

Intégration de l'intelligence artificielle et des données de santé pour une médecine de plus en plus personnalisée

Benjamin Cuvex-Combaz

▶ To cite this version:

Benjamin Cuvex-Combaz. Intégration de l'intelligence artificielle et des données de santé pour une médecine de plus en plus personnalisée. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03414167

HAL Id: dumas-03414167 https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03414167

Submitted on 4 Nov 2021

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.





AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de <u>l'archive ouverte DUMAS</u> (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sagesfemmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année: 2021

INTÉGRATION DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE ET DES DONNÉES DE SANTÉ POUR UNE MÉDECINE DE PLUS EN PLUS PERSONNALISÉE

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE SPÉCIALITÉ : INDUSTRIE

Par M. Benjamin CUVEX-COMBAZ

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 18/10/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Prof. Jean-Luc LENORMAND

Membres:

Mme le Dr Martine DELETRAZ-DELPORTE

M. le Dr Frédéric EBERLE

Mme le Dr Marie JOYEUX-FAURE

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les mémoires ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Liste des enseignants chercheurs



ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2021 / 2022

Doyen de la Faculté - **Pr. Michel SEVE** Vice-Doyen Pédagogie - **Mr Pierre CAVAILLES** Vice-Doyen Recherche – **Pr. Walid RACHIDI**

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS	Oui
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
CDD	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS	
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055	
PU-PH	BEDOUCH	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS	Oui
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042	Oui
MAST	BELLET	BEATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	LRB /INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANCON- MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		Oui
MCF	CAVAILLES	PIERRE	IAB	
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
AHU	CHEVALIER	SIMON	TIMC IMAG	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JEROME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	Oui
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	DELETRAZ- DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	équiv.
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR5063	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui

Mise à jour le 06/09/2021 Sana HACHANI



STATUT	NOM	1 PRENOM LABORATOIRE		HDR	
PRCE	FITE	ANDREE	-		
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX		
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-		
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale		
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui	
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	équiv.	
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042	Oui	
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553		
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-	Oui	
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS		
CDD	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx		
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055		
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS		
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042		
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui	
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039		
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui	
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui	
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-		
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042		
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui	
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui	
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS		
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS		
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui	
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui	
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui	
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui	
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, ThEMAS		
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui	
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui	
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui	
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui	
PU-PH	SEVE	MICHEL	TIMC	Oui	
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui	



STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	SPANO	MONIQUE	MONIQUE IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
CDD	TRUFFOT	AURELIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	
Professeur Emérite	WOUESSIDDJEWE	DENIS	-	Oui

AHU: Assistant Hospitalo-Universitaire

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection CHU: Centre Hospitalier Universitaire CIB: Centre d'Innovation en Biologie CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique DCE : Doctorants Contractuels Enseignement DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institute for Advanced Biosciences IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA: Laboratoire d'Ecologie Alpine LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques MAST : Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maitre de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG: Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement PU : Professeur des Universités

PU-PH: Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers SyMMES: Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé TIMC-IMAG: Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UMR: Unité Mixte de Recherche UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

Je souhaite remercier le professeur Jean-Luc Lenormand, me faisant l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie également pour m'avoir apporté de nombreuses connaissances tout au long de mon parcours notamment sur les biotechnologies.

Je remercie la professeure Marie Joyeux-Faure pour votre participation au jury de thèse ainsi que pour votre disponibilité et pour le partage de vos connaissances durant mes études de Pharmacie.

Je remercie également le docteur Frédéric Eberle, collaborateur au sein de Roche Diagnostics, pour votre implication et votre soutien tout au long de ce travail et de mon parcours professionnel.

Je tiens à remercier particulièrement Mme Martine Delétraz Delporte, tutrice et directrice de thèse, pour sa disponibilité, ses conseils et son ouverture d'esprit tout au long de ce travail.

Je tiens également à remercier Mr Olivier Perche, responsable de l'accès au marché et des affaires publiques, pour son accueil, le partage de son expertise et ses conseils qui furent précieux pour la construction de ma thèse.

Je suis très reconnaissant aux personnes suivantes pour leur aide et le partage de leurs connaissances :

Mr Thibaut Goulvent et Mr David Pellegrin qui m'ont beaucoup appris sur les questions des données de santé et de l'IA dans le secteur de la santé.

Mme François Camille et Mme Valérie Machuron pour nos échanges sur les bases de données et les défis rencontrés par les industriels dans l'utilisation de ces données.

Mr Rémy Choquet pour avoir répondu à mes questions sur la médecine personnalisée et pour avoir partagé sa vision de l'IA dans le secteur de la recherche et du développement.

Je remercie mes parents, ma sœur ainsi que ma copine pour leur soutien inconditionnel et leurs encouragements tout au long de mes études.

Merci à l'ensemble du corps enseignant de l'Université Grenoble Alpes pour le partage de leurs connaissances, leur pédagogie, leur patience et pour avoir transmis leur passion des sciences pharmaceutiques. Enfin je souhaite remercier mes amis avec qui j'ai passé de superbes années au sein de la faculté.

Table des matières

Liste des enseignants chercheurs	1
Remerciements	4
Table des matières	5
Liste des figures	6
Abréviations	7
Introduction	8
I. État des lieux sur l'IA et les données de santé dans le monde et en France	9
A. IA dans le secteur de la santé	9
Type d'IA présent en santé	9
Le marché mondial	11
(a) Les essais cliniques	12
(b) Le diagnostic	13
(c) Chirurgie assistée par robot	13
(d) Start-ups développant des solutions d'IA en santé	14
(e) Analyse par secteur	15
(f) Les facteurs de croissance et les limites de l'IA	17
(g) Analyse par région	19
L'écosystème français	22
4. Principaux développeurs des systèmes d'IA	25
B. Les données de santé	30
Centre de données sur la santé en France : Health Data Hub	30
2. Bases de données en R&D et protection des données	33
II. Quelles sont les stratégies des industries pharmaceutiques autour de l'IA ?	36
A. Entre amélioration des processus et réduction des coûts en R&D	36
La médecine personnalisée	36
2. IA et développement de candidats-médicaments	38
3. L'IA et les essais cliniques	41
B. Les outils d'aide à la décision : focus sur le produit Roche Navify Tumor Board	45
III. Accès au marché des dispositifs médicaux intégrant l'IA	48
A. Evaluation des dispositifs médicaux connectés intégrant l'IA	48
Processus d'inscription des DM sur la LPPR	49
2. Nouvelles modalités d'évaluation pour les DM intégrant de l'IA	50
B. Cas de Mooycare® Poumon	53

C.	Dynamique de l'Allemagne autour du numérique en santé	55
D.	Enjeux autour de l'usage, de l'organisation et de l'évaluation de l'IA	57
1.	La dimension technologique	58
2.	La dimension clinique	59
3.	La dimension humaine	60
4.	La dimension organisationnelle	61
5.	Responsabilité autour des décisions autonomes de l'IA	61
Bibliogr	aphie	64
Liens d'	intérêt	69
Annexe	S	70
Sermen	nt de Galien	90
Summa	ıry	91
Résume	<u> </u>	92
Figure 2	1 : Organisation des réseaux de neurones	(2016
Figure 3	3: Les 150 start-ups digitales les plus prometteuses en santé	14
•	4 : Catégories représentées par les 150 entreprise du digitales en santé 2020	
•	5 : Dynamique de l'utilisation de l'intelligence artificielle en santé	
Figure 8	3 : Tendances d'application de l'IA dans l'industrie pharmaceutique (2018-2025	5)20
•	9 : Données génomiques collectées au fil du temps	
-	10 : Start-ups et leur financement, par région	
différen	tes évolutions possibles du secteur de la santé en 2017	24
_	12 : Structure de Google Alphabet	
	13 : Domaines d'application de l'IA par Alphabet	
Figure 1	16 : Utilisation de l'intelligence artificielle (IA) dans le processus de développen	nent
	dicaments	
•		
Figure '	18 : Partenariats entre les entreprises pharmaceutiques et d'intelligence artificie	elle44
•	19 : Processus de décision de la prise en charge d'une patiente atteinte d'un ca	
Figure 2	20 : Présentation de Navify Tumor Board	46
Figure 2	21: Remboursement d'un dispositif médical à usage individuel	49

Figure 22: Calen	drier et accès au re	mboursement de Mo	oovcare® Poumon	54
------------------	----------------------	-------------------	-----------------	----

Abréviations

IA - Intelligence artificielle

ANSSI – Agence nationale de la sécurité des systèmes d'information

ARIIS - Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé

ASA - Amélioration du Service Attendu

BPI – Banque Publique d'Investissement

CAGR - Compounded Annual Growth Rate ou taux de croissance annuel composé

CCAM – Classification commune des Actes Médicaux

CEESP - Commission Evaluation Economique et Santé Publique

CEPS - Comité Economique des Produits de Santé

CMD - Connected Medical Device ou Dispositif médical connecté

CNEDIMTS – Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé

CNIL – Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CT (Scan) – Computer assisted Tomography ou tomographie assistée par ordinateur

DM – Dispositif médical

DMC - Dispositif médical connecté

DPI – Dossier Patient Informatisé

DME – Dossier médical électronique

ESMO – European Society for Medical Oncology

FDA – Food and Drug Administration

GAFAM – Google Apple Facebook Amazon Microsoft

HAS - Haute Autorité de Santé

HDH - Health Data Hub ou Plateforme des données de santé

INCA - Institut National du Cancer

IoT - Internet of Things

LPPR – Liste des Produits et Prestations Remboursables

IRM – Imagerie par résonance magnétique

KOL – Key Opinion Leader ou Leader d'opinion

ML - Machine Learning

NABM – Nomenclature des Actes de Biologie Médicale

NLP - Natural Language Processing

OMS - Organisation mondiale de la santé

PIB - Produit intérieur brut

R&D – Recherche et développement

RCP – Réunion de concertation pluridisciplinaire

RGPD – Règlement général sur la protection des données

RWE - Real World Evidence ou données de vie réelle

SA - Service Attendu

SNDS – Système National des Données de Santé

Introduction

La notion d'intelligence artificielle (IA) est apparue en 1950 grâce au mathématicien Alan Turing. Il a été le premier à étudier le sujet et à déterminer si une machine pouvait être dotée d'une "conscience" par rapport aux humains.¹ De ce fait, il a mis au point le test de Turing. Quelques années plus tard, en 1956, Marvin Lee Minsky, scientifique et fondateur du département d'IA au sein du Massachussetts Institute of Technology, a défini l'IA comme " la construction de programmes informatiques qui s'adonnent à des tâches qui sont, pour l'instant, accomplies de façon plus satisfaisante par des êtres humains car elles demandent des processus mentaux de haut niveau tels que : l'apprentissage perceptuel, l'organisation de la mémoire et le raisonnement critique. " ²

Depuis plusieurs années, l'IA est de plus en plus intégrée dans nos vies. Lorsque nous utilisons nos téléphones portables par exemple, l'assistance développée par les GAFAM s'appuie sur nos habitudes, nos recherches pour nous proposer du contenu personnalisé. Toute cette technologie ne se limite pas aux téléphones, elle est présente dans de nombreux domaines. Des jeux vidéo à la finance, en passant par l'automobile, la médecine et même la science en général, ces nouvelles technologies sont partout. Et c'est sur ces derniers points que nous nous pencherons, en particulier sur l'utilisation de l'IA et des données de santé pour parvenir à une médecine de plus en plus personnalisée.

Avant d'approfondir les domaines dans lesquels l'IA est utilisée, il est important de décrire certains éléments techniques. L'IA est basée sur deux approches, l'approche symbolique et l'approche numérique.

La première approche s'appuie donc sur l'automatisation d'un processus de déduction à partir de règles logiques. Ainsi, certains outils ont été développés pour reproduire les mécanismes cognitifs d'un expert.

L'approche numérique s'appuie sur des données. C'est le cas, par exemple, de l'apprentissage automatique ou « *machine learning* » en anglais, qui consiste à former un réseau de matrices qui peuvent apprendre en fonction des erreurs de sortie. Dans cette approche numérique, nous trouvons le « *deep learning* », qui simule un réseau de neurones interagissant les uns entre les autres afin d'apprendre une tâche qui lui est assignée et d'exécuter ensuite cette tâche sans qu'on le lui demande.

Par exemple, nous pouvons détecter les rétinopathies diabétiques par imagerie à l'aide d'un algorithme. Cela est rendu possible en intégrant des images de rétine au système et en indiquant pour chacune d'entre elles s'il y a des signes pathologiques ou non. À partir d'un certain nombre d'images, l'IA est capable de reconnaître une anomalie ou non à partir d'une nouvelle image.³ De nombreuses études ont été menées ces dernières années sur l'IA, notamment en imagerie, où les algorithmes sont capables de reconnaître des tumeurs malignes grâce à des banques d'images.

¹ Futura Sciences. Tech, intelligence artificielle: qu'est-ce que c'est?. 2020. [Consulté le 25 févr. 2021.] https://www.futura-sciences.com/tech/definitions/informatique-intelligence-artificielle-555/

² Coheris. Qu'est ce que l'intelligence artificielle ?. 2019. [Consulté le 25 févr. 2021]. https://ia-data-analytics.fr/

³ Charlet Jean, AP-HP et LIMICS. Inserm. Intelligence artificielle et santé. 2019. [Consulté le 25 févr. 2021]. https://dossier/intelligence-artificielle-et-sante/

Ces technologies peuvent constituer des cohortes en recherche clinique ou encore aider les oncologues à trouver de nouveaux protocoles en fonction de l'état de santé du patient, des contre-indications, etc. Elles ont un réel impact sur notre système de santé et peuvent parfois être aussi performantes qu'un être humain.

L'IA est donc de plus en plus répandue dans le secteur de la santé. Il me semble important de faire un inventaire de l'état actuel de l'IA appliquée au monde de la santé et en France en faisant une analyse de marché sur les systèmes existants et leur application. Je décrirai également dans la première partie les défis posés par les données de santé dans le système français et les principaux projets mis en place afin de rendre l'hébergement et l'utilisation de ces données de santé plus efficients.

Dans une deuxième partie, je définirai et exposerai certaines stratégies mises en œuvre par les industriels pour intégrer l'IA dans les processus de R&D ainsi que dans la prise en charge des patients dans le cadre de soins personnalisés. En exemple, je ferai une analyse de la solution Navify Tumor Board développée par le laboratoire Roche.

Enfin, je donnerai un aperçu des conditions d'accès au marché et des défis que les industriels des DM doivent relever pour mettre en œuvre lesdits dispositifs intégrant l'IA.

I. État des lieux sur l'IA et les données de santé dans le monde et en France

A. IA dans le secteur de la santé

1. Type d'IA présent en santé

Aujourd'hui, le secteur de la santé est confronté à de nombreuses problématiques notamment au niveau du vieillissement de la population. Ce phénomène s'est produit rapidement dans les pays développés et se révèle de plus en plus important dans les pays à faible revenu. Le pourcentage de personnes âgées de plus de 60 ans, représentant 12% de la population mondiale en 2015, devrait atteindre 22 % de la population d'ici 2050. 4 Ce phénomène entraine, en partie, une augmentation de la prévalence des maladies chroniques dans la population et de ce fait des soins de plus en plus longs et couteux pour la société.

De plus, la pression des autorités au regard du remboursement des produits de santé augmente chaque année, les entreprises sont donc poussées à mettre en œuvre de nouvelles stratégies pour mettre sur le marché des produits toujours plus innovants.

⁴ John Beard, Alana Officer, Andrew Cassels & Al.. Rapport mondial sur le vieillissement et la santé. OMS; 2018. Report No. : ISBN 978 92 4 069484 2

C'est pourquoi les différents acteurs en santé s'intéressent particulièrement aux données sur la santé et à l'intelligence artificielle.

Comme indiqué brièvement dans l'introduction, il existe plusieurs types d'IA mais seules certaines d'entre elles présentent un intérêt majeur dans le domaine médical :

Tout d'abord, l'apprentissage automatique ou « machine learning » (ML) en anglais, permet de découvrir des modèles et de faire des prédictions en utilisant des données basées sur les statistiques, l'exploration de données, la reconnaissance de modèles. Cette technologie permet donc d'exploiter des données massives, structurées et catégorisées, afin de comprendre ces données et de pouvoir traiter de nouvelles informations similaires et d'en extraire la valeur. Dans le secteur de la santé, elle est notamment utilisée en médecine de précision comme dans la recherche de traitement contre la leucémie myéloïde aiguë, où la technologie permet d'identifier des marqueurs fiables d'expressions géniques pour ensuite mettre en place une prise en charge thérapeutique et/ou adapter le traitement.

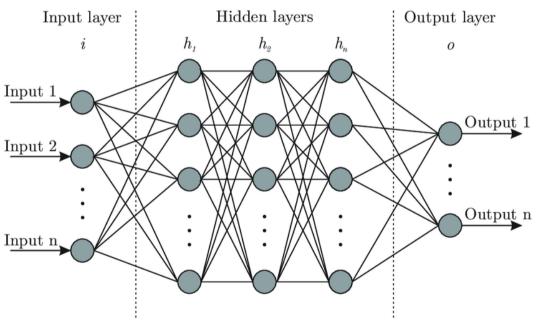


Figure 1 : Organisation des réseaux de neurones

(Source: Sunil Sandhu, Medium, 2020, How Neural Networks process input data).

L'apprentissage profond ou « deep learning » en anglais, ne nécessite pas de données structurées pour fonctionner. Comme nous pouvons le voir sur l'illustration ci-dessus, ce système est organisé en plusieurs couches formant des réseaux neuronaux, inspiré du cerveau humain. Ce type d'IA est très utilisé pour les tâches complexes pour lesquels nous n'avons pas de données structurées en amont, ce sont les algorithmes présents dans ce réseau de neurones qui vont identifier les paramètres discriminants. Contrairement à l'apprentissage automatique, le système n'a pas besoin d'être entrainé au préalable afin de reproduire une tâche bien précise, le système est capable de définir seul si la donnée d'entrée est

discriminante ou non. Chaque couche, appelée « layer » sur l'image ci-dessus, va catégoriser l'information d'entrée, en fonction de critères précis et prédéfinis et décider d'une classification pour cette information, que l'on retrouvera en donnée de sortie. Le « deep learning » va nécessiter une plus grande quantité de données (> 100 millions d'entrées) par rapport au « machine learning » et va demander un nombre de ressources plus importantes. C'est pourquoi cette technologie est couteuse et moins utilisée en santé par rapport au « machine learning ». Les réseaux neuronaux sont présents dans plusieurs secteurs de la santé tels que la prédiction du cancer, l'analyse d'images et le diagnostic clinique.⁵

- Le traitement du langage naturel est utilisé pour analyser des textes, traduire ou reconnaître la parole, tout ce qui a trait aux langues. Dans le domaine de la santé, il est surtout utilisé pour la documentation clinique, dans le processus de création, de classification, de compréhension de ces documents. Il peut également générer des rapports de diagnostic ou interpréter des résultats cliniques.
- Il y a aussi des robots physiques. Ils sont désormais très présents dans les hôpitaux et assistent les médecins dans leur quotidien. Ces robots effectuent des tâches prédéfinies telles que les systèmes d'ascenseur en chirurgie. Par exemple, ils peuvent créer des incisions dans le patient de manière très précise ou permettre au chirurgien de voir ce qui se passe dans le corps humain. Ces robots ont une place importante mais ne peuvent en aucun cas remplacer les professionnels de santé.
- Le « Robotic Process Automation » est l'utilisation de solutions intégrant une IA et l'apprentissage automatique afin d'automatiser des actions répétitives réalisées par l'humain. C'est le cas notamment avec les chatbots, utilisés pour répondre rapidement aux questions posées par l'utilisateur. Ce système est retrouvé dans l'automatisation des tâches administratives et permet, par exemple, la mise à jour des dossiers des patients sur la base de données d'entrée. 6

Le marché mondial

Maintenant que nous nous sommes familiarisés avec les différents types d'IA, il est important de définir les différents secteurs dans lesquels ces IA opèrent.

Une analyse de Grand View Research⁷ a fait un état des lieux des tendances passées, actuelles et futures au regard de l'IA et de son utilisation dans les différents domaines. Dans les deux graphiques présentés ci-dessous, on retrouve les tendances du marché entre 2016 et 2027. Le premier graphique représente le nombre de technologies intégrant l'IA dans

⁵ Lee, Chang & Park, Jung-A. Assessment of HIV/AIDS-related health performance using an artificial neural network. Information & Management. 2001. 231-238. 10.1016/S0378-7206(00)00068-9.

⁶ Actualité Informatique. Définition RPA : Robotic Process Automation. 2020. [Consulté le 06 mars 2021]. https://actualiteinformatique.fr/rpa/definition-rpa

⁷ Grand View Research. Artificial Intelligence in Diagnostics Market Size, Share And Trends Analysis Report. Marketsandmarkets; Jun 2020. GVR-4-68038-871-8

chaque secteur au cours du temps et le deuxième graphique, le pourcentage de part de marché que cela représente.



Figure 2 : Tendance du marché : applications intégrant IA dans le secteur de la santé (2016 - 2027)

Source: OMS, FDA, Grand View Research Analysis

Le marché de l'intelligence artificielle dans les soins de santé représente 4,9 milliards de dollars US (USD) en 2020, selon le rapport MarketsandMarkets. ⁸

Ces données montrent que le nombre de technologies intégrant l'IA va poursuivre son évolution et augmenter au cours des cinq prochaines années. Cela signifie que le marché a un fort potentiel et que de nombreux acteurs souhaitent entrer dans ce marché. Mais aujourd'hui, nous trouvons plusieurs domaines dans lesquels l'IA est de plus en plus utilisée : les essais cliniques (tous produits de santé confondus), les robots chirurgicaux et les dispositifs médicaux intégrant l'IA à des fins diagnostics comme pour l'imagerie.

(a) Les essais cliniques

Les essais cliniques, en termes d'application, constituent le segment le plus important et attractif depuis 2016. Ce segment a représenté plus de 620 millions de dollars en 2018. L'attractivité de ce segment est en partie due au fait que ces essais sont longs et nécessitent beaucoup d'investissements. En effet, un essai clinique qui ne fonctionne pas génère des retards ou des échecs dans le lancement d'un nouveau produit sur le marché. Le

12

⁸ Grand View Research. Artificial Intelligence in healthcare Market with Covid-19 Impact Analysis by offering, Technology, End-Use Application End User and Regional - Global Forecast to 2026. Marketsandmarkets; Jun 2020.

développement d'un médicament est une longue étape dans le parcours de R&D. Il faut en moyenne 15 ans pour mettre un traitement sur le marché et obtenir l'autorisation de mise sur le marché par les autorités sanitaires. Afin de définir la bonne indication cible, la sécurité et l'efficacité du médicament, 5 000 à 10 000 composés sont nécessaires dans la phase préclinique pour obtenir, in fine, l'obtention d'un médicament approuvé par les autorités. Si l'on considère les dépenses liées à la mise sur le marché d'un médicament, cela peut coûter au total entre 1,5 et 2 milliards de dollars.

L'intelligence artificielle est de plus en plus présente à ce niveau, pour automatiser les processus d'essais cliniques, c'est pourquoi les entreprises pharmaceutiques et de diagnostic intègrent ces technologies dans le processus de R&D. Ce marché représentera environ 13 milliards de dollars d'ici 2026.

(b) Le diagnostic

Avec la volonté de mettre en place une médecine de plus en plus personnalisée, l'IA intégrée au diagnostic médical connaît également une forte croissance. En effet, afin d'améliorer la prise en charge des patients, il est nécessaire de diagnostiquer les patients de façon plus rapide, plus précisément. Ce marché peut prétendre à une forte croissance dans le monde avec un taux de croissance annuel moyen de 32,3% entre 2020 et 2027 pour atteindre un chiffre d'affaires de 3 milliards de dollars. Cette croissance attendue est également portée par la grande quantité de données générées et le nombre de start-ups se développant dans ce milieu. De nombreuses solutions ont été créées, en particulier dans des aires thérapeutiques où la prise en charge est difficile comme en neurologie par exemple. Ces solutions sont développées afin d'établir un diagnostic précoce chez les patients atteints de maladies dégénératives comme l'Alzheimer, le Parkinson ou d'autres maladies comme l'épilepsie ou bien les personnes atteintes d'accident vasculaire cérébrale.

(c) Chirurgie assistée par robot

En ce qui concerne la chirurgie assistée par robot, la taille du marché est de 879,2 millions USD en 2020 et devrait croître rapidement au cours des 5 prochaines années. Selon les tendances, les robots chirurgicaux dépasseront même, en termes de part de marché, l'IA appliquée aux essais cliniques. Ils connaîtront une croissance d'environ 5% entre 2019 et 2027, avec une opportunité supplémentaire de 23 milliards de dollars. L'augmentation de la demande de chirurgie assistée par robot et l'accroissement des investissements pour le développement de nouvelles plateformes d'IA sont parmi les facteurs clés soutenant le déploiement de l'IA dans les chirurgies assistées par robot. En août 2019, l'Association de chirurgie robotique clinique a été inaugurée en Inde, elle vise à former les médecinschirurgiens à utiliser ces nouvelles technologies au cours de leurs interventions, facilitant ainsi les pratiques chirurgicales.

En facilitant et en améliorant les actes chirurgicaux, ces robots ont également l'avantage de réduire les coûts associés. Les hôpitaux et cliniques se concentrent davantage sur la réduction

13

⁹ Harrer S, Shah P, Antony B, Hu J. Artificial Intelligence for Clinical Trial Design. Trends Pharmacol Sci. 2019 Aug; 40(8):577-591. doi: 10.1016/j.tips.2019.05.005. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31326235.

du nombre de séjours à l'hôpital ou du temps d'hospitalisation en raison des restrictions budgétaires de ces établissements.

D'autres segments ont une tendance à la hausse au cours des 5 prochaines années avec les assistants virtuels, les machines connectées et les assistants de flux de travail administratif qui, selon une analyse, augmenteront respectivement de 3,5% (coût incrémental 2019 - 2027 : 8 milliards de dollars), 2,1% (coût incrémental 2019 - 2027 : 12,5 milliards) et 0,5% (coût incrémental 2019 - 2027 : 5,7 milliards).

(d) Start-ups développant des solutions d'IA en santé

Afin d'analyser ces différents secteurs, nous allons également nous baser sur les startups considérées comme innovantes et ayant un fort potentiel dans les années à venir. 10 Chaque année, CB insight établit un classement des start-ups numériques les plus innovantes et les plus prometteuses. La liste de ces start-ups se trouve dans la figure ci-dessous. De plus en plus de start-ups s'intéressent au marché de la santé et de l'IA, offrant des solutions disruptives comme nous allons le voir. Elles font généralement appels à des investisseurs telles les sociétés spécialisées en capital-risque, les business angels et autres fonds d'investissement.

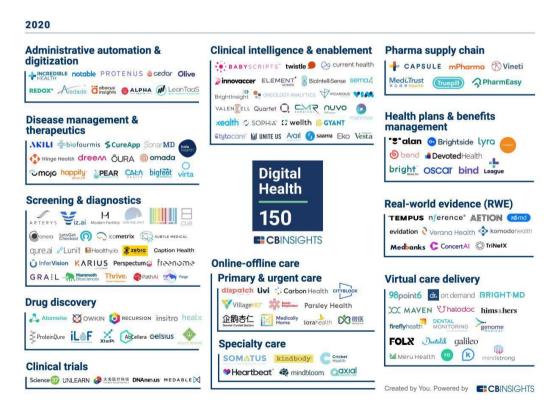


Figure 3: Les 150 start-ups digitales les plus prometteuses en santé

¹⁰ CB Insights. Digital Health 150: The Digital Health Startups Transforming The Future Of Healthcare. 2020. [Consulté le 06 mars 2021]. https://www.cbinsights.com/research/report/digital-health-startups-redefining-healthcare/

Ces entreprises ont été classées en fonction de leur activité en matière de brevets, de leur potentiel de marché, des financements obtenus, de leurs relations commerciales, etc.

Parmi ces entreprises, 12 font parties des licornes, en d'autres termes, elles valent plus d'un milliard de dollars US. Nombre d'entre elles ont conclu des partenariats avec des acteurs clés de l'industrie afin de pouvoir se développer et s'attaquer à un marché international. Le financement total par des sociétés de capital-risque dans les start-ups de santé numérique est passé de 4,1 milliards d'USD en 2014 à 8,1 milliards d'USD en 2018 montrant l'attractivité du secteur.¹¹

La France figure dans le Top 10 des pays où le nombre d'opérations de santé numérique financées par du capital-risque est le plus élevé au premier semestre 2020. Au total, 19 start-ups sont soutenues par du capital-risque, contre 475 aux États-Unis, ce qui représente un écart important entre les deux pays. Les grandes entreprises, les Etats, les financiers, sont conscients que ces start-ups représentent un fort potentiel et représentent un levier de croissance tant pour le marché que pour les acteurs clés.

Récemment, quatre grandes entreprises se sont associées autour d'un projet ayant pour but d'accélérer le développement de start-ups spécialisées dans la e-santé. Ce projet est soutenu par Orange, Capgeminie, Sanofi et Generali et s'intitule Future4Care. Des collaborations entre le public et le privé seront mises en place avec la participation d'industriels, des hôpitaux, des associations de patients, des universités, de nombreux experts et bien d'autres structures de santé. Les start-ups seront sélectionnées via des appels à projets ou par des candidatures spontanées. Le premier appel à projets portera sur la médecine personnalisée et la prise en charge du patient à distance grâce aux solutions innovantes et disruptives. Cet incubateur a donc pour objectif premier d'accélérer le développement de start-ups proposant des solutions innovantes mais également de créer un Institut autour de la e-santé. À terme, ce dispositif vise à regrouper une centaine de start-ups et de devenir un hub européen.

(e) Analyse par secteur

¹¹ Grand View Research. Artificial intelligence in Healthcare Market - Market Entry strategies. 2020

 $^{^{12}}$ Statista. Number of venture capital backed digital health deals in select countries in HY1 2020. CB Insights. September 2020.

¹³ Camille Boivigny. CapGemini, Generali, Orange et Sanofi créent un accélérateur commun de startup e-santé. Mind Health. Juin 2021. [Consulté le 05 août 2021].

https://www.mindhealth.fr/industrie/open-innovation/capgemini-generali-orange-et-sanofi-creent-unaccelerateur-commun-de-start-up-e-sante

¹⁴ Sanofi, Communiqué de Presse, Création à Paris de « Future4care » : l'accélérateur européen de startups en santé digitale. Juin 2021. [Consulté le 05 août 2021]. https://www.sanofi.fr/fr/Actualites/communiques-et-dossiers-de-presse/creation-a-paris-de-Future4care-accelerateur-europeen-de-startups-en-sante-digitale

2020 Digital Health 150 companies by category

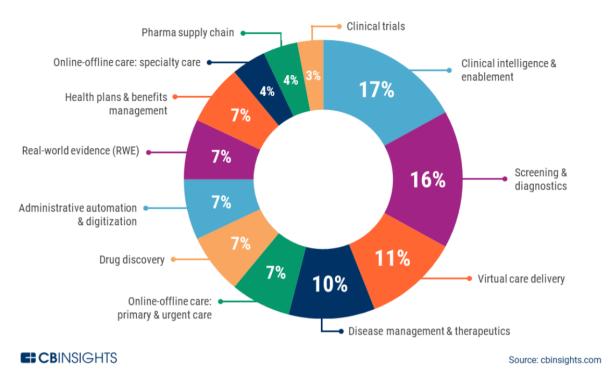


Figure 4 : Catégories représentées par les 150 entreprise du digitales en santé 2020

Nous constatons que de nombreux secteurs sont représentés, tels que l'intelligence clinique, le dépistage et le diagnostic, mais aussi la prestation de soins virtuels.

L'intelligence clinique est la catégorie la plus représentée avec 26 entreprises. Ces outils aident les professionnels de santé à prendre des décisions cliniques pour fournir des soins de manière plus efficace et efficiente.

Les plateformes à destination des patients comme celles proposées par Twistle, visent à mettre en relation les prestataires et les patients afin de prendre en charge le patient plus rapidement et plus efficacement. L'offre de Twistle, un logiciel en tant que service ou « Software as a service » en anglais, se connecte aux patients par le biais de plusieurs canaux, notamment par la messagerie, une application mobile et le téléphone. Elle automatise les tâches des prestataires de soins allant des rappels de recommandations à la collecte d'informations jusqu'à l'éducation du patient. Elle permet aux cliniciens et aux patients d'envoyer et de recevoir des photos et des vidéos et de suivre l'engagement des patients au moyen de questionnaires auxquels il est possible de répondre rapidement afin d'assurer son suivi.

Les outils de coordination des soins font également partie de cette catégorie. C'est le cas de l'entreprise Quartet Health, ayant développé une plateforme mettant en relation les personnes atteintes de troubles mentaux avec des professionnels choisis préalablement selon leurs préférences, leurs besoins cliniques et selon leurs assurances. Ce type de dispositif accompagne le patient dans sa prise en charge thérapeutique, dans le suivi psychiatrique et dans de nombreux autres domaines grâce à des programmes numériques, et peut être dispensé en personne ou virtuellement.

Le dépistage et le diagnostic constituent une part importante du marché où de nombreuses start-ups ont décidé de se spécialiser. Parmi les 150 start-ups considérés comme les plus innovantes, 24 entreprises développent un large éventail de solutions diagnostics allant des tests grand public à l'imagerie médicale en passant par la pathologie numérique. Les entreprises de tests à domicile offrent des options accessibles pour obtenir des informations personnalisées sur l'état de santé des patients. Par exemple, l'entreprise Healthy.io, basée en Israël, a mis au point une solution qui utilise l'appareil photo du smartphone afin de partager des photos de plaies au fil du temps, aidant ainsi les cliniciens à mesurer et à évaluer les plaies avec précision et permettant des interventions significatives au bon moment.

Nous rejoignons donc l'analyse faite précédemment sur la croissance attendue de l'IA dans le domaine du diagnostic, que celui-ci s'effectue sur de petits instruments (applications sur téléphone) ou sur de plus importants outils comme en imagerie par exemple. Dans le diagnostic, la recherche d'anomalies à partir d'images médicales est un secteur où la place et l'utilisation de l'IA sont de plus en plus importantes. Therapixel, une société française, a développé une technologie basée sur l'apprentissage automatique pour détecter les tumeurs cancéreuses sur les mammographies.¹⁵ Medipath, un laboratoire privé de pathologie spécialisé dans le diagnostic du cancer et disposant de 22 sites géographiques, s'est équipé de la technologie Galen™ Prostate. Il s'agit d'un outil développé par Ibex Medical Analytics pour le dépistage du cancer de la prostate.

Enfin, la prestation virtuelle de soins et la gestion des maladies sont également bien représentées dans ce classement avec respectivement 11 % et 10 % des entreprises. Les assistants virtuels, généralement représentés par des applications connectées, aident un patient dans le suivi de sa maladie en fonction de ses symptômes physiques ou psychologiques et de ses données cliniques. Il peut également avertir le patient d'une anomalie en fonction de symptômes cliniques ou physiques.

Il n'est pas impossible de voir arriver des assistants virtuels d'ici quelques années, réalisant des consultations, des entretiens thérapeutiques et voir même de prescrire des traitements. La start-up ADA a mis en place un assistant virtuel, sous forme d'application qui permet de prédire la maladie du patient et donner des recommandations à partir de symptômes décrits par l'utilisateur au sein de la plateforme.

Nous voyons à travers cette analyse du marché, les tendances qui se dessinent pour les années à venir. L'IA intégrée aux plateformes d'aide à la mise en œuvre, à l'accélération et au bon déroulement des essais cliniques représente une part importante du marché tout comme le marché des robots chirurgicaux et du diagnostic. D'autre part, les assistants virtuels, les systèmes connectés permettant une médecine de plus en plus personnalisée, représenteront une part importante du marché et donc une augmentation de la part de marché de ces segments est également attendue.

(f) Les facteurs de croissance et les limites de l'IA

_

¹⁵ Atawo Consulting. Rapport final, Intelligence artificielle - État de l'art et perspectives pour la France. Ministère de l'économie et des finances. 2019 ; p.185-186. Report No. : 978-2-11-152634-1

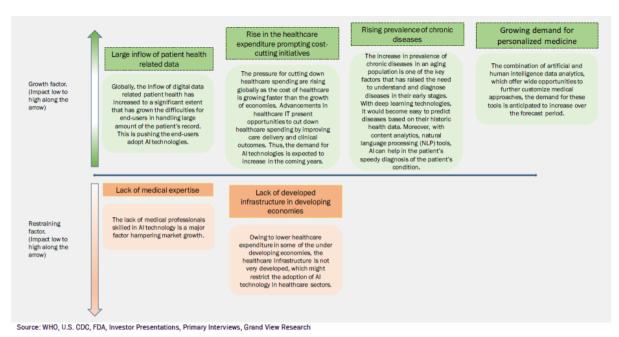


Figure 5 : Dynamique de l'utilisation de l'intelligence artificielle en santé.

Le marché de la santé et celui de l'intelligence artificielle sont régis par de nombreux facteurs. Comme nous pouvons le voir sur le diagramme ci-dessus, de plus en plus de données sur les patients sont collectées et générées et les utilisateurs finaux ont de plus en plus de difficultés à gérer une telle quantité de données. Cela pousse les professionnels et les infrastructures à s'équiper de technologies intégrant des systèmes d'intelligence artificielle afin de pouvoir utiliser ces informations. De plus, les dépenses de santé augmentent chaque année, atteignant une croissance plus rapide que la croissance économique des pays. Il est donc essentiel de trouver des solutions pour améliorer les soins apportés aux patients tout en réduisant les coûts associés.

L'augmentation de la prévalence des personnes âgées souffrant de maladies chroniques est également un facteur poussant à l'utilisation de ces technologies. Enfin, il y a une demande forte de la part des professionnels pour une médecine de plus en plus personnalisée, adaptée à chaque patient, nous en parlerons dans la deuxième partie. En effet, l'IA et les services de « *clouds* » associés peuvent accumuler et traiter des milliards de données et peuvent utiliser ces informations pour examiner les problèmes de santé antérieurs et actuels. Une telle comparaison de données issues de dossiers médicaux permet aux médecins d'établir un diagnostic plus précis et plus précoce.

En revanche, certains facteurs constituent un frein à l'utilisation de ces technologies. L'IA doit être entrainée via un ensemble de données comme nous avons pu le voir, afin d'obtenir les résultats escomptés. Cependant, en raison de problèmes de confidentialité, de structuration, il peut être difficile d'accéder à des données de qualité, en quantité suffisante, nécessaires à l'apprentissage de l'IA.

Il y a également un manque de professionnels de santé qualifiés ayant les compétences essentielles à l'utilisation de ces méthodes, ainsi qu'un manque d'infrastructures de soins de santé. Ces professionnels ont besoin de preuve quant à l'efficacité et l'utilité de ces technologies. Toute personne travaillant avec l'IA devra comprendre cette technologie et savoir comment elle peut l'aider dans ses tâches quotidiennes.

De plus, pour les pays en voie de développement, l'absence d'infrastructures ou de plateformes équipées dû à un manque de moyens ou de connaissances ne permet pas la mise en œuvre de telles pratiques. Ces leviers sont à prendre en considération afin de permettre une mise sur le marché optimal de ces systèmes et équitable entre les pays.

(g) Analyse par région

Les régions pour lesquelles nous retrouvons un fort besoin en intelligence artificielle et qui entrent dans cette dynamique sont les suivantes : les États-Unis, l'Asie ainsi que l'Europe.



Source: WHO, U.S. CDC, FDA, Investor Presentations, Primary Interviews, Grand View Research

Figure 6 : Tendances du marché mondial de l'IA en santé, par région

Les États-Unis ont la plus grande part de marché en termes de développement et d'utilisation d'IA avec plus de 50 % et les différentes prévisions les placent en tête dans ce domaine en 2027. Cette part de marché est en grande partie due à l'adoption croissante du « machine learning » dans le secteur médical. D'autre part, une baisse de la part de marché d'environ 3,5 à 4 % est prévue entre 2019 et 2027.

L'Asie Pacifique, avec ses investissements dans les infrastructures informatiques, dans les start-ups et dans l'aide à l'intégration de ces technologies dans la santé, devrait être l'une des régions connaissant la plus forte croissance, avec une augmentation de la part de marché d'environ 4 % entre 2019 et 2027. L'Europe, qui détient une part importante du marché actuel, est annoncée avec une perte de part de marché d'environ 0,25 % d'ici 2027 avec des revenus supplémentaires entre 2019 et 2027 de 15 milliards de dollars. Cette légère perte de part de marché s'explique par le fait que des régions comme l'Asie-Pacifique investissent en masse dans ces technologies, leur permettant de croître plus rapidement et ainsi gagner des parts de marché sur des régions comme les Etats Unis, l'Europe, le Moyen-Orient et l'Amérique latine.

Au niveau mondial, la croissance attendue relative à l'utilisation de ces technologies entre 2018 et 2025 sera attribuée, selon les experts, à plusieurs domaines comme démontré dans le diagramme ci-dessous :

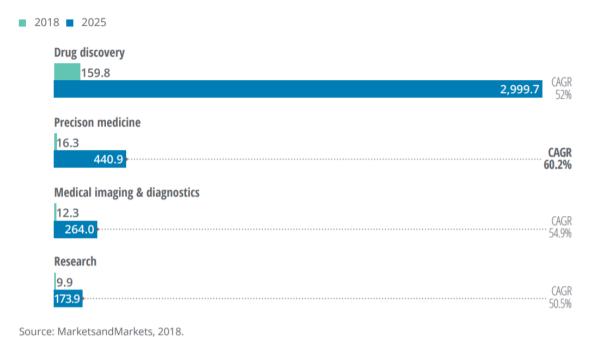


Figure 7: Tendances d'application de l'IA dans l'industrie pharmaceutique (2018-2025)

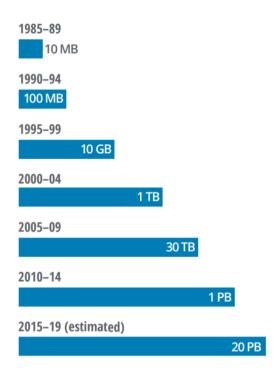
L'IA peut être présente dans le processus de R&D et ainsi être impliquée dans l'identification et la validation des nouvelles cibles de médicaments, la découverte de nouveaux composés, l'identification de nouveaux biomarqueurs, etc. Nous aborderons ce point dans la deuxième partie.

Bien que l'IA appliquée à la découverte de nouvelles molécules soit le secteur où la plus forte croissance est attendue dans les prochaines années à venir, la médecine de précision possède également un fort potentiel. La médecine de précision apporte une approche nouvelle dans le traitement et la prévention des maladies en tenant compte de la variabilité individuelle au niveau des gènes, de l'environnement et du mode de vie de chaque personne. Cette approche permettra aux médecins et aux chercheurs de prédire avec plus de précision quelles sont les stratégies de traitement et de prévention d'une maladie donnée à adopter et pour quels groupes de personnes. Elle s'oppose à l'approche plus « générale » dans laquelle les stratégies de traitement et de prévention des maladies sont élaborées pour une population donnée, sans tenir compte des différences entre les individus. C'est le cas par exemple, du séquençage nouvelle génération, permettant de séquencer de grandes quantités d'ADN dans un temps court. Elle permet d'établir un diagnostic précis, plus rapide et de prédire l'efficacité ou la résistance à un traitement. Elle réduira ainsi les cas d'errance médicale ou les effets secondaires de ce dernier comme nous le retrouvons dans le cadre des chimiothérapies (perte de cheveux, fatique, troubles digestifs). Par ailleurs, cette stratégie thérapeutique ciblée évite les traitements inefficaces et leurs coûts afférents. En effet, nous faisons face à un changement de paradigme dans la manière de traiter le cancer. Les professionnels de santé ne considèrent plus seulement la forme et la localisation de la tumeur, mais s'appuient également sur le ciblage d'altérations génétiques. Grâce à cette nouvelle approche et au développement des thérapies ciblées, les patients peuvent bénéficier de traitements de plus en plus personnalisés.

Nous comprenons les enjeux et les attentes d'aujourd'hui en matière de médecine de précision, il faut donc s'attendre à une importante évolution dans ce domaine.

Ce développement est en partie due au fait que l'industrie pharmaceutique et celle du diagnostic encaissent un retard au regard de l'IA si nous la comparons à d'autres industries comme celle de l'automobile par exemple. Une enquête menée par Deloitte et le MIT Sloan Management Review a révélé que seulement 20 % des entreprises biopharmaceutiques ont atteint la maturité numérique et que les manques de vision claire, de leadership et de financement freinent les entreprises. Dans cette même enquête, nous nous apercevons que la transformation numérique de ces entreprises est une priorité dans laquelle 58 % des répondants ont annoncé qu'il s'agissait d'un axe prioritaire de leur développement. De plus, 79% des répondants souhaitent créer de la valeur grâce à leur initiative numérique.¹⁶

Comme nous avons pu le constater, cette croissance est en partie attribuée à la quantité de données disponibles sur le marché. En effet, la production et l'accumulation de données augmentent, comme présenté ci-dessous.



Source: Dinov ID. Volume and value of big health care data, National Center for Biotechnology Information, US National Library of Medicine.

Figure 8 : Données génomiques collectées au fil du temps

Ces données proviennent de sources multiples telles que les dossiers des patients, les dossiers médicaux électroniques, les applications de santé connectées, les essais cliniques, les réseaux sociaux et autres sites web, la recherche et bien d'autres sources. Elles peuvent

¹⁶ Reh G., Standing M.. Survey finds biopharma companies lag in digital transformation. Deloitte center for health solutions. 2018. [Consulté le 09 fevr. 2021]. https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/br/Documents/life-sciences-health-care/Biopharma-companies-lag-in-digital-transformation.pdf

être exploitées par l'apprentissage automatique pour générer de nouvelles connaissances et développer de nouvelles molécules, développer des systèmes diagnostics et autres outils.

De plus, cette grande masse de données nécessite des algorithmes de plus en plus puissants pour les analyser. En raison de l'attrait et de la forte demande pour ces technologies, de nombreuses entreprises se spécialisent dans ce domaine. Ainsi, le développement et la commercialisation de microprocesseurs capables d'analyser cette grande quantité d'informations en peu de temps ont connu une forte évolution.

Concernant une étude des services analytiques de la Harvard Business Review¹⁷, 95% des dirigeants du secteur de la santé affirment qu'il est très important pour l'avenir des soins de santé de gérer les données dans tous les milieux de soins. Mais seuls 19 % affirment que leur organisation y parvient aujourd'hui avec succès. Nous pouvons donc constater l'intérêt de ces données, mais le fossé existant entre la manière dont elles sont stockées et celle dont elles sont utilisées.

3. L'écosystème français

L'écosystème français fait preuve d'un grand dynamisme et d'un grand enthousiasme pour l'intelligence artificielle. La France, malgré un début de croissance tortueux dans ce domaine, a réussi à s'imposer parmi les meilleures nations et se classe au septième rang mondial, avec 3,1% des start-ups présentent autour du globe.¹⁸

L'un des principaux acteurs contribuant au succès de la France en matière d'IA est la Bpifrance (Banque Publique d'Investissement). En 2019, cette banque d'investissement publique a soutenu et financé plus de 1200 entreprises spécialisées dans l'IA à travers ses différents outils et a ainsi déboursé une somme de 368 millions d'euros. Ces montants sont alloués aux entreprises utilisant l'IA dans tout type de secteur. ¹⁹

BPI France a également investi en capital dans des entreprises du domaine de la santé avec une participation à hauteur de 145 millions d'euros depuis 2017. Elle est notamment entrée au capital d'entreprises comme Incepto Medical, Byond ou Primaa.

Mais la participation de BPI au développement de ces start ups ne s'arrête pas là puisqu'elle propose à travers son Hub HealthTech, un accompagnement pour les entreprises dans lesquelles elle investit.

¹⁷ Harvard Business Review Analytic Services, sponsored by Roche. Leading a new era in healthcare : innovation through Data-Driven Diagnostics. July 2019

¹⁸ Atawo Consulting. Rapport final, Intelligence artificielle - État de l'art et perspectives pour la France. Ministère de l'économie et des finances. 2019 ; 181-190. Report No. : 978-2-11-152634-1

¹⁹ Nême Mathilde. Panorama des startups santé françaises utilisant l'IA. BPI France - Hub Digital. Juillet 2020. [Consulté le 18 avril 2021]. https://lehub.bpifrance.fr/panorama-startups-sante-francaises-ia/

	France	USA	Chine	Monde
IA Startups	136	2 905	709	5 125
IA Healthcare	26	~ 600 (20%)	~ 100 (14%)	~ 900 (18%)
Financement Total IA(2012-2016)	280 m€	15 000 m€	2 100 m€	20 000 m€
Financement IA pour la santé (2012-2016)	56 m€	3 000 m€	364 m€	3 600 m€

Figure 9 : Start-ups et leur financement, par région

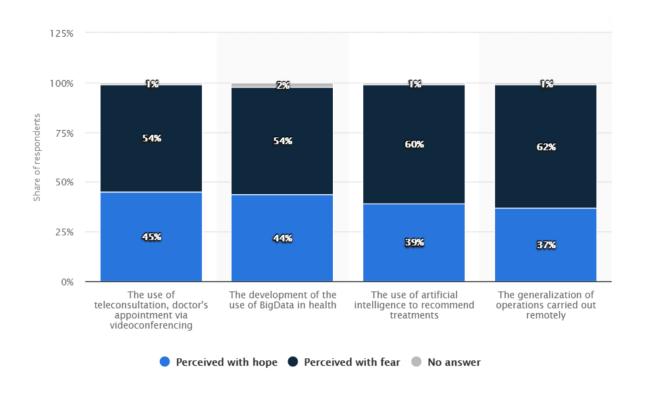
Si l'on reprend ce tableau de financement, entre 2012 et 2016, 136 startups françaises spécialisées dans l'IA ont été créées, dont 26 dans le secteur de la santé. Au vu des données de bpifrance et des financements cités ci-dessus, on constate une forte croissance au sein de l'écosystème français, qui s'est fortement accélérée ces dernières années même si elle reste inférieure aux autres régions comme les USA et la Chine.

En 2018, E. Macron, le président français a décidé de mettre en place un plan d'investissement de 1,8 milliard de dollars autour de l'IA et des données au cours des quatre prochaines années en ajoutant : "Vous pouvez totalement transformer les soins médicaux en les rendant beaucoup plus prédictifs et personnalisés si vous avez accès à beaucoup de données", a déclaré M. Macron. ²⁰

Bien que de nombreux acteurs participent au dynamisme de ce marché, il est également important de prendre en compte l'opinion de la population concernant le développement de ces technologies et de leurs utilisations futures. Seule une volonté d'utiliser ces technologies contribuera à cette croissance.

-

²⁰ Taylor, N. P.. France puts healthcare at heart of \$1.8B AI strategy. Fierce Pharma, MedTech. 2018. [Consulté le 15 avril 2021]. https://www.fiercebiotech.com/medtech/france-puts-healthcare-at-heart-1-8b-ai-strategy



Details: France; Odoxa; September 27-28, 2017; 1,023 respondents; 18 years and older; Online survey

© Statista

Figure 10 : Pourcentage de Français ayant envisagé avec espoir ou avec appréhension les différentes évolutions possibles du secteur de la santé en 2017

Odoxa²¹ et Sciences Po ont élaboré une enquête afin de recueillir l'avis de la population française sur l'IA et les données de santé. Suite à ce questionnaire auquel plus de 1000 participants ont répondu, ils ont découvert que l'utilisation des BigData en santé et l'utilisation de l'IA comme outil de recommandation de traitements, sont perçues comme une crainte chez 54% et 60% de la population, respectivement. Cette méfiance de la population à l'égard de ces technologies peut être attribuée au manque de connaissances et à l'absence de l'être humain dans le processus d'aide à la décision. Concernant l'utilisation des données des patients, il est important de rappeler que les pratiques autour de celles-ci sont contrôlées par le règlement général sur la protection des données (RGPD), que nous aborderons dans la partie sur le Health Data Hub (HDH).

Une autre étude a été réalisée par Ipsos²² sur l'acceptation de la population française à utiliser l'IA pour différentes actions. Plus de la moitié de la population serait prête à utiliser ces systèmes afin de les guider vers les professionnels les plus appropriés pour un problème de santé donné mais aussi de disposer d'un outil quotidien pour donner des conseils afin d'améliorer leur santé. En revanche, la majorité de la population n'est pas d'accord pour qu'un robot ou une IA leur donne des conseils sur les traitements disponibles en vente libre ou leur donne un diagnostic reposant uniquement sur des symptômes. Nous pouvons donc constater

Odoxa and Science Po (Chaire Santé). Percentage of French who considered with hope or with apprehension various possible developments in the health sector in 2017. Statista. September 2017.
 Ipsos and LEEM. Would you accept that artificial intelligence systems or robots do the following things in the future?. Statista. Novembre 2018.

que ces IA ne peuvent pas fonctionner sans l'aide des professionnels. Le contact humain est essentiel entre le patient et le professionnel, ce dernier doit assister la technologie et celle-ci ne peut en aucun cas le remplacer.

Une co-construction de ces outils entre les ingénieurs, les professionnels de santé et les patients serait bénéfique pour définir directement les besoins et garantir une volonté d'utilisation de la part des médecins et des patients. Cette dynamique permettra une mise en œuvre plus rapide de ces outils car les professionnels se sentiront plus à l'aise et auront une meilleure connaissance des solutions proposés. La France dispose de très bons chercheurs dans certains domaines de l'IA et pourrait s'appuyer sur ce savoir-faire afin de développer et promouvoir ce type de technologie.

Evidemment, le développement de ces technologies ne pourra se faire sans l'aide des données de santé, élément central pour l'adoption de telles technologies. Nous verrons les enjeux autour de ces dernières et les alliances potentiels entre les différentes entités dans un second temps.

4. Principaux développeurs des systèmes d'IA

De nombreux acteurs se sont lancés dans le développement de technologies intégrant l'IA dans les soins de santé. Un grand nombre de start-ups sont apparues dans cet environnement mais les parts de marché sont principalement partagées entre une poignée de sociétés que nous allons décrire.

IBM corporation est une société basée aux États-Unis qui opère dans plusieurs secteurs tels que la plateforme de « *cloud computing* », les solutions cognitives, les services commerciaux et technologiques. IBM corporation a développé une solution de « *cloud computing* » qui fonctionne avec la technologie de Watson Health. Sa première mise en œuvre commerciale remonte à 2013, lorsque le Memorial Sloan Kettering Cancer Center a commencé à utiliser le système pour recommander différentes options de traitement aux patients atteints d'un cancer du poumon. L'objectif était de s'assurer que les patients recevaient le bon traitement en fonction des résultats diagnostics et de l'état de santé général du patient.

En mai 2018, l'Apollo Health System en Inde a choisi d'adopter Watson pour l'oncologie et Watson pour la génomique. Ces deux plateformes de calcul cognitif peuvent permettre aux médecins de prendre des décisions pour proposer des traitements personnalisés pour différents types de cancer.

En février 2019, la société IBM, via la solution IBM Watson Health, a investi dans une collaboration de recherche avec des centres médicaux pour faire avancer l'application de l'IA dans le domaine de la santé. Dans cette optique, la société a investi plus de 50 millions de dollars dans une collaboration de recherche conjointe avec le Brigham and Women's Hospital et le Centre médical de l'université Vanderbilt. Cette collaboration visait à promouvoir l'utilisation de l'IA pour résoudre des cas graves, en impasse thérapeutique.

D'autres produits font partie du portefeuille du géant américain, tels que IBM Explorys Solutions, qui permet d'analyser les données pour comprendre la maladie, son histoire et sa progression et identifier en fonction du profil du patient, le traitement le plus adapté.

La multinationale Microsoft, fondée par Bill Gates et Paul Allen en 1975, est également un acteur majeur du marché de l'IA. Avec le système de « *cloud* » Azure, Microsoft héberge beaucoup de données de santé et peut, à partir de cette base, développer de nombreuses solutions d'IA. C'est dans le secteur de l'oncologie que le géant américain s'est associé à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière avec le système iBiopsy. Les méthodes d'imagerie médicale combinées au « *deep learning* » permettent une meilleure extraction des biomarqueurs de la progression de la maladie. L'objectif de cette solution est donc d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des patients souffrant de cancer du foie en particulier. Microsoft souhaite se renforcer et a annoncé l'initiative Al for Health, une extension du programme Al for Good, spécifiquement dédiée au domaine de la santé. Au cours des cinq prochaines années, l'entreprise investira 40 millions de dollars pour exploiter les avantages de l'IA afin d'améliorer la santé des plus défavorisés.²³ L'initiative "Al for Health" se concentrera sur plusieurs cas d'utilisation spécifiques.

Tout d'abord, Microsoft veut investir dans la recherche directe dans le domaine de l'IA médical. Cela implique, par exemple, de développer des algorithmes capables de détecter automatiquement une maladie.

Deuxièmement, le géant américain veut également financer des études pour mieux comprendre comment l'IA pourrait être utilisée dans le domaine de la santé.

Enfin, le troisième objectif du programme est d'ouvrir l'accès à cette technologie en mettant effectivement en œuvre les algorithmes dans les établissements médicaux.

Nvidia Corporation a également sa place parmi les acteurs clés. C'est une société américaine qui a inventé le GPU (Graphics Processing Unit). Le GPU est la solution de référence pour obtenir la puissance de calcul suffisante nécessaire aux systèmes d'intelligence artificielle dans tous les domaines. Les GPU NVIDIA sont utilisés dans les supercalculateurs les plus rapides du monde. La société a mis en œuvre NVIDIA ClaraTM Imaging, un ensemble d'applications permettant le déploiement de l'IA dans l'imagerie médicale. Elle fournit aux développeurs et aux chercheurs les outils nécessaires pour accélérer l'annotation des données, concevoir des modèles d'IA spécifiques à un domaine et déployer des flux de travail d'imagerie intelligente avec des modèles préformés. Dans la crise du Covid-19, cette plateforme a permis aux chercheurs de détecter les patients atteints d'une infection au Covid-19 grâce aux données d'un scanner thoracique.

D'autres applications ont été développées par NVIDIA, tels que des logiciels de séquençage accéléré ou des applications offrant une vidéo intelligente et une analyse d'IA conversationnelle dans les établissements de santé. Grâce à différents capteurs intelligents, les systèmes étaient capables de contrôler automatiquement la température corporelle, la détection des masques et la surveillance des patients à distance.²⁴ Récemment, les équipes de la société ont permis d'effectuer une analyse de l'ensemble de la séquence d'ADN du génome humain en moins de 20 minutes.

https://www.healthcareitnews.com/news/microsoft-launches-major-40m-ai-health-initiative

²³ Miliard, M.. Microsoft launches major \$40M AI for Health initiative. Healthcare IT News Global Edition. 2020, January. [Consulté le 10 février 2021].

²⁴ NVIDIA Corporation. NVIDIA Clara : An Application Framework Optimized for Healthcare and Life Sciences Developers. 2020. [Consulté le 25 Mai 2021]. https://developer.nvidia.com/clara

Intel a également réagi au potentiel de croissance de l'IA dans le secteur médical. Elle s'est notamment spécialisée dans l'imagerie médicale, le « *cloud* » et dans bien d'autres applications.

Intel a collaboré avec Philips via la mise en commun du processeur Intel® Xeon® Scalable et l'interface OpenVINO™, afin de conduire des tests sur des radiographies et tensidométries. Le but étant d'utiliser le « deep learning » pour estimer l'âge osseux et pour segmenter les différentes parties du poumon. ²⁵ Des résultats impressionnants ont été publiés avec un gain de vitesse considérable dans l'estimation de l'âge osseux et la segmentation pulmonaire par rapport aux mesures initiales (188 fois plus rapide pour l'âge osseux). Ces découvertes vont sensiblement bouleverser le domaine de l'imagerie et permettre aux radiologues par exemple, d'établir des diagnostics plus rapides.

Intel collabore avec certains acteurs de l'industrie pharmaceutique, dont Novartis, sur l'utilisation des réseaux neuronaux profonds pour accélérer le filtrage des contenus à haut débit. Cette technique permet de traiter une grande quantité d'images en très peu de temps tout en extrayant une meilleure compréhension des caractéristiques de l'image. L'objectif de cette association est de permettre la découverte précoce de médicaments.²⁶

Intel a également lancé la plateforme d'analyse pharmaceutique Intel, qui permet de recueillir des données sur les patients participant à des essais cliniques à l'aide d'applications ou de capteurs portables pour smartphones. Ces données sont ensuite envoyées dans un « cloud » et sont ensuite analysées à l'aide de méthodes d'apprentissage automatique pour fournir des informations sur l'efficacité des médicaments ou la réponse aux doses administrées. Cette technologie a été développée dans le but de rendre les phases cliniques plus rapides et plus simples et de réduire les coûts de ces essais.

Google a restructuré et mis en place la division Alphabet où l'intelligence artificielle est un des pilliers de leur stratégie. Dans le diagramme ci-dessous, nous retrouvons la structure de Google Alphabet.

²⁵ Intel Corporation. IA dans le secteur de la santé : le machine learning booste l'imagerie médicale. IA et santé – Intel. 2020. [Consulté le 25 Mai 2021]. https://www.intel.fr/content/www/fr/fr/it-managers/intel-phillips-medical-imaging.htm

²⁶ Newsroom Intel. Using Deep Neural Network Acceleration for Image Analysis in Drug Discovery. News Byte. 2018, May. [Consulté le 28 Mai 2021]. : ewsroom.intel.com/news/using-deep-neural-network-acceleration-image-analysis-drug-discovery/#gs.di1jeq

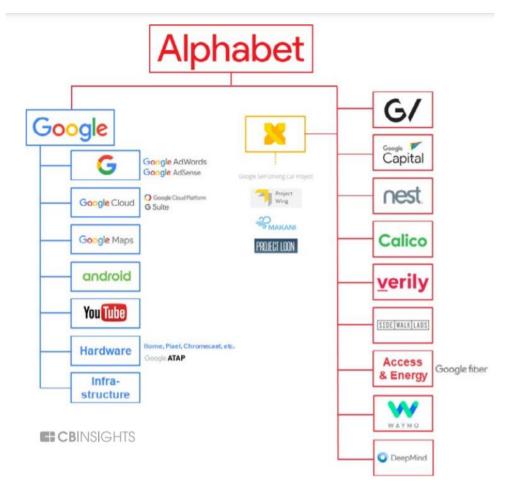


Figure 11 : Structure de Google Alphabet

Les trois entités spécialisées en santé sont Verily, DeepMind et Calico.

Verily, la filiale « science de la vie » d'Alphabet, a été créée en 2015 afin de développer des technologies dans le domaine de la santé. Cette société utilise notamment l'IA, l'internet des objets et les données de santé dans le but d'améliorer la prise en charge des patients via des technologies disruptives. Une des équipes de recherche basée en Israël a souhaité développer un système d'IA à grande échelle capable de mieux détecter les polypes dans le cadre du cancer colorectal. Elle a formé l'IA à l'aide de vidéos et de métadonnées mais également via une validation clinique sur 100 procédures en collaboration avec le centre médical Shaare Zedek afin de déterminer si l'application d'IA pouvait améliorer la détection des polypes coliques par rapport à la seule évaluation humaine. ²⁷

DeepMind, une société basée à Londres, a été rachetée par Google pour plus de 500 millions de dollars. Il s'agit d'une société spécialisée dans la recherche sur l'IA et qui s'intéresse à son utilisation dans tous les secteurs de la santé (R&D, essais cliniques, marketing, fabrication, etc.)..

Elle est spécialisée dans la gestion et l'utilisation des données pour soutenir la recherche et améliorer les parcours de soins. Elle a conclu de nombreux partenariats avec des institutions et développe plusieurs produits. Le Study Watch en est un exemple ;

 $^{^{\}rm 27}$ NoCamels Team. Google's Verily Opens Israel R&D Center, Will Partner With Hospitals On Al In Healthcare. Nocamels. August 2021

Le Study Watch est une montre qui enregistre les données biométriques du patient en temps réel. Elle analyse en temps réel le patient et peut ainsi prédire son évolution en fonction des données d'entrées. Aujourd'hui, cette montre intelligente est en attente d'approbation par la FDA.

Enfin, Calico travaille sur les questions du vieillissement de la population et des maladies qui surviennent avec l'âge. Dirigée par Arthur Levinson, la société utilise l'IA et plus particulièrement l'apprentissage automatique pour traiter de grands ensembles de données afin de les comprendre et d'établir des hypothèses sur l'impact de l'âge sur l'apparition de certaines maladies.

	EYE DISEAS	E DIABETES	HEART DISEASE	PARKINSON'S	MULTIPLE
Data Generati	on Optos	Dexcom Glucose Monitor	Monitoring Patent + Study Watch	Study Watch	Study Watch
Disease Detection	Diabetic Retinopathy Research	Cardiogram Study	Retina Heart Health Analysis	Personalized Parkinson's	MS Observationa Study
Disease/Lifes Management	tyle Ocular Mount	Onduo + Smart Syringe	One Brave Idea	Liftware	Galvani Bioelectronics

Figure 12 : Domaines d'application de l'IA par Alphabet

Alphabet s'est concentré sur la génération de données à l'aide de vêtements, de l'imagerie, d'imagerie par résonance magnétique (IRM), etc. Ces IA sont utilisées dans de nombreuses maladies telles que le diabète, la maladie de Parkinson, les maladies cardiaques, la sclérose en plaques et les maladies oculaires. Si l'on prend l'exemple de la production de données sur la sclérose en plaques, Verily a mis en place une étude en partenariat avec Biogen et le Brigham and Women's Hospital pour collecter des données grâce au Study Watch porté par les patients. ²⁸ Ces informations sont envoyées à des systèmes de ML pour améliorer la détection et comprendre comment une telle maladie peut se développer.

Dans le contexte des épidémies de grippe, Alphabet a également créé une application permettant de suivre et anticiper l'évolution de l'épidémie, permettant aux scientifiques de mettre des moyens en œuvre pour freiner l'épidémie. ²⁹

Un grand nombre d'acteurs sont déjà bien établis et voient un fort potentiel dans l'utilisation des données et de l'IA dans le domaine de la santé. Les géants du numérique l'ont d'ailleurs bien compris et n'ont pas hésité à prendre ce tournant.

²⁸ Thomas Snyder. Deepening our understanding of MS with biosensors. Verily. October 2017

²⁹ CB Insights. How Google Plans To Use AI To Reinvent: The \$3 Trillion US Healthcare Industry. Google Strategy Healthcare. 2020. [Consulté le 06 juin 2021]. https://www.binsights.com/research/report/google-strategy-healthcare/

B. Les données de santé

 Centre de données sur la santé en France : Health Data Hub

L'une des solutions pour stocker et traiter ces données est le « *cloud* ». La situation actuelle en France en matière de gestion des données de santé est insatisfaisante. De nombreux systèmes de collecte et de traitement de l'information existent, dispersés sur le territoire et provenant de multiples ressources telles que les hôpitaux, les registres, les recherches scientifiques, les données épidémiologiques, les universités, etc. C'est pourquoi le gouvernement français a décidé de mettre en place une infrastructure regroupant l'ensemble des données sanitaires françaises appelée le Health Data Hub (HDH).

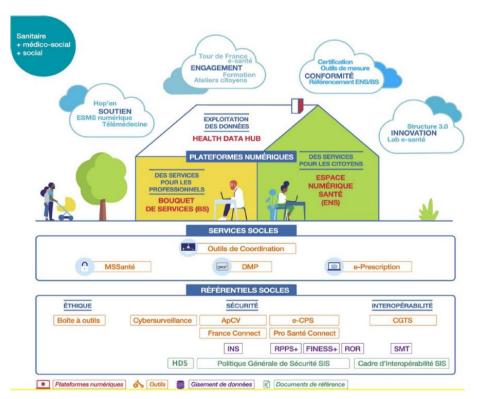


Figure 13 : Organisation du numérique en France

Le HDH est une plateforme de données de santé créée en 2019³⁰ pour faciliter leur partage afin d'accélérer la recherche via des appels à projet. Elle a également été mise en place pour informer les patients, faciliter la disponibilité des ensembles de données de santé avec un faible risque d'impact sur la vie privée. Cela implique la mise en commun et le partage d'informations entre les différents systèmes de référence et d'assurer une interopérabilité entre ces données. Cette interopérabilité est essentielle dans le cadre de l'aide à la décision médicale, de l'amélioration du parcours de soins et de la recherche clinique. Un des enjeux de

³⁰ CNIL. La plateforme des données de santé (Health Data Hub). Introduction. 2020. [Consulté le 17 mars 2021]. https://www.cnil.fr/fr/la-plateforme-des-données-de-sante-health-data-hub

cette plateforme est de garantir l'échange et le traitement des données tout en respectant les règles de sécurité et de confidentialité.

Effectivement, au sein de l'UE, le Parlement européen a défini un cadre réglementaire commun entre les pays pour ces données de santé, le RGPD, qui régit le traitement des données personnelles dans l'UE.³¹ En France, le règlement s'applique à tous les organismes, publics ou privés, qui traitent ou non des informations personnelles pour leur compte. La CNIL a donc un rôle renforcé en matière de protection de la vie privée de la population avec un pouvoir de contrôle et de sanction sur les utilisateurs qui enfreignent les règles de protection des données. Ce règlement n'a pas été créé pour ralentir les progrès de l'IA et du numérique en général, mais pour garantir aux utilisateurs que les données sont protégées et ne seront pas utilisées de manière malveillante ou autre. Le RGPD a établi un droit à l'oubli afin d'effacer les renseignements personnels mais aussi un droit à la portabilité des données et enfin un droit à être informé en cas de piratage des données. ³²

La CNIL a fait de nombreuses recommandations autour du HDH, notamment sur l'entreposage de données, la sécurité de la plateforme et les transferts de ces éléments en dehors de l'UE. La CNIL a assuré que la sécurité des données sur la plateforme était respectée mais qu'une vigilance particulière devait être apportée sur les importations et exportations de données afin de garantir l'anonymat effectif des exportations. La collecte des informations de santé française dans un système centralisé peut entraîner de sérieux problèmes de confidentialité et donc de sécurité. En effet, en les centralisant dans un seul et même système, il est possible de croiser les données afin d'identifier les patients, ce qui peut entraîner un danger tant pour le patient que pour l'État. De plus, des intrusions pourraient avoir lieu et entraîner de graves conséquences.

En ce qui concerne l'hébergement, de nombreuses entreprises européennes se sont positionnées pour offrir leur service dans le « *cloud* ».

OVHcloud, Atos, CenturyLink, Orange, Rackspace Technology, Sungard Availability Services et Tata Consultancy Services, font partie de ces hébergeurs européens privés.

Pour l'instant, l'hébergement de la base de données médicale française, le Health Data Hub, a été confié à la société américaine Microsoft en 2018.³³ Cette société a été choisie pour sa facilité d'utilisation et pour l'expérience du géant américain en matière de gestion et de sécurité des données. Elles sont stockées au sein de l'Union européenne dans les locaux de Microsoft aux Pays-Bas. Cette décision fait l'objet d'un débat, notamment pour des raisons de sécurité. La CNIL a également pris position dans le débat sur l'hébergement des données par Microsoft et demande aux autorités et aux acteurs de la santé de ne plus faire confiance à cette entreprise.

En effet, la législation américaine est plus permissive en matière de protection des données personnelles. Le « CloudAct » est une loi fédérale qui permet aux autorités

³¹ CNIL. Comprendre le RGPD, RGPD : de quoi parle-t-on ?. 2020. [Consulté le 17 mars 2021]. https://www.cnil.fr/fr/rgpd-de-quoi-parle-t-on

³² Parlement, E. Règlement (UE) 2016/679 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données et abrogeant la directive 95/46/CE (RGPD). 2016, April 27.

³³ Vitard, A.. Health Data Hub: Face aux critiques liées à Microsoft, le gouvernement annonce un appel d'offres. Usine Digitale. 2020. [Consulté le 17 mars 2021]. https://www.usine-digitale.fr/article/health-data-hub-face-aux-critiques-le-gouvernement-va-mettre-microsoft-enconcurrence.N978681

américaines auprès d'une entreprise américaine, comme Microsoft, d'accéder aux données numériques qu'elle héberge dans ses centres de données, que celles-ci soient situées aux États-Unis ou à l'étranger.³⁴ Pour contrer cette loi, un décret a été publié au Journal officiel, stipulant qu'"aucun transfert de données personnelles ne peut être effectué en dehors de l'Union européenne". Cet arrêté a été pris par le ministre des Solidarités et de la Santé, M. Olivier Véran. Les autorités considèrent donc qu'il existe un décalage entre les programmes de surveillance américains et le RGPD.³⁵

Le secrétaire d'État chargé du numérique a déclaré qu'il voulait changer la situation et lancer un appel d'offres afin d'offrir ce précieux sésame à une entreprise française si possible. Afin de pouvoir héberger ces données, l'Agence nationale pour la sécurité des systèmes d'information propose une certification, le SecNumCloud. Selon l'ANSSI et l'Agence numérique, seules deux entreprises disposent d'une double certification SecNumCloud et HDS³⁶: Oodrive et Outscale. OVH est également bien avancé dans le processus pour l'obtention de la certification SecNumCloud. Ces trois sociétés, concurrentes du « *cloud* » de Microsoft, pourraient obtenir l'autorisation d'héberger les données de santé du système français et européen.

Avant de trouver un nouvel hébergeur, Olivier Véran a récemment déclaré: "La plateforme des données de santé a conclu fin octobre un troisième avenant qui précise que la loi applicable est bien celle du droit de l'Union européenne ou du droit français et que tous les services qui traitent des données de santé le font au sein de l'Union européenne". 37 Un décret est paru fin 2020 afin d'assurer l'hébergement des données issues du SNDS dans l'UE. Microsoft a donc une obligation d'héberger les données de santé des Français au sein de l'UE. Mais cette annonce du ministre de la Santé ne fait pas l'unanimité notamment pour la CNIL.

Concernant les données hébergées dans ce « *cloud* », elles proviennent de différentes sources. Elles sont issues du dossier médical partagé, des centres hospitaliers, de l'assurance maladie, des pharmacies, de la recherche, du système national de données sur la santé, des répertoires, etc. Elles sont anonymisées et cryptées, mais l'anonymat complet reste aujourd'hui difficile à obtenir. La base de données médico-administrative du Système National de Données de Santé (SNDS), intégrée au Health Data Hub, a également été critiquée par la CNIL pour la faiblesse de son cryptage à l'aide d'algorithmes aujourd'hui obsolètes.

Ce système centralisé pose également des problèmes de qualité. Nous savons que l'intelligence artificielle a besoin de données de qualité, structurées pour fonctionner correctement. Si elles sont collectées dans un grand nombre de systèmes pour être placées dans le HDH, sans traitement et structuration préalable, cette approche perd de son intérêt. Il est donc nécessaire d'assurer l'interopérabilité des données.

³⁴ GARRIGOU-GRANDCHAMP, M.. Health data Hub et Cloud Act. FMF. 2020. [Consulté le 17 mars 2021]. https://www.fmfpro.org/le-health-data-hub-hdh-et-le-cloud-act.html

³⁵ Vitard, A.. Health Data Hub: Le gouvernement interdit tout transfert de données en dehors de l'UE. Usine Digitale, Santé. 2020, October

³⁶ Ridha Loukil, Usine Nouvelle, Le français OVH, candidat au label de confiance SecNumCloud de l'Anssi, Juillet 2019.

³⁷ Alice Vitard. Santé, Microsoft ne sera plus l'hébergeur du Health Data Hub... dans deux ans. Usine Digitale. Novembre 2020. [Consulté le 18 mars 2021]. https://www.usine-digitale.fr/article/d-ici-deux-ans-microsoft-ne-sera-plus-l-hebergeur-du-health-data-hub.N1031429

Par conséquent, en parallèle du développement du HDH, la France et l'Allemagne se sont associés depuis 2020 dans un projet de grande ampleur, nommé Gaia-X.³⁸ 22 membres fondateurs dont 11 entreprises allemandes et 11 entreprises françaises telles que Orange, OVH, Atos, Siemens, EDF, Bosch, apporteront leur service à cette infrastructure européenne, Gaia-X, afin d'offrir un « *cloud* » non pas centralisé comme celui géré par Microsoft dans le cadre du HDH mais décentralisé, provenant de plusieurs plateformes. Ce partenariat entre ces deux pays a pour but de concurrencer les GAFAM dans le secteur du « *cloud* », en créant un data center européen. Cette infrastructure permettra d'ériger les règles et grands principes en termes de sécurité des données, de leur portabilité et de leur interopérabilité. Cette plateforme décentralisée pourrait devenir, dans les prochaines années, l'hébergeur officiel des données de santé françaises et européennes et contribuer au développement de l'IA en Europe.

2. Bases de données en R&D et protection des données

Dans le domaine de la santé, d'innombrables bases de données sont disponibles et créées par les industriels, les universités, les laboratoires de recherche et les hôpitaux. Lors d'un recensement des bases de données en oncologie, j'ai compté plus de 7146 registres sur le territoire français. Ces registres classent les éléments par sexe, type de tumeur, année, ville et constituent un vaste répertoire d'informations et sont, pour la plupart, collectées au sein des hôpitaux et des cliniques. Ils contiennent également des renseignements sur les mutations, la génomique, la protéomique et d'autres informations relatives au cancer. Elles sont destinées à être utilisées à des fins de recherche. Si l'on prend le projet ArrayMap, il s'agit d'une ressource publique pour analyser les signatures génomiques dans le cadre des tumeurs malignes.³⁹ Cet ensemble contient environ 64 000 données génomiques, ce qui représente un nombre de tumeurs diagnostiquées, porté à 250. Il s'agit d'un entrepôt accessible à tous où la base de données peut être téléchargée gratuitement par les utilisateurs.

Or pour les données issues de bases privées comme celle du SNDS par exemple, les modalités d'accès sont différentes. Lors d'un échange avec Mme Valerie Machuron (responsable de l'acquisition des données chez Roche Pharma France) et Mme Camille François (responsable des activités numériques chez Roche Diagnostics France), nous avons abordé les questions relatives aux bases de données, à leur stockage et à leur utilisation. Dans le cadre de la recherche, dans un objectif d'accès aux données pour les industriels, il est essentiel de définir une étude avec un protocole précis et de créer une cohorte en partenariat avec un centre de recherche. Le projet doit ensuite passer devant un comité d'éthique & de déontologie et également devant un comité d'évaluation afin que les porteurs dudit projet puissent obtenir le droit d'utiliser une base de données. Les informations disponibles et collectées seront celles décrites dans le protocole et uniquement celles-ci. Ces bases peuvent être fournies par plusieurs entités agréées. C'est le cas d'Aviesan par exemple, qui propose un catalogue de bases de données appelé "Epidémiologie-France". Plusieurs types de bases

³⁸ Corentin Bechade. Qu'est ce que GAIA-X, le meta-cloud européen ?. Les Numériques. Juin 2020. [Consulté le 08 août 2021]. https://www.lesnumeriques.com/vie-du-net/qu-est-ce-que-gaia-x-le-meta-cloud-europeen-n151195.html

³⁹ Haoyang Cai, S. G., arrayMap 2014: an updated cancer genome resource. Nucleic Acid Resistance. 2015, January; pp. 825-830.

sont disponibles comme les données de cohortes, les registres de morbidité, les études castémoins, les études transversales, les bases de données administratives, etc. Or la mise en place d'une étude et d'un protocole ne suffit pas pour accéder à ces données, une contribution financière est à prévoir afin de pouvoir les utiliser.

Les données sur la santé sont en partie perçues comme une monnaie d'échange entre l'industrie et les centres de recherche, et la centralisation via le HDH serait perçue comme une perte de contrôle sur celles-ci. En effet, les centres ayant effectué un travail préalable de traitement de données se voient pénaliser par la mise en commun de ces dernières comparé à des centres n'ayant pas collecté ou mal structuré ces informations.

Aujourd'hui, de nombreux échanges sont en place pour optimiser le partage des données entre les systèmes et une stratégie de hub par région pourrait être favorisée.

Afin de promouvoir la recherche et de placer la France parmi les leaders dans le domaine du numérique, un programme a été créé en 2010 appelé "Alliance pour la recherche et l'innovation dans les industries de la santé (ARIIS)". 40 Ce programme rassemble les filiales françaises des entreprises pharmaceutiques et de diagnostic telles que Pfizer, Novartis, Roche, Ipsen, GSK, Sanofi et d'autres acteurs clés. Aviesan est également un partenaire de cette alliance. En facilitant le dialogue entre les entités publiques et privées, les investissements et les partenariats, cette alliance vise à favoriser l'innovation et à apporter de nouveaux modèles par le biais de projets. C'est le cas, par exemple, du programme AI & Santé, qui regroupe plusieurs projets, dont un sur le cancer et un autre sur les maladies rares. Ce dernier vise à créer des ensembles de données interopérables, à partir de la base de données nationale des maladies rares, du HDH, des données de l'assurance maladie ou de l'entrepôt de données de l'AP-HP. Elles seront utilisées pour former des algorithmes en vue de la mise au point de nouveaux outils de diagnostic ou dans la recherche de nouveaux candidats-médicaments. De plus en plus de partenariats publics-privés voient le jour, c'est d'ailleurs le cas entre Roche et Unicancer.

En mars 2021, Roche et Unicancer, réseau hospitalier spécialisé dans la cancérologie, sont parvenus à signer un partenariat pour la création d'une plateforme et ainsi favoriser l'exploitation et le recensement de données de vie réelle, en cancérologie. Cette plateforme se nomme le OncoDataHub (ODH). Elle permettra d'utiliser des éléments issus de la prise en charge thérapeutique, des données de survies, d'effets indésirables et autres types de données. Selon Roche, elle a pour objectif d'améliorer la pratique médicale autour du cancer, d'évaluer la place des stratégies thérapeutiques présentes sur le marché mais aussi celles en cours de développement. Les bases de données ESME d'Unicancer et celle de Roche, PRM, vont se fusionner afin de centraliser leurs renseignements. Les deux entités visent à utiliser cette plateforme dans une trentaine de centres pour les indications de cancer bronchopulmonaire et cancer du sein métastatique. L'objectif étant de franchir la barre des 80 centres partenaires d'ici 2024 et d'utiliser ces données de vie réelle pour des indications autres que celles citées précédemment. Chaque projet de recherche souhaitant un accès aux données issues du ODH devra se soumettre à une évaluation par plusieurs comités indépendants. Cette

⁴¹ Roche. Création de l'Onco Data Hub en partenariat avec Unicancer. Communiqué de Presse. Mars 2021

⁴⁰ ARIIS. Programme IA et santé - Maladies rares. ARIIS. 2020. [Consulté le 10 juin 2021]. https://ariis.fr/nos-projets/programme-intelligence-artificielle-sante/

initiative rentre dans une dynamique de médecine plus personnalisée, basée sur l'utilisation des données de vie réelle.

Ces bases de données sont donc générées par les différentes entités, qu'il s'agisse des autorités sanitaires telles que le Health Data Hub, des hôpitaux, de l'assurance maladie ou des industries de la santé (OncoDataHub), contribueront à faire avancer la recherche et à faciliter l'utilisation des systèmes d'IA dans les différents domaines présentés dans la première partie. Toutefois, ces données sont soumises à des règles strictes en termes d'utilisation et d'accès

L'accès aux données constitue un autre défi dans le paysage de l'IA. Elles sont protégées (c'est-à-dire les données personnelles) et confidentielles, en particulier les données techniques, car elles sont considérées comme stratégiques.

Le traitement des données est défini comme toute opération effectuée sur des données à caractère personnel, qu'elle soit ou non réalisée à l'aide de procédés automatisés. Le traitement couvre tout ce qui peut être fait avec des données, comme la collecte, l'enregistrement, le stockage, la modification, l'extraction, l'utilisation, la transmission, la diffusion, l'effacement ou la destruction de données à caractère personnel.

Les données personnelles collectées doivent être uniquement les données nécessaires pour atteindre les objectifs du traitement effectué. En France, la loi n° 2016-1321 du 7 octobre 2016 pour une République numérique dispose que : "toute personne a le droit de décider et de contrôler les utilisations qui sont faites des données à caractère personnel la concernant". ⁴² Par ailleurs, l'accès aux données personnelles est strictement limité au personnel dûment autorisé des sociétés et à ses éventuels fournisseurs en cas de besoin. Ces personnes sont celles qui, en vertu de leurs fonctions, sont légitimes pour accéder aux données dans le cadre du service demandé. Ces destinataires peuvent, le cas échéant, être situés en dehors de l'Union européenne.

Dans l'avis 129, publié le 25 septembre 2018, du Comité consultatif national d'éthique des sciences de la vie et de la santé (CCNE) : trois points ont été développés pour l'utilisation de la technologie numérique dans les soins de santé : l'information préalable de toute personne nécessitant l'utilisation d'intelligence artificielle dans ses soins, avec l'obligation d'obtenir un consentement libre et éclairé ; la non-pénalisation des citoyens qui ne peuvent pas utiliser la technologie numérique ; et enfin, l'établissement par la loi d'une garantie humaine de la technologie numérique dans les soins de santé : la garantie humaine de toute utilisation de la technologie numérique dans les soins de santé et l'obligation d'établir pour "toute personne qui le souhaite et à tout moment" la possibilité d'un contact humain capable de transmettre des informations concernant son parcours de soins.⁴³

⁴³ Dominique Le Guludec, K. J.. Rapport d'analyse prospective, numérique : quelle (R)évolution ? HAS. 2019

⁴² Loi n° 2016-1321 du 7 octobre 2016 pour une République numérique, a. 5. (s.d.)

II. Quelles sont les stratégies des industries pharmaceutiques autour de l'IA ?

A. Entre amélioration des processus et réduction des coûts en R&D

1. La médecine personnalisée

Nous assistons à un changement de paradigme dans la manière de traiter et prendre en charge les patients. Malgré les innovations technologiques et médicales, les disparités en matière de santé persistent entre les patients et les pays. Il est nécessaire d'adopter une approche fondée sur la valeur apportée au patient afin d'obtenir une meilleure prise en charge de ce dernier et ainsi avoir recours à une médecine de plus en plus personnalisée.

En effet, la réponse à un traitement n'est pas toujours la même en fonction du patient. Il se peut, pour un même traitement donné, que l'on retrouve des effets secondaires chez un patient alors qu'aucun effet n'est observé chez un autre patient. La médecine personnalisée ou médecine de précision peut améliorer la qualité des soins et en réduire les coûts associés. Elle peut également aider à prévoir la thérapie appropriée avec le moins d'effets secondaires possible pour chaque patient.

L'une des aires thérapeutiques dans laquelle nous retrouvons ce type de médecine est le diabète. Le diabète est une pathologie complexe touchant un grand nombre de personnes dans le monde. Pour chaque patient diabétique, les habitudes alimentaires ainsi que les réponses au traitement par insuline ne sont pas les mêmes. De plus, la réponse du corps humain à la prise de certains produits alimentaires varie d'un individu à l'autre. C'est pourquoi il est très important d'adapter le traitement pour chaque patient. Sugar.IQ, une application de surveillance du diabète développée par deux sociétés américaines IBM & Medtronic, permet d'analyser la réponse d'un patient, au niveau de sa glycémie, vis-à-vis des aliments et des médicaments qu'il consomme. Cette solution permet d'analyser en temps réel les données du patient et anticipe le taux de glucose dans le sang. Le patient reçoit des conseils sur le régime alimentaire à adopter et donne des informations sur les dosages d'injection en insuline. Ces solutions permettent donc d'apporter une aide au patient et contribuent à l'amélioration de sa santé.

L'intelligence artificielle est donc utilisée pour traiter des données personnalisées, pour obtenir les préférences des patients, pour aider les patients à participer au processus de soins, pour aider les médecins à fournir des soins personnalisés efficaces et de haute qualité en apportant des recommandations et plans thérapeutiques individualisés. Les professionnels de santé peuvent utiliser la technologie pour fournir des thérapies ou des interventions sur mesure

basées sur les meilleures preuves afin de maintenir des soins de haute qualité aux patients. De plus, ces systèmes peuvent aider les patients à accéder à des informations autres que celles disponibles dans leur environnement de soins.

Une étude menée par Roche Diagnostics et l'Université de Leeds en Angleterre, a mis en évidence l'intérêt de l'intelligence artificielle dans la détection de biomarqueurs pour les patients atteints de cancer colorectal.⁴⁴ En effet, le cancer colorectal est l'un des cancers les plus meurtriers avec deux millions de nouveaux cas chaque année dans le monde et 1 million de morts par an.⁴⁵

Les équipes en charge de ce projet se sont appuyées sur la technologie de scanner de lames développée par Roche Digital Pathology, sur des logiciels et des algorithmes basés sur l'IA, en combinaison avec l'immunohistochimie, pour étudier les niveaux de protéines (AREG et EREG) produites dans les cellules par certains cancers colorectaux. Des algorithmes pilotés par l'IA ont permis aux chercheurs de montrer que les patients présentant des niveaux plus élevés de protéines AREG et EREG tiraient bénéfice du traitement inhibant une autre protéine impliquée dans la croissance des cellules cancéreuses, connue sous le nom d'EGFR. Chez les patients présentant de faibles niveaux de ces protéines, le traitement anti-EGFR n'apporte pas de bénéfice voir ils pourraient même être confrontés à des effets indésirables causés par les traitements anti-EGFR. Si Roche met cette innovation sur le marché, elle permettrait d'améliorer la santé des patients de manière considérable et pourrait profiter au système de santé de réaliser des économies en identifiant mieux les patients qui pourraient bénéficier du traitement. Cette nouvelle approche pourrait aider les médecins et les patients à choisir le traitement le plus adapté à chacun et ce grâce aux données, à l'IA et la connaissance des médecins.

La convergence de la science, des données, de l'analytique et des technologies pionnières - existantes et nouvelles - est au cœur de cette vision de médecine personnalisée. Les données issues des études cliniques, les données de vie réelle et des patients, permettront de proposer les bonnes options de soins, d'accélérer la découverte de nouveaux médicaments et d'informer les politiques qui garantissent l'accès. Des outils diagnostics et de mesures avancées nous permettrons de prédire qui est susceptible de tomber malade, de diagnostiquer la maladie plus tôt et de comprendre les caractéristiques de l'état de chaque patient et de sa réponse au traitement. Les technologies numériques permettront aux prestataires de soins de santé et aux patients de mieux suivre, comprendre et gérer la santé au quotidien et à long terme. L'amélioration et la personnalisation des soins doivent être un avantage pour la société, et non une charge. Elles devraient contribuer à la mise en place de systèmes de soins de santé résilients et durables, offrant de meilleures conditions et résultats pour les individus et la population en général.

Pour y parvenir, les partenariats entre les différents acteurs sont essentiels. Mettre en place une médecine personnalisée exige une réflexion holistique et une collaboration entre les participants de l'écosystème des soins de santé afin de permettre un accès optimal à ces technologies.

⁴⁴ Christopher J.M. Williams, Jenny F. Seligmann, Faye Elliott & Al., Artificial Intelligence–Assisted Amphiregulin and Epiregulin IHC Predicts Panitumumab Benefit in RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer, lin Cancer Res June 15 2021 (27) (12) 3422-3431

⁴⁵ WHO. Cancer : Key facts. Newsroom. Mars 2021. [Consulté le 24 juin 2021]. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer

De nombreux industriels et start ups se sont spécialisés dans ce domaine et ont fait de cette médecine personnalisée, un des piliers de leur stratégie.

Owkin, une startup spécialisée dans l'apprentissage automatique, vise à développer de nouveaux médicaments. Cette technologie utiliserait des données cliniques, des banques d'images médicales et d'autres types de données médicales pour découvrir des biomarqueurs à l'origine de maladies et ainsi développer des traitements pour ces maladies. La société a également conclu des partenariats avec Amgen et Actelion.

IBM a développé en 2016 un nouveau programme nommé Medical Sieve. 46 Il s'agit d'un « assistant cognitif » nouvelle génération capable d'analyser des informations et de raisonner face à de grandes bases de données cliniques. Pour le moment cette solution est destinée au domaine de la cardiologie et de la radiologie et fonctionne sur le principe d'aide à la décision clinique. Ce dernier peut analyser de nombreuses images radiologiques afin de détecter des pathologies dans un faible temps imparti et de façon précise. L'objectif de l'entreprise est de pouvoir à terme utiliser cette technologie de façon autonome pour les cas simples et soutenir les cardiologues et radiologues pour les cas les plus compliqués où une supervision humaine est nécessaire.

2. IA et développement de candidats-médicaments

Dans le développement des médicaments, l'intelligence artificielle a changé la manière dont la voie ou la cible du traitement de la maladie est déterminée. Ceci est rendu possible par l'intégration des informations sur la génomique, des propriétés biochimiques des composés et de la traçabilité des cibles. L'application de l'IA dans le processus de développement de médicaments est illustrée à la figure 16, ci-dessous. Celle-ci peut être positionnée dans les différentes étapes de R&D que ce soit dans la validation de la cible thérapeutique (design « in silico », détermination activité thérapeutique, etc.), la mesure de l'activité de la molécule sur la cible (prédiction de la relation structure-activité), dans les essais cliniques et au niveau de la pharmacovigilance. A titre d'exemple, IBM Watson for Drug Discovery est une plateforme d'IA ayant permis d'identifier cinq nouvelles protéines de liaison à l'ARN (RBP) liées à la pathogenèse d'une maladie neurodégénérative appelée sclérose latérale amyotrophique (SLA).⁴⁷

⁴⁶ Syeda-Mahmood T, Walach E, Beymer D, et al. Medical sieve: a cognitive assistant for radiologists and cardiologists. Proc SPIE - Prog Biomed Opt Imaging. 2016

⁴⁷ N. Bakkar, e. a.. Artificial intelligence in neurodegenerative disease research: use of IBM Watson to identify additional RNA-binding proteins altered in amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neuropathol., 2018; 227-247.

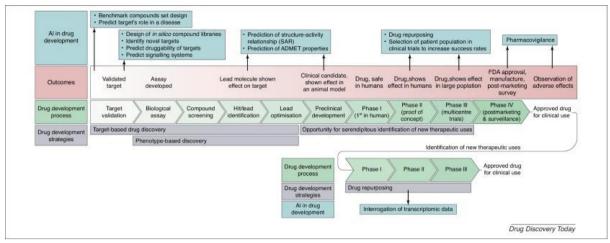


Figure 14 : Utilisation de l'intelligence artificielle (IA) dans le processus de développement des médicaments.

Aujourd'hui, grâce à l'utilisation du « *drug by design* », il est possible de définir de petites molécules pouvant avoir un intérêt pour une cible donnée ou comparer une nouvelle molécule à celles existantes en utilisant des méthodes de calcul. L'apprentissage automatique peut définir, identifier les associations entre les molécules et leurs cibles afin de trouver de nouveaux complexes ligand-récepteur et d'améliorer l'efficacité et la sécurité du médicament. Aujourd'hui, 5 000 à 10 000 composés sont utilisés dans les phases initiales de R&D. De nombreuses techniques, telles que les ligands virtuels ou les approches de conception basées sur la structure, sont utilisées grâce aux données disponibles sur les molécules et leurs structures afin de réduire le nombre de composés dans les premières phases de recherche.⁴⁸ Lorsque ces données ne sont pas disponibles ou sont insuffisantes, le « *deep learning* » peut être utilisé pour analyser les données phénotypiques, les maladies ou les données sur d'autres composés et ainsi par extrapolation réduire le nombre de molécules candidates.

Une des aires thérapeutiques pour laquelle le « deep learning » ou le « machine learning » sont de plus en plus utilisés est la recherche de nouveaux antibiotiques. Depuis la découverte de la pénicilline, les antibiotiques sont devenus des médicaments incontournables dans les soins. Or, avec la surconsommation de ces molécules, leur mauvaise utilisation, prescription, des antibiorésistances sont apparues. De nombreux investissements ont été opérés dans la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques, à plus ou moins large spectre, dans le but de soigner les patients de la meilleure façon qui soit et éviter ces résistances. Mais depuis quelques années, le manque de moyens dédiés et de solutions apportées n'ont fait que renforcer ce problème. Il est nécessaire d'adopter de nouvelles approches pour la recherche d'antibiotiques afin d'augmenter le taux d'identification de nouveaux médicaments et de réduire simultanément le coût associé à leur découverte. Avec la mise en place de solutions algorithmiques, pour la prédiction des propriétés moléculaires afin d'identifier de nouvelles classes structurelles d'antibiotiques, ce projet est devenu possible. En effet, l'adoption de méthodes « in silico » permettent la découverte précoce de candidats-médicaments à partir de vastes bases de données contenant des molécules, espaces chimiques qui sont hors de portée des approches expérimentales actuelles. 49

⁴⁸ Kit-Kay Mak, M. R.. Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects. Drug Discovery Today Volume 24, Issue 3, March 2019; pp. 773-780.

⁴⁹ Jonathan M.Stokes & Al., A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery, Cell, Volume 180, Issue 4, 20 February 2020, Pages 688-702.e13

Grâce aux récentes avancées algorithmiques via les réseaux neuronaux dans la modélisation moléculaire, des chercheurs ont mis en place une étude afin de découvrir un nouvel antibiotique.

Tout d'abord, ils ont formé un modèle de « deep learning » pour prédire l'inhibition de la croissance d'Escherichia coli à l'aide d'une base de 2 335 molécules, provenant d'une bibliothèque de molécules approuvées par la Food and Drug Administration (FDA).

Ensuite, ils ont appliqué le modèle résultant à plusieurs bibliothèques comportant des données sur des composants chimiques, comprenant plus de 107 millions de molécules, afin d'identifier des composés potentiels ayant une activité contre E. coli.

Après avoir classé les composés en fonction du score prédit par le modèle, ils ont ensuite sélectionné une liste de produits sur la base de plusieurs paramètres comme la disponibilité des molécules, leurs structures chimiques. Grâce à cette approche, ils ont identifié, à partir du Drug Repurposing Hub, l'inhibiteur de la kinase c-Jun N-terminale comme un puissant inhibiteur de la croissance d'E. coli. ⁵⁰ Cette molécule possède une structure différente de celle des antibiotiques classiques. Elle montre une efficacité contre les infections à Clostridioides difficile et à Acinetobacter baumannii pan-résistant dans des modèles murins.

Le succès de la découverte d'un antibiotique basé sur un modèle de « deep learning » repose en grande partie sur le couplage de nombreuses bases de données et dans l'élaboration de plans expérimentaux appropriés. De nombreux paramètres entrent en jeu et développer des expérimentations comme celle-ci demande beaucoup de temps et d'expertise.

Pouvoir réduire le temps de développement de ces nouveaux médicaments et anticiper les modes d'action des molécules, réduire les toxicités potentielles, etc., sont des avancées très recherchées par les scientifiques et les industriels. C'est le cas, par exemple, du système RASAR (Read-across structure-activity relationships system), une IA qui permet de prédire les toxicités entre des structures moléculaires jusqu'alors inconnues. Ceci est rendu possible grâce à un système de ML qui consulte une large base de données de produits chimiques et prédit ainsi la toxicité de certains composés inconnus. Selon le Financial Times, "une étude, publiée dans la même revue Toxicological Sciences, a montré que le nouveau système RASAR a atteint une précision de 87 % dans la prédiction de la toxicité d'un échantillon de produits chimiques, alors que les tests sur les animaux n'étaient précis qu'à 81 %".⁵¹

Ces nouvelles technologies permettent de réduire les coûts potentiels dans l'identification de nouveaux médicaments-candidats, d'identifier les molécules selon leur biodisponibilité et prédire la toxicité et autres paramètres sélectionnés. Ces dispositifs seront les assistants de demain et permettront de trouver de nouveaux médicaments en un temps plus court et à moindres coûts.

⁵¹ Cookson, C.. Computer toxicity test proves more accurate than animal testing. Financial Time, Science. 2018 July.

⁵⁰ S.K. De, J.L. Stebbins, L.H. Chen et al., Design, synthesis, and structure-activity relationship of substrate competitive, selective, and in vivo active triazole and thiadiazole inhibitors of the c-Jun N-terminal kinase, J. Med. Chem., 52, 2009; pp. 1943-1952.

3. L'IA et les essais cliniques

Comme nous avons pu le voir, les coûts et le temps associés à la R&D sont considérables et peu de candidats-médicaments entrent en phase clinique afin de pouvoir atteindre le marché. Les essais cliniques constituent une étape primordiale afin de mesurer l'efficacité et le degré de toxicité d'un médicament chez l'être humain. Or le taux de réussite associé est généralement faible et de nombreux facteurs peuvent être responsables comme nous le verrons dans cette partie. Le développement de l'IA et l'intégration des données apportent de nouvelles solutions et peuvent contribuer à l'amélioration des études cliniques.

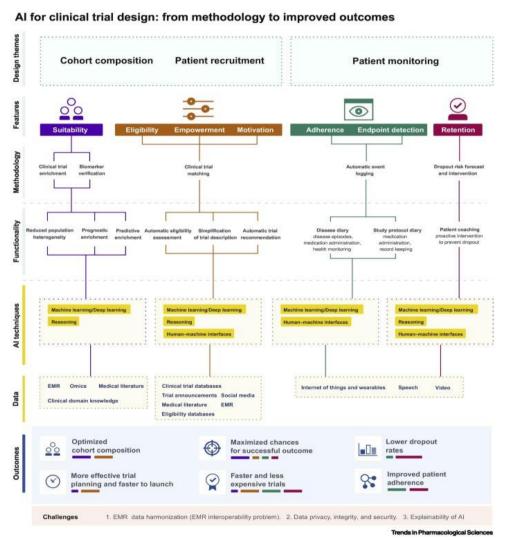


Figure 15 : L'IA pour la conception clinique - de la méthodologie à l'amélioration des résultats

Le diagramme ci-dessus expose les principaux domaines dans lesquels l'IA peut être utilisée au sein des essais cliniques. Elle peut être présente lors de la composition des cohortes, du recrutement et du suivi des patients.

Afin de former une cohorte de patients avec des sous-populations adaptées et d'intégrer les bonnes personnes répondant aux critères d'inclusions, il est important de s'assurer de l'adéquation des patients à cette cohorte. C'est pourquoi il serait intéressant de

cibler les patients exprimant les biomarqueurs spécifiques pour lesquels le médicament ciblé est efficace. Ces données se trouvent dans le dossier médical électronique, les données génomiques et les dossiers papiers du patient. Ces informations peuvent être analysées par les systèmes d'apprentissage automatique ou bien même par des solutions de traitement automatique de langage naturel afin de collecter des données non structurées. C'est le cas, par exemple, si l'on souhaite sélectionner uniquement des patients atteints de maladie pulmonaire obstructive chronique de phase II sans comorbidités par exemple. Ces algorithmes rechercheront des informations spécifiques dans les différents dossiers des patients afin de réduire les hétérogénéités dans la population de la cohorte et d'optimiser la composition de la cohorte. Il est aujourd'hui possible, en fonction des informations disponibles sur les patients, de corréler leur état de santé à des essais cliniques. Cette aide à la conception de cohortes facilitera la conception de protocoles et assurera un lancement plus rapide des études cliniques.

Un autre paramètre important à prendre en compte est le recrutement des patients, il est essentiel que les patients correspondent à l'essai clinique, favorisant leur adhésion aux études cliniques. Avec la grande quantité de données parfois mal structurées dans les dossiers médicaux électroniques, il est difficile pour les scientifiques de trouver les patients qui seront éligibles, motivés et cochant tous les critères sélectionnés. L'IA jouera un rôle considérable dans ce domaine afin d'analyser des informations et sélectionner les patients. L'apprentissage automatique peut mettre en commun les informations provenant des dossiers médicaux électroniques des patients et les bases de données d'essais cliniques et ainsi proposer des essais cliniques aux patients. L'objectif de ces IA sera d'utiliser des mots clés pour simplifier la description des essais cliniques en place et de relier ces mots clés à ceux du dossier du patient et donc de proposer automatiquement des essais cliniques aux patients potentiellement éligibles. Navify Tumor Board, une IA développée par Roche intègre cette fonction au sein de sa plateforme.

La fonction d'appariement des essais cliniques est certes un pas en avant, mais elle pose le problème de la zone géographique. Il est possible qu'un essai clinique se déroule en Allemagne et que la personne éligible se trouve en Espagne, par exemple. Si le patient ne peut pas se déplacer, la fonction d'appariement des essais cliniques entraînera une perte d'intérêt pour les médecins et pour le patient.

Enfin, pour qu'un essai clinique obtienne l'approbation réglementaire, il est essentiel qu'une cohorte soit formée et que cette population reste la même, c'est-à-dire que les patients participant à l'essai clinique respectent les conditions imposées par l'essai et la période donnée. Malheureusement, une partie des patients initialement présents dans les cohortes est perdue dans les essais cliniques. Cela peut être dû au manque d'adhésion au traitement par le patient, ce qui nécessite un investissement supplémentaire de la part de l'industriel pour trouver de nouveaux patients à inclure dans les études et entraîne donc des retards dans les essais. Pour pallier à ce problème, différents capteurs peuvent être mis en place en fonction des paramètres d'intérêt à mesurer. Grâce aux informations envoyées par les capteurs portables aux plateformes de « deep learning », ces systèmes peuvent analyser les données du patient en temps réel et détecter différents événements chez le patient. En fonction des informations qui lui sont envoyées, l'outil détectera les écarts par rapport aux données standards et enverra ainsi des signaux aux médecins. Les scientifiques peuvent suivre l'état du patient à tout moment et mener des entretiens avec ceux qui pourraient avoir des difficultés à suivre le protocole.

Les méthodes d'apprentissage automatique peuvent également être utilisées comme un outil de prédiction, c'est-à-dire pour anticiper les problèmes auxquels le patient pourrait être confronté pendant l'étude clinique et qui entraînerait une perte d'adhésion au protocole.

Yauney et Shah⁵² ont développé un algorithme de « *deep learning* » qui analyse les protocoles de traitement, en oncologie, actuellement utilisés afin d'ajuster les doses administrées aux patients atteints de différents types de cancer. Grâce à leur IA et à leurs capteurs portables, ils ont réussi à réduire les doses de traitements administrées aux patients au fil des cycles tout en gardant la même cinétique de réduction de la taille de la tumeur par rapport à un patient n'ayant pas réduit les doses de son traitement. Cela permet aux patients de ressentir moins d'effets secondaires et d'effets indésirables et de mieux accepter leur traitement. Bien sûr, il y a un problème éthique, car l'analyse des données des patients en temps réel, 7 jours sur 7, 24 heures sur 24, peut porter atteinte à la vie privée du patient et donc être contraire aux règles éthiques. La limite est difficile à respecter car si l'exploitation et l'utilisation des données de santé en temps réel permettent d'améliorer l'état de santé du patient, il reste cette problématique de la donnée comme propriété privée du patient.

L'intelligence artificielle peut donc intervenir à plusieurs niveaux de la R&D et notamment conduire à des essais cliniques plus fructueux. L'apprentissage automatique, le « deep learning », le traitement du langage naturel, toutes ces méthodes peuvent être utilisées pour relier différentes bases de données telles que celles sur les études cliniques, les dossiers électroniques des patients, la littérature médicale, afin de trouver les patients les plus appropriés pour une étude donnée. Cela permettra de recruter des patients au bon moment, pour la bonne étude et assurer un suivi complet.

_

⁵² G. Yauney, P. S. Reinforcement learning with action-derived rewards for chemotherapy and clinical trial dosing regimen selection. PMLR, 2018; 161-226.

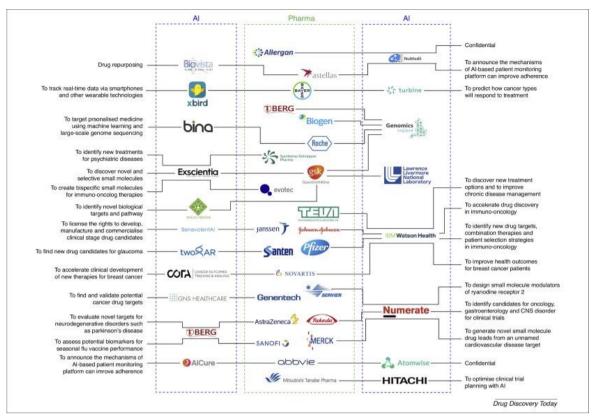


Figure 16 : Partenariats entre les entreprises pharmaceutiques et d'intelligence artificielle

Nous nous apercevons que de plus en plus de partenariats se forment entre l'industrie, les hôpitaux, les universités et les entreprises spécialisés dans l'IA. On peut voir cette transition de la médecine et de la recherche plus traditionnelle vers une recherche plus axée sur l'utilisation des données et des technologies disponibles et donc une une médecine plus personnalisée. C'est le cas avec Pfizer, collaborant avec IBM et leur technologie IBM Watson Health pour identifier de nouvelles cibles de médicaments, des thérapies combinées et des stratégies de sélection des patients dans les cohortes d'immuno-oncologie.

L'utilisation croissante de l'IA par les entreprises pharmaceutiques est un signe que cette technologie est plébiscitée et fait partie des axes stratégiques de ces entreprises. C'est le cas de Novartis, qui multiplie les collaborations avec IBM Watson Health, en 2017, de QuantumBlack de McKinsey dans l'analyse des essais cliniques, du MIT, d'Intel et bien d'autres. Récemment, en 2019, Novartis a collaboré avec Microsoft dans l'utilisation de l'IA depuis la phase de R&D jusqu'à la commercialisation de nouveaux médicaments. Ces partenariats sont menés dans tous les domaines de la recherche, que ce soit dans la méthode de recrutement des patients pour les essais cliniques, dans le suivi des patients, la toxicité des molécules et bien d'autres domaines.

B. Les outils d'aide à la décision : focus sur le produit Roche Navify Tumor Board

Le cancer en France représente un taux d'incidence de 400 000 cas par an avec un taux de mortalité de 150 000 décès par an. Il s'agit d'un problème de santé publique majeur en France. Les poumons, le foie, l'intestin, l'estomac et le sang sont les organes les plus touchés.

L'évolution d'un patient souffrant d'un cancer et son traitement sont définis par un protocole standardisé. Lorsque le patient arrive à l'hôpital, il subit une batterie d'examens tels que des tests anatomopathologiques, des tests moléculaires et cliniques, et reçoit également des informations des médecins sur son état ou sa maladie lors de consultations. Une fois ces informations en possession des professionnels de santé, une réunion de consultation pluridisciplinaire (RCP) est organisée afin de définir les soins à apporter au patient. Une RCP est une réunion régulière et multidisciplinaire qui permet de discuter des cas des patients dans le but de proposer un programme de soins personnalisés. Un débriefing est effectué et le traitement peut commencer au domicile du patient. Ce rapport est d'ailleurs inclus dans le dossier médical du patient.

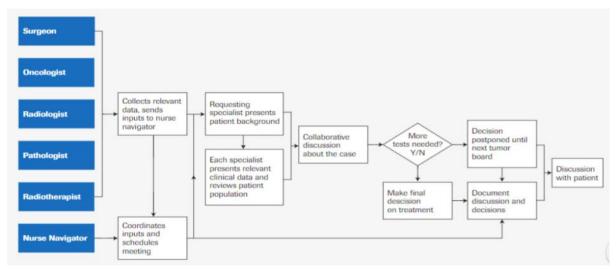


Figure 17 : Processus de décision de la prise en charge d'une patiente atteinte d'un cancer du sein

Du côté des professionnels de santé, un protocole est généralement mis en place pour aider à la prise de décision comme présentée dans le schéma ci-dessus, ici, dans le contexte du cancer du sein. Tous les professionnels de santé concernés recueillent les données pertinentes sur le patient et les envoient à l'infirmière responsable. La personne désignée comme infirmière responsable collectera les données et organisera des réunions. Chaque spécialiste présentera ensuite les résultats cliniques pertinents collectés et les examens des patients. Ce partage d'informations permettra de discuter du cas et donc d'avoir une vue d'ensemble de la situation du patient. Si les médecins ont suffisamment d'éléments de réponse en leur possession, ils peuvent alors prendre une décision sur les soins et le traitement à adopter pour le patient. Sinon, la décision est reportée et nécessitera des informations

complémentaires sur le patient afin d'adopter la meilleure prise en charge possible pour le patient.

Dans ce contexte, et afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints de cancer, Roche a développé une plateforme d'aide à la décision et à la prise en charge des patients, le Navify Tumor Board. Cette plateforme a été développée en partenariat avec GE Healthcare. J'ai eu l'occasion d'interviewer un consultant stratégique de Roche Diagnostics France pour discuter du produit Navify et des enjeux actuels du numérique et de l'IA dans le domaine de la santé. Vous trouverez ci-joint (annexe 1 & 2) le questionnaire préparé dans le cadre de cet échange et l'interview qui en a résulté.

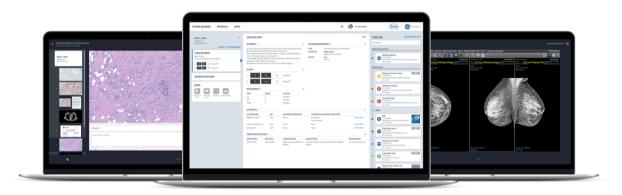


Figure 18 : Présentation de Navify Tumor Board

Le Navify Tumor Board est une plateforme centralisant toutes les données d'imagerie, de biologie et de clinique, les essais cliniques, anatomopathologiques. Ce support comprend une vue intégrée et personnalisée du profil clinique d'un patient, des recommandations de prise en charge thérapeutique, des essais cliniques et des publications disponibles, ainsi que des informations pertinentes sur la couverture et le remboursement des soins. Cette solution a été développée pour optimiser le flux de travail des professionnels de santé lors des RCP et permettre à ces professionnels d'avoir une vision exhaustive sur l'état de santé du patient. Ces outils d'intelligence artificielle et d'apprentissage automatique peuvent aider davantage le médecin à sélectionner des plans de soins personnalisés grâce à des systèmes d'aide à la décision clinique, à mesure que le volume et la qualité des données disponibles augmentent. Si nous prenons l'exemple de l'une des applications présentes, le Navify Clinical Trial Match, celle-ci utilise les données du patient, des altérations génomiques, le code postal du patient afin de trouver des essais cliniques pour lesquels le patient serait éligible. Ces outils développés démontrent la volonté des industriels à développer des solutions innovantes s'inscrivant dans une médecine plus personnalisée, permettant d'adapter les bons traitements au bon patient et ainsi éviter que le patient se retrouve en échec thérapeutique.

En ce qui concerne son modèle de financement, Roche avait proposé de mettre en place une licence annuelle dont le montant serait basé sur le nombre d'utilisateurs de la plateforme. Après quelques recherches sur le financement potentiel proposé par Roche Diagnostics, il s'agirait d'une licence (maximum 60 k€ / an) proposée aux hôpitaux universitaires et aux centres de cancérologie. Ils pourraient financer cette plateforme grâce aux budgets internes des hôpitaux, des agences régionales de santé, des mutuelles, ou en utilisant une stratégie de tarification basée sur la valeur produite par ce système.

En France, la plateforme est en retard dans son développement. La stratégie de Roche était de fabriquer un produit global qui correspondrait à tous les marchés. Or, dans le secteur numérique, les spécificités des marchés bloquent cette initiative. Ils doivent faire face à des problématiques autour de la notion de collecte de données et de leur utilisation, protégée par le RGPD mais également à des problématiques de sécurité de leur plateforme. De plus, l'application appelée « guidelines », destinée à aider les médecins à choisir les protocoles disponibles, n'est pas valable sur le marché français. Les recommandations apportées par la plateforme ne fonctionnent qu'aux États-Unis car en France, l'accès aux molécules n'est pas le même et les plateformes techniques ne sont pas nécessairement équipées en termes de personnels et d'infrastructures pour suivre ces recommandations. En ce qui concerne les recommandations internationales pour le cancer, elles sont publiées par la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO), la Société américaine d'oncologie clinique (ASCO) et le Réseau national global du cancer (NCCN). Or le système français voir européen doit également valider ces recommandations pour une utilisation plus locale.

Un autre enjeu pour le développement de tels outils est la quantité de données disponibles et, surtout, la qualité de ces dernières. Elles sont perçues comme une monnaie d'échange par certains centres hospitaliers, conscients que les industriels veulent accéder à ces informations pour mettre au point des produits innovants. Des données de qualité apportent une forte valeur aux établissements de santé. Un dossier patient structuré est évalué entre 1000 et 3000 euros selon le consultant. Cependant, les services informatiques des hôpitaux, bien que conscients de l'importance de ces éléments, ne structurent pas leurs données de santé disponibles dans leur service. C'est pourquoi des start-ups se développent et se spécialisent dans la structuration de ces données, c'est-à-dire leur traitement et leur réorganisation afin de respecter une certaine classification. C'est le cas, par exemple, de Mypl, qui utilise l'apprentissage automatique pour harmoniser ces données. Les professionnels de santé ont ainsi la possibilité d'accéder à des éléments structurés et validés cliniquement sur les patients. De nombreuses solutions de gestion de données intégrant l'IA ont été développées, comme Ocelian développé par Deeplink en partenariat avec Servier, qui est un logiciel permettant le suivi et le partage d'informations telles que les renseignements sur les analyses biologiques, les prescriptions entre les différents professionnels de santé. GE Healthcare a également développé OncoQuant, un logiciel spécialisé dans la gestion et l'organisation des données oncologiques issues de l'IRM, de la tomographie informatisée, de la radiographie, afin d'interpréter plus rapidement ces résultats et de créer des rapports.

En raison du manque de données structurées et donc de l'impossibilité d'utiliser la plateforme Navify, un nouveau projet a été développé par Roche en partenariat avec le centre Lyon-Berard. Les équipes de Roche ont repris le design du système Navify sans intégrer les applications mais uniquement en entrant les informations présentes dans les dossiers patients. Ils ont ainsi structuré les données, pour chaque paramètre, ils ont créé une liste à choix multiples (âge, sexe, type de cancer, mutations, etc.) afin de permettre au système de reconnaitre et classer ces données. D'autres éléments qui n'étaient pas présents sur la plateforme Navify ont été intégrés, tels que les événements passés et futurs du patient. Il s'agit de suivre la cinétique de prise en charge du patient afin de comprendre et d'appréhender l'évolution du patient. Le tableau de bord a été revu pour que les médecins puissent accéder rapidement à l'ensemble des antécédents du patient et avoir une meilleure vue d'ensemble de sa situation afin de lui apporter les meilleurs soins possibles.

Grâce à cet outil, Roche Diagnostics pourra offrir une source de structuration et de validation des données. Pour ce faire, les informaticiens, les assistants de coordination et les médecins passeront du temps à structurer les résultats, à les valider médicalement et à les transférer dans l'outil MetaOne. Cette base pourra ensuite être utilisée pour alimenter ou mettre à jour des bases de données de recherche clinique ou être utilisée à des fins de recherche. Cette recherche clinique ne sera plus rétrospective et permettra à des entités telles que Roche Pharma d'aller beaucoup plus vite dans la R&D et la découverte de nouveaux produits, en anticipant les intolérances à certaines molécules ou les effets indésirables par exemple.

À l'instar de ce produit, des acteurs publics se sont lancés dans cette activité. Une initiative gouvernementale, le Dossier Communicant en Cancérologie, a été mis en place pour promouvoir l'échange de données médicales entre les professionnels de santé hospitaliers et privés. Pour l'instant, il est davantage axé sur l'aspect administratif que clinique. Il est développé par les réseaux régionaux de cancérologie et financé par les ARS.

Développée et orientée dans le domaine de l'oncologie, cette plateforme pourrait être utilisée dans d'autres domaines thérapeutiques tels que la neurologie, l'immunologie ou même la cardiologie. Compte tenu de la complexité croissante des maladies et l'accumulation des données, ces outils d'aide à la décision pourraient aider les professionnels de la santé à fournir un niveau de pratique élevé et garantir des résultats optimaux vis-à-vis du patient et de la société.

III. Accès au marché des dispositifs médicaux intégrant l'IA

A. Evaluation des dispositifs médicaux connectés intégrant l'IA

L'accès au marché des produits de santé, qu'il s'agisse de médicaments ou de dispositifs médicaux, est une question sociétale et économique. Le chemin vers la mise sur le marché de ces produits est long car il nécessite de nombreuses étapes telles que la certification, l'enregistrement, l'évaluation médicale et économique par les autorités sanitaires et la négociation du prix et du remboursement. Comme nous examinons les dispositifs médicaux intégrant l'IA, nous étudierons le fonctionnement et la stratégie d'accès au marché pour ces produits.

Dans l'Union européenne et donc en France, la commercialisation des dispositifs médicaux (DM) nécessite le marquage CE. En fonction du risque et de la classification du dispositif, le

marquage peut être une autocertification effectuée par le fabricant ou le fruit d'une certification faite par un tiers appelé « organisme notifié ». C'est l'entreprise qui commercialise le dispositif en son nom appelé « fabricant » qui choisit l'organisme notifié.

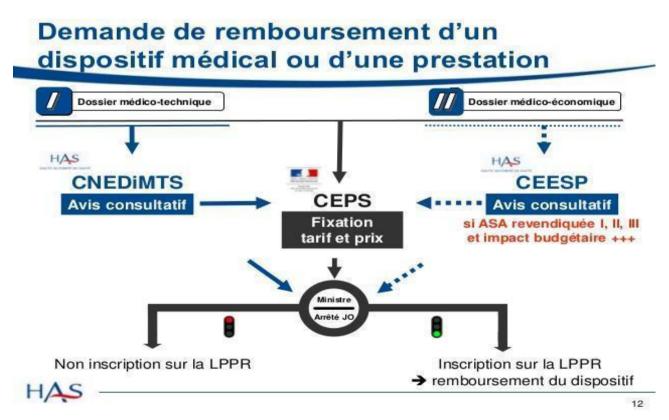
Or cette certification permet à un fabricant de mettre sur le marché son dispositif mais celui-ci ne sera pas pris en charge par l'assurance maladie s'il ne passe pas par l'une des étapes d'évaluation décrites ci-dessous

Lorsque ce marquage CE est apposé, plusieurs options sont possibles en ce qui concerne le remboursement. ⁵³

Tout d'abord, le produit peut être commercialisé et aucune demande de remboursement n'est faite. L'entreprise choisit son réseau de distribution, c'est une stratégie proposée par l'entreprise.

La deuxième option consiste à obtenir le remboursement d'un dispositif médical pour un usage individuel.

Processus d'inscription des DM sur la LPPR



Source : Santé & medecine ; HAS – CNEDiMTS : missions and organisation Figure 19: Remboursement d'un dispositif médical à usage individuel.

⁵³ Anne Aurélie Epis, Accès au marché des DM en France : un parcours exigeant. DeviceMed. Novembre 2017. [Consulté le 05 mai 2021]. https://www.devicemed.fr/dossiers/reglementation/acces-au-marche-des-dm-en-france-un-parcours-exigeant/14480

49

Pour cette option, le produit doit être inscrit sur la liste des produits et services remboursables (LPPR) pour pouvoir être utilisé en ville. Dans cette liste, deux familles d'enregistrements sont disponibles : la description générique et le nom de marque.

Une description générique est l'enregistrement d'une spécification technique à laquelle le produit doit répondre. Si le DM répond aux exigences fixées, le fabricant se voit autoriser à inscrire son dispositif à la description générique, jouissant du remboursement fixé par ce dernier.

La deuxième option consiste à enregistrer le produit sous un nom de marque, permettant au fabricant de soumettre au Comité économique des produits de santé (CEPS) un dossier fixant le prix et le remboursement souhaité pour un DM donné. Ce dossier doit être déposé auprès de la Haute Autorité de Santé qui évaluera la pertinence des études cliniques présentées et classera le produit en fonction du service attendu et de l'amélioration du service attendu pour le patient.

Avant de fixer le taux de remboursement et le prix du dispositif médical, le CEPS prend au préalable l'avis de la CEESP et du CNEDiMTS. La CEESP émet un avis sur l'efficacité du produit sur la base des produits de référence existant sur le marché. Il s'agit d'un avis consultatif. La CNEDiMTS émet un avis sur le service attendu (SA) basé sur le bénéfice/risque, l'intérêt de ce produit pour la santé publique et sa place dans la stratégie thérapeutique. Il émet également un avis sur l'amélioration du service attendu (ASA) si le SA est suffisant. ⁵⁴ L'ASA est évaluée en comparant ledit produit par rapport à un autre produit ou prestation existant déjà sur le marché. Cette évaluation porte sur différents critères comme le taux de mortalité, les effets secondaires, la qualité de vie, le bénéfice clinique apporté au patient, son utilisation dans le système de soin, etc. L'ASA attribuée peut être majeure (I), importante (II), modérée (III), mineure (IV) ou absente (V).

C'est cette classification qui permet ensuite au CEPS de fixer un tarif de remboursement. En effet, les produits qui ne sont pas cliniquement plus performants que ceux existants ne sont pas censés coûter plus cher au système de sécurité sociale. En fin de compte, le ministère de la santé décide si le produit est enregistré ou non sur la liste des produits et services pouvant être remboursés.

2. Nouvelles modalités d'évaluation pour les DM intégrant de l'IA

Récemment, en 2019, la HAS a élaboré un guide d'évaluation pour les dispositifs médicaux connectés (DMC), dans le but d'établir les critères auxquels les DMC doivent répondre en vue d'un remboursement.⁵⁵ Ces DM concernés peuvent intégrer ou non de l'intelligence artificielle.

Ce guide permet en partie aux fabricants de développer un programme de développement clinique adapté afin de démontrer les bénéfices de son produit au regard des

⁵⁵ HAS. Évaluer les dispositifs médicaux connectés, y compris ceux faisant appel à l'intelligence artificielle. Communiqué de presse. Février 2019.

⁵⁴ Laure Huot. Evaluation clinique des dispositifs médicaux. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard – Lyon I. 2012.

outils diagnostics et ou thérapeutiques existants. La CNEDiMTS prend en considération de nombreux paramètres dans son évaluation comme l'impact du DMC sur le parcours de soin, l'amélioration de la qualité de vie, les relations entre patients et professionnels. Or, ce dossier n'évalue pas l'algorithme du produit. Afin d'améliorer les conditions d'accès pour les DM intégrant l'IA, la CNEDiMTS a décidé de lancer des consultations publiques pour améliorer les pratiques autour de l'évaluation de ces DM.

La commission demande à l'industriel de la transparence au regard de cet algorithme, sur la façon dont celui-ci a été créé, développé et validé. Ces dispositifs collectent et génèrent des données de vie réelle de manière continue, nécessitant une régulation à travers le RGPD.

Une consultation publique au regard des solutions numériques a été ouverte entre avril et juin 2020. La HAS a élaboré une grille de classification basée sur la finalité d'usage de ces dispositifs. Dans cette demande de consultation, Roche Pharmaceuticals et Diagnostics ont été consultés. Cette grille comporte plusieurs niveaux en fonction de la finalité d'usage ⁵⁶ :

- Un niveau A pour les produits qui n'ont pas de bénéfice direct sur la santé des utilisateurs.
- Le niveau B pour les solutions qui aident à comprendre les règles d'hygiène et de diététique et les pathologies.
- Le niveau C qui concerne l'aide à la prévention, au dépistage, au diagnostic, au suivi ou au traitement d'une pathologie sans l'autonomie de la solution numérique dans la gestion de la décision.
- Enfin, le niveau D concerne la prévention, le dépistage, le diagnostic, le suivi ou le traitement d'une pathologie, avec autonomie de la solution numérique dans la gestion de la décision.

J'ai mené des entretiens avec Mr Perche Olivier, spécialiste de l'accès au marché chez Roche Diagnostics (*annexe 4*), afin de comprendre leur vision face à la classification présentée par la HAS. De nombreuses remarques ont été apportées à cette classification par les industriels dont les suivantes :

- Le choix d'une classification basée sur l'usage pose la difficulté de devoir anticiper tous les développements futurs de nouvelles technologies et mettre en place une classification basée sur le risque permettrait d'éviter ce problème.
- Par ailleurs, il est difficile de classer certaines solutions qui laissent la décision au médecin mais font des propositions de manière autonome.
- Parmi les solutions utilisant l'intelligence artificielle, distinguer celles qui sont autoapprenantes et qui devront être évaluées à distance pour éviter les déviations et assurer la conformité avec la solution initiale qui a été évaluée.

Il est important que la HAS prenne en compte les commentaires des entreprises afin de mettre en place une grille d'évaluation aussi explicite et précise que possible. Avec la volonté de passer à une médecine de plus en plus personnalisée, les DM intégrant des technologies comme l'apprentissage automatique sont de plus en plus nombreux sur le marché.

La HAS a mis en place depuis 2019, une autre consultation publique auprès de tous les acteurs concernés par ces technologies comme les industriels, universitaires, professionnels

51

⁵⁶ HAS. Proposition de classification fonctionnelle de solutions numériques selon leur finalité d'usage. Consultation Publique. Juillet 2020

de santé, développeurs.⁵⁷ Cette consultation avait pour objectif de récolter les besoins et avis des parties prenantes vis-à-vis de cette grille d'évaluation, leur compréhension, la précision attendue dans l'évaluation de leur DM et enfin de recueillir des recommandations sur les critères établis. Elle met en lumière différents éléments comme la typologie des données utilisées, la description de la technologie utilisée, la place de l'homme dans le processus, les seuils de performance, la résilience du système.

C'est ainsi qu'en novembre 2020, s'est déroulé un webinaire portant sur les DM et l'IA et les spécificités pour leur évaluation.⁵⁸ Ce webinaire a été présenté par Mme Adenot Isabelle, présidente de la CNEDiMTS et l'équipe en charge de l'évaluation des DM intégrant l'IA. Après avoir consulté les acteurs en santé via des consultations publiques, la HAS a émis une grille descriptive pour l'évaluation des DM avec IA dans son ensemble. Cette grille d'évaluation a été publiée en octobre 2020 : une avancée pour la HAS, les industriels et plus généralement pour l'innovation (*annexe 5*).

Cette grille évalue l'IA en fonction de sa finalité d'usage. L'évaluateur prendra en considération le rôle de l'algorithme, la population pour laquelle ce DM est destiné et dans quel cadre. L'environnement dans lequel ce DM est utilisé est un élément important à considérer.

Dans un deuxième temps, les données utilisées et issues de ces DM seront évaluées. Une description sera obligatoire pour les informations d'entrée et de sortie afin de connaître leur origine, la façon dont elles ont été acquises et donc d'analyser les données ayant permis d'entraîner le système.

Ensuite, en fonction de la tache réalisée par le modèle, que ce soit une classification, un classement, une prévision ou autre, une description détaillée par le fabricant devra permettre de comprendre et justifier le choix de celui-ci. Il devra répondre à plusieurs questions sur la façon dont le modèle a été choisi et comment il a été conçu, quelle a été la stratégie des phases d'entrainement, de test, de validation. L'évaluation portera aussi sur l'apprentissage du modèle avec les données de vie réelle, non sélectionnées au préalable. Enfin les interventions humaines intervenant dans la construction du modèle ou intervenant pour le bon fonctionnement du DM, doivent également être décrites.

Le dernier point porte sur les caractéristiques fonctionnelles du modèle. Ces caractéristiques comprennent la robustesse du système, c'est-à-dire la capacité d'adaptation du système face à une modification d'information, l'explicabilité et l'interprétabilité du système, la performance et la qualification et enfin la résilience du système. Cet outil complémentaire sert aujourd'hui de base pour les industriels et développeurs afin de faciliter le développement et la mise sur le marché de produits innovants et de favoriser le dialogue entre acteurs publics et privés.

⁵⁷ HAS. Projet de grille d'analyse pour l'évaluation de dispositifs médicaux avec intelligence artificielle. Dispositifs médicaux. 2020. [Consulté le 27 mai 2021]. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118247/fr/projet-de-grille-d-analyse-pour-l-evaluation-de-dispositifs-medicaux-avec-intelligence-artificielle

⁵⁸ Isabelle Adenot et Al.,DM & Intelligence artficielle : quelles spécificités pour l'évaluation ?. Webinaire HAS. Octobre 2020

De plus en plus de solutions intégrant l'IA sont commercialisées et de ce fait, de nombreuses demandes affluent auprès de la HAS et du CNEDiMTS afin d'obtenir des remboursements pour leur dispositif. C'est le cas pour Diabeo® et Moovcare® ayant tous deux obtenu un avis favorable par la HAS et donc un remboursement pour l'utilisation de leur technologie.

B. Cas de Moovcare® Poumon

Moovcare® est un exemple de dispositif mis sur le marché avant l'arrivée de cette classification et ayant tout de même obtenu un remboursement par la HAS.⁵⁹ Il s'agit d'un dispositif de surveillance médicale à distance qui met en relation les patients et professionnels de santé. Son objectif est de détecter d'éventuelles récidives chez les personnes atteintes d'un cancer du poumon, non évolutif, chez les personnes de plus de 16 ans. Avant toute utilisation de cette plateforme, le professionnel de santé doit s'assurer de l'éligibilité du patient au moyen d'un score prédéfini. La particularité de cette application est qu'elle intègre l'IA et permet un suivi régulier, à distance, du patient. Un algorithme permet d'analyser l'évolution des symptômes du patient, ces derniers étant déclarés par le patient lui-même. Si un risque de récidive apparaît, un message d'alerte est envoyé au professionnel en charge du patient. Pour ce faire, le patient doit répondre à un questionnaire hebdomadaire comportant 12 éléments comme des questions sur les symptômes par exemple.

Après avoir obtenu le marquage CE pour cette plateforme, la société a mis en place des études pour évaluer l'effet thérapeutique et les risques liés à l'utilisation de la solution. Elle a mis en place une étude de cohorte monocentrique non randomisée, un essai clinique contrôlé randomisé de phase III et deux études de faisabilité utilisées pour développer l'algorithme de détection. Le but de ces études est de prouver l'efficacité du produit et, à terme, obtenir un niveau élevé de service attendu et donc le remboursement le plus élevé possible.

La CNEDiMTS a donc évalué ce dernier et considère que cette solution présente un intérêt potentiel dans le suivi à distance et la détection précoce des complications et des rechutes du cancer du poumon grâce aux signes cliniques du patient. Les essais cliniques ont démontré une amélioration de 7,6 mois de la survie globale, une amélioration de la qualité de vie et une réduction des hospitalisations d'urgences avec l'utilisation de Moovcare. Ainsi, cette plateforme a obtenu un service attendu (SA) suffisant en raison de son intérêt thérapeutique et de son intérêt en santé publique.

Nous allons maintenant examiner l'amélioration du service attendu (ASA) qui se produit après l'évaluation du service attendu si considérée comme suffisante. Elle permet de définir si l'application présente un intérêt réel et apporte des avantages par rapport aux autres solutions disponibles sur le marché. Moovcare® a démontré que l'utilisation d'un tel dispositif permet à l'utilisateur d'optimiser le suivi de son cancer du poumon. Comme il s'agit d'une maladie très répandue avec un pronostic vital à court terme, la CNEDiMTS a accordé une ASA de catégorie

⁵⁹ HAS. Avis de la CNEDiMTS du 09 Avril 2019. 2019. [Consulté le 12 juin 2021]. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5682 MOOVCARE%20POUMON 09 avril 2019 (5682) avis occultation.pdf

III. Ce produit est enregistré pour une période de 3 ans. Moovcare® sera enregistré sur la LPPR pour trois ans avec un prix s'élevant à 1 000 euros pour 6 mois. Au total, la population cible des patients atteints d'un cancer du poumon non évolutif qui seraient susceptibles d'utiliser Moovcare® Poumon est estimée à un maximum de 35 000 patients par an (marché total adressable) mais un objectif de 6 000 utilisateurs en 3 ans est visé (marché disponible adressable).

Sivan, la société qui a développé cette application, a conclu un accord exclusif avec Bristol Myers Squibb pour bénéficier de l'expertise et du réseau de cette société dans le domaine du cancer du poumon. L'objectif est de mettre cette application à la disposition d'un maximum de patients souffrant d'un cancer du poumon non évolutif.

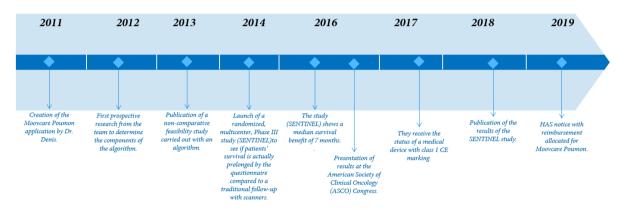


Figure 20 : Calendrier et accès au remboursement de Moovcare® Poumon

Grâce à cette frise retraçant le parcours de l'application, nous nous rendons compte que l'accès au marché et l'obtention d'un remboursement ne sont pas une tâche facile. Au total, trois études ont été réalisées : une étude de faisabilité non comparative avec un algorithme ; une étude monocentrique visant à évaluer un algorithme à partir d'une application web pour l'auto-évaluation de plusieurs symptômes et la transmission du poids au médecin ; et l'étude SENTINEL, une étude prospective, comparative, multicentrique, randomisée et ouverte. L'objectif de cette étude était de comparer, chez des patients atteints d'un cancer du poumon, le suivi conventionnel à un suivi par auto-évaluation hebdomadaire du patient via cette application.

Les bons résultats de ces études ont été présentés à l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en octobre 2016 et ont fait l'objet d'une publication. Ces résultats font état d'une durée médiane de survie globale significativement plus élevée dans le groupe SENTINEL par rapport au suivi conventionnel (19 mois contre 11,8 mois et un taux de survie à un an de 74,9 %). Grâce à cette amélioration de la survie mais aussi de la qualité de vie, Sivan a obtenu un avis positif de la HAS et ainsi contribué au développement des modalités d'accès au marché pour ces nouvelles technologies.

54

⁶⁰ Moreaux, R. Cancer du poumon: accord au CEPS sur le remboursement de l'outil de télésurveillance Moovcare®. Ticpharma. 2020. [Consulté le 12 juin 2021]. https://www.ticpharma.com/story/1321/cancer-du-poumon-accord-au-ceps-sur-le-remboursement-de-l-outil-de-telesurveillance-moovcare.html

C. Dynamique de l'Allemagne autour du numérique en santé

Si nous nous focalisons sur l'Europe et notamment sur les efforts portés par les différents pays pour améliorer l'accès de ces dispositifs, il existe des disparités entre ces derniers. En effet, les modalités d'accès aux solutions de santé numérique intégrant des solutions d'intelligence artificielle (« IoT » et « machine learning ») évoluent à des vitesses différentes suivant les marchés européens. L'Allemagne, la Suède et le Royaume-Uni sont des marchés relativement matures où les gouvernements encouragent la numérisation des soins et ont établi des voies de remboursement standardisées. Ailleurs, les procédures ne sont pas encore bien établies. L'Espagne, par exemple, est segmentée en région avec un payeur par région, de telle sorte que les voies de remboursement et les exigences en matière de preuves varient. Il s'agit donc d'un marché difficile à aborder.

Même sur les marchés moins fragmentés comme la France par exemple, l'évaluation et la mise sur le marché de telles solutions sont complexes et demandent un travail collaboratif entre toutes les parties prenantes.

Prenons l'exemple de l'Allemagne, où il existe de multiples voies de remboursement distinctes, selon, par exemple, qu'une solution concerne des soins hospitaliers ou ambulatoires, des soins préventifs, des soins pouvant être remboursés par le fonds d'innovation du pays, créés pour promouvoir des pratiques innovantes (figure 23). Les mécanismes de financement et les réglementations en vigueur évoluent rapidement. En 2019, une nouvelle loi, la « Digital Healthcare Act », a été adoptée en Allemagne, qui permet aux solutions de santé numérique d'être incluses dans le catalogue de remboursement national, à condition qu'elles remplissent certaines conditions de sécurité, de confidentialité et d'efficacité.

61 Pawel Jarmolkowicz. Germany to Become the Digital Health Solutions Center. Netguru. October 2020. [Consulté le 18 juill. 2021]. https://www.netguru.com/blog/digital-healthcare-solutions-germany

Pathways for digital health solutions in Germany

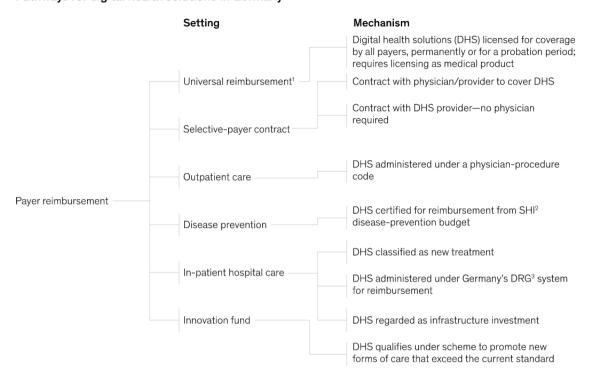


Figure 23 : Modèles de remboursement pour les solutions digitales en santé (Allemagne)

Adoptée en novembre 2019 par le Parlement allemand, la loi sur la santé numérique fait de l'Allemagne l'un des premiers pays à rembourser les solutions de santé numériques de manière systématique et à grande échelle par l'assurance maladie. Selon la nouvelle réglementation, la couverture sera étendue aux solutions de santé numériques similaires aux dispositifs médicaux de classe à faible risque (classe I ou IIa) dont les fonctionnalités reposent principalement sur des technologies numériques (apps ou solutions logicielles). Pour être éligible au remboursement, la solution doit être utilisée pour le diagnostic, le suivi et le traitement des maladies ou pour améliorer la qualité du traitement. Les applications de santé numérique peuvent désormais être prescrites par les médecins et remboursées par l'assurance maladie obligatoire. Une procédure spéciale de demande "accélérée" a été mise en place pour les startups souhaitant opérer dans le cadre de cette loi.

Ainsi, environ 73 millions de personnes bénéficiant de l'assurance maladie publique pourront utilisées les solutions développées par les startups de santé numérique agréées. Les consultations en ligne et les prescriptions électroniques sont en cours d'introduction.

Certains détails concernant les applications de santé numérique doivent encore être clarifiés. Par exemple, les organismes payeurs doivent expliquer le processus de vérification technique et la durée de prescription de ces solutions lors de leur mise en service. De plus, cette procédure concerne le remboursement des produits médicaux classés à faible risque, basé sur le règlement européen sur les dispositifs médicaux. Il existe également de nombreuses solutions qui se situent dans des classes à risque plus élevés et qui devraient être incluses dans les prochaines étapes d'évaluation.

À ce jour, 12 des 56 demandes ont été approuvées, et 21 autres sont en cours d'approbation (*annexe* 6)⁶².

Un exemple d'application est celui de Selfapy, une entreprise qui digitalise l'approche traditionnelle de la neuro thérapie cognitive. L'application propose une prise en charge numérique pour les troubles de la santé mentale tels que la dépression, l'anxiété et les troubles de l'alimentation. Le patient a également la possibilité d'envoyer des messages et de parler à un psychologue. La startup est actuellement présente en Allemagne, en Autriche et en Suisse et leur solution est remboursée en Allemagne à hauteur de 540€.

Nous nous apercevons que l'Allemagne fait donc partie des pays moteurs dans le développement et l'accès à ces innovations digitales en santé. La France doit prendre les actions nécessaires afin d'implémenter rapidement sa grille d'évaluation et ainsi pouvoir évaluer les DM intégrant des technologies d'IA. Une adoption rapide de l'IA en santé permettra à la France de devenir un acteur majeur de l'innovation et ainsi assurer et promouvoir une médecine plus personnalisée envers les patients.

D. Enjeux autour de l'usage, de l'organisation et de l'évaluation de l'IA

L'intelligence artificielle est perçue comme l'une des technologies révolutionnant le milieu de la santé en améliorant la qualité, l'accès aux soins et permettant une médecine plus personnalisée et plus efficiente. Comme nous avons pu le voir dans la deuxième partie, l'utilisation des données de santé d'un patient peut contribuer à des décisions médicales basées sur un plus grand nombre de preuves médicales et améliorer la santé du patient ou bien suivre un patient en temps réel afin de s'assurer que ce patient ne fait pas une rechute dans sa maladie comme avec l'application Moovcare® Poumon. Afin que ces technologies puissent être évaluées et utilisées dans les meilleures conditions, de nombreux paramètres sont à prendre en compte et à évaluer comme nous allons le voir.

Afin d'assurer une évaluation robuste et exhaustive pour ces solutions, il est important de placer l'IA dans plusieurs dimensions et comprendre les enjeux dans chacune d'entre elles. Les dimensions auxquelles nous nous intéresserons sont les suivantes : les dimensions technologique, clinique et les dimensions humaine, professionnelle, organisationnelle et enfin celle autour de la responsabilité. ⁶³

⁶² Exits & Outcomes. Digital health reimbursed in Germany via DiGA. 2021. [Consulté le 21 juin 2021]. https://exitsandoutcomes.com/digital-health-reimbursed-in-germany-via-diga/

⁶³ Hassane Alami et Al., Journal of Medical Internet Research, Artificial Intelligence and Health Technology Assessment: Anticipating a New Level of Complexity, January 11, 2020.

1. La dimension technologique

Un des enjeux majeurs à l'utilisation de telles technologies est la reproductibilité, c'est à dire pouvoir utiliser une IA en vie réelle avec le même niveau de performance qu'en phase test.

Lors de la phase test ces algorithmes sont entrainés avec des données structurées, de bonne qualité dans un groupe dépourvu de données dites "imparfaites". Comme nous avons pu nous en apercevoir avec Navify Tumor Board, il est difficile de traiter des résultats de mauvaise qualité, comme avec un dossier médical électronique comportant des données manquantes ou mal saisies. C'est le cas notamment pour des patients étant pris en charge dans divers hôpitaux et établissements de soins pour qui le suivi n'a pas pu être opéré correctement.

De plus, l'IA est généralement entraînée sur des données spécifiques à certains sites (hôpital) et patients qui ne sont pas nécessairement représentatifs de la population générale. Il s'agit notamment de données décontextualisées (absence d'indicateurs psychosociaux et organisationnels) ou des données de personnes de certaines origines. Les organisations et systèmes de santé produisent et gèrent les informations de différentes manières. Ces variations pourraient affecter les performances de l'IA lorsque cette dernière est utilisée à grande échelle, à celle d'un territoire comme la France par exemple.

L'interopérabilité et la transparence autour de l'IA et de l'utilisation des données sont des points importants afin d'assurer un accès au marché pour ces solutions. L'effet boîte noire autour de l'IA entraîne certaines interrogations quant aux décisions prises par l'IA. Il s'agit du fait que les IA sont des systèmes complexes pour lesquels des données d'entrée sont apportées au système et des données de sortie sont produites de manière autonome sans vraiment que l'on comprenne la totalité du cheminement. Cette boîte noire rend certaines applications d'IA vulnérables et risque de produire de faux résultats. ⁶⁵

Une question se pose ainsi, comment la décision est-elle prise par l'IA et sur quelle base ? Cette question n'est pas à négliger car de telles technologies seront diffusées à grande échelle. L'erreur d'une IA défectueuse pourrait avoir un impact plus important (plusieurs patients) que l'erreur d'un clinicien sur un seul patient. De plus, le temps entre le moment où l'erreur apparaît au sein du système et la découverte du dysfonctionnement peut prendre plus ou moins de temps. La question reste donc de savoir comment l'IA réagirait, avec des indicateurs observables, dans des situations où les données d'entrées s'écartent des données initiales à court, moyen et long terme.

D'autre part, pour adapter une IA à un environnement donné, des investissements et des dépenses considérables seront nécessaires. La mise sur le marché de telles technologies dans le parcours de soin intégrant de grandes quantités de données provenant de différentes sources ne pourra se faire qu'avec l'intégration d'un ensemble de tests et la mise en place de processus de surveillance. Cela comprendra des tests mesurant la performance continue des dispositifs, des tests portant sur la qualité des logiciels, algorithmes et des données et passera

⁶⁵ Ching T, Himmelstein DS, Beaulieu-Jones BK, Kalinin AA, Do BT, Way GP, et al. Opportunities and obstacles for deep learning in biology and medicine. J R Soc Interface 2018 Apr;15(141)

⁶⁴ Obermeyer Z, Powers B, Vogeli C, Mullainathan S. Dissecting racial bias in an algorithm used to manage the health of populations. Science 2019 Oct 25; 366(6464):447-453.

également par la mise à niveau des infrastructures et des équipements. Une formation continue des acteurs impliqués dans leur utilisation sera également indispensable. ⁶⁶ Cependant, de nombreuses organisations de santé ne disposent pas d'une infrastructure technologique et sécurisé, ni de ressources humaines adéquates pour assurer une collecte correcte des données nécessaires à la formation et à l'adaptation de l'IA à leur population locale et à leur environnement clinique. ⁶⁷

Or, en France, des initiatives sont mises en place avec notamment un appel à projets nommé : le Grand Défi "Evaluation du bénéfice médical et / ou économique des dispositifs médicaux à base d'intelligence artificielle" créé en 2020 est dirigé par Mr Olivier Clatz est soutenu par le Conseil de l'innovation et BPI France.⁶⁸ Cet appel à projet a pour ambition de répondre à 3 objectifs qui sont les suivants :

- Accompagner les développer/chercheurs afin de favoriser l'innovation et la création de nouveaux algorithmes, toujours plus performants.
- Favoriser la mise en routine de ces technologies dans des conditions de vie réelle grâce en partie aux données du HDH.
- Former et accompagner les professionnels de santé autour de la donnée afin d'assurer une homogénéité dans la structuration des données.

Les projets seront ensuite sélectionnés par le Conseil de l'innovation et financés par le Fonds pour l'innovation et l'industrie, pour une enveloppe totale de 120 millions d'euros par an. Ce projet a pour but d'évaluer les dispositifs intégrant de l'IA, technologies présentes ou non sur le marché, et donc de démontrer leur utilité. Les technologies soumises à cet appel à projets devront être à un stade très avancé, c'est-à-dire qu'aucune modification n'est à prévoir sur l'algorithme et que les paramètres sont définis. La démarche du Grand Défi est d'évaluer ces algorithmes dans le but de faciliter leur mise sur le marché et/ou assurer leur pérennité sur le marché. Cette évaluation sera nécessaire pour construire un climat de confiance autour de l'utilisation de ces solutions et assurer leur utilisation auprès des utilisateurs.

2. La dimension clinique

Comme nous avons pu le voir, le marché de l'IA autour des essais cliniques et dans l'aide à la décision connaît un fort potentiel mais certains points sont à considérer afin d'assurer leur place dans cet environnement.

L'IA peut utiliser des algorithmes utilisant des modèles propres à certains systèmes de soins qui ne sont pas reproductibles dans d'autres contextes. Par exemple, les cliniciens de certains pays ont cessé d'utiliser "IBM Watson for Oncology" parce qu'il reflétait la spécificité américaine dans le traitement du cancer, puisque ce dernier se base sur de recommandations

⁶⁶ He J, Baxter SL, Xu J, Xu J, Zhou X, Zhang K. The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine. Nat Med 2019 Jan;25(1):30-36

⁶⁷ Panch T, Mattie H, Celi LA. The 'inconvenient truth' about AI in healthcare. Digit Med 2019;2:77.

⁶⁸ Gouvernement. Conseil de l'Innovation, Qu'est-ce qu'un Grand Défi ?. 2020. [Consulté le 5 juin 2021]. https://www.gouvernement.fr/le-conseil-de-l-innovation

comme celle de l'ESMO par exemple. ⁶⁹ C'est notamment une des barrières identifiées à l'utilisation de la plateforme Navify Tumor Board.

Pour utiliser l'IA dans leur processus décisionnel, les professionnels de santé doivent d'abord comprendre comment elle prend ses décisions. Ils ont besoin d'analyser les preuves sur lesquelles l'IA a établi son résultat pour pouvoir procéder aux vérifications, voire aux corrections si nécessaires. Dans un modèle traditionnel sans présence d'intelligence artificielle, les décisions cliniques prises par les médecins peuvent diverger et ne sont généralement pas toujours unanimes, c'est le cas notamment en RCP où de nombreux paramètres rentrent en compte dans la prise en charge du patient. Le « gold standard » n'est pas toujours facile à définir dans un processus qui implique des jugements complexes et subjectifs. C'est pourquoi se pose la question du degré de précision avec laquelle l'IA doit fournir un résultat ou des recommandations aux professionnels de santé. Certains auteurs estiment que pour les technologies qui visent à fournir des solutions dans des conditions difficiles, cette dernière doit pouvoir prendre en compte le contexte afin de fournir les recommandations les plus adaptées à la situation et non pas se fier aux pratiques recommandées.⁷⁰ Il est aujourd'hui difficile pour de telles technologies, de faire face à des situations inconnues dans lesquelles aucune pratique n'est recommandée ou mise en place et nous voyons ici une limite à leur utilisation. Cela montre bien qu'une IA appliquée dans l'aide à la décision vient en complément de l'expertise apportée par le médecin et ne vient pas se substituer au professionnel.

La dimension humaine

En effet, la présence des médecins dans la prise de décision est primordiale comme le contact avec le patient. En effet, certains patients ressentent le besoin de rencontrer leur médecin, de pouvoir discuter avec eux et ainsi de libérer leur parole. La mise en place d'outils comme la télémédecine par exemple, peut aboutir à la perte de contacts humains et donc entraîner un isolement accru de certaines personnes. Cela peut donc entraver la manière dont un patient est pris en charge.

Certains patients peuvent se sentir capables de contrôler et de gérer leur maladie grâce à ces systèmes, tandis que d'autres peuvent se sentir dépassés par ces nouvelles technologies et se voir attribuer des responsabilités supplémentaires. ⁷¹

En outre, certaines décisions fondées sur l'IA pourraient être perçues comme une restriction du droit du patient à prendre une décision libre et éclairée. ⁷²

De plus, les aspects culturels et sociaux pourraient jouer un rôle important dans la manière dont les patients réagiront à l'IA et, par conséquent, dans l'efficacité de celle-ci dans

⁶⁹ Ross C, Swetlitz I. IBM Pitched Its Watson Supercomputer as a Revolution in Cancer Care. It's Nowhere Close. Stat. 2017. [Consulté le 11 février 2021].

https://www.statnews.com/2017/09/05/watson-ibm-cancer/

⁷⁰ Nevin L, PLOS Medicine Editors. Advancing the beneficial use of machine learning in health care and medicine: toward a community understanding. PLoS Med 2018 Nov;15(11):e1002708

⁷¹ Glenn T, Monteith S. New measures of mental state and behavior based on data collected from sensors, smartphones, and the internet. Curr Psychiatry Rep 2014 Dec;16(12):523

⁷² Scott RE, Mars M. Principles and framework for ehealth strategy development. J Med Internet Res 2013 Jul 30;15(7):e155

la pratique.⁷³ Il est donc important de savoir sur quelle base on peut définir la population cible qui peut en bénéficier. La question de l'acceptabilité sociale (volonté d'utilisation du produit) doit également être prise en compte, ce qui va au-delà de la simple question de l'efficacité et de la facilité d'utilisation de l'IA.

Pour atténuer cette inquiétude, il sera essentiel pour les entreprises de s'assurer que toute nouvelle solution intégrant l'IA est validée cliniquement avec une spécificité et une sensibilité élevées et que les patients sont éduqués et formés sur la signification de leurs résultats.

4. La dimension organisationnelle

La valeur ajoutée apportée par l'IA, lors de l'évaluation de cette dernière dans un contexte de mise sur le marché, doit donc tenir compte de la nature et de l'ampleur des changements professionnels et organisationnels qu'elle engendre dans la pratique.

L'IA pourrait entraîner un changement d'organisation entre les professionnels et les patients mais également entre les professionnels de santé eux-mêmes, c'est le cas par exemple de l'IA utilisée pour le dépistage de la rétinopathie diabétique, qui peut être utilisée en première ligne. The type de dépistage est effectué en temps normal par un ophtalmologue. Or l'autonomisation de ce type de diagnostic peut amener à nous demander si les médecins généralistes, les infirmières ou les optométristes seront autorisés à superviser l'IA et donc le dépistage.

Ce type de technologie peut mettre en évidence de nouvelles compétences chez certains professionnels au profit d'autres spécialités. Les autorités, en charge de la mise sur le marché de tel produit, auront besoin d'évaluer et clarifier les processus à mettre en œuvre dans de tels contextes afin d'encadrer la pratique et assurer le bon fonctionnement de ces solutions. Les payeurs auront donc pour mission de déterminer si l'IA apporte une valeur ajoutée suffisante par rapport à la nature et à l'ampleur des changements cliniques, cognitifs, professionnels et organisationnels qu'elle pourrait générer.

5. Responsabilité autour des décisions autonomes de l'IA

Or si l'évaluation de l'IA nécessite des dispositions spécifiques, il y a un point qui me parait fondamental dans l'utilisation de l'IA, qui est celui de la responsabilité. De plus en plus de technologies sont développées dans le but d'assister les professionnels de santé dans leur travail, leur permettant de prodiguer des soins de grande qualité. Nous avons constaté, à travers Navify Tumor Board, que des technologies d'aide à la décision prendront une place importante dans le parcours de soin. Or ces solutions sont aujourd'hui peu utilisées et les médecins préfèrent utiliser leur expertise. Cependant, avec l'arrivée de technologies toujours plus performantes, plus rapides et l'intégration des médecins dans le développement de ces produits, elles peuvent prétendre à une utilisation plus globale par les utilisateurs.

⁷⁴ FDA Permits Marketing of Artificial Intelligence-Based Device to Detect Certain Diabetes-Related Eye Problems. US Food and Drug Administration. 2018.

⁷³ Luxton DD. Artificial intelligence in psychological practice: current and future applications and implications. Prof Psychol Res Pr 2014;45(5):332-339.

De ce fait, les professionnels de santé seront de plus en plus influencés par les recommandations apportées par ces IA et au fur et à mesure que l'IA apportera des preuves tangibles, elle sera acceptée par le plus grand nombre. Dans ce cas bien précis, le niveau de responsabilité des experts deviendra complexe.

Prenons un exemple, imaginons un patient atteint d'une pathologie spécifique en impasse thérapeutique. L'IA peut permettre au professionnel de rechercher dans la base de données si un traitement est envisageable. Si le médecin se fie à l'IA, qu'il délivre le traitement préconisé (mauvais traitement) et que des effets secondaires parviennent chez le patient, nous pouvons nous poser la question de qui sera responsable? La personne en charge du développement de l'IA? Le professionnel de santé? Ou bien la responsabilité est partagée entre les acteurs? Aujourd'hui, le médecin est la seule personne responsable dans la prise de décision. Or lorsque ces algorithmes deviendront autonomes, il sera difficile de prédire si les recommandations et la qualité des soins prodigués auront été respectées.

Cela devient encore plus complexe lorsque les patients décident de consentir au partage d'une partie de leurs données. Les décisions seront alors prises sur la base d'éléments consentis et certaines informations manquantes pourraient engendrer des erreurs dans les rendus de résultats par l'IA. L'IA peut donc ne pas être pleinement opérationnelle en situation réelle si des restrictions spécifiques sont appliquées à l'accès aux données et à leur utilisation 75

_

⁷⁵ Ching T, Himmelstein DS et Al., Opportunities and obstacles for deep learning in biology and medicine. J R Soc Interface. 2018 Apr;15

THÈSE SOUTENUE PAR: Cuvex-Combaz Benjamin

TITRE : Intégration de l'intelligence artificielle et des données de santé pour une médecine de plus en plus personnalisée

Conclusion

L'IA appliquée au domaine de la santé connaît une forte croissance : de plus en plus de technologies sont mises sur le marché. Ces systèmes peuvent contribuer à l'amélioration de la prise en charge des patients, des prestations de soins et ainsi converger vers une médecine plus personnalisée, sensible aux variabilités intra et interindividuelles. Ils viennent soutenir voir améliorer les pratiques médicales actuelles notamment dans le diagnostic, le dépistage de maladies, l'aide à la décision thérapeutique, et dans les processus de R&D. L'IA peut également faciliter l'accès aux soins à la fois pour les patients isolés ou pour les populations issues de pays émergents. La France comme les Etats Unis, la Chine, la Grande Bretagne ou bien l'Allemagne a su rapidement cibler le potentiel de ces solutions et n'a pas hésité à créer un environnement favorable pour faciliter leur utilisation.

Bien que l'IA et les données de santé présentent des avantages et des opportunités, il reste aujourd'hui quelques zones grises. A travers ce travail, nous avons soulevé de nombreuses problématiques, autour de l'IA et des données de santé pour lesquelles une réglementation adaptée doit être mise en place et co-construite entres les acteurs (gouvernement, développeurs, prestataires, patients et professionnels de santé). De nombreux principes seront à considérer comme le respect de la vie privée des patients, l'équité entre les patients, l'autonomie dans la décision de la prise en charge par les professionnels de santé, l'interopérabilité des systèmes (structuration des données), la transparence dans la conception des algorithmes et sur son utilisation en vie réelle. Si les acteurs du privé ont rapidement mis en place des initiatives autour des données, pour proposer des solutions disruptives, il n'en est pas moins pour les autorités de santé. Les autorités et payeurs exigent, en plus des résultas issus des essais cliniques, l'apport de « Real World Evidence ». Ce sont les données de vie réelle c'est-à-dire celles issues de la pratique courante lorsque tout produit de santé est utilisé dans la population cible. Elle peut aider à comprendre comment les caractéristiques et les comportements des patients influent sur l'état de santé du patient, à prédire la progression d'une maladie, les réactions d'un patient à un traitement ou le risque d'événements indésirables, par exemple.

Nous retrouvons ce cas de figure avec Diabeo, une application mobile à destination des patients diabétiques traités par insuline. Elle fournit des indications au patient quant à la dose d'insuline à injecter en fonction de la glycémie du patient, de son activité et des aliments consommés. Les patients sont suivis à distance par des professionnels de santé (une fois par semaine) et réalisent un entretien thérapeutique au moins une fois par mois. Cette solution personnalisée d'aide à la gestion de la glycémie et de prise en charge thérapeutique a notamment reçu un avis favorable par la CNEDIMTS pour sa prise en charge financièrement par les organismes de protection sociale. Cette dernière émet tout de même quelques réserves et demande à ré-évaluer cette solution en se basant sur les données de vie réelle collecté et médico économiques. Le suivi en continu des patients à domicile permet de collecter un certain nombre de renseignement et génère ainsi des preuves qui viendront compléter celles issues des données cliniques. Toutes ces informations permettent, par la suite, une meilleure évaluation du produit quant au remboursement, au prix et donc à la rémunération des entreprises.

Il arrive parfois que ces informations collectées après l'obtention de l'AMM, permettent également de définir des sous populations, n'ayant pas été identifiées lors des études cliniques préalables, pour qui la solution définie n'apporte pas de valeur ajoutée. Cela peut donc entraîner une restriction d'AMM pour une population donnée. Ces données sont donc de plus en plus demandées par les autorités de santé afin d'apporter des preuves sur les bénéficies du produit et ainsi faciliter l'accès de celui-ci dans le marché. En effet le marché autour du médicament et du diagnostic se fonde vers un modèle non plus basé sur le volume mais sur la valeur apportée au patient. Les fabricants sont incités à collecter et exploiter des données afin de démontrer la valeur ajoutée de leur produit. L'analyse avancée de « RWE » utilise des modèles prédictifs, l'apprentissage automatique, des modèles de probabilistes et des algorithmes permettant d'extraire des données de plus en plus importantes et provenant de nombreuses sources.

Le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), l'instance en charge de l'évaluation des produits de santé qui fournit des avis au National Health Service (NHS) en Angleterre et au Pays de Galles a récemment publié un des piliers de sa stratégie pour les 5 prochaines années. Cette stratégie vise à promouvoir l'utilisation de ces données de santé de vie réelle afin d'assurer une évaluation rapide des innovations en santé et leur permettre un accès plus simple et efficace. Les efforts fournis dans ce secteur sont considérables afin d'apporter des recommandations claires et structurées autour de l'usage des données en vie réelle, que ce soit en France, au Royaume-Uni ou dans le monde. Ces efforts ne pourront aboutir que si une étroite collaboration se crée entre les professionnels de santé, les associations de patients, les payeurs et les entreprises.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

ever

Grenoble, le :

LE DOYEN: Michel SEVE

LE DIRECTEUR DE THESE

¹ Meek, T. (2020, April 19). Reduction in review times and greater use of RWD among NICE goals in new five-year strategy. Capté sur APM Health Europe.

Bibliographie

- 1. Futura Sciences. Tech, intelligence artificielle: qu'est-ce que c'est?. 2020. [Consulté le 25 févr. 2021.] https://www.futura-sciences.com/tech/definitions/informatique-intelligence-artificielle-555/
- 2. Coheris. Qu'est ce que l'intelligence artificielle ?. 2019. [Consulté le 25 févr. 2021]. https://ia-data-analytics.fr/
- 3. Charlet Jean, AP-HP et LIMICS. Inserm. Intelligence artificielle et santé. 2019. [Consulté le 25 févr. 2021]. https://dossier/intelligence-artificielle-et-sante/
- 4. John Beard, Alana Officer, Andrew Cassels & Al.. Rapport mondial sur le vieillissement et la santé. OMS; 2018. Report No. : ISBN 978 92 4 069484 2
- 5. Lee, Chang & Park, Jung-A. Assessment of HIV/AIDS-related health performance using an artificial neural network. Information & Management. 2001. 231-238. 10.1016/S0378-7206(00)00068-9.
- 6. Actualité Informatique. Définition RPA: Robotic Process Automation. 2020. [Consulté le 06 mars 2021]. https://actualiteinformatique.fr/rpa/definition-rpa
- 7. Grand View Research. Artificial Intelligence in Diagnostics Market Size, Share And Trends Analysis Report. Marketsandmarkets; Jun 2020. GVR-4-68038-871-8
- 8. Grand View Research. Artificial Intelligence in healthcare Market with Covid-19 Impact Analysis by offering, Technology, End-Use Application End User and Regional Global Forecast to 2026. Marketsandmarkets; Jun 2020.
- 9. Harrer S, Shah P, Antony B, Hu J. Artificial Intelligence for Clinical Trial Design. Trends Pharmacol Sci. 2019 Aug; 40(8):577-591. doi: 10.1016/j.tips.2019.05.005. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31326235.
- 10. CB Insights. Digital Health 150: The Digital Health Startups Transforming The Future Of Healthcare. 2020. [Consulté le 06 mars 2021]. https://www.cbinsights.com/research/report/digital-health-startups-redefining-healthcare/
- 11. Grand View Research. Artificial intelligence in Healthcare Market Market Entry strategies. 2020
- 12. Statista. Number of venture capital backed digital health deals in select countries in HY1 2020. CB Insights. September 2020.
- 13. Camille Boivigny. CapGemini, Generali, Orange et Sanofi créent un accélérateur commun de start-up e-santé. Mind Health. Juin 2021. [Consulté le 05 août 2021]. https://www.mindhealth.fr/industrie/open-innovation/capgemini-generali-orange-et-sanofi-creent-un-accelerateur-commun-de-start-up-e-sante
- 14. Sanofi, Communiqué de Presse, Création à Paris de « Future4care » : l'accélérateur européen de startups en santé digitale. Juin 2021. [Consulté le 05 août 2021]. https://www.sanofi.fr/fr/Actualites/communiques-et-dossiers-de-presse/creation-a-paris-de-Future4care-accelerateur-europeen-de-startups-en-sante-digitale
- 15. Atawo Consulting. Rapport final, Intelligence artificielle État de l'art et perspectives pour la France. Ministère de l'économie et des finances. 2019 ; p.185-186. Report No. : 978-2-11-152634-1
- 16. Reh G., Standing M.. Survey finds biopharma companies lag in digital transformation. Deloitte center for health solutions. 2018. [Consulté le 09 fevr. 2021]. https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/br/Documents/life-sciences-health-care/Biopharma-companies-lag-in-digital-transformation.pdf

- 17. Harvard Business Review Analytic Services, sponsored by Roche. Leading a new era in healthcare: innovation through Data-Driven Diagnostics. July 2019
- 18. Atawo Consulting. Rapport final, Intelligence artificielle État de l'art et perspectives pour la France. Ministère de l'économie et des finances. 2019 ; 181-190. Report No. : 978-2-11-152634-1
- 19. Nême Mathilde. Panorama des startups santé françaises utilisant l'IA. BPI France Hub Digital. Juillet 2020. [Consulté le 18 avril 2021]. https://lehub.bpifrance.fr/panorama-startups-sante-francaises-ia/
- 20. Taylor, N. P.. France puts healthcare at heart of \$1.8B AI strategy. Fierce Pharma, MedTech. 2018. [Consulté le 15 avril 2021]. https://www.fiercebiotech.com/medtech/france-puts-healthcare-at-heart-1-8b-ai-strategy
- 21. Odoxa and Science Po (Chaire Santé). Percentage of French who considered with hope or with apprehension various possible developments in the health sector in 2017. Statista. September 2017.
- 22. Ipsos and LEEM. Would you accept that artificial intelligence systems or robots do the following things in the future?. Statista. Novembre 2018.
- 23. Miliard, M.. Microsoft launches major \$40M AI for Health initiative. Healthcare IT News Global Edition. 2020, January. [Consulté le 10 février 2021]. https://www.healthcareitnews.com/news/microsoft-launches-major-40m-ai-health-initiative
- 24. NVIDIA Corporation. NVIDIA Clara: An Application Framework Optimized for Healthcare and Life Sciences Developers. 2020. [Consulté le 25 Mai 2021]. https://developer.nvidia.com/clara
- 25. Intel Corporation. IA dans le secteur de la santé : le machine learning booste l'imagerie médicale. IA et santé Intel. 2020. [Consulté le 25 Mai 2021]. https://www.intel.fr/content/www/fr/fr/it-managers/intel-phillips-medical-imaging.htm
- 26. Newsroom Intel. Using Deep Neural Network Acceleration for Image Analysis in Drug Discovery. News Byte. 2018, May. [Consulté le 28 Mai 2021]. : ewsroom.intel.com/news/using-deep-neural-network-acceleration-image-analysis-drug-discovery/#qs.di1jeg
- 27. NoCamels Team. Google's Verily Opens Israel R&D Center, Will Partner With Hospitals On AI In Healthcare. Nocamels. August 2021
- 28. Thomas Snyder. Deepening our understanding of MS with biosensors. Verily. October 2017
- 29. CB Insights. How Google Plans To Use AI To Reinvent: The \$3 Trillion US Healthcare Industry. Google Strategy Healthcare. 2020. [Consulté le 06 juin 2021]. https://www.binsights.com/research/report/google-strategy-healthcare/
- 30. CNIL. La plateforme des données de santé (Health Data Hub). Introduction. 2020. [Consulté le 17 mars 2021]. https://www.cnil.fr/fr/la-plateforme-des-données-de-sante-health-data-hub
- 31. CNIL. Comprendre le RGPD, RGPD : de quoi parle-t-on ?. 2020. [Consulté le 17 mars 2021]. https://www.cnil.fr/fr/rgpd-de-quoi-parle-t-on
- 32. Parlement, E. Règlement (UE) 2016/679 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données et abrogeant la directive 95/46/CE (RGPD). 2016, April 27.
- 33. Vitard, A.. Health Data Hub: Face aux critiques liées à Microsoft, le gouvernement annonce un appel d'offres. Usine Digitale. 2020. [Consulté le 17 mars 2021].

- https://www.usine-digitale.fr/article/health-data-hub-face-aux-critiques-le-gouvernement-va-mettre-microsoft-en-concurrence.N978681
- 34. GARRIGOU-GRANDCHAMP, M.. Health data Hub et Cloud Act. FMF. 2020. [Consulté le 17 mars 2021]. https://www.fmfpro.org/le-health-data-hub-hdh-et-le-cloud-act.html
- 35. Vitard, A.. Health Data Hub : Le gouvernement interdit tout transfert de données en dehors de l'UE. Usine Digitale, Santé. 2020, October
- 36. Ridha Loukil, Usine Nouvelle, Le français OVH, candidat au label de confiance SecNumCloud de l'Anssi. Juillet 2019.
- 37. Alice Vitard. Santé, Microsoft ne sera plus l'hébergeur du Health Data Hub... dans deux ans. Usine Digitale. Novembre 2020. [Consulté le 18 mars 2021]. https://www.usine-digitale.fr/article/d-ici-deux-ans-microsoft-ne-sera-plus-l-hebergeur-du-health-data-hub.N1031429
- 38. Corentin Bechade. Qu'est ce que GAIA-X, le meta-cloud européen ?. Les Numériques. Juin 2020. [Consulté le 08 août 2021]. https://www.lesnumeriques.com/vie-du-net/qu-est-ce-que-gaia-x-le-meta-cloud-europeen-n151195.html
- 39. Haoyang Cai, S. G. arrayMap 2014: an updated cancer genome resource. Nucleic Acid Resistance. 2015, January; pp. 825-830.
- 40. ARIIS. Programme IA et santé Maladies rares. ARIIS. 2020. [Consulté le 10 juin 2021]. https://ariis.fr/nos-projets/programme-intelligence-artificielle-sante/
- 41. Roche. Création de l'Onco Data Hub en partenariat avec Unicancer. Communiqué de Presse. Mars 2021
- 42. Loi n° 2016-1321 du 7 octobre 2016 pour une République numérique, a. 5. (s.d.)
- 43. Dominique Le Guludec, K. J.. Rapport d'analyse prospective, numérique : quelle (R)évolution ? HAS. 2019
- 44. Christopher J.M. Williams, Jenny F. Seligmann, Faye Elliott & Al., Artificial Intelligence—Assisted Amphiregulin and Epiregulin IHC Predicts Panitumumab Benefit in RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer, Iin Cancer Res June 15 2021 (27) (12) 3422-3431
- 45. WHO. Cancer: Key facts. Newsroom. Mars 2021. [Consulté le 24 juin 2021]. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer
- 46. Syeda-Mahmood T, Walach E, Beymer D, et al. Medical sieve: a cognitive assistant for radiologists and cardiologists. Proc SPIE Prog Biomed Opt Imaging. 2016
- 47. N. Bakkar, e. a.. Artificial intelligence in neurodegenerative disease research: use of IBM Watson to identify additional RNA-binding proteins altered in amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neuropathol., 2018; 227-247.
- 48. Kit-Kay Mak, M. R.. Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects. Drug Discovery Today Volume 24, Issue 3, March 2019; pp. 773-780.
- 49. Jonathan M.Stokes & Al., A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery, Cell, Volume 180, Issue 4, 20 February 2020, Pages 688-702.e13
- 50. S.K. De, J.L. Stebbins, L.H. Chen et al., Design, synthesis, and structure-activity relationship of substrate competitive, selective, and in vivo active triazole and thiadiazole inhibitors of the c-Jun N-terminal kinase, J. Med. Chem., 52, 2009; pp. 1943-1952.
- 51. Cookson, C.. Computer toxicity test proves more accurate than animal testing. Financial Time, Science. 2018 July.
- 52. G. Yauney, P. S. Reinforcement learning with action-derived rewards for chemotherapy and clinical trial dosing regimen selection. PMLR, 2018; 161-226.
- 53. Anne Aurélie Epis, Accès au marché des DM en France : un parcours exigeant. DeviceMed. Novembre 2017. [Consulté le 05 mai 2021].

- https://www.devicemed.fr/dossiers/reglementation/acces-au-marche-des-dm-en-france-un-parcours-exigeant/14480
- 54. Laure Huot. Evaluation clinique des dispositifs médicaux. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard Lyon I. 2012.
- 55. HAS. Évaluer les dispositifs médicaux connectés, y compris ceux faisant appel à l'intelligence artificielle. Communiqué de presse. Février 2019.
- 56. HAS. Proposition de classification fonctionnelle de solutions numériques selon leur finalité d'usage. Consultation Publique. Juillet 2020
- 57. HAS. Projet de grille d'analyse pour l'évaluation de dispositifs médicaux avec intelligence artificielle. Dispositifs médicaux. 2020. [Consulté le 27 mai 2021]. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118247/fr/projet-de-grille-d-analyse-pour-l-evaluation-de-dispositifs-medicaux-avec-intelligence-artificielle
- 58. Isabelle Adenot et Al.,DM & Intelligence artficielle : quelles spécificités pour l'évaluation ?. Webinaire HAS. Octobre 2020
- 59. HAS. Avis de la CNEDIMTS du 09 Avril 2019. [Consulté le 12 juin 2021]. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5682_MOOVCARE%20POUMON_09_avril_2019_(5682)_avis_occultation.pdf
- 60. Moreaux, R. Cancer du poumon: accord au CEPS sur le remboursement de l'outil de télésurveillance Moovcare®. Ticpharma. 2020. [Consulté le 12 juin 2021]. https://www.ticpharma.com/story/1321/cancer-du-poumon-accord-au-ceps-sur-le-remboursement-de-l-outil-de-telesurveillance-moovcare.html
- 61. Pawel Jarmolkowicz. Germany to Become the Digital Health Solutions Center. Netguru. October 2020. [Consulté le 18 juill. 2021]. https://www.netguru.com/blog/digital-healthcare-solutions-germany
- 62. Exits & Outcomes. Digital health reimbursed in Germany via DiGA. 2021. [Consulté le 21 juin 2021]. https://exitsandoutcomes.com/digital-health-reimbursed-in-germany-via-diga/
- 63. Hassane Alami et Al., Journal of Medical Internet Research, Artificial Intelligence and Health Technology Assessment: Anticipating a New Level of Complexity, January 11, 2020.
- 64. Obermeyer Z, Powers B, Vogeli C, Mullainathan S. Dissecting racial bias in an algorithm used to manage the health of populations. Science 2019 Oct 25; 366(6464):447-453.
- 65. Ching T, Himmelstein DS, Beaulieu-Jones BK, Kalinin AA, Do BT, Way GP, et al. Opportunities and obstacles for deep learning in biology and medicine. J R Soc Interface 2018 Apr;15(141)
- 66. He J, Baxter SL, Xu J, Xu J, Zhou X, Zhang K. The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine. Nat Med 2019 Jan;25(1):30-36
- 67. Panch T, Mattie H, Celi LA. The 'inconvenient truth' about Al in healthcare. Digit Med 2019;2:77.
- 68. Gouvernement. Conseil de l'Innovation, Qu'est-ce qu'un Grand Défi ?. 2020. [Consulté le 5 juin 2021]. https://www.gouvernement.fr/le-conseil-de-l-innovation
- 69. Ross C, Swetlitz I. IBM Pitched Its Watson Supercomputer as a Revolution in Cancer Care. It's Nowhere Close. Stat. 2017. [Consulté le 11 février 2021]. https://www.statnews.com/2017/09/05/watson-ibm-cancer/
- 70. Nevin L, PLOS Medicine Editors. Advancing the beneficial use of machine learning in health care and medicine: toward a community understanding. PLoS Med 2018 Nov:15(11):e1002708
- 71. Glenn T, Monteith S. New measures of mental state and behavior based on data collected from sensors, smartphones, and the internet. Curr Psychiatry Rep 2014 Dec;16(12):523

- 72. Scott RE, Mars M. Principles and framework for ehealth strategy development. J Med Internet Res 2013 Jul 30;15(7):e155
- 73. Luxton DD. Artificial intelligence in psychological practice: current and future applications and implications. Prof Psychol Res Pr 2014;45(5):332-339.
- 74. FDA Permits Marketing of Artificial Intelligence-Based Device to Detect Certain Diabetes-Related Eye Problems. US Food and Drug Administration. 2018.
- 75. Ching T, Himmelstein DS et Al., Opportunities and obstacles for deep learning in biology and medicine. J R Soc Interface. 2018 Apr;15
- 76. Meek, T. Reduction in review times and greater use of RWD among NICE goals in new five-year strategy. APM Health Europe. 2020, April 19.

Liens d'intérêt

Ce travail fut réalisé au cours de ma fonction au sein de Roche Diagnostics. Certains éléments présents dans cette thèse d'exercice sont issus de collaborateurs de Roche.

Annexes

ANNEXE 1: Questionnaire pour l'entretien Navify

- 1. Comment fonctionne la plateforme Navify Tumor Board et quel est l'objectif de cette plateforme ?
- 2. S'agit-il d'un marché mature ? La concurrence est-elle présente ?
- 3. Quel est votre business modèle pour le développement de cette plateforme ?
- 4. Quelles sont les contraintes auxquelles vous êtes confrontés aujourd'hui (réglementaires / juridiques) ? Comment sont gérées les données de santé générées ?
- 5. Quel est le mode de financement ?
- 6. Un remboursement peut-il être envisagé pour cet outil ?
- 7. Quelles sont les évolutions potentielles que vous souhaitez apporter à cette plateforme
- 8. Dans quels pays Navify est-il opérationnel à 100%?
- 9. Les prévisions financières pour 2025.

ANNEXE 2: Entretien avec Thibaut Goulvent / Consultant stratégique chez Roche Diagnostics France

« Navify Tumor Board est une plateforme centralisant toutes les données d'imagerie, biologie des essais cliniques, sur les pathologies. Ces données ont pour but de permettre aux médecins de prendre des décisions cliniques lors des RCP. La solution se présente avec une vue intégrée et personnalisée du profil clinique d'un patient, des recommandations sur les traitements à mettre en place, des essais cliniques et des publications pertinentes, ainsi que des informations sur la couverture et le remboursement. Imaginons les médecins en RCP sur un cas clinique complexe, ils cliquent sur l'application "clinical trial match" et regardent si le patient en question peut être inclus dans un essai clinique correspondant à son état. La plateforme va donc analyser les biomarqueurs, les données physiologiques du patient afin de savoir si oui ou non, le patient est éligible à cet essai clinique. L'application "quideline" permet, elle, de donner les recommandations pour le patient en terme de traitement, actes chirurgicaux, et toutes les conditions de prise en charge. Cette solution a été développée pour optimiser le flux de travail des professionnels pour la préparation et la présentation des patients atteints de cancer notamment lors de RCP; faciliter l'intégration des données cliniquement pertinentes des patients avec les directives et les données du monde entier afin d'éclairer les décisions cliniques et d'avoir un impact sur la qualité des soins. Cette plateforme a également pour but de fournir des données structurées, de hautes résolutions pour améliorer la prise en charge thérapeutique des patients. Les outils d'intelligence artificielle et d'apprentissage automatique peuvent aider davantage le médecin à sélectionner des plans de soins personnalisés, à mesure que le volume et la collecte de données augmentent.

En France, la plateforme connait un retard sur le développement. Le but de Roche était de faire un produit mondial qui allait correspondre à l'ensemble des marchés. Or dans le digital, les spécificités des marchés bloquent cette initiative. « One fit all » ne peut pas correspondre dans le digital et surtout dans le domaine de la cancérologie. Traité un patient ne va pas faire appel à un même cadre juridique que celui-ci soit en France, aux Etats Unis ou dans un autre pays. Si l'on prend l'exemple de l'accès aux molécules, il y a une AMM en France, un dépôt européen et un dépôt à la FDA donc trois dépôts pour une même molécule. Si l'on souhaite que l'intelligence artificielle oriente le professionnel en lui disant pour ce patient X, on peut donner ce traitement-là, la molécule peut être disponible aux Etas Unis mais pas en France et la plateforme perd de son utilité. Elle doit être adaptée en fonction du contexte local. Dans l'utilisation des données, il existe plusieurs problématiques dont celle de la compliance/légal avec le RGPD par exemple et la Politique Générale de Sécurité des Systèmes d'Information de Santé (PGSSI-S), l'Agence du Numérique en Santé, et un pan réglementaire obligeant l'industriel à s'adapter aux règles définis par l'Europe. Navify ne peut pas être déployé en France car la solution est non conforme à la législation française. Et c'est là un des challenges du digital en France : comment j'adapte ma structure et mon développement de produit en fonction des contraintes juridiques et réglementaires. Sur la plateforme Navify Tumor board il existe une application nommée "guidelines" qui a pour objectif d'aider les médecins dans la prise en charge du patient. Par exemple, pour tel patient, il y a tel biomarqueur et tel médicament qui existe sur le marché, et l'outil donne une recommandation aux médecins. Malheureusement ces quidelines ne fonctionnent que pour les Etats Unis car en France. l'accès aux molécules n'est pas le même, les plateaux techniques ne sont pas forcément équipés en termes de personnels pour suivre ces quidelines et le patient est donc envoyé dans un autre hôpital. De plus les référentiels ne sont pas identiques selon les états et voir même selon les pays au sein de l'Union européenne. Pour ce qui est des référentiels internationaux de recommandations pour le cancer, il existe l'European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO) et le National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Un autre challenge est la donnée disponible et surtout de la donnée de qualité, bien structurée. Il faut bien différencier deux types de données, les données de cliniques c'est à dire les données disponibles pour un patient donné pouvant être renseignées disponibles dans le Dossier Patient Informatisé (DPI). Ensuite il y a la partie recherche clinique avec les bases de données dans lesquelles ont été collectés les biomarqueurs, le poids, la taille et autres données physiologiques. Il existe des projets collaboratifs entre les centres hospitaliers afin de sortir de nouveaux biomarqueurs. Le problème est qu'aujourd'hui, les projets de recherche cliniques sont corrélés à la pratique clinique. Imaginons un biomarqueur X, présent dans 40% des patients atteints d'un cancer du poumon qui récidive et la question est de savoir comment ce biomarqueur pourra être appliqué en clinique ? C'est ici que se fait le gap entre ces bases de données, ces recherches cliniques vont servir à la fois à trouver des biomarqueurs et développer des algorithmes mais comment ces derniers vont être transposés dans ce qui se passe vraiment en clinique.

Un autre point important à considérer est la valeur de la donnée et certains hospitaliers l'ont bien compris. Cette donnée est perçue comme monnaie d'échange par ces centres. Ils savent que les industriels souhaitent accéder à ces données pour faire des algorithmes qui vont d'ailleurs se transformer en produit comme Navify. La qualité de la donnée est très importante et c'est la structuration de celle-ci qui va apporter une forte valeur à cette dernière. Un dossier patient structuré est évalué entre 1000 et 3000 dollars US. Les départements de système informatique dans les hôpitaux ne sont pas encore au fait de l'importance de la structuration de ces données. C'est pourquoi des startups voient le jour afin de mettre de l'ordre dans ces dossiers et les structurer. C'est le cas par exemple de Mypl qui utilise le « machine learning » en vue d'améliorer la compréhension de chaque cas clinique. Cela donne la possibilité aux professionnels de santé d'accéder à des données structurées issues du patient.

C'est le problème rencontré avec Navify, les données n'étaient pas suffisamment structurées et les algorithmes ne pouvaient donc pas fonctionner comme prévu. Par exemple, sur une des applications présente sur le dashboard, aucune information du patient ne match avec des essais cliniques en cours dû au manque de structuration de données.

Par rapport au modèle de financement, Roche avait proposé de mettre en place une licence annuelle avec un montant fonction du nombre d'utilisateurs sur la plateforme. Or ce mode de financement est abstrait car dans le digital il existe le willingness to use et le willingness to pay. C'est pourquoi il est important de démontrer la valeur de l'outil à un centre hospitalier avant même de vouloir mettre en place une licence chaque année. Or le problème de base restant la mauvaise structuration des informations disponibles empêche le bon fonctionnement de cette plateforme. C'est pourquoi l'équipe de Roche a décidé de mettre en place le projet Meta One.

Bien que l'outil Navify paraissait séduisant pour les médecins et autres professionnels de santé du fait de centraliser les données, les aider dans leur décision de prise en charge du patient et de pouvoir utiliser diverses applications comme patient pool ou clinical trial match, il n'était pas utilisable en l'état. Un nouveau projet a vu le jour en partenariat avec le centre Lyon-Berard

et fait suite à la présentation de l'outil Navify aux médecins de ce centre. Le besoin dans les dossiers patient est de structurer la donnée avant d'utiliser un tel outil. C'est à cet instant que le projet Metaone s'est mis en place. Les équipes de Roche ont repris le schéma de Navify avec la même interface sans intégrer les applications mais seulement les dossiers patients. Ils ont structuré la donnée, c'est à dire une liste de choix multiple pour chaque information demandée (age, sexe, type de cancer, etc.). D'autres éléments ont été intégrés, qui n'étaient pas présents sur la plateforme Navify, comme l'événementiel. Il s'agit d'une cinétique de ce qui se passe chez le patient tout au long de sa prise en charge donc il est plus simple avec cette méthode de comprendre et appréhender l'évolution du patient. Le dashboard a été revu afin que les médecins puissent avoir rapidement accès à tout l'historique du patient et avoir une meilleure vision d'ensemble afin de prendre en charge de la meilleure des façon le patient.

Avec cette outil Roche Diagnostics va permettre d'offrir une source de structuration et validation de données c'est à dire que les internes, les assistants de coordinations, les médecins, vont passer du temps à structurer de la donnée, à la valider médicalement et à la déverser dans une boite de donnée comme MetaOne par exemple. Ensuite cette base de données peut servir à alimenter les bases de recherche clinique ou les mettre à jour. C'est à ce moment que Roche peut créer une synergie entre ces différentes entités et être présent à la fois sur la recherche clinique et la pratique clinique. Cette recherche clinique ne sera plus rétrospective et permettra à des entités comme Roche Pharma d'aller beaucoup plus vite dans la recherche de nouveaux candidats-médicaments, anticiper les intolérances à certaines molécules ou effets indésirables par exemple. A l'instar de ce produit, d'autres acteurs sont entrés dans ce business. Une initiative du gouvernement, le Dossier Communicant en Cancérologie a vu le jour et favorise l'échange de données médicales entre professionnels de santé hospitaliers et libéraux. Il est plus axé pour le moment sur la partie administrative que clinique. Il est développé par les réseaux régionaux de cancérologie et financé par les ARS. Mypl, cité auparavant, est également un compétiteur dans ce marché de la structuration de données. Bien sûr le DPI, renseigné par les établissements de soins, est également un concurrent mais comme nous l'avons vu, il ne possède pas de données structurées. »

ANNEXE 3 : Questionnaire sur les soins de santé personnalisés.

- 1. Quelle est votre définition de la médecine personnalisée ?
- Quelle est la stratégie de Roche pour passer à un modèle de médecine personnalisée
 ?
- 3. Quelle est la différence entre la médecine personnalisée et la médecine de précision ?
- 4. Quels sont les domaines thérapeutiques dans lesquels cette médecine personnalisée est utilisée ?
- 5. Que pensez-vous de l'utilisation de l'intelligence artificielle comme système d'aide à la décision ?
- 6. Comment utilisez-vous les données collectées ? Comment sont-elles collectées ?
- 7. Peut-on s'attendre à une forte croissance du nombre de sociétés d'IA dans les prochaines années ?
- 8. Les données sur la santé et leur accès sont-ils les facteurs limitant le développement de ces systèmes ?

ANNEXE 4 : Consultation de la HAS ; proposition de classification fonctionnelle des solutions numériques en fonction de leur finalité d'utilisation.

Groupe de travail Roche Pharma & Roche Diagnostics :

Commentaires généraux :

- Le choix d'une classification basée sur l'usage pose la difficulté de devoir anticiper tous les futurs développements. Une classification basée sur le risque permettrait de s'affranchir de cette problématique.
- Notion d'autonomie du système :

Il est difficile de classer certaines solutions qui laissent la décision au médecin mais qui font des propositions de façon autonome : être plus clair sur la distinction entre l'indépendance du médecin face à la décision thérapeutique (doit rester en capacité de prendre les décisions), versus l'utilisation de solutions d'intelligence artificielle.

Dans les solutions utilisant l'intelligence artificielle, distinguer celles qui délivrent plusieurs propositions, de celles qui ne donnent qu'une seule proposition et qui est directement mise en œuvre par la solution.

Parmi ces solutions utilisant l'intelligence artificielle, distinguer celles qui sont autoapprenantes et qui auront besoin d'être évaluées à distance pour éviter les déviances et s'assurer de la conformité par rapport à la solution initiale qui a été évaluée.

- Intégrer la notion d'outils dédié à un médicament spécifique, telle qu'une solution digitale "compagnon"
- Digital therapeutics : manque la catégorie des outils numériques qui représentent une solution thérapeutique par eux-mêmes
- Plusieurs interrogations demeurent à ce stade sur les niveaux d'exigence de criticité par rapport à l'impact patient et sur les pré-requis en termes de certification des outils

Commentaires sur la classification en elle - même :

NIVEAU A : Pas de bénéfice direct sur la santé des usagers/patients

A1: Soutien aux services

Bien clarifier les notions de télémédecine, à distinguer de la télé-surveillance

NIVEAU B : Aide à la compréhension des règles hygiéno-diététiques et des pathologies

B1 : Information générale

B2: Auto-surveillance

à différencier de C2 qui porte aussi sur de l'auto-surveillance spécifier qu'il n'y a pas de recommandation faite au patient

NIVEAU C : Aide à la prévention, au dépistage, au diagnostic, à la surveillance ou au traitement d'une pathologie Sans autonomie de la solution numérique dans la gestion de la décision

C1 : Actions préventives sur le comportement

C2 : Auto contrôle, Auto traitement, sans autonomie de la solution numérique pour la gestion de la pathologie/traitement

A clarifier car l'auto-contrôle est réalisé sans autonomie de la solution mais la prise de décision par le patient est autonome

C3 : Suivi de l'observance sans autonomie de la solution numérique pour la gestion du traitement

A bien différencier de C2 car les définitions sont très proches, mis à part la possibilité d'alerte au professionnel de santé, pourrait être inclus dans C2 : possibilité de ne faire qu'une seule catégorie regroupant C2 et C3

C4 : Télésurveillance médicale avec analyse automatique des données transmises à des fins d'alerte et sans autonomie pour la gestion de ces alertes en termes de diagnostic ou de traitement

Si notre compréhension est correcte, les solutions Diabeo et Moovcare entrent dans cette catégorie

C5 : Aide au dépistage sans autonomie de la solution numérique

C6 : Aide au diagnostic sans autonomie de la solution numérique

C7 : Calcul de dose sans autonomie de la solution numérique autonome

C8 : Aide à la décision thérapeutique sans autonomie de la solution numérique autonome Retirer "autonome" à la fin du titre de cette catégorie

NIVEAU D : Prévention, dépistage, diagnostic, surveillance ou traitement d'une pathologie, avec autonomie de la solution numérique dans la gestion de la décision

D1 : Dépistage avec une solution numérique autonome

Quelle est la définition de données cliniques ? Les données fournies par le patient sont-elles inclues ? Ex. photo prise par le patient d'une lésion cutanée

D2 : Diagnostic par une solution numérique autonome

Un outil favorisant la coordination entre professionnels de santé, qui intègre des outils d'aide à la décision et donne des recommandations aux professionnels de santé pourrait être codés A1 + D2 : est ce qu'un logiciel peut entrer dans plusieurs catégories ?

D3 : Calcul de dose avec une solution numérique autonome

D4 : Décision thérapeutique avec une solution numérique autonome

Le professionnel de santé reste celui qui prend la décision. Quelle est la différence liée à la singularité de la proposition de traitement versus C8 si le professionnel reste le décideur final ?

D5 : Télésurveillance médicale active avec une solution numérique autonome

ANNEXE 5:

Grille descriptive

0111	ie descriptive	CARDONNO PROFESSIONAL
		Aide au remplissage
Fin	alité d'usage	
1	Rappeler l'usage revendiqué et le domaine d'application prévu du dispositif médical (DM) intégrant un ou plusieurs algorithmes d'apprentissage automatique	S'agit-il, par exemple : - d'aider le patient à adapter la posologie de son traitement ? - de prédire ou détecter précocement la survenue d'un événement clinique ? Vous préciserez les pathologies ou situations cliniques visées, ou le caractère multidisciplinaire du DM, le cas échéant. Vous préciserez systématiquement l'utilisateur
2	Préciser l'intérêt des informations fournies ou des décisions prises par des procédés d'ap- prentissage automatique	(patient ou professionnel). On précise ici la fonctionnalité « intelligente » à laquelle l'apprentissage automatique a directement contribué. Par exemple : - Détermination d'un score de gravité ? - Calcul d'une dose pour une adaptation de traitement ?
3	Rappeler les caractéristiques de la popula- tion visée et, s'il y a lieu, les caractéristiques pour lesquelles l'utilisation du DM n'est pas appropriée, du fait d'une non-indication, d'une contre-indication ou de facteurs in- fluençant le résultat produit	Celles-ci peuvent être : Démographiques (tranches d'âges, sexe) Physio-pathologiques (grossesse, personnes diabétiques ou asthmatiques, etc.) ou morphologiques (personnes amputées du membre inférieur, etc.) Cliniques ou biologiques (stade de la maladie, etc.)
4	Décrire l'environnement de fonctionnement du système intelligent	Préciser notamment les conditions environne- mentales (météorologiques, luminosité, tempé- rature, nature du terrain, etc.) permettant de caractériser le domaine de fonctionnement.

Données

Description des échantillons utilisés pour l'apprentissage initial ou le réapprentissage du modèle

Préciser les caractéristiques de la population dont les données d'apprentissage initial ou de réapprentissage du modèle sont extraites Celles-ci peuvent être :

Démographiques (tranches d'âges, sexe...)

Physio-pathologiques (grossesse, personnes diabétiques ou asthmatiques, etc.) ou morphologiques (personnes amputées du membre inférieur, etc.)

Cliniques ou biologiques (stade de la maladie, etc.)

Distinguer la population à partir de laquelle les données d'apprentissage initial sont produites (entrainement, validation et test) de celle utilisée lors de la phase de réapprentissage (réentrainement, validation et test du système mis à jour), le cas échéant.

Préciser les caractéristiques de chaque échantillon utilisé pour l'apprentissage initial ou le réapprentissage du modèle Sont attendues : leur fonction, leur taille et leur composition. Les variables incluses doivent être citées. La manière dont sont pris en compte les événements rares doit être décrite.

Distinguer les bases de données des phases d'apprentissage initial (entrainement, validation et test) et en phase de réapprentissage (réentrainement, validation et test du système mis à jour), le cas échéant

7 Préciser la méthodologie de séparation ou de segmentation des échantillons Par exemple, préciser les modalités de séparation (méthodes utilisées et proportions) et de segmentation (aléatoire, par date, par individu, etc.) des jeux de données d'entrainement, de validation et de test

Distinguer les bases de données en phases d'apprentissage et de réapprentissage, le cas échéant.

Des		s dans l'apprentissage initial ou le réapprentissage du
8	Préciser les caractéristiques des va- riables (type de variable, distribu- tion)	Distinguer les corpus d'entrainement, de validation et de test le cas échéant.
9	Indiquer le mode d'acquisition des va- riables et leur origine lors du proces- sus d'apprentissage	Par exemple, une variable a-t-elle été saisie par un patient ? Provient-elle d'un capteur ? A-t-elle été générée à partir de modèles de patients virtuels ?
		Préciser si les variables ont été extraites de corpus de données ouverts ou achetés et indiquer lesquels, le cas échéant, ainsi que leur caractère pérenne ou non.
		Préciser les types de capteurs utilisés lors de l'acquisition des variables, le cas échéant.
10	Décrire les prétraitements appliqués aux données .	Par exemple, les actions de nettoyage des données, de transformation, de réduction, d'augmentation (ajouts de bruits artificiels, de perturbations artificielles simulant des variations météorologiques ou des dé- fauts capteurs, etc.)
		Préciser les données concernées et la proportion des données modifiées par ces prétraitements
11	Indiquer la proportion des données manquantes au sein des données brutes et décrire leur gestion.	Préciser les types de données manquantes (aléatoires ou prévisibles).
12	Expliquer les procédures mises en place pour détecter et gérer les données aberrantes, le cas échéant	En particulier, préciser la manière dont sont distin- guées les données aberrantes (ex : données physio- logiquement impossibles) des valeurs atypiques (ex : événements rares)

	Des	cription des données d'entrée impliquées	dans la décision (une fois le dispositif médical déployé)
Préciser les caractéristiques des variables (type, distribution)			Indiquer les sources principales de différence entre les données d'entrainement, de validation, de test, et les données impliquées dans la prise de décision, une fois le système déployé (capteurs différents, conditions environnementales différentes, etc.).
	15	Indiquer le mode d'acquisition des va- riables et leur origine	Par exemple, une variable a-t-elle été saisie par un patient ? Provient-elle d'un capteur ? Indiquer les réglages de plage de mesure et de sensibilité des instruments de mesure, le cas échéant.
	16	Décrire les prétraitements appliqués aux données utilisées pour la prise de décision	Par exemple, les actions de nettoyage des données, de transformation, de réduction, etc.
	17	Lister les variables de sortie (objets de la prédiction du modèle) et leurs carac- téristiques (type, unité)	Préciser les variables qui seront exploitées au regard de l'objectif. Préciser si elles sont exploitées par un autre composant du DM ou si elles sont communi- quées à l'utilisateur (si tel est le cas de quelle manière)

Modèle : description de l'entrainement, de la validation et du test, avant et après le déploie-
ment du DM

mei	ment du DM					
18	Décrire le type d'apprentissage utilisé	S'agit-il d'un apprentissage automatique : - supervisé - semi-supervisé, - non supervisé, - par renforcement, - fédéré, - centralisé, - autre ? Ces propositions ne sont pas exclusives les unes des autres.				
19	Décrire le type de tâche automatisée par l'algorithme	classification supervisée (déterminer des critères de classement), classification non supervisée (définir des classes), classement (ranger dans des classes), régression (prévision quantitative), segmentation, autre ?				
20	Préciser la fréquence de mise à jour	L'apprentissage est-il : - continu (système apprenant de manière autonome après son déploiement) ? - initial (algorithme conçu par apprentissage puis figé après le déploiement du DM) ? - ou incrémental (algorithme dont la mise à jour de la structure et/ou des paramètres après le				

		déploiement du DM est supervisée par un hu- main et implique une validation a priori et/ou a posteriori)?		
21	Décrire les critères de sélection du mo- dèle	Par exemple, le taux d'erreur, le temps de calcul, le nombre et la nature des données disponibles, ca- ractère explicable ou embarquable, etc.		
		Ne pas rentrer dans le détail des données d'entrée du système (elles font l'objet des questions 5 à 17), ni des méthodes de test utilisées (elles font l'objet des questions 26 à 32)		
22	Décrire les différentes phases d'entrai- nement, de validation et de test, avant déploiement du DM	Indiquer les différentes phases d'entrainement, de validation et de test en précisant notamment si elles s'appuient sur des données individuelles ou collectives.		
		Ne pas rentrer dans le détail des méthodes de test mises en place (elles font l'objet des questions 26 à 32).		
23	Décrire les stratégies d'entrainement, de validation et de test des mises à jour, le cas échéant	Indiquer les différentes phases de réentrainement, de validation et de test mises en œuvre une fois le DM déployé, en précisant notamment si elles s'ap- puient sur des données individuelles ou collectives.		
		Préciser en particulier la fréquence de réentraine- ment, les variables impliquées et la période de prise en compte des données, le lieu de réalisation des calculs de réentrainement (en local sur le DM ou sur serveur).		
		Ne pas rentrer dans le détail de la supervision et/ou intervention humaine dans ces phases (elles font déjà l'objet des questions 24 et 25) ni des méthodes de test des mises à jour (elles font déjà l'objet des questions 26 à 32).		
24	Décrire la manière dont les personnes intervenant dans le développement du système sont référencées	Préciser si les responsables humains ou raisons so- ciales impliqués à chaque étape du cycle de vie du DM intelligent (recueil des données, développe- ment, qualification, utilisation et rétrocontrôle des DM dotés d'IA) peuvent être identifiés.		
25	Indiquer, le cas échéant, dans quels cas un humain intervient dans le pro- cessus de réapprentissage	Par exemple, en cas d'apprentissage actif, préciser la fréquence et la qualification de l'intervenant. En cas d'annotation réalisée par un opérateur, préciser la qualification et le rôle de ce dernier.		

Car	Caractéristiques fonctionnelles				
Per	formance et qualification				
26	Décrire et justifier le choix des mé- triques utilisées pour la mesure de per- formance	Par exemple : Root-mean-square deviation, Area Under Curve, F1-score, ZoneMap, Jaccard			
27	Décrire les traitements opérés qui ont eu un impact substantiel sur la perfor- mance	Par exemple, en cas de déséquilibre des classes dans le cadre d'une classification supervisée, indi- quer si un rééquilibrage de classes a été réalisé, ainsi que la méthode utilisée.			
28	Décrire les risques identifiés de sur et sous apprentissage et les méthodes mises en place pour y remédier	Un lien pourra notamment être établi avec les ré- ponses apportées à la question 7 sur la sépara- tion/segmentation des données.			
29	Préciser si le système renvoie un niveau de confiance pour chacune de ses décisions	Il pourrait par exemple s'agir d'indiquer, pour un classifieur d'images, s'il renvoie les probabilités pour l'image d'entrée d'appartenir à chacune des classes			
30	Décrire les méthodes de qualification du système d'apprentissage automa- tique	Préciser notamment le protocole de test mis en place et les procédures utilisées pour s'assurer de la répétabilité des mesures de performance et de la reproductibilité des expérimentations. En cas d'utilisation de méthodes formelles pour qualifier le système d'apprentissage automatique, justifier le choix des méthodes utilisées et la manière de définir les domaines sur lesquels les méthodes formelles ont été appliqués.			
31	Indiquer les résultats des mesures de performance sur les différents jeux de données	Par exemple, les taux d'erreurs fournis par les métriques sur les bases d'entrainement, de validation et de test, selon la répartition réalisée Préciser si une base de données indépendante de celles d'entrainement, de validation et de test a été utilisée pour qualifier le modèle. Préciser, dans le cas d'analyse par preuves formelles, les résultats obtenus et le domaine de validité de ces résultats.			
32	Préciser les seuils de performance choisis (valeurs limites, taux d'erreur maximal) et expliquer le choix de ces seuils				

Rob	oustesse du système	
33	Préciser les outils mis en place pour générer des exemples antagonistes en phase d'évaluation des performances et de qualification	
34	Préciser les outils mis en place pour surveiller les performances du système intelligent après son déploiement	Préciser notamment les mécanismes mis en place pour mesurer la dégradation et/ou la dérive du mo- dèle (campagnes d'évaluation régulières, etc.), ainsi que les moyens et protocoles de traçage, d'ar- chivage et d'analyse des dégradations de perfor- mance
35	Préciser les seuils choisis (valeurs li- mites, taux d'erreur maximal) pour le suivi de la dégradation et/ou de la dé- rive du modèle et expliquer le choix de ces seuils	
36	Préciser les mesures mises en place en cas de détection automatique ou par l'utilisateur d'une dégradation ou d'une dérive du modèle	Par exemple : informations transmises à l'utilisa- teur, substitution de l'algorithme apprenant par un système expert, réentrainement
Rés	ilience du système	
37	Décrire le système mis en place pour la détection d'anomalie des données d'entrée en utilisation opérationnelle	Cela pourra par exemple concerner la détection des données en dehors du domaine de fonctionnement nominal du système intelligent
38	Décrire les impacts cliniques et tech-	Par exemple, que se passera-t-il :
	niques potentiels induits par des ano- malies sur les données d'entrée du	En cas de non-correction des valeurs aberrantes ?
	système d'apprentissage automatique	En cas d'anomalie de saisie d'une valeur déclarative par le patient ?
		Du fait du niveau d'incertitude associé aux données d'entrée (données physiologiques, environnementales)?
		En cas d'indisponibilité d'une donnée ?
		En cas de perte d'intégrité de la donnée ?
39	Préciser les mesures mises en place en cas de détection automatique ou par l'utilisateur d'une anomalie (par exemple d'un dysfonctionnement en- dommageant les données d'entrée)	Par exemple : informations transmises à l'utilisa- teur, mode dégradé, substitution de l'algorithme ap- prenant par un système expert, intervention du clinicien ou du technicien, etc.

Expl	licabilité et interprétabilité	
40	Indiquer les éléments d'explicabilité mis à disposition par le dispositif intelligent	Préciser, le cas échéant, la ou les techniques d'expli- cabilité mises en place afin de permettre de com- prendre les principaux facteurs ayant conduit à la décision prise ou proposée par l'algorithme d'appren- tissage automatique. Préciser le destinataire de ces explications : utilisateur (soignant ou patient), déve- loppeur, etc. Indiquer également si les explications sont enregistrées pour analyse a posteriori par des ex- perts (utilisateurs et/ou développeurs).
41	Indiquer les éléments d'interprétabilité, c'est-à-dire les paramètres (variables d'entrée, pondérations, etc.) influant sur la prise de décision, ainsi que la méthode utilisée pour les identifier	Pour les algorithmes ayant eu un apprentissage initial ou incrémental, ces paramètres sont-ils identifiés (par exemple au moyen de fonctions d'influence) ?

42 Préciser si les décisions et actions du dispositif intelligent sont confrontées aux recommandations professionnelles

Indiquer notamment si une confrontation des sorties de l'algorithme d'apprentissage automatique avec les recommandations professionnelles est réalisée en temps réel ou a posteriori. Préciser si ces comparaisons sont rendues accessibles aux utilisateurs.

Par exemple, les sorties de l'algorithme d'apprentissage automatique sont-elles confrontées à celles d'un système expert modélisant des recommandations de prise en charge ?

ANNEXE 6 : listes des applications remboursés par l'assurance maladie en Allemagne

Product	Company	Indications	Date Added to DiGA	Description	Hardware	Price (Euro)
Invirto	Sympatient GmbH	Agoraphobi a: Without mentioning a panic disorder; Agoraphobi a: With panic disorder; Social phobias; Panic disorder [episodic paroxysmal anxiety]	12/03/202	Invirto uses CBT with exposure training.	Invirto VR glasses, Invirto headphone s	428.4 0
Kalmeda	mynoise GmbH	ringing in the ears	09/25/202 0	A monthslong guideline-based, behavioral therapy that includes relaxation tools.	N/A	116.9 7
somnio	mementor DE GmbH	Inorganic insomnia	10/22/202	Evidence- based and guideline- compliant content from the field of CBT for insomnia.	Fitbit (optional, additional cost)	464
velibra	GAIA AG	Agoraphobi a: With panic disorder; Social phobias; Panic disorder [episodic paroxysmal anxiety];	10/01/202 0	Web-based program that teaches established methods and exercises in CBT.	N/A	476

		Generalized anxiety disorder				
Vivira	Vivira Health Lab GmbH	40 specific indications related to back, knee and hip pain	10/22/202 0	Movement therapy consisting of four exercises daily that continuously adjust intensity and complexity based on feedback.	N/A	239.9 7
zanadio	aidhere GmbH	Obesity	10/19/202 0	Multimodal, conservative obesity therapy focused on changing habits related to exercise, nutrition and other behavior.	N/A	499.8 0
elevida	GAIA AG	Multiple Sclerosis	12/15/202 0	Elevida is a digital health application that uses CBT to help people with multiple sclerosis who also have fatigue.	N/A	743.7 5
M-sense Migraine	Newsensela b GmbH	Migraine	12/16/202 0	A comprehensive digital treatment program for migraine patients that includes a headache diary, trigger management, physiotherapy exercise videos, and audio for relaxation.	N/A	219.9 9

Rehappy	Rehappy GmbH	After care for stroke victims	12/29/202	An app that provides personalized motivation by personality type, an activity tracker, and access to a web portal where users can share tips with other stroke patients.	N/A	449
Selfapy's Online Course on Depressio n	Selfappy GmbH	Depression	12/16/202 0	A psychologist-monitored online course based on cognitive behavioral therapy for people with depression.	N/A	540
deprexis	GAIA AG	Depression	02/20/202	Interactive online-based self-help program for therapy support for depression and depressive moods.	N/A	297.5 0
Mika	Fosanis GmbH	Cervical cancer, uterine cancer, ovarian cancer	3/25/2021	An app that uses CBT, ACT and other interventions to reduce stress resulting from cancer diagnosis and therapy.	N/A	419

Serment de Galien

Faculté de Pharmacie, Université Grenoble Alpes



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :



D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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.



Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.



Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Summary

The healthcare sector is facing new challenges, such as an aging population, an increasing number of people with chronic diseases, and strong pressure from payers and health authorities regarding access to healthcare products. The integration of artificial intelligence in the health field and the use of health data are and will be a way to respond to these different issues. These technologies could be found in decision support tools, therapeutic management of patients, diagnostic support (medical imaging) and/or the prevention of certain pathologies. They are growing exponentially and are increasingly used in day-to-day medicine. The convergence of science, data, analytics and pioneering technologies - both existing and new - is leading professionals in the sector to reinvent themselves and provide new solutions in order to move closer to an increasingly personalized medicine. France has understood the importance of this topic and has set up various initiatives, as we will see through numerous examples.

An overview of AI and health data applications in the world and in France will provide an understanding of the evolution of this sector. Then, we will reflect on the use of these technologies in R&D, whether in the search for new drug candidates or in the monitoring and implementation of clinical trials. Indeed, the classical model of R&D must be reviewed today in order to overcome the high costs, as well as the loss of time and the increasing complexity of clinical trials.

Finally, this work will focus on the challenges and limits faced by manufacturers developing medical devices integrating AI, in order to access to the market and thus sustain their business through these innovations.

Résumé

Le secteur de la santé est confronté à de nouveaux défis notamment au niveau du vieillissement de la population, de l'augmentation des maladies chroniques et une forte pression des payeurs et autorités sanitaires quant à l'accès des produits de santé. L'intégration de l'intelligence artificielle dans le domaine de la santé et l'utilisation des données de santé sont et seront un moyen de répondre à ces différentes problématiques. Que ce soit dans l'aide à la décision, la prise en charge thérapeutique des patients, l'aide au diagnostic (imagerie médicale) et/ou la prévention de certaines pathologies, ces technologies croient de manière exponentielle et sont de plus en plus utilisées. La convergence de la science, des données, de l'analytique et des technologies pionnières - existantes et nouvelles – amènent les professionnels du secteur à se réinventer et apporter de nouvelles solutions afin de se rapprocher d'une médecine de plus en plus personnalisée. La France a d'ailleurs bien compris les enjeux autour de ce sujet et a mis en place de nombreuses initiatives comme nous le verrons à travers de nombreux exemples.

Un état des lieux des applications de l'IA et des données de santé dans le monde et en France permettra d'appréhender l'évolution de ce secteur. Par la suite, une réflexion sera portée sur l'utilisation de ces technologies dans la R&D que ce soit dans la recherche de nouveau candidat-médicament ou dans le suivi et la mise en place d'essais cliniques. En effet, le modèle classique de R&D doit être aujourd'hui réinventé afin de pallier les coûts élevés, ainsi qu'une perte de temps et une complexité de plus en plus grande des essais cliniques. Enfin, ce travail s'orientera sur les enjeux et limites auxquels sont confrontés les industriels développant des dispositifs médicaux intégrant l'IA, afin de mettre sur le marché ces solutions et ainsi pérenniser leur activité à travers ces innovations.