certains de ces acteurs étant spécialisés sur une thématique précise face à ce sujet. Ainsi, il était important de garder une flexibilité dans les questions.

2.1. ANALYSE DES DONNEES

L'analyse des données est fondée sur une approche thématique des réponses données par la revue de littérature ainsi que les entretiens semi-directif des acteurs de santé.

Les résultats sont présentés en suivant la logique de mise sur le marché des produits jusqu'au remboursement. Quand il était possible, un état des lieux est effectué *via* les données de la littérature sélectionnées.

3. RESULTATS

3.1. COMPREHENSION DE LA REGLEMENTATION CONCERNANT LES LOGICIELS

Cette partie comprend les résultats de l'étude Blagec K. *et al* 2018(21) et les résultats des entretiens semi-directifs.

Dans cette étude (21), le panel d'experts interrogé (n=19) répond (médiane de réponse) qu'il est difficile de juger pour les industriels si le logiciel qu'ils développent doit ou non appliquer les règles inscrites, il semble donc que ces derniers aient besoin d'être guidés dans ce processus de clarification du règlement. De plus, elle met aussi l'accent sur le fait que la classification n'est pas claire et que cela entraîne des difficultés dans le développement et dans la distribution des produits. Cette incertitude quant à savoir si le règlement s'applique, quelle catégorie de risque s'applique, le manque d'expertise en matière de réglementation au sein des sociétés développant le logiciel, l'hétérogénéité de la réglementation des dispositifs médicaux, les contraintes imposées au processus de développement du logiciel et aux caractéristiques du logiciel étaient également perçues comme des obstacles.

En revanche dans les entretiens semi-directifs, une majorité de personnes interviewée s'accorde à dire que la définition et la réglementation des logiciels est plutôt limpide à ce sujet. Le SNITEM et le HAS affirment que les définitions sont claires depuis l'intervention de la cour européenne de justice sur l'action portée par le SNITEM et Phillips France dans la position de la HAS de certifier les logiciels de LAP.

Ceci est partagé par l'industriel interrogé mais dans la pratique les « *éditeurs de logiciels sont souvent des tiers qui ne sont pas au fait la réglementation et il est difficile de revenir en arrière dans le processus de développement s'il y a un changement dans la réglementation* ». Ainsi, un accent est mis sur le fait que les éditeurs doivent rapidement prendre connaissance de la réglementation en amont du développement et que celle-ci peut influencer énormément la conception même du produit si elle est vouée à changer.

3.2. CADRE D'ÉVALUATION DES LOGICIELS

3.2.1. LIEU DE L'ÉVALUATION

Cette partie prend en compte les recherches sur internet et les entretiens semi-directifs.

La HAS et le SNITEM ont des positions variées à ce sujet. Du point de vue la HAS, c'est « *un véritable raz de marée* » qui va arriver. Il y a beaucoup de dépôts de brevets sur ces technologies et il faudra les évaluer. Leurs utilisations et les performances associées sont telles qu'il faut que les professionnels aient confiance dans ces produits et « *s'il y a confiance à apporter, il y a donc évaluation* ». L'IA est si complexe que le professionnel de santé ne sera pas forcément à même de comprendre comment le logiciel est arrivé à ce résultats, la confiance est donc un point clé. Malheureusement « *il y aura de la des technologies défectueuses dans le lot* » indique la personne travaillant à la HAS. La HAS porte donc l'idée d'une évaluation au moins pour les logiciels de classe IIb et III. C'est-à-dire les classes qui engagent la vie. La personne de la HAS propose donc une « *labellisation* » dite « *positive ou non* » et facultative. Le but est de que ce soit bénéfique pour trois acteurs. Ce professionnel de la HAS explique alors comment ce mécanisme est bénéfique et pour qui ; le premier, c'est l'industriel car l'industriel qui développe correctement son produit et apporte des données cliniques de haute qualité aura la même garantie qu'un industriel qui a fait le strict minimum pour obtenir le marquage CE. Une fois ce marquage obtenu, ces industriels peuvent commercialiser le produit en question. Cette diffusion du produit auprès des médecins se fait le plus souvent avec des forces marketing. Ainsi, on peut imaginer qu'un produit qui n'a prouvé énormément de données cliniques puisse tout de même convaincre les médecins par l'intermédiaire des forces marketing d'être utilisé vis-à-vis d'un homologue qui possède moins de force marketing avec des données plus probantes. L'idée de la labellisation est donc d'ajouter une seconde évaluation afin de montrer aux professionnels qu'un produit d'un point de vu clinique a convaincu les autorités françaises de son utilisation en France. La relation de confiance sera donc établie.

Le second, c'est le professionnel de santé car en ville ou à l'hôpital s'il y a une labellisation, il y a un signe extérieur de confiance.

Le dernier, c'est l'État, car si un logiciel pour trouver un cancer de la peau est « meilleur que les professionnels », l'État pourrait éventuellement pousser cette pratique et la

généraliser et inciter les professionnels à utiliser ces produits *via* un système comme la rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP)(22) donc une incitation financière.

La HAS termine en insistant qu'il faut absolument cadrer ces dispositifs car s'il y'a des scandales sanitaires, la perte de confiance des patients et des professionnels sera terrible et cela bloquera l'innovation.

Le SNITEM, émet plutôt des mises en garde à ce sujet, selon eux la HAS ignore les exigences du marquage CE : *« il faut que les pouvoirs publics connaissent et se rendent compte de cela, il y a une négligence »*. Pour le moment, *« la DSS rédige les textes et le SNITEM n'est pas consulté »*. L'idée de la *« validation, labellisation par la HAS est une bonne idée mais il y a déjà un règlement pour cela »*. Le SNITEM poursuit en expliquant que, globalement, le paysage des fabricants de logiciels d'aide à la décision est constitué de PME et pour elles *« le nerf de la guerre c'est le financement »*, ainsi si toutes ces sociétés passent par des financements publics pour développer leurs recherches (directement ou indirectement) cela revient à labelliser quasiment toutes ces sociétés. Le SNITEM termine en ajoutant que *« si la HAS évalue ces produits et si elle se base sur les données d'efficacité et de sécurité pour ces produits et publie derrière un avis (positif ou non) on est encore dans le cadre du marquage CE »*.

3.2.2. CADRE CLINIQUE DE L'EVALUATION

Cette partie prend en compte les recherches sur internet et les entretiens semi-directifs.

Cadre du marquage CE

La validation des performances cliniques indique aussi qu'il y a une validation non clinique de celle-ci. L'industriel à ce sujet trouve que ces critères sont tout à fait justifiés car ils relèvent de la validation clinique pure d'un dispositif de diagnostic (dans son cas). Il a toutefois soulevé qu'il ne fallait pas oublier tout ce qui est fait en amont pour le marquage CE. En effet, la validation des performances cliniques est le critère le plus retenu pour la finalité du produit mais il existe *« des processus complexes de validation interne et externe du produit »*.

Avant d'entamer cette partie il est important de rappeler qu'un logiciel fonctionne grâce à un algorithme et que ce dernier est construit à partir des données obtenues dans la vie réelle. Ainsi, ces données doivent être validées en utilisant plusieurs méthodes.

Il y a deux manières de « faire : soit de la cross validation ou bien on prend une base de test avec des nouvelles images. »

Pour la cross-validation, l'idée est de « nourrir notre produit avec des données avec un référentiel faible et de qualité » pour avoir un support d'apprentissage puis on « prend 1000 images mais on en fait oublier une donc on a 999 points de données qui vont servir à en évaluer un seul, et on test les 1000 points comme ceci, cela permet d'estimer la performance. Une illustration (Figure 12) est faite ci-dessous bien que basée sur 5 jeux d'entraînements :

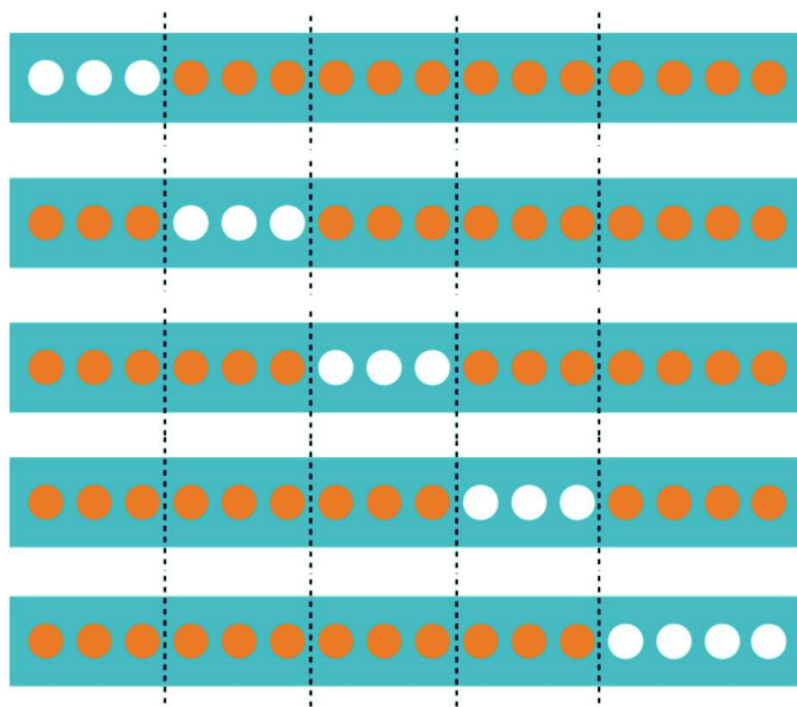


Figure 12. Cross-validation à 5 folds : Chaque point appartient à 1 des 5 jeux de test (en blanc) et aux 4 autres jeux d'entraînements (en orange)(23).

Pour le test de jeux de données, il s'agit de couper les données en deux groupes pour entraîner une partie et tester la seconde comme le montre la Figure 13 ci-après :

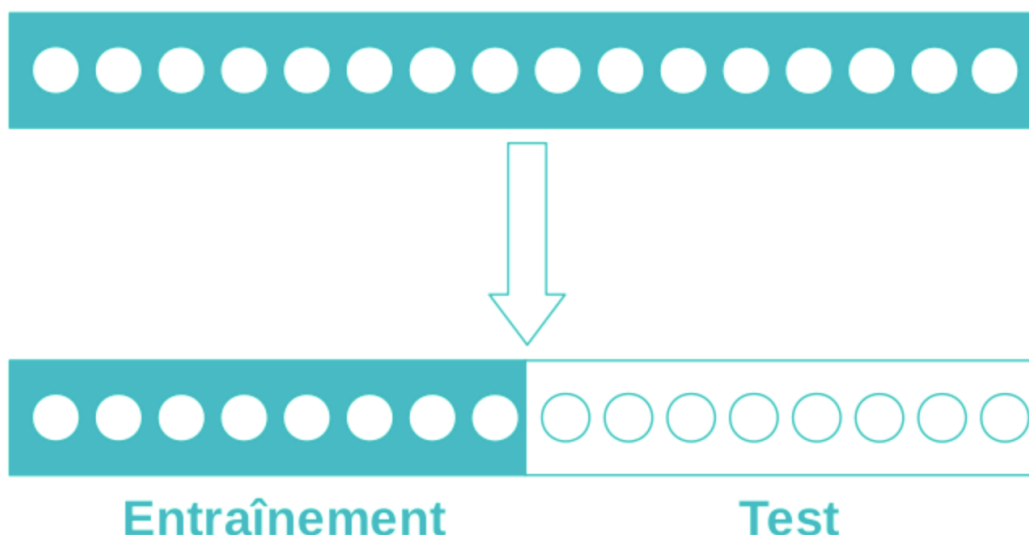


Figure 13. Jeux d'entraînement et de test.(23)

Chaque méthode a ses avantages et inconvénients. La validation par jeux d'entraînement et de test à l'avantage d'être une méthode plus simple pour valider les performances d'un algorithme.

L'inconvénient est qu'on utilise qu'une partie du jeu de données pour entraîner l'algorithme. Ainsi, on peut faire apparaître des biais de performance : l'algorithme est performant face aux données test mais il pourra ne pas l'être en vie réelle manquant d'une quantité assez élevée de donnée sur sa partie entraînement. Ainsi cette méthode peut créer un modèle avec une très bonne validité interne mais une validité externe qui sera moins bonnes.

La validation croisée quant à elle permet d'utiliser tout le jeu de données.

L'industriel ajoute que cette partie est déjà complexe et « *quand vient la clinique, on doit aussi se poser la question de la validation externe de notre logiciel.* ». Plusieurs biais peuvent venir si on ne fait pas attention à la qualité des données de départ. Ainsi, « *on peut mal avoir calibré le test* » c'est-à-dire que la base d'apprentissage est « *bruitée car on a intégré des cas particuliers* ». Une difficulté est « *l'insuffisance d'exemple qui est en plus difficile de savoir à l'avance* ». Il est possible aussi d'avoir « *une base d'apprentissage différente de la base de test ainsi il y aura des problèmes en vie réelle.* ». Si une base de test est différente de la vie réelle, cela pose un problème comme dans l'exemple où « *si je prends que des patients en primo-diagnostic et la revendication que je porte en marquage CE est plus large, là on fait*

forcément des erreurs. » La question de l'extension d'indication pour ces produits peut donc se poser.

Le dernier biais très important, c'est le sur-apprentissage (*overfitting*) : le logiciel est « tellement précis que quand on arrive en vie réelle, on arrive à être non performant ».

« Exemple : On peut avoir une cross validation a 99,8% de spécificité et en vie réelle 20%. ». La conséquence selon l'industriel est « qu'il faut définir la base d'apprentissage sur les données en vie réelle et notamment sur l'indication que l'on va vouloir pour le marquage CE. »

Le sur-apprentissage est illustré dans la Figure 14 ci-après :

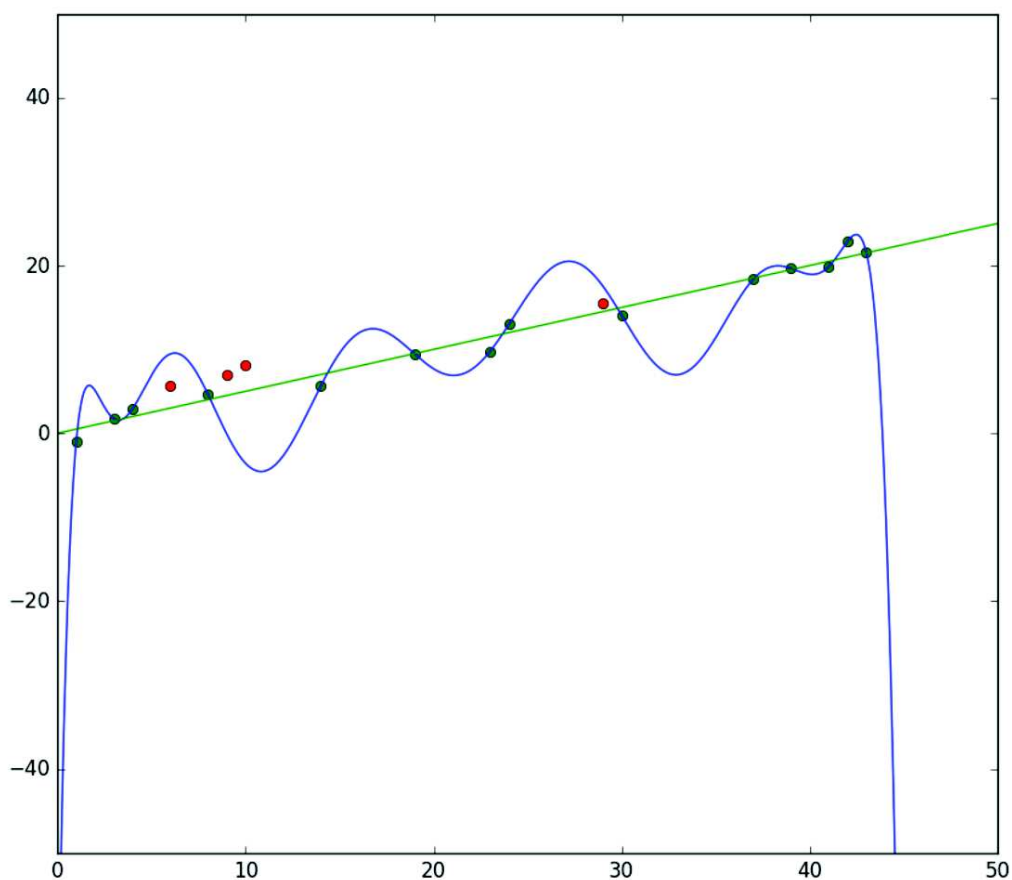
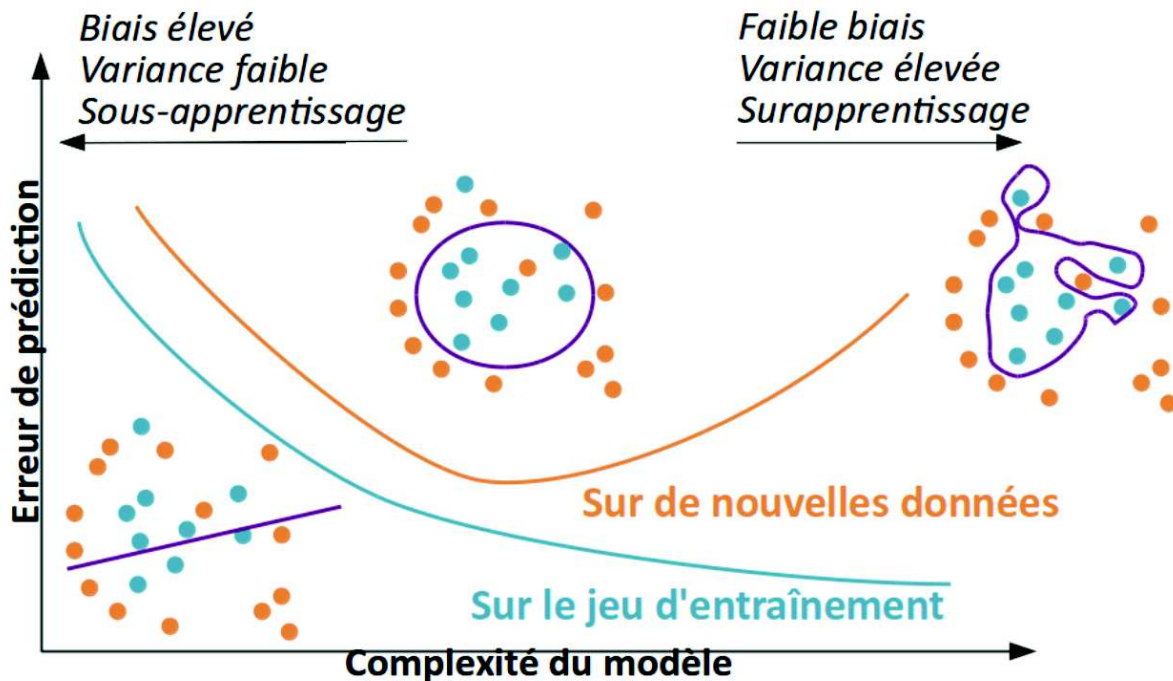


Figure 14. Exemple de sur-apprentissage.(24)

L'image ci-dessus montre un exemple d'*Overfitting*. Le tracé en bleu représente une fonction de prédiction qui passe par toutes les données du *Training Set* (points en vert). On voit bien que la fonction est instable (grande variance) et qu'elle s'écarte beaucoup des points rouges qui représentent des données non vues lors de la phase d'apprentissage (*Test Set*). (24)

Pour pallier ce sur-apprentissage il faut un maximum de jeu de données au départ qui soit représentatif des données en vie réelle.

La situation est représentée dans la Figure 15 ci-après :



La démarche pour trouver un modèle adéquat est la recherche du compromis biais-variance : Un modèle simple (variance faible) risque le sous-apprentissage (biais élevé y compris sur les données d'entraînement). Un modèle complexe (variance élevée) risque le sur-apprentissage (biais faible sur les données d'entraînement mais élevé sur de nouvelles données). On souhaite trouver un modèle intermédiaire, vers le creux de la courbe orange, là où le biais de prédiction est le plus faible et la généralisation la meilleure.

Globalement, « plus il y a de données de bonne qualité plus l'algorithme final sera représentatif de la vie réelle ». La question des données est donc primordiale.

Cadre d'évaluation en France

Comme vu précédemment (26), actuellement il n'y a pas de cadre clinique d'évaluation de ces technologies car les discussions sont en cours. De ce fait, la HAS n'a pas de données à fournir et le SNITEM attend de voir « si il sera consulté. »

Les deux études retenues ainsi qu'une recherche sur le site de la FDA a permis de trouver un document de l'*International Medical Device Regulators Forum (IMDRF)*(27) a permis de soulever des pistes de réflexion sur l'évaluation concrète de ces dispositifs pour la mise sur le marché.

En effet, sur le site de la *FDA*, le 11 Avril 2018, la *FDA* a autorisé le premier dispositif(28) avec de l'*IA* afin de détecter la survenue de rétinopathie diabétique : le dispositif IDx-Dr®. Une étude clinique supporte cette autorisation(19). De même, l'étude en cours de la société VitaDx (20) et son DMDiV VisioCyt® dans la détection des cellules tumorales urothéliale montrent les mêmes méthodologies dans l'étude clinique que n'importe quel dispositif médical. On trouve une indication avec une population cible, l'utilisation des recommandations pour adapter les conditions d'utilisations du dispositif, un calcul de la puissance nécessaire et de la population et des critères de jugement. Par ailleurs, les critères utilisés sont ceux aussi retrouvés dans un document de l'*IMDRF*(27) : ces critères sont présentées en Annexe 2.

Le terme utilisé dans ces études et surtout la validation clinique des performances.

On peut noter aussi que globalement pour l'agrément *FDA* ou dans l'objectifs du marquage CE, les études étaient comparatives afin d'évaluer le bénéfice vis-à-vis de la pratique actuelle.

3.3. MECANISME D'ACCES AU MARCHÉ REMBOURSABLE POUR LES LOGICIELS D'AIDE A LA DECISION

Cette partie prend en compte uniquement les entretiens semi-directifs.

L'accès au marché remboursable dans notre cas est directement en lien avec l'évaluation de l'acte médical.

La personne travaillant à la HAS indique qu'il est clairement difficile de répondre sur des questions de pertinence d'un acte médical quand « *le DM fait tout* » mais attention, ce n'est pas vrai dans tous les cas. Il faudra en discuter avec les sociétés savantes. Cet acteur de santé précise qu'il serait peut-être envisageable d'avoir « *des actes partagés* ». Un accent est mis aussi sur : quel est le modèle économique ? Qui paye quoi ? Et quelle évaluation ? A ce sujet la personne de la HAS ne pouvait en dire plus, car rien n'est encore défini.

Pour le SNITEM, il faudrait une « *nomenclature plus agile* », il serait possible d'intégrer à une nomenclature générale des actes de nouveaux actes arrivant. Le SNITEM

indique aussi que « *le problème reste le modèle économique* » et que pour ces produits l'évaluation *via* un acte est « obsolète ». La personne de la HAS et le SNITEM sont donc d'accord sur le fait que des travaux doivent être entrepris pour établir un modèle économique autour de ces produits.

Pour l'industriel questionné, la commercialisation après le marquage CE permet de vendre déjà le produit aux clients potentiels. En revanche, il indique qu'il est obligé de se tourner vers les secteurs privés car la conjoncture actuelle est telle que les hôpitaux publics n'ont pas la capacité financière d'essayer ce genre de produit. De plus, il indique que les incitations à l'innovation « *comme le forfait innovation* » est une machine « *infernale* » qui « *ne fonctionne pas* ». Dans son cas, il souhaite effectivement passer par la voie des actes médicaux car c'est la seule vraiment viable à ce niveau et pourquoi pas effectuer un PHRC en amont s'il manque de preuves cliniques aux yeux des autorités.

L'acteur de santé travaillant à la HAS émet aussi l'idée qu'il faut changer le code de la santé publique car « *l'ensemble des textes est tourné sur des personnes qui sont des professionnels etc... Là on parle d'un DM qui est un logiciel qui va faire à la place du médecin, et le code de la santé publique n'est pas fait pour cela* ». Cette partie indique que le débat des logiciels d'aide à la décision, au-delà de l'accès au marché se confronte à des aspects juridiques non adapté.

3.4. SECURITE DES DONNEES

Cette partie comprend les résultats de l'étude Blagec K. *et al* 2018(21), les résultats des entretiens semi-directifs et une recherche sur le site de l'ANSM.

Dans cette étude, l'impact de la réglementation européenne n'a pas eu d'effet sur le développement initial d'un logiciel en tant que dispositif médical. (Médiane de résultat sur 21 réponses)

L'ANSM n'a pu donner suite à la demande d'interview cependant, une recherche sur le site internet a permis de documenter ce travail. En effet, l'ANSM a rédigé un projet de recommandations à destination des fabricants de dispositifs médicaux (DM) intégrant du logiciel pour que la cybersécurité soit prise en compte lors du

développement des produits et ainsi réduire au maximum le risque d'attaque informatique.

C'est la première fois en Europe que des recommandations dans ce domaine sont élaborées et l'ANSM a partagé ses travaux avec la Commission européenne afin que la réglementation évolue pour l'intégrer.

L'ANSM indique que les dispositifs médicaux intégrant du logiciel *« sont de plus en plus connectés (wifi, radiofréquence, Bluetooth...), ils devront faire face aux nouvelles menaces engendrées par les progrès technologiques notamment dans le domaine des malveillances informatiques »*.

Cette partie traite de la cybersécurité des données mais il existe déjà des réglementations sur l'accessibilité des données pour les industriels. A ce sujet, l'industriel interrogé émet de grande mise en garde. Comme vu précédemment, les données sont l'essence même d'un logiciel d'aide à la décision, ainsi l'accessibilité est un sujet important pour ces entreprises. L'industriel en question annonce que les patients pâtiront sûrement de l'ultra-protectionnisme français vis-à-vis de la donnée. *« Au-delà du processus complexe pour obtenir des données, il faut comprendre que dans un marché mondial, on se tire une balle dans le pied »*. L'explication est que les pays tels que la Chine, le Japon et les États-Unis sont en train de faire en sorte d'être les leaders dans le marché des logiciels et de l'intelligence artificielle et donc de la donnée. Mais qu'en France, à force de réglementer de manière forte l'accès à ces données, nous allons *« nous faire écraser par les autres puissances mondiales »*. En effet, les procédures deviennent tellement compliquées que nous perdons du temps alors que nous avons les meilleures bases de données.

La conséquence de ce système selon l'interrogé est que *« on essaye de protéger la population et les patients en protégeant les données mais quand les starts-up françaises ne pourront pas se développer à cause du contexte réglementaire français, nos sociétés se feront rachetées par des sociétés étrangères et nous serons à la merci de leur technologie (technologie étrangère) et donc un impact possible sur l'accès de ces produits pour les patients »*. Cette partie était très importante pour l'industriel, les difficultés d'accès à la donnée pourrait avoir un impact futur sur l'accès de ces technologies aux patients.

3.5. ACHAT ET RESPONSABILITE A L'HOPITAL

Cette partie comprend uniquement les résultats des entretiens semi-directifs.

A cette question de comment ces produits peuvent intégrer le système hospitalier, la personne travaillant à la HAS n'avait que peu connaissance de ces processus en indiquant « *que à l'hôpital, on ne voit rien* ».

Il était donc intéressant de questionner un ingénieur biomédical sur le processus d'achat d'un logiciel avec un tel impact et des responsabilités. Cette personne indique que c'est un produit comme les autres, ils sont « *soumis au code des marchés publics, il doit y avoir des marchés à faire pour n'importe quel équipement* ». En fonction d'un seuil, il y a des procédures d'achat différentes.

Dans l'optique où un logiciel hautement innovant est seul sur le marché, la société doit prouver qu'elle n'a pas de concurrence afin de faire un marché négocié sans concurrence (MNSC).

Pour la responsabilité, il y a deux éléments : les ingénieurs « *sont responsables pour les équipements autant qu'un pharmacien pour les médicaments* ». Par ailleurs, quand « *des évènements de matériovigilance apparaissent l'information est relayée au service concerné et c'est souvent la direction de l'informatique qui devient le contact direct avec l'industriel* ». Il ne faut pas oublier que la finalité de ces produits est d'être utilisée par des praticiens ainsi, le « *primum non nocere* » du serment des médecins et aussi une façon de se protéger de produits où le praticien n'a pas confiance indique la personne de la HAS. En d'autres termes dans un processus d'achat hospitalier et de responsabilité, il n'y a de problème particulier avec les logiciels.

PARTIE 3 : DISCUSSION ET PERSPECTIVES

1. DISCUSSION

REGLEMENTATION DES LOGICIELS ET IMPACT SUR L'ÉVALUATION

D'après les acteurs de santé interrogés la réglementation au niveau européen est comprise et sans grande conséquence sur la partie clinique puisque les industriels sont tout à fait au courant des exigences cliniques et des critères d'évaluation qui peuvent leur être demandés. En revanche, la confiance du marquage CE est en question. On peut s'apercevoir que la HAS présente une position de « méfiance » vis-à-vis de ces produits sans prise en considération de la nouvelle réglementation pour la commercialisation de ces produits sur le territoire français.

Il est effectivement important de se préoccuper de près de ces technologies mais sur quels critères et avec quelle méthodologie. Comment la HAS va pouvoir évaluer ces produits dans un cadre juridique aussi complexe ? La situation est résumée dans la Figure 16 ci-dessous :

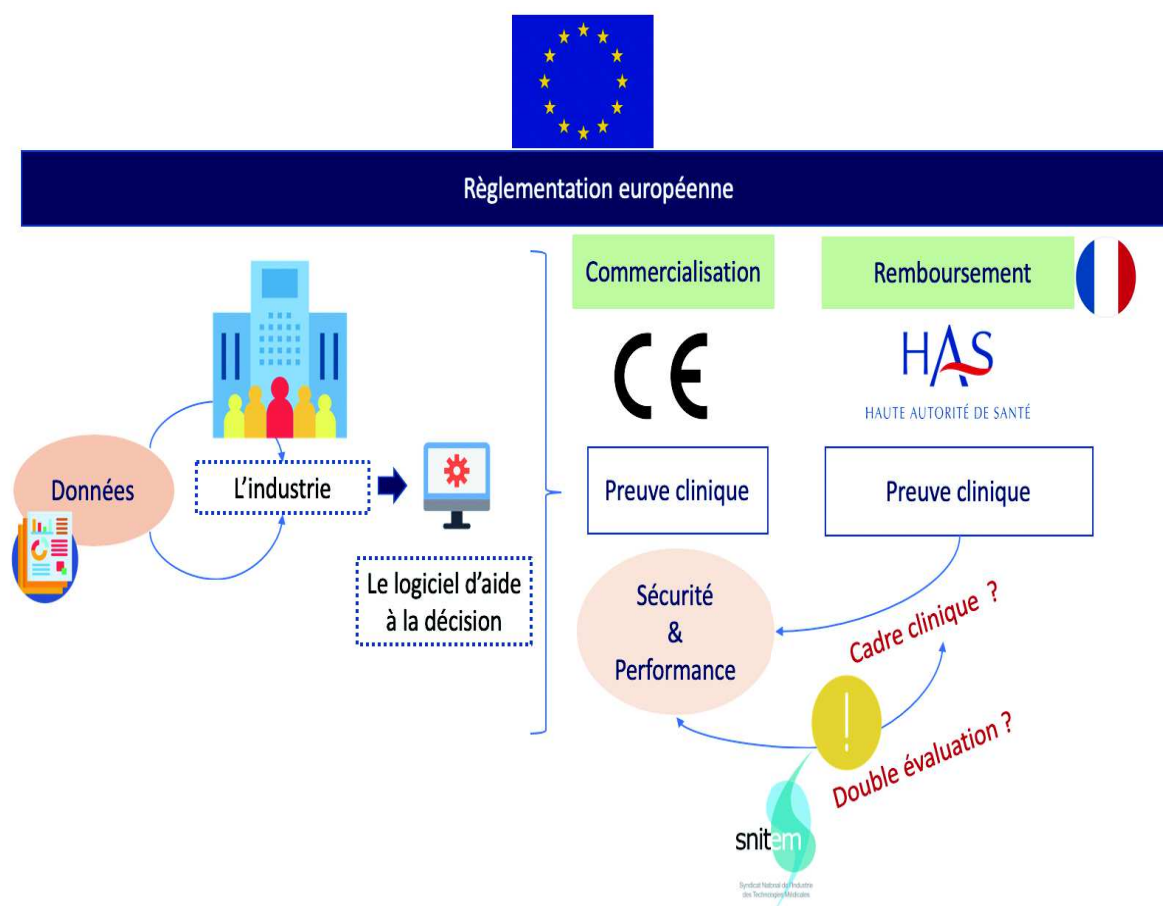


Figure 16. Situation actuelle vis à vis des logiciels d'aide à la décision.

Dans son rapport pour le numérique (26), la HAS indique qu'il faut clarifier les objectifs de l'évaluation des produits du numérique afin de « *de mieux les mobiliser ou de les adapter aux spécificités du numérique* » et notamment en « *priorisant en particulier les logiciels représentant un risque médical majeur pour les patients.* ». Elle ajoute qu'il faut « *définir sans délai un cadre pour une évaluation clinique graduée du rapport bénéfice/risque et de l'efficacité des fonctionnalités logicielles d'aide aux décisions diagnostiques ou thérapeutiques, dans les conditions françaises d'utilisation, lorsque ces logiciels bénéficient d'un financement national public direct ou indirect.* »

Cette dernière phrase manque de précision sur la partie financement, les industriels auront besoin de plus de détail à ce niveau. On voit bien que la notion d'évaluation de ces produits n'est pas totalement établie mais devient urgente. De plus, la HAS donne des exemples sur les problématiques qu'elle rencontre :

Par exemple, dans le cadre d'une évaluation clinique d'une solution numérique, les investigations cliniques nécessaires peuvent se heurter à certaines difficultés s'agissant des solutions numériques :

- La randomisation peut ne pas être possible ;
- Le choix d'un comparateur adapté peut s'avérer complexe ;
- Les données qui en sont issues sont souvent moins généralisables à différents environnements ou à différentes populations ;
- Le temps de réalisation de ces études peut être long, ce qui ne convient pas à la rapidité d'évolution de certaines solutions numériques.

Le professionnel de la HAS ajoute que « *le dynamisme des nouvelles technologies dans le domaine du numérique fait que ces nouvelles technologies sont rapidement proposées après leur développement. Cette vitesse de développement engendre parfois une faiblesse des données disponibles pour considérer leur intérêt. Cela implique, sans que cela soit spécifique du numérique, de revoir la dynamique de l'évaluation clinique de ces derniers* ».

Par ailleurs, la publication du rapport d'analyse prospective sur l'évolution du numérique par la HAS (26) indique qu'elle attend du ministère de l'aide à ce niveau. En effet, il y a une impasse réglementaire et la HAS doit travailler avec les différentes

directions du ministère et le SNITEM sur ce que la HAS souhaite instaurer comme évaluation et ce qui est possible de faire.

On peut se demander si la HAS ne va rendre possible cette évaluation que par des études médico-économiques et c'est un point soulevé par l'industriel : commencer à réfléchir à cela dans sa stratégie de développement. En effet, la mise en place de ces technologies de santé aura une conséquence économique non négligeable par le gain de temps qu'elles génèrent et part l'impact organisationnel de cette nouvelle pratique, ainsi il est tout à fait compréhensible que l'on demande aux industriels des données supportant cet argument.

ÉVALUATION VIA L'ACTE MEDICAL

Concernant l'évaluation actuellement possible, c'est-à-dire *via* l'acte médical, d'autres données sont importantes à prendre en compte.

Les actes médicaux sont à l'origine présents dans la tarification pour valoriser la pratique médicale, les professionnels de santé sont donc en partie rémunérés par ce processus. Une question émergente, ces dernières années, est la place de cette tarification quand la machine fait « *le plus gros du travail* ». Ce questionnement est d'autant plus pertinent quand on parle de logiciels d'aide à la décision, la performance de l'acte médical revient plus à la technologie de santé ou à celle du praticien ?

De plus, la voie d'accès au marché qu'est le financement *via* un acte médical est un processus pouvant être complexe.

Les actes médicaux associés à un DM sont validés en fonction des preuves cliniques. Le SNITEM a pu fournir un document lors de l'entretien contenant plusieurs données intéressantes sur le sujet. Parmi ces données, on trouve ces étapes d'évaluation et de validation présentées dans la Figure 17 ci-dessous :

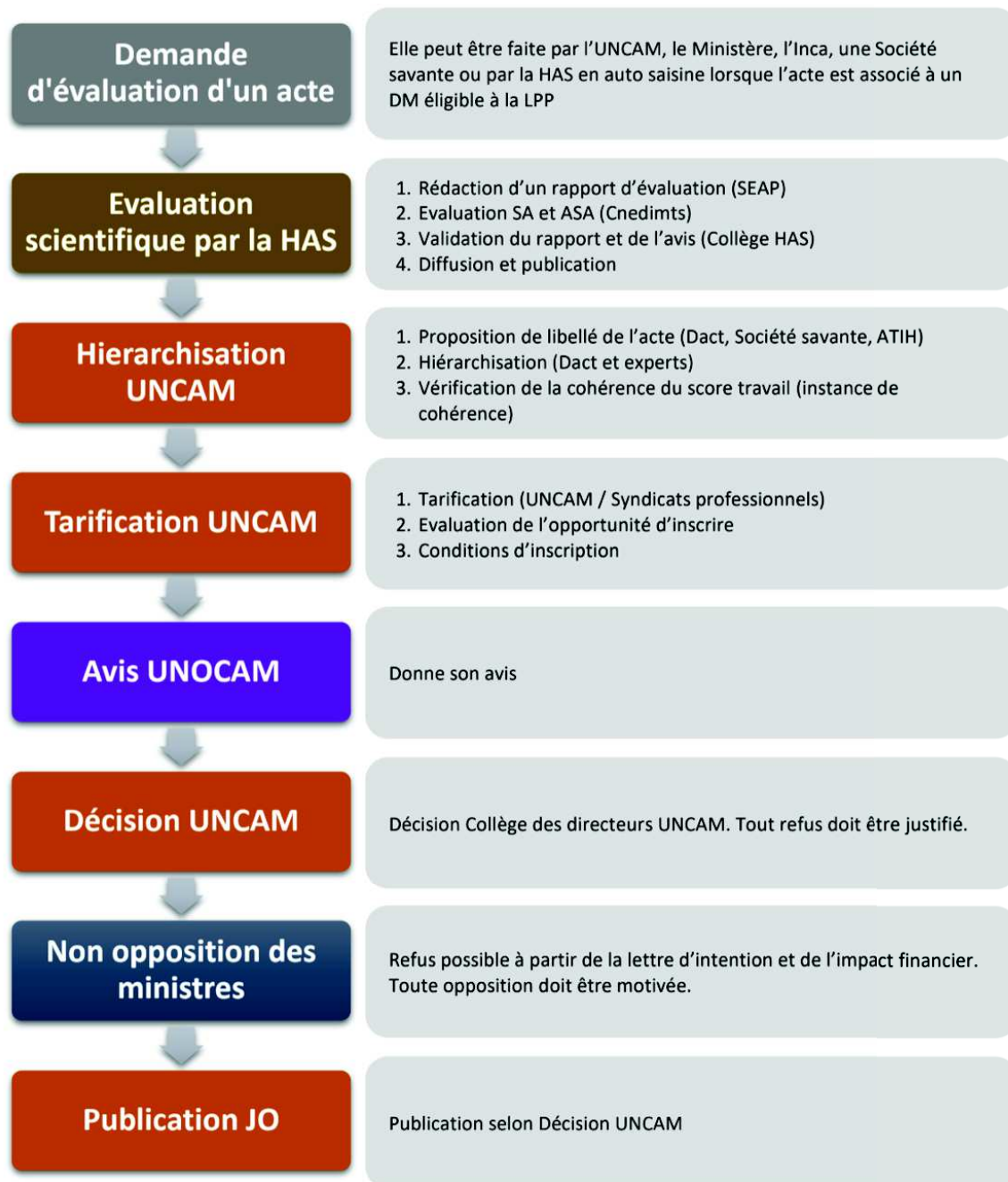


Figure 17. Processus d'évaluation d'un acte médical associé à un DM selon le SNITEM.

En Août 2018, le SNITEM a effectué un état des lieux de cette voie d'accès au marché en soulevant différents problèmes. Le syndicat soulignait notamment les « *délais très élevés d'inscription et de tarification et le manque de transparence et de lisibilité de la procédure pour l'ensemble des acteurs impliqués* ».

Dans les textes, tout acte ou prestation nouvellement inscrit fait l'objet d'un examen en vue d'une nouvelle hiérarchisation dans les 5 ans qui suivent l'entrée en vigueur de la décision de l'UNCAM (Article L162-1-7 du CSS)(29).

La parution des délais théoriques et ceux observés permettent de se faire une idée de la réalité du terrain comme le montre la Figure 18 suivante et les observations faites par le SNITEM :

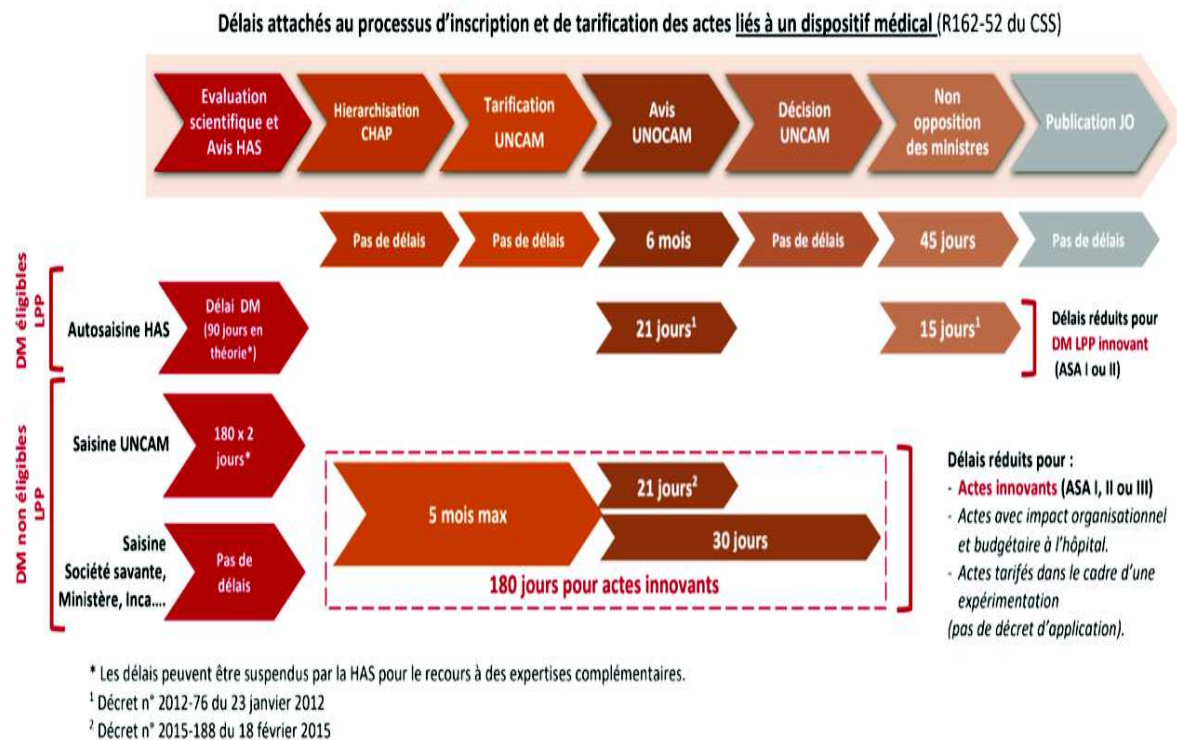


Figure 18. Délais attachés au processus d'inscription et de tarification des actes liés à un dispositif médical.

En pratique, les délais d'inscription et de tarification dépasse parfois les 1000 jours(30) avec dans le détail :

- Le délai moyen de traitement par la HAS de 500 jours
- Le délai d'examen des dossiers par l'UNCAM est de 581 jours. Cette dernière statistique ne concerne que les dossiers effectivement traités, au 15 mai 2012, les dossiers toujours en cours d'évaluation l'étaient depuis plus de deux années et demie (955 jours).

Il est également noté dans cet état des lieux que, lorsqu'un Programme hospitalier en recherche clinique (PHRC) ou un Programme de recherche en médico-économie (PRME) est en cours sur la technologie (dans les mêmes indications), la HAS attend la fin de l'étude pour lancer l'évaluation de l'acte.

Les délais sont donc très élevés, malgré des mesures prises ces dernières années pour les réduire, pour les actes innovants associés à un DM ou à un DMDiV.

Ces mesures concernent majoritairement les innovations liées aux dispositifs médicaux à usage individuel. Concrètement, une seule mesure concerne les DM à usage professionnel, celle qui introduit une procédure accélérée de hiérarchisation et de tarification par l'UNCAM en 180 jours lorsque l'acte réalisé exclusivement au sein d'un établissement de santé est susceptible d'avoir un impact organisationnel et un impact budgétaire significatif (31). La notion d'impact organisationnel sous-entend une réorganisation de la prise en charge des patients. Cependant, le SNITEM rappelle « *qu'aucun décret d'application relatif aux actes ayant un impact organisationnel et budgétaire et aux actes tarifés dans le cadre d'une expérimentation n'est paru.* ». La conséquence est que pour ces produits liés à un acte et non éligible à la LPPR, ces procédures peuvent prendre plusieurs années, voire même ne pas aboutir.

Une autre problématique soulevée par le syndicat est que pour un produit à usage individuel donc éligible à la LPP, l'industriel peut déposer directement à la HAS un dossier pour une évaluation concomitante. Malheureusement, les entreprises ne peuvent pas le faire quand un produit est non éligible à la LPPR et donc on rentre dans le cas des DM à usage professionnel et donc des logiciels d'aide à la décision.

La Figure 19 ci-après indique les autres points de blocage identifiés par le SNITEM concernant le processus d'accès au marché.

Hiérarchisation UNCAM

- Les étapes, quoique structurées, sont très nombreuses et les acteurs intervenant dans la chaîne de décision sont multiples (syndicats représentatifs des professionnels de santé, ATIH, services de l'UNCAM, sociétés savantes, experts économistes). Cette multiplicité des étapes et des acteurs accroît les risques de lenteur de la procédure.

Tarification UNCAM

- Le processus de tarification des actes repose sur un dispositif conventionnel qui confère aux organisations syndicales de médecins libéraux un rôle très important.
- Or certains actes médicaux peuvent avoir un impact de nature à modifier l'activité de certains praticiens et leur rémunération. Il en résulte des situations de blocage qui vont jusqu'à retarder voire empêcher la diffusion d'innovations.
- Pour certains actes innovants, il peut être difficile de trouver des experts compétents et d'évaluer le score de travail, base de la tarification.

Avis UNOCAM

- L'étape de consultation de l'UNOCAM est assortie de délais trop longs.

Décision UNCAM

- L'inscription d'un acte sur la nomenclature est associée à sa tarification. En d'autres termes, un acte n'est le plus souvent inscrit et donc codé que lorsqu'un consensus a été trouvé avec les professionnels de santé autour de son tarif.
- Par ailleurs, l'UNCAM n'est pas contrainte par des délais dans sa décision d'inscrire ou de ne pas inscrire un acte. Elle peut donc simplement ne pas statuer, sans pour autant en informer les acteurs concernés.

Non opposition des ministres

- L'étape de non opposition des ministres est assortie de délais trop longs. En pratique, les ministres ne se sont jamais opposés à l'inscription d'un acte.

Figure 19. Points de blocage identifiés par le SNITEM concernant le processus d'évaluation de l'acte médical associé à un DM.

Les points à retenir sont donc la multiplicité des acteurs, le manque de pilotage et donc un cadre réglementaire ne permettant pas un accès à l'innovation.

Finalement, aucune voie d'accès au marché remboursable n'est opérationnelle pour accueillir ces technologies. Ainsi, les industriels continueront de vendre leurs produits aux structures hospitalières possédant la capacité financière d'acheter ces produits,

ceci limitant l'accès de ces technologies sur l'ensemble du territoire et donc à une équité d'accès sur l'ensemble de la population.

L'ACCES AUX DONNEES

Ce point soulevé par l'industriel semble très important. En effet, avec les médicaments ou avec les dispositifs médicaux il est commun d'utiliser les bases de données pour analyser une population cible ou des tendances concernant les pratiques médicales. Ces accès aux données ne doivent pas permettre la promotion d'un produit. Pour les logiciels médicaux, il peut être difficile de prouver que la promotion du produit ne sera pas faite du fait que ces données sont l'essence même de la performance du logiciel en question. De plus, les lourdes procédures administratives sont un frein qui s'ajoute aux industriels.

2. PERSPECTIVES

Le désamorçage de l'évaluation de ces produits doit passer par des réflexions considérant toutes les spécificités inhérentes à cette nouvelle technologie en termes de produit, de développement, de preuve clinique et de transposabilité en vie réelle.

En Février 2019, la HAS avait publié un guide sur les spécificités méthodologiques des dispositifs médicaux connectés (32), ainsi les premiers travaux étaient débutés sur ces nouvelles technologies.

La HAS dans son rapport d'analyse prospectif sur le numérique (26) précise que des adaptations des processus d'évaluation sont testés notamment aux États-Unis.

La FDA a mis en place un projet pour garantir un accès rapide à des produits de santé numériques de haute qualité. Le but est d'encourager l'innovation et améliorer la réglementation. Afin de réussir, la FDA s'engage à plusieurs choses :

- Augmenter le nombre et l'expertise de ses équipes en matière de numérique ;
- Démarrer un programme de pré-certification des logiciels de santé ;
- Publier des recommandations de modernisation.

L'objectif est donc de réinventer son approche et adapter les processus actuels notamment vis-à-vis des logiciels médicaux. En effet, elle indique que les « *exigences préalables à la commercialisation peuvent entraver ou retarder l'accès des patients aux innovations.* ». Elle a ainsi adopté un schéma de classification des risques pour les patients et des principes de gestion de la qualité adaptés aux logiciels et plus récemment la rédaction d'un guide sur l'évaluation clinique des logiciels qui sont des DM.(33)(26)(27)

Le rapport explique que dans son modèle actuel, la méthodologie d'une évaluation d'une technologie de santé repose sur des critères précis et doit se poser de manière systématique : « *la pathologie concernée et l'utilisation habituelle de la technologie de santé évaluée, la description et les caractéristiques techniques de la technologie, la sécurité, l'efficacité clinique, l'analyse médico-économique ainsi que les aspects éthiques, organisationnels, sociaux et légaux.* ». De ce fait, les bénéfices liés à l'utilisation de ces produits peuvent varier et prendre des composantes plus vastes comme « *l'amélioration de la qualité de vie, de la prise en charge, de l'observance, optimisation du temps soignant/médical, facilitation du travail, facilitation de la relation*

patient-professionnel, etc. Les solutions numériques, y compris à visée diagnostique ou thérapeutique ».

La Haute autorité de santé indique qu'elle conduit actuellement des travaux dans le sens « *d'une évaluation multidimensionnelle des technologies de santé* ». On se rend compte en lisant les positions de la HAS et de la FDA que la problématique de l'évaluation de ces produits dépasse les logiciels d'aide à la décision mais englobe aussi des nouvelles technologies à usage individuel.

La HAS prend l'exemple des logiciels qui participent à la rééducation des facultés cognitives : ces produits prennent en compte plusieurs fonctionnalités et couvrent donc plusieurs champs thérapeutiques et *de facto* plusieurs types d'évaluation possibles. Ces produits comprennent donc :

- « *Plusieurs spécialités : neurologie, orthophonie, ergothérapie, etc. ;*
- *Plusieurs pathologies : dépression, accident vasculaire cérébrale (AVC), autisme, Alzheimer, etc. ;*
- *Plusieurs groupes de patients : enfants, adultes, personnes âgées, patients plus ou moins autonomes, etc. ;*
- *Plusieurs types d'actes : à visée préventive, diagnostique ou thérapeutique ; pour les activités de la vie quotidienne ;*
- *Plusieurs modes : en consultation ou téléconsultation, en autonomie par le patient, en séance de groupe avec semi-autonomie. »*

Ainsi, toutes les questions sur l'homogénéité des populations peuvent constituer une étape difficile. Les investigations cliniques trouvent donc des difficultés pour répondre aux standards actuellement en vigueur (évaluation indication par indication d'un produit) en termes de multiplicité des indications, mais aussi des usages, et de la variabilité des contextes d'utilisation. « *Or, pour couvrir un tel champ thérapeutique, autant d'investigations que de cas seraient potentiellement nécessaires selon le principe de l'évaluation telle qu'elle est menée aujourd'hui, liée à une demande de financement dans une indication donnée.* ». La complexité de ces produits est donc liée à leurs aspects multifonctionnels.

Par la suite, la HAS revient sur les enjeux des démarches qualité des LAP et LAD en indiquant le retour en arrière de la certification élaborée par la HAS lié à une « *désaffectation des éditeurs du fait* :

- *Du changement de statut de cette certification (LFSS 2019) qui repose désormais sur un engagement volontaire des éditeurs ;*
- *De l'introduction d'une pénalité financière dissuasive pour les éditeurs (jusqu'à 10 % du chiffre d'affaires) qui va en l'encontre de la volonté de renforcer le caractère incitatif du dispositif ».*

Effectivement, la HAS exprime la différence qu'elle opère entre marquage CE et son souhait de certification, elle indique donc que *« ces modifications réglementaires récentes privent notre pays d'un outil utile car, si les objectifs du marquage CE sont de garantir la performance revendiquée par le fabricant au sein de l'Union Européenne, les objectifs de cette certification sont de cibler des exigences spécifiques à notre système de santé, en contribuant à rendre les prescriptions plus efficaces, en limitant le risque iatrogène et en aidant à la stratégie thérapeutique ».*

Pour réorienter le discours sur les logiciels qui nous concernent, l'évaluation des logiciels à risque pour les patients est mise en avant. De plus en plus de logiciel définit comme des dispositifs médicaux se développent très rapidement et ce parallèlement à l'amélioration des capacités d'analyse des données grâce à l'IA.

Un point très important est que les dispositifs médicaux à usage professionnels passent donc uniquement par le processus d'évaluation *via* l'acte médical. Cependant, cette évaluation considère les appareils comme similaires du point de vue de leur performance clinique, ce qui n'engendre pas d'évaluation différenciée, autrement dit on analyse une famille de produit et non chaque « marque ».

De plus, selon le HAS, *« un logiciel qui va être utilisé par un praticien, dont la fonction est basée sur les données algorithmiques ayant pour objectif un diagnostic ou le choix d'un traitement thérapeutique aura un impact plus important qu'un logiciel de dispensation pharmaceutique ».* Ce dernier argument montre que par la dangerosité possible de ces produits envers les patients, ces produits devraient être parfaitement évalués. Il est possible, dans un cadre précis, que cette évaluation comprenne donc un volet clinique et médico-économique. L'aspect médico-économique est un point peu abordé par les professionnels alors que c'est un des argument majeur de l'utilisation de ces technologies.

3. LES LIMITES

Ce travail suit une méthodologie qui laisse apparaître des limites possibles.

La revue de la littérature se base sur des mots-clés issus du produit notamment que sont les logiciels d'aide à la décision. Cette terminologie européenne n'est pas totalement précisée ou identique dans les autres pays du monde. Ainsi, il est possible de trouver d'autres terminologies pour parler de ces DM, « *support decision software* », « *Software as medical device* » pour la FDA. Cette multiplicité des termes possibles pour un seul type de produit peut donc conduire à ne pas trouver dans la littérature scientifique les études d'intérêt. De plus, l'étude retenue de Blagec K. *et al* 2018 présente des biais : cette étude contient une proportion plus importante de la part d'industriel ainsi, il faut considérer que les éléments de réponses dans cette étude sont donnés par une partie des acteurs de santé n'est donc pas représentatif de l'ensemble du secteur concerné.

Les entretiens semi-directifs sont eux aussi des points de vue subjectifs, ne pouvant pas représenter l'ensemble des opinions des acteurs de santé. Il aurait fallu plus d'acteurs répondant aux entretiens pour s'assurer de la transposabilité des conclusions à la vie réelle. Ainsi, le fait de ne pas avoir l'ANSM comme interlocuteur peut engendrer des conclusions moins pertinentes. Par ailleurs, chaque acteur interrogé dispose d'un domaine d'expertise bien précis, l'intention donc qui consiste à faire discuter des professionnels sur certaines positions d'autres acteurs de santé qui n'ont pas les mêmes domaines d'expertise peut entraîner des manquements dans le contenu des réponses.

De plus, l'ordre de ces entretiens est effectué en fonction des réponses et des rendez-vous prévus, on peut donc imaginer que l'interview en premier lieu des acteurs du privé puisse influencer sur la tournure des entretiens avec les acteurs publics et inversement. Pour terminer, une limite des interviews est que ce sujet est actuellement étudié par plusieurs acteurs de santé. Ainsi, ce sujet est difficile à traiter compte tenu des données disponibles et de l'état actuel de la situation. Les discussions sont en cours et pleins d'information ou de décision tomberont dans les prochains mois.

L'analyse des évènements de matériovigilance sur le site de l'ANSM a présenté quelques difficultés. En effet, il est parfois difficile de discerner les problèmes de logiciels inscrit comme DM et ceux qui ne le sont pas.

Par ailleurs, il n'y a pas de méthode standard pour indiquer directement le type de produit concerné. Sur le listing des évènements de matériovigilance, on peut voir tout d'abord le DM en question, exemple, « Échographe » ou « logiciel ». Cependant, on peut observer que dans des indications « échographe », c'est le logiciel qui est impacté. Effectuer cette vérification pour chaque produit est très complexe et aurait pu demander le support de l'ANSM.

CONCLUSION

L'accès au marché des logiciels d'aide à la décision est actuellement perturbé par plusieurs phénomènes.

Pour les industriels, il est concevable que la multiplicité des réglementations aille créer un véritable désamour de la France et de son attractivité comparée aux autres pays dans le monde. L'accès aux données doit permettre à nos entreprises de se développer et l'anonymat de celle-ci de préserver la sécurité.

Les autorités de santé se doivent de regarder de près la diffusion de ces produits sur le territoire mais le cadre d'évaluation est très complexe et se confronte à des problèmes réglementaires liés au marquage CE.

Ainsi, il va être important d'observer comment la confiance des professionnels de santé évolue avec l'arrivée de ces produits. Ceci permettra d'apprécier si le marquage CE par sa nouvelle réglementation permet de créer une relation de confiance avec ces DM.

Ces solutions sont prometteuses car il y a un bénéfice clinique potentiel notable et celui-ci se reflète aussi par le gain de temps soignant. Le gain de temps soignant sera un point important à l'avenir, en effet, dans un contexte de vieillissement de la population française, nous aurons pleinement besoin des professionnels soignants pour soigner et diminuer drastiquement leurs fonctions administratives. Ainsi, ces technologies permettront d'automatiser certains diagnostics simples libérant du temps soignant pour les professionnels.

Il semble donc nécessaire d'accompagner l'accès au marché de ces produits, libérer l'innovation dès que les bienfaits cliniques sont avérés. Instaurer une confiance forte entre ces technologies et les utilisateurs, mettre de l'humain à côté de ces technologies, prévenir les écarts de sécurité de ces DM comme tout autre dispositif médical à travers une relation étroite entre les industriels et les autorités de santé.

L'accès au marché de ces innovations médicales est en pleine mutation et la solution viendra d'une collaboration forte entre les différents acteurs et les experts du domaine. Cette cohésion permettra de trouver des solutions dans un cadre réglementaire adapté pour des technologies à forte valeur thérapeutique pour les patients et à forte valeur économique pour nos industries. Ainsi, à ces conditions, l'ensemble des acteurs réussiront à trouver un objectif commun qui est l'accès à l'innovation pour les patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Etude PIPAME 2011. Dispositifs médicaux : diagnostic et potentialités de développement de la filière française dans la concurrence internationale. [Internet]. [cited 2019 Jul 12]. Available from: https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/directions_services/etudes-et-statistiques/prospective/dispositifs-medicaux/etude-dispositifs-medicaux.pdf
2. SNITEM, DGE, BPI France et instituts Carnot. Panorama de la filière du dispositif Médical en 2017 [Internet]. [cited 2019 Jul 12]. Available from: <https://www.snitem.fr/dm-et-sante/panorama-dm>
3. de GANAY MC, Gillot MD. Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques : Pour une intelligence artificielle maîtrisée, utile et démystifiée. :4.
4. Open letter. Research priorities for robust and beneficial artificial intelligence. [Internet]. Available from: <https://futureoflife.org/ai-open-letter/>
5. Russell S, Dewey D, Tegmark M. Research Priorities for Robust and Beneficial Artificial Intelligence. AI Mag. 2015 Dec 31;36(4):105.
6. Rosier F. Comment l'intelligence artificielle va bouleverser les professions de santé [Internet]. Le Monde. Available from: https://www.lemonde.fr/sciences/article/2019/05/07/comment-l-intelligence-artificielle-va-bouleverser-les-professions-de-sante_5459387_1650684.html
7. Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM). Médecins et patients dans le monde des data, des algorithmes et de l'intelligence artificielle. [Internet]. Available from: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/cnomdata_algorithmes_ia_0.pdf
8. Conseil des communautés européenne. Directive 93/42/CEE du conseil relative aux dispositif médicaux [Internet]. Available from: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=5&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiov72BxNfjAhVDyxoKHQ4DDOIQFjAEegQIARAC&url=https%3A%2F%2Fdocuments.lne.fr%2Fpublications%2Fdirectives%2F93-42.pdf&usq=AOvVaw1HyR53NhxeWMNJKMOTWPhO>
9. Journal officiel de l'Union européenne. Règlement (UE) 2017/745 du parlement Européen et du conseil [Internet]. 2017. Available from: <http://nosobase.chu-lyon.fr/Reglementation/2017/reglement/05042017.pdf>

10. Journal officiel de l'Union européenne. Règlement (UE) 2017/746 du parlement Européen et du conseil. [Internet]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746&from=FR>
11. ANSM. Le logiciel « dispositif médical » à l'ANSM. [Internet]. [cited 2019 Jul 12]. Available from: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1cdae3190aa4e504fc47cc2c28f07d1d.pdf
12. European commision. MEDDEV 2.1/6 :Guidelines on the qualification and classification of stand alone software used in healthcare within the regulatory framework of medical devices. [Internet]. 2016. Available from: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=2ahUK EwjlvLGdjMHjAhWJyIUKHcrbBr8QFjABegQIAhAC&url=https%3A%2F%2Fec.europa.eu%2Fdocsroom%2Fdocuments%2F17921%2Fattachments%2F1%2Ftranslations%2Fen%2Frenditions%2Fnative&usg=AOvVaw2eP3T5z1LHR0h-08FdUTqT>
13. DGS_Ane.M, DGS_Ane.M. Les dispositifs médicaux (implants, prothèses...) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cited 2019 Aug 7]. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/tout-savoir-sur-les-dispositifs-medicaux-implants-protheses>
14. Haute Autorité de Santé (HAS). HAS - Parcours du dispositif médical en France. 2017 [Internet]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide_pratique_dm.pdf
15. DZQM006 Échographie-doppler transthoracique du coeur et... - Code CCAM [Internet]. [cited 2019 Aug 18]. Available from: <https://www.aideaucodage.fr/ccam-dzqm006>
16. HAS. Certification des logiciels des professionnels de santé [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2019 Aug 8]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_989142/fr/certification-des-logiciels-des-professionnels-de-sante
17. Conseil d'Etat. Décision sur l'obligation de la certification des logiciels d'aide à la prescription par la Haute autorité de santé [Internet]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichJuriAdmin.do?oldAction=rechJuriAdmin&idTexte=CETATEXT000037188972>
18. ANSM. Informations de sécurité - Autres mesures de sécurité - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2019 Aug 12]. Available from: <https://www.ansm.sante.fr/afssaps/S-informer/Informations->

de-securite-Autres-mesures-de-securite

19. van der Heijden AA, Abramoff MD, Verbraak F, van Hecke MV, Liem A, Nijpels G. Validation of automated screening for referable diabetic retinopathy with the IDx-DR device in the Hoorn Diabetes Care System. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2018 Feb;96(1):63–8.
20. Vitadx. Evaluation of Diagnostic Performance of VisioCyt® Test, in Case of Suspicion of Urothelial Bladder Tumors - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Aug 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02966691>
21. Blagec K, Jungwirth D, Haluza D, Samwald M. Effects of Medical Device Regulations on the Development of Stand-Alone Medical Software: A Pilot Study. *Stud Health Technol Inform*. 2018;248:180–7.
22. Ameli. La rémunération sur objectifs de santé publique [Internet]. [cited 2019 Aug 12]. Available from: <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/remuneration/remuneration-objectifs/nouvelle-rosp>
23. Mettez en place un cadre de validation croisée [Internet]. OpenClassrooms. [cited 2019 Aug 13]. Available from: <https://openclassrooms.com/fr/courses/4297211-evaluez-et-ameliorer-les-performances-dun-modele-de-machine-learning/4308241-mettez-en-place-un-cadre-de-validation-croisee>
24. Benzaki Y. Overfitting et Underfitting : Quand vos algorithmes de Machine Learning dérapent ! [Internet]. Mr. Mint : Apprendre le Machine Learning de A à Z. 2017 [cited 2019 Aug 13]. Available from: <https://mrmint.fr/overfitting-et-underfitting-quand-vos-algorithmes-de-machine-learning-derapent>
25. Comprenez ce qui fait un bon modèle d'apprentissage [Internet]. OpenClassrooms. [cited 2019 Aug 13]. Available from: <https://openclassrooms.com/fr/courses/4297211-evaluez-et-ameliorer-les-performances-dun-modele-de-machine-learning/4297218-comprenez-ce-qui-fait-un-bon-modele-d-apprentissage>
26. rapport_analyse_prospective_20191.pdf [Internet]. [cited 2019 Aug 12]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/rapport_analyse_prospective_20191.pdf
27. Stewart JP. Title: Software as a Medical Device (SaMD): Clinical Evaluation Authoring Group: Software as a Medical Device Working Group Date: 21 September 2017. 2017;30.
28. Commissioner O of the. FDA permits marketing of artificial intelligence-based

device to detect certain diabetes-related eye problems [Internet]. FDA. 2019 [cited 2019 Aug 13]. Available from: <http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-artificial-intelligence-based-device-detect-certain-diabetes-related-eye>

29. Code de la sécurité sociale - Article L162-1-7. Code de la sécurité sociale.

30. Lewiner J, Le Pape J. Le dispositif médical innovant attractivité de la France et développement de la filière. Paris: La Documentation française; 2013.

31. LOI n° 2014-1554 du 22 décembre 2014 de financement de la sécurité sociale pour 2015. 2014-1554 décembre, 2014.

32. Spécificités méthodologiques d'évaluation clinique des dispositifs médicaux connectés [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2019 Aug 19]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2845863/fr/specificites-methodologiques-d-evaluation-clinique-des-dispositifs-medicaux-connectes

33. download.pdf [Internet]. [cited 2019 Aug 19]. Available from: <https://www.fda.gov/media/106331/download>

ANNEXE I – GUIDE D'ENTRETIEN

Contexte réglementaire

- Rappel de la place des logiciels dans la nouvelle réglementation.
 - Selon vous, cette définition permet-elle de cerner les logiciels concernés ?
 - Rappel sur l'historique des logiciels d'aide au diagnostic.
 - L'évaluation de ces logiciels d'aide au diagnostic doit-elle suivre l'exemple des logiciels d'aide à la prescription ?
 - Qu'avez-vous appris suite à la problématique réglementaire des LAP et LAD ?
-

Contexte en market-access

- Rappel sur la voie d'accès au marché des logiciels d'aide à la décision.
 - L'évaluation des logiciels *via* celle des actes suffit-elle ?
 - o En quoi l'acte ne permet-il pas d'évaluer la sécurité de ces produits ?
 - o Si demain il y a de nouvelle approche diagnostics et/ou thérapeutiques vont-elles s'intégrer dans des actes préexistants ou alors cela va engendrer la création d'un acte ?
 - o Quelle est serait la place d'un tel logiciel dans le tarif de l'acte ?
 - o Va-t-on valoriser plus les logiciels que les praticiens dans le futur ?
 - o Quelle sera la part de la machine dans les actes ?
 - Faut-il créer une voie d'évaluation nationale ou hospitalière pour ces produits ?
 - L'évaluation intra-hospitalière (ETS) suffit-elle à appréhender ces nouvelles technologies ?
 - Peut-on imaginer une liste positive intra-GHS ?
 - Une certification en *sus* du marquage CE par la HAS serait-il nécessaire (cf. l'histoire des logiciels d'aide à la prescription) ?
-

Perspectives

- Pour faire face aux nouvelles technologies : le rôle de la CNEDiMTS doit-il évoluer vers les dispositifs à usage « non-individuel » ?
 - D'un point de vu de l'achat comment voyez-vous l'arrivée de ces logiciels en termes de processus ?
 - Quel est selon vous, la ou les problématiques liées aux logiciels dans l'exercice de vos fonctions ?
-

Clôture de l'entretien

- Avez-vous à l'esprit une problématique concernant ce sujet que je n'aurai pas abordée ?

ANNEXE II – VALIDATION CLINIQUE DES LOGICIELS DM SELON L'IMDRF(27)

Les critères cliniques indiqués par l'IMDRF afin de valider l'évidence clinique d'un logiciel sont listés ci-dessous :

- Sensibilité : capacité à donner un résultat positif lorsqu'une hypothèse est vérifiée.
- Spécificité : capacité d'un test à donner un résultat négatif lorsque l'hypothèse n'est pas vérifiée.
- Valeur prédictive positive (VPP) : la probabilité que la personne soit réellement malade si son test est positif.
- Valeur prédictive négative (VAN) : probabilité que la personne n'ait pas la maladie si son test est négatif.
- Nombre de personnes à traiter (NST) : est le nombre de personnes à traiter pendant une période déterminée (celle de l'étude) pour guérir ou pour prévenir un cas supplémentaire de la pathologie considérée.
- Nombre nécessaire pour nuire (NNH) : Le NNH est le nombre de personnes qu'il faut traiter pour observer un événement négatif.
- Rapport de vraisemblance négatif (LR-) : est le rapport entre la probabilité de présenter un test négatif quand la personne est malade et la probabilité de présenter un test négatif quand la personne n'est pas malade.
- Rapport de vraisemblance positif (RL+) : est le rapport entre la probabilité de présenter un test positif quand la personne est malade et la probabilité de présenter un test positif quand la personne n'est pas malade.
- Rapport de cotes ou *Odds -Ratio* (OR) : Un « *odd* » (ou cote) est le rapport de deux probabilités complémentaires : la probabilité P de survenue d'un événement (« risque ») divisée par la probabilité (1-P) que cet événement ne survienne pas (« non-risque », c'est-à-dire survie sans l'événement)
- Utilisabilité clinique / Interface utilisateur : Façon d'apprécier l'usage du dispositif.
- Intervalle de confiance : cette notion permet de définir une marge d'erreur entre les résultats d'un sondage et un relevé exhaustif de la population totale.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



LE GAT Julien

Logiciels d'aide à la décision : Quels enjeux pour l'accès au marché ?

Th. D. Pharm., Rouen, 2019, 82 p.

RESUME

L'intelligence artificielle comprend des technologies multiples, nées dans la seconde moitié du XXème siècle, qui se fondent sur la mise en place d'algorithme. La question de l'IA dans le débat public a débuté en janvier 2015 avec la signature par plus de 700 chercheurs et entrepreneurs d'une lettre ouverte afin d'alerter sur les dangers potentiels de ces technologies. La lettre est notamment signée par le directeur de la recherche de Microsoft Eric Horvitz, le directeur de l'IA chez Facebook Yann LeCun, plusieurs responsables de l'IA chez Google (dont l'ingénieur français Laurent Orseau), le fondateur de Tesla et SpaceX Elon Musk, ou encore par Stephen Hawking.

Dans le secteur de la santé, les systèmes d'aide à la décision sont des technologies de santé (logiciels) qui par un apprentissage via des jeux de données élaborent des algorithmes. En 2016, à Toronto, Geoffrey Hinton, pionniers dans le secteur de l'IA dans le domaine de l'imagerie médicale affirmait que « d'ici cinq ans, le deep learning (« apprentissage profond ») fera mieux qu'un radiologue » et Alain Livartowski, oncologue et directeur des données de l'Institut Curie à Paris soulignait que les outils avec de l'IA vont changer la médecine de demain « mais ne remplaceront jamais la décision du médecin ». Ces technologies doivent apporter une aide à la décision à des fins diagnostics ou thérapeutiques pour une décision finale laissée au jugement humain du médecin.

Ces technologies de santé, par leur nature et leur fin médicale rentrent sous une réglementation européenne créée à la fin des années 90. La réglementation européenne a donné un cadre juridique permettant aux autorités de santé et aux industriels la mise sur le marché de ces produits. Cette mise sur le marché en Europe est liée au respect des exigences essentielles matérialisé par le « Marquage CE ». Par la suite, l'accès au remboursement se traduit par une évaluation non obligatoire et dépendante des systèmes de santé nationaux par des agences de Health Technology assessment (HTA).

L'émergence de ces produits soulève plusieurs questions : Le cadre réglementaire est-il clairement défini ? Quel niveau de preuve clinique attend-on de ces derniers ? Quel sont les difficultés rencontrées par les instances publiques/privées dans la mise en œuvre des nouvelles exigences requises ?

MOTS CLES : Accès au marché – Logiciel – Remboursement – Dispositifs médicaux – market-access

JURY

Président du jury : VERITE PHILIPPE, Professeur de l'université de Rouen en Chimie analytique.

Membres du jury : GUERBET Michel, Doyen de la faculté de Pharmacie de Rouen.

MOREAU CLAIRE, Directrice générale de Meditech-Access.

MARTELLI NICOLAS, MCU-PH Université Paris Sud Paris Saclay.

DATE DE SOUTENANCE : 28 octobre 2019
