



HAL
open science

Processus de conception et de validation d'un outil d'intelligence artificielle pour la conciliation médicamenteuse dans les essais cliniques

Domitille, Céline, Marie Oddon

► To cite this version:

Domitille, Céline, Marie Oddon. Processus de conception et de validation d'un outil d'intelligence artificielle pour la conciliation médicamenteuse dans les essais cliniques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03545351

HAL Id: dumas-03545351

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03545351v1>

Submitted on 27 Jan 2022

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.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2021

Thèse n° 139

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE HOSPITALIERE

Tenant lieu de THESE pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 03 décembre 2021 par

ODDON Domitille, Céline, Marie

Née le 03 mai 1992 à Lyon (69)

**PROCESSUS DE CONCEPTION ET DE VALIDATION D'UN
OUTIL D'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE POUR LA
CONCILIATION MÉDICAMENTEUSE DANS LES ESSAIS
CLINIQUES**

Sous la direction de :

Madame le Docteur Barbara LORTAL

Monsieur le Docteur Louis LETINIER (co-directeur)

Membres du Jury

Monsieur le Professeur Nicolas SEVENET.....Président

Madame le Professeur Catherine RIOUFOL.....Jury

Madame le Docteur Laura MALIFARGE.....Jury

Madame le Docteur Iris PUJADE.....Jury

REMERCIEMENTS

A mon jury,

Au Professeur Nicolas Sevenet, merci de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse. Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.

Au Docteur Barbara Lortal, merci pour ta confiance, tes précieux conseils et pour le temps que tu as passé à la relecture de ce travail. Et surtout, un immense merci pour ce sujet de thèse qui m'a ouvert une grande et belle voie pour ma carrière professionnelle. Je t'en suis sincèrement reconnaissante.

Au Docteur Louis Létinier, merci pour ton aide et pour le temps que tu as consacré à la relecture. Je suis heureuse et fière d'intégrer ton équipe chez Synapse Medicine et de pouvoir continuer à travailler ensemble sur plein d'autres projets passionnants.

Au Professeur Catherine Rioufol, merci pour vos enseignements durant mes études de pharmacie à Lyon et tout particulièrement de m'avoir transmis votre intérêt pour la pharmacie clinique. Merci de m'avoir fait l'honneur de faire partie de ce jury.

Au Docteur Laura Malifarge, merci de m'avoir transmis ton savoir sur la conciliation médicamenteuse aux essais cliniques. Merci encore pour ton encadrement pendant mon semestre à l'Institut Bergonié, j'ai hâte que tu puisses bientôt former un nouvel interne avec l'outil Synapse.

Au Docteur Iris Pujade, merci pour ton soutien, tes encouragements et ton encadrement au sein de Synapse Medicine. Merci pour ton aide dans la réalisation de ce projet, je suis très heureuse de continuer à travailler avec toi.

A toutes les équipes hospitalières que j'ai pu rencontrer au cours de mon internat,

Aux pharmaciens et médecins du CHU de Bordeaux, de l'Institut Bergonié et du CIC-P de Bordeaux, merci pour vos enseignements et pour la confiance que vous m'avez accordée.

Aux préparateurs en pharmacie du CHU de Bordeaux, Caroline, Bruno et tous les autres ; aux préparatrices de l'Institut Bergonié, Manue, Karine, Noémie et Estelle ; à Karelle : merci pour votre accueil, pour les fous rires et la complicité que nous avons pu partager.

A mes co-internes en pharmacie et en médecine, Elodie, Aurélie, Jess, merci pour vos précieux conseils, votre écoute et nos soirées bien méritées ; Magali, Manon, Lucas, Margaux, Nishal, Thomas, Océane, Tanguy, Colin, Ruben merci pour les beaux moments passés avec vous.

A tous mes nouveaux collaborateurs de Synapse Medicine,

A Clément, merci pour la confiance que tu m'as accordée, je suis très heureuse et fière d'intégrer ton équipe au sein de Synapse Medicine.

A mes confrères du pôle médical, Mathilde, Julie, Franck, merci pour vos chaleureux encouragements, c'est un vrai plaisir de travailler avec vous.

A tous les autres membres de Synapse, quel bonheur de continuer cette aventure au sein d'une équipe soudée et passionnée. Pour une startup basée sur l'Intelligence Artificielle, on ne peut pas dire que vous manquez d'humanité !

A mes amis,

A Mélinda, Marine et Louise, même de loin votre soutien est palpable, merci pour vos encouragements, vos mots doux et notre éternelle amitié. Méli, en espérant que ce travail puisse t'apporter quelques informations concernant la recherche, merci de m'avoir transmis ta belle philosophie de la vie.

A Louise, merci de m'avoir supportée sans faille depuis le tout début jusqu'à la toute fin de nos études en pharmacie, je te suis infiniment reconnaissante du soutien et de l'aide que tu m'auras apportée. J'accepte de continuer cette sincère et précieuse amitié, car tu as beaucoup d'humour.

A Sarah, du binôme de TP jusqu'à la meute en passant par quelques boîtes à colles dont une de renommée, je te remercie des moments de folies et d'amour que nous avons pu partager. Et surtout, merci pour tes capacités d'écoute et de soutien qui font de toi une réelle amie.

A Clément, merci pour ta joie de vivre, tes vocalises et tes précieux conseils qui m'auront énormément aidée durant nos études. Tite tête te remercie pour ce merveilleux lien d'amitié.

A Vanessa, certainement ma plus belle rencontre à l'hôpital, merci de ta générosité et tout particulièrement de ta sincérité qui fait de toi une précieuse amie. Ta Wesh-wesh.

A Mathilde et à notre coup de foudre à l'internat qui a marqué le début d'une belle amitié. Merci pour tous ces beaux moments que nous avons partagés, à Bordeaux, à l'océan et dans nos montagnes.

A Clémentine, cousine de cœur, merci pour tes encouragements et ta bonne humeur. Hâte de retrouver la vraie vie pornicaine avec toi.

A tous les copains de Bordeaux et de la côte Ouest, Laetitia, Grégoire, Charles, Henri, Diane, Manon et tous les autres, merci pour tous ces moments de bonheur et de *ride* à n'en plus finir. Cette région est encore plus délicieuse grâce à vous, hâte de nos prochaines aventures !

A ma famille,

A Bonne-Maman et à Miline, merci d'être toujours avec moi, même de loin. Je suis heureuse et si chanceuse de pouvoir partager avec vous des moments de bonheur comme celui-ci. Je suis sûre que Bon-Papa et Papou ressentiront notre émotion.

A mes parents, Papa, Maman, merci d'avoir toujours cru en moi, de votre soutien durant ces longues études et merci de votre tendresse de parents. And Mum, thanks for reviewing my abstract at the top of the mountain, love you.

A mes frères, Guillaume, Maxence, je suis tellement chanceuse de vous avoir, merci pour votre éternelle bienveillance et pour cette merveilleuse complicité que nous avons.

A ma cousine Émilie, merci pour ton soutien durant mes études et pour tes précieux conseils de la vie. Merci pour ce lien de sincérité et de simplicité que nous avons tissé.

A mes parrain et marraine, Etienne, Dominique, merci pour vos encouragements et votre écoute si réconfortante. Nos simples moments passés ensemble me comblent de bonheur.

A tous les autres membres de ma famille, ma belle-sœur Clémentine, mes neveux et nièces adorés, mes cousins, mes oncles et tantes, et à Newton et Sully, merci pour votre amour.

A Adrien, merci de ta bienveillance et d'avoir toujours été là pour Brice et Bricette.

A Véronique et Marc, merci pour votre générosité et votre simplicité. Après avoir franchi le cap du Marathon, je suis très heureuse de franchir cette nouvelle étape avec vous.

A Pierre, merci d'être toujours là pour moi et de si bien me soutenir, me motiver, me rassurer, m'aimer. J'ai une chance inouïe de t'avoir à mes côtés, merci.

TABLE DES MATIERES

<i>TABLE DES FIGURES</i>	9
<i>TABLE DES ANNEXES</i>	11
<i>ABRÉVIATIONS</i>	12
<i>INTRODUCTION</i>	15
<i>PARTIE 1 – RECHERCHE CLINIQUE, CONCILIATION MEDICAMENTEUSE ET INTELLIGENCE ARTIFICIELLE</i>	
16	
I. LA RECHERCHE CLINIQUE.....	16
1. Recherche impliquant la personne humaine.....	16
1.1 Définition	16
1.2 Cadre juridique et réglementaire	16
1.3 Phases des essais cliniques.....	19
2. Lieux et acteurs de la recherche clinique	23
2.1 Centres de recherche.....	23
2.2 Équipe promotion.....	24
2.3 Équipe de conception, gestion et traitement des données.....	25
2.4 Équipe d’investigation	26
3. Rôles du pharmacien hospitalier dans la recherche clinique	28
3.1 Étapes réglementaires d’un essai clinique au sein d’une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI)	28
3.2 Gestion pharmaceutique des traitements expérimentaux.....	32
4. Recherche clinique en oncologie.....	35
4.1 État des lieux des études cliniques interventionnelles.....	35
4.2 Les enjeux de la recherche clinique en oncologie.....	40
4.3 Risque d’interactions médicamenteuses dans les essais cliniques de oncologie	44
II. PLACE DE LA PHARMACIE CLINIQUE DANS LES ESSAIS CLINIQUES	46
1. Contexte et définition de la conciliation médicamenteuse.....	46
1.1 Itrogénie médicamenteuse et pharmacie clinique	46
1.2 Projets High 5s et Med’Rec.....	48
1.3 La Conciliation des Traitements Médicamenteux (CTM).....	49
2. Activités de pharmacie clinique dans les essais cliniques	52
2.1 Besoins.....	52
2.2 Actions	53
3. Méthodologie du processus de conciliation aux essais cliniques : d’après la pratique au CLCC Institut Bergonié	54
3.1 Recueil des informations	55
3.2 Synthèse et validation des informations	58
3.3 Analyse pharmaceutique	59
3.4 Partage et traçabilité de l’information	61

III. APPORT DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE DANS LA PHARMACIE CLINIQUE	62
1. Intelligence artificielle pour le bon usage des médicaments	62
1.1 Les notions de base de l'intelligence artificielle	62
1.2 Intelligence artificielle et médicaments : la pharmaco-informatique	66
2. Technologies d'intelligence artificielle développées par Synapse Medicine pour le bon usage des médicaments	67
2.1 Base de connaissance Synapse	67
1.3 Traitement automatique du langage naturel utilisé chez Synapse	68
1.4 Algorithmes de Synapse Medicine	68
3. Cadre réglementaire des logiciels et applications de santé	69
4. Principaux outils développés chez Synapse Medicine pour le bon usage des médicaments	71
4.1 L'assistant virtuel	71
4.2 Le module d'analyse d'ordonnance	71
4.3 Le module de conciliation médicamenteuse	73
 <i>PARTIE 2 – CONCEPTION D'UN OUTIL D'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE POUR LA CONCILIATION MÉDICAMENTEUSE DANS LES ESSAIS CLINIQUES</i>	 <i>78</i>
I. PROCESSUS DE CONCEPTION-DEVELOPPEMENT D'UN PRODUIT SYNAPSE	78
1. Identification des besoins et élaboration d'un projet	79
2. Rédaction d'un cahier des charges	79
3. Réalisation de maquettes par les designers	80
4. Cas d'utilisation et spécifications techniques	80
4.1 Spécifications techniques pour le développement dorsal (back)	81
4.2 Spécifications techniques pour le développement frontal (front)	81
5. Développement technique	82
5.1 Développement de l'arrière-plan (back-end)	82
5.2 Développement frontal (front-end)	83
5.3 Développeurs de l'infrastructure	84
6. Vérification et validation du logiciel	84
II. CONCEPTION DE L'OUTIL DE CONCILIATION MÉDICAMENTEUSE POUR LES ESSAIS CLINIQUES ..	85
1. Identification des besoins et prérequis	85
1.1 Optimisation du temps	85
1.2 Reproductibilité et fiabilité	86
1.3 Sécurité d'utilisation : droits et gestion des utilisateurs	86
1.4 Suivi des indicateurs	86
1.5 Traçabilité et partage de l'information	87
2. Rédaction du cahier des charges	87
2.1 Parties prenantes	87
2.2 Description de l'usage attendu	88
3. Échanges et réflexions sur les maquettes	88
4. Rédaction des spécifications techniques pour l'équipe Data Science (UC DATA)	89
4.1 Base de données "groupes de médicaments"	89
4.2 Microservice pour la détection de médicaments interdits et à surveiller avec le médicament expérimental	90
5. Découpage et rédaction des spécifications techniques pour les développeurs frontaux (UC FRONT) ...	92

5.1 Fiche Essai Clinique	93
5.2 Création d'un nouveau groupe de médicament.....	97
5.3 Affichage des alertes.....	99
5.4 Module Avis Essai Clinique	101
5.5 Tableau de Bord.....	102
5.6 Droits et Gestion des utilisateurs.....	102
6. Rédaction des tests de vérification	104
<i>PARTIE 3 – PROTOCOLES DE VALIDATION DE L'OUTIL DE CONCILIATION MEDICAMENTEUSE</i>	
<i>DANS LES ESSAIS CLINIQUES</i>	<i>106</i>
I. PROTOCOLE DE VALIDATION INTERNE DE L'OUTIL SYNAPSE	106
1. Résumé.....	106
2. Sensibilité de la méthode d'identification automatisée des MIS	108
2.1 Méthode à évaluer	108
2.2 Méthode de référence.....	108
2.3 Indicateurs	109
2.4 Choix de la méthode de validation	110
2.5 Calcul du nombre de sujets nécessaires	110
II. PROTOCOLE DE RECHERCHE CLINIQUE INTERVENTIONNELLE POUR L'EVALUATION CLINIQUE DE L'OUTIL SYNAPSE	111
<i>CONCLUSION.....</i>	<i>118</i>
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	<i>119</i>

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Les démarches règlementaires par catégorie de recherche.....	19
Figure 2 : Les différentes étapes de la recherche	22
Figure 3 : Déroulement chronologique d'un essai clinique au sein d'une PUI	28
Figure 4: Répartition mondiale du nombre de recherches interventionnelles en cours en 2021	36
Figure 5: Analyse de la répartition des essais cliniques interventionnels en cours, d'après les recherches sur la base de données ClinicalTrials.....	37
Figure 6: Diagrammes de répartition des essais cliniques en cours dans le monde et en France selon les phases	38
Figure 7: Répartition des essais industriels renseignés dans la base Oscars selon les domaines de recherche clinique.....	39
Figure 8: Les différentes cibles bloquées par les thérapies ciblées.....	43
Figure 9: Activités de pharmacie clinique.....	49
Figure 10: Conciliation médicamenteuse proactive	51
Figure 11: Conciliation médicamenteuse rétroactive.....	51
Figure 12: Liste de la HAS sur les sources d'informations pour le recueil médicamenteux.....	57
Figure 13: Liste non exhaustive des différentes sources utilisées au CLCC Institut Bergonié pour effectuer l'analyse pharmaceutique.....	60
Figure 14: Schéma simplifié de la constitution d'une base de connaissance avec un modèle d'ontologie de médicament	63
Figure 15: Schéma d'un réseau de neurones artificiels	64
Figure 16: Schéma sur l'IA et ses principales technologies	65
Figure 17: Les différents classes de risques de dispositifs médicaux.....	70
Figure 18: Interface du BM : visualisation des discordances entre les sources.....	74
Figure 19: Interface du BM : construction du BM	74
Figure 20: Interface de la conciliation médicamenteuse : visualisation des divergences	75
Figure 21: Interface de la conciliation médicamenteuse : comparaison de deux modules de prescription	76
Figure 22: Étapes et acteurs du processus de conception-développement d'un produit Synapse	78
Figure 23: Schéma représentant les différents services de développement technique d'une application ou d'un site web.....	82
Figure 24: Exemple de propositions faites au designer sur la maquette de la file active : ajout de l'onglet Essai Clinique	89
Figure 25: Extrait du document de spécifications techniques DATA : Description des données à utiliser pour l'analyse d'ordonnance avec le médicament expérimental	91
Figure 26: Extrait du document de spécifications techniques DATA : Scénario du microservice de génération d'alerte en cas de médicament interdit	92
Figure 27: Maquette de l'interface de la Fiche essai clinique : informations générales de l'étude clinique	93
Figure 28: Maquette de l'interface de la Fiche essai clinique : saisie des médicaments expérimentaux.....	95
Figure 29: Maquette de l'interface de la Fiche essai clinique : ajout des traitements concomitants interdits	96

<i>Figure 30: Maquette de l'interface de la Fiche essai clinique : création d'un groupe de médicaments.....</i>	<i>97</i>
<i>Figure 31: Maquette de l'interface de la Fiche essai clinique : modification d'un groupe de référence</i>	<i>99</i>
<i>Figure 32: Proposition de maquette à intégrer dans les spécifications techniques de l'interface « affichage des alertes » : ajout des blocs de médicaments concomitants.....</i>	<i>100</i>
<i>Figure 33: Maquette de l'interface du module Avis essais cliniques.....</i>	<i>102</i>
<i>Figure 34: Extrait du document de spécifications techniques DATA : descriptif de l'environnement et de l'échantillonnage des tests de vérification pour l'analyse d'ordonnance spécifique aux essais cliniques.....</i>	<i>104</i>
<i>Figure 35: Extrait du document de spécifications techniques DATA : spécifications des tests de vérification pour l'analyse d'ordonnance spécifique aux essais cliniques</i>	<i>105</i>

TABLE DES ANNEXES

- Annexe 1.** Cartographie des centres labélisés INCa de phase précoce (CLIP²)
- Annexe 2.** Classification des médicaments anticancéreux et périmètre de la médecine de précision
- Annexe 3.** Fiche de recueil des traitements médicamenteux du patient (CLCC Institut Bergonié)
- Annexe 4.** Entretien avec le patient pour le recueil d'informations médicamenteuses : points clefs.
- Annexe 5.** Fiche de conciliation des traitements médicamenteux (CLCC Institut Bergonié)
- Annexe 6.** Carte dynamique des interactions médicamenteuses (cytochromes P450 et P-gp) des HUG
- Annexe 7.** Cibles moléculaires des thérapies ciblées
- Annexe 8.** Normes et Standards relatifs au processus de conception-développement de logiciels de santé classés dispositifs médicaux
- Annexe 9.** Analyse des interactions médicamenteuses depuis le module d'analyse d'ordonnance de la Plateforme Synapse Pro
- Annexe 10.** Documents de sortie Synapse Plateforme : Fiche de liaison
- Annexe 11.** Documents de sortie Synapse Plateforme : Plan de prise
- Annexe 12.** Organigramme Synapse Medicine
- Annexe 13.** Maquette de la liste des études cliniques du module Essai Clinique de la Plateforme Synapse
- Annexe 14.** Maquette du tableau de bord du module Essai Clinique de la Plateforme Synapse Pro
- Annexe 15.** Maquette de la gestion des utilisateurs du module Essai Clinique de la Plateforme Synapse Pro
- Annexe 16.** Questionnaire de satisfaction sur l'utilisation de l'outil Synapse pour la conciliation médicamenteuse des essais cliniques, auprès des pharmaciens hospitaliers

ABRÉVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARC : Attaché de Recherche Clinique

ARS : Agence Régionale de Santé

BDPM : Base de Données Publique des Médicaments

BM : Bilan Médicamenteux

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIC : Centre d'Investigation Clinique

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CLIP² : Centres Labélisés INCa de Phase Précoce

CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés

CPCHU : Commission Pharmaciens de Centres Hospitaliers Universitaires

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRF : Case Report Form (cahier d'observation)

CRO: *Contract Research Organization*

CRPV : Centres Régionaux de Pharmacovigilance

CSP : Code de la Santé Publique

CTM : Conciliation des Traitements Médicamenteux

CTO : *Chief Technical Officer*

CTO : *Contract Research Organization*

CYP: Cytochromes P450

DCI: Dénomination Commune Internationale

DDI : *Drug-Drug Interaction*

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DI : Divergence Intentionnelle

DM : Dispositif Médical

DME : Dose Minimale Efficace

DMI : Dossier Médical Informatisé

DMT : Dose Maximale Tolérée

DNI : Divergence Non Intentionnelle

DRCI : Direction de la Recherche Clinique et de

DREES : Direction de la Recherche, de Études, de l'Évaluation et des Statistiques
EIG : Effet Indésirable Grave
EIM : Évènement Indésirable Médicamenteux
EMA : Agence Européenne du Médicament
ENEIS : Enquêtes Nationales sur les Évènements Indésirables liés aux Soins
EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FDA : *Food and Drug Administration*
HAS : Haute Autorité de Santé
HCRES : Haut Conseil de l'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur
HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève
IA : Intelligence Artificielle
ICH : Conseil International d'Harmonisation
IM : Interaction Médicamenteuse
IMTC : Interaction Médicamenteuse entre Traitements Concomitants
IMTE : Interaction Médicamenteuse avec le Traitement Expérimental
INCa : Institut National du Cancer
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
IRC : Infirmier de Recherche Clinique
ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase
IWRS : Interactive Web Response System
LEEM : LEs Entreprises du Médicament
LIL : Loi Informatique et Libertés
MDS : Médicaments Dérivés du Sang
ME : Molécule Expérimentale
MEP : Mise En Production
MET : Mise En Test
MIS : Médicaments Interdits et à Surveiller
NGS : Séquençage de Nouvelle Génération
NIH : National Institutes of Health
NLP : *Natural Language Processing*
OMEDIT : Observatoire des Médicaments des Dispositifs Médicaux et des Innovations
Thérapeutiques
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ON : Organismes Notifiés
OS : Ordonnance de Sortie

PD : Pharmacodynamique
PHA : Prescription Hospitalière d'Admission
PHF : Prescription Hospitalière de Fin
PK : Pharmacocinétique
PPH : Préparateur en Pharmacie Hospitalière
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
QA : *Quality Assurance*
QARA : Qualité et Affaires Réglementaires
RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données
RIPH : Recherche Impliquant la Personne Humaine
RNA : Réseau Neuronaux Artificiels
RP2D : Dose Recommandée pour la Phase 2
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SAC : Surveillance Après Commercialisation
SCAC : Suivi Clinique Après Commercialisation
SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique
SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique
SOP : Standard Operating Protocol
START: *Screening Tool to Alert to Right Treatment*
STOPP: *Screening Tool of Older Person's Prescription*
UC : *Use-Case*
UI : *User Interface*
UX : *User eXperience*
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VPN : Valeur Prédictive Positive
VPP : Valeur Prédictive Négative

INTRODUCTION

Depuis 2015, la réalisation d'une conciliation médicamenteuse par le pharmacien hospitalier avant l'inclusion d'un patient dans un essai clinique a été reconnue par la Haute Autorité de Santé (HAS) (1) et financée par certains promoteurs industriels. En plus d'assurer la qualité des données recueillies, cet acte de pharmacie clinique permet de sécuriser la prise en charge des patients en détectant les médicaments à risque d'interaction médicamenteuse avec le traitement expérimental (2). En effet, les médicaments testés dans les essais cliniques et plus particulièrement ceux de phase précoce, n'ont pas toujours de profil pharmacodynamique et pharmacocinétique correctement établi, ce qui augmente les risques de toxicité ou d'échec thérapeutique par interaction médicamenteuse.

En raison d'une activité hospitalière diversifiée, de la complexification des protocoles et de l'élargissement des exigences des promoteurs, la charge de travail des pharmaciens hospitaliers tend à s'accroître, freinant ainsi la généralisation de la conciliation médicamenteuse dans les essais cliniques. D'autres problématiques concernant la reproductibilité inter-pharmaciens et la multitude des sources utilisées pour l'analyse pharmaceutique soulèvent le besoin de créer un outil capable d'agrèger ces multiples sources et d'harmoniser les pratiques.

L'essor du numérique en santé et notamment des technologies d'Intelligence Artificielle (IA) est l'opportunité de développer de nouveaux outils qui facilitent les usages des professionnels et automatisent les processus complexes et peu reproductibles. Pour généraliser la pratique de conciliation médicamenteuse à l'ensemble des essais cliniques, le projet est de concevoir un outil d'intelligence artificielle permettant de faciliter et de sécuriser chaque étape du processus de conciliation et d'assurer la fiabilité et la reproductibilité des analyses pharmaceutiques.

Ce mémoire détaillera dans un premier temps le cadre et les enjeux de la recherche clinique, ses acteurs et les rôles du pharmacien pour répondre aux exigences des essais cliniques. Il explicitera plus particulièrement les modalités de conciliation médicamenteuse spécifiquement adaptée aux essais cliniques et comment les nouvelles technologies d'intelligence artificielle pourraient faciliter cette démarche de pharmacie clinique.

Le processus de développement d'un outil numérique de santé sera explicité avec son application concrète à travers la conception de l'outil de conciliation médicamenteuse dans les essais cliniques. Enfin, ce mémoire proposera deux protocoles de recherche pour la validation méthodologique puis clinique de cet outil.

PARTIE 1 – RECHERCHE CLINIQUE, CONCILIATION MEDICAMENTEUSE ET INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

I. LA RECHERCHE CLINIQUE

1. Recherche impliquant la personne humaine

1.1 Définition

Depuis l'application de la loi Jardé, le terme « recherche biomédicale » a été requalifié en « Recherche Impliquant la Personne Humaine » (RIPH). D'après l'article L. 1121-1 du code de la santé publique (3), il s'agit de recherches organisées et pratiquées sur l'être humain, malades ou volontaires sains, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.

Lorsque la recherche impliquant la personne humaine a pour objectif de s'assurer de l'efficacité et de la sécurité d'un nouveau traitement ou d'une nouvelle stratégie thérapeutique, on parle d'essai clinique.

Les essais cliniques portant sur un médicament visent à déterminer ou confirmer les données pharmacocinétiques (modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du médicament), pharmacodynamiques (mécanisme d'action) et thérapeutiques (efficacité, sécurité et pharmacovigilance) d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu (nouvelle voie d'administration, nouvelle indication, nouveau schéma thérapeutique...) (4).

Le médicament pourra obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) si son efficacité est prouvée et s'il est sans danger pour le patient.

1.2 Cadre juridique et réglementaire

En France, la recherche clinique est encadrée par la loi relative aux recherches impliquant la personne humaine, dite loi Jardé du 5 mars 2012 (5), et soumise au Règlement Européen 536/2014 (6).

1.2.1 Catégories de RIPH

Le décret d'application de la loi Jardé (décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016) distingue 3 catégories de RIPH (Figure 1), en fonction de leur niveau de risque :

- RIPH de catégorie 1 : recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle. (Article 1 L. 1121-1 du CSP) Ces études peuvent porter sur des médicaments ou non (dispositifs médicaux stériles, dispositifs de diagnostic in vitro, ...).
- RIPH de catégorie 2 : recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales, qui comportent l'ajout par rapport à la pratique courante d'une ou de plusieurs interventions mentionnées sur la liste figurant en annexe 1 de l'Arrêté du 12 avril 2018 (7) (prise de sang, collecte de données par capteurs, examens radiologiques...). Cette catégorie exclut les recherches portant sur un médicament.
- RIPH de catégorie 3 : recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte, dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle et mentionnées dans la liste figurant en annexes 1 et 2 de l'Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches (Article 3 L. 1121-1 du CSP). Elles regroupent toutes les recherches observationnelles comme la comparaison de pratiques entre deux centres de soins, un questionnaire de qualité de vie, l'utilisation d'un faible volume de sang complémentaire à l'occasion d'un prélèvement.

1.2.2 Bonnes Pratiques Cliniques

La Décision du 24/11/2006 (8) fixe les règles de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) pour conduire les recherches impliquant la personne humaine portant sur des médicaments.

L'un des textes fondateurs des BPC émane des ICH (Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain) (9). Il s'agit d'une initiative conjointe de l'industrie pharmaceutique et des autorités réglementaires de l'Europe, du Japon et des États-Unis dont l'objectif est l'harmoniser les procédures d'enregistrement des médicaments.

Le respect de ces normes de qualité permet d'une part de garantir les principes d'éthique en assurant la protection des personnes se prêtant à la recherche (respect des droits, de la sécurité et de la confidentialité des données personnelles) ; et d'autre part, d'assurer la solidité des résultats scientifiques avec la garantie que les données de la recherche soient authentiques, fiables et vérifiables.

Les BPC s'adressent aux différents acteurs de la recherche (promoteurs, investigateurs) et doivent être appliquées tout le long de la recherche (lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle de qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats).

1.2.3 Instances pour l'évaluation

Pour initier un essai de catégorie 1, l'ANSM doit donner son autorisation dans un délai de 60 jours après recevabilité du dossier. Cette autorisation n'est pas nécessaire pour les études de catégories 2 et 3 mais l'ANSM doit être informée avant que l'essai ne puisse commencer. Pour autoriser un essai clinique, l'ANSM se prononce au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche en évaluant la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de l'essai (10) (11).

En plus d'exercer une expertise scientifique de la recherche, l'ANSM exerce une veille sanitaire pendant toute la durée de l'essai, en étant informée des effets indésirables graves et inattendus pouvant être liés au médicament expérimental. Elle peut à tout moment suspendre ou arrêter un essai clinique.

Tout essai doit également obtenir un avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP), désigné de façon aléatoire. Ce comité indépendant évalue les conditions d'information et de consentement des participants, vérifie que les droits des patients seront bien respectés et s'assure tout particulièrement du respect de la confidentialité et de la gestion des données personnelles. Il vérifie également le bien-fondé et la pertinence scientifique du projet ainsi que sa qualité méthodologique.

Le délai d'évaluation par le CPP est de 45 à 60 jours après la date de la séance (12).

Enfin, tout traitement de données de santé doit respecter les principes du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) et ceux de la Loi Informatique et Libertés (LIL) établie par la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

LOI JARDÉ				HORS LOI JARDÉ ³	
RIPH CAT 1 Recherches interventionnelles <small>=intervention non justifiée par la prise en charge habituelle</small>		RIPH CAT 2 Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales		<ul style="list-style-type: none"> → Etudes rétrospectives sur données → Expérimentations en sciences humaines et sociales dans le domaine de la santé → Etudes sur produits cosmétiques → Evaluations des pratiques professionnelles → Enquêtes de satisfaction 	
Recherche sur médicaments	Recherche ne portant pas sur médicament	Hors produits de santé ou produits de santé ¹ (conditions habituelles d'utilisation)	Actes pratiqués et produits utilisés de manière habituelle ²		
Enregistrement (n°EudraCT)	Enregistrement (n°ID-RCB)				
Enregistrement Clinical Trials (NCT*)					
Autorisation ANSM (ou UE pour les RE)	Autorisation ANSM	Information ANSM (envoi du résumé de l'étude et avis du CPP)			
Avis favorable du CPP					
CNIL Engagement de conformité à la MR001 ou Autorisation CNIL si hors champ MR**		CNIL Engagement de conformité à la MR003 ou Autorisation CNIL si hors du champ MR**			CNIL Cas n°1 : Engagement de conformité à la MR004 → Inscription au registre des traitements de l'établissement Cas n°2 : hors MR004 → Circuit INDS-CEREES-CNIL
Assurance (responsabilité civile du promoteur)**					
Information et Consentement écrit, libre et éclairé		Information et Consentement écrit ou oral, libre et éclairé			
Information et absence d'opposition			Information et droit d'opposition		

FIGURE 1: LES DEMARCHES REGLEMENTAIRES PAR CATEGORIE DE RECHERCHE (15)

1.3 Phases des essais cliniques

Les essais cliniques peuvent démarrer à la suite des phases de recherche en laboratoire sur des modèles expérimentaux (animaux, tissus, cellules) appelées études précliniques. Seul un médicament sur 10 candidats atteindra le stade des essais cliniques (13).

Pour garantir la sécurité des participants, les essais doivent être menés conformément aux BPC et se déroulent en plusieurs étapes qui permettent de recueillir des informations spécifiques sur le traitement ou la combinaison de traitements testée (Figure 2).

1.3.1 Essais exploratoires (phase 0)

Pour les domaines de l'oncologie et de la pharmacologie, des essais cliniques exploratoires dits de phase 0 sont proposés comme étape intermédiaire entre les études précliniques et les études de phase I. Ce concept a été présenté par la Food and Drug Administration (FDA) en 2006 (14) et par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en 2007 (15).

Dans ces essais cliniques de phase 0, des doses sub-thérapeutiques d'un nouveau médicament sont administrées à un petit groupe de patients (généralement moins de 15) pendant environ une semaine afin de déterminer plus rapidement ses propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. Les chercheurs peuvent ensuite utiliser ces premières données pour mieux justifier le rationnel scientifique des études et ainsi optimiser le processus de développement des médicaments (16).

1.3.2 Essais de phase précoce (phase I et phase II)

Les essais de phase I et de phase II sont nommés « essais de phase précoce ». Dans certains cas, un même essai clinique peut couvrir ces deux phases.

Les essais de phase précoce incluent un petit nombre de sujets volontaires, le plus souvent sains. A l'inverse, concernant les anticancéreux et autres stratégies thérapeutiques d'oncologie, ces essais sont proposés aux malades, dans le but de faciliter un accès plus rapide à des traitements innovants issus de la recherche préclinique. Devant l'expertise requise, seuls certains centres sont autorisés à pratiquer ces essais. Il s'agit des Centres Labélisés INCa de Phase Précoce (CLIP²) (17).

a) Essais de phase I

Les essais de phase I étudient le devenir du médicament dans l'organisme, son activité pharmacologique et son profil de toxicité. Il s'agit dans la plupart des cas de la première administration à l'Homme.

L'objectif principal de ces essais étant de déterminer la dose recommandée pour la phase II (RP2D), il convient d'estimer les « toxicités dose limitantes » (toxicités limitant l'augmentation de dose du traitement), ainsi que la dose maximale tolérée (DMT) selon un schéma en escalade de dose.

Pour certains essais de cancérologie, l'utilisation de cohortes d'expansion permet de tester la dose recommandée afin de s'assurer qu'elle est bien tolérée et d'obtenir de données préliminaires sur l'efficacité de la molécule (18).

Cette étape concerne un petit groupe de volontaires sains ou malades (10 à 40 participants) et dure habituellement entre un et deux ans.

Environ 63% des produits testés en phase I franchissent la phase II (19).

b) Essais de phase II, « étude pilote »

Les essais de phase II évaluent l'efficacité pharmacologique du traitement selon la dose recommandée en phase I. Une première étape permet de déterminer la dose minimale efficace (DME), pour laquelle l'effet thérapeutique est le meilleur avec le moins d'effets secondaires. Dans un second temps, cette dose sera testée sur un nombre plus important de patients (40 à moins de 100 participants) pour rechercher un bénéfice thérapeutique.

Les phases I et II sont franchises pour un tiers des molécules expérimentales (20).

1.3.3 Essais comparatifs (phase III), « étude pivot »

Les essais de phase III permettent de confirmer l'efficacité thérapeutique et la sécurité du traitement étudié par comparaison à un (ou plusieurs) traitement(s) de référence (déjà commercialisé) ou à un placebo.

Le groupe « expérimental » recevra le traitement ou la procédure étudié(e) et le groupe « contrôle » recevra le traitement de référence ou le placebo.

Ce type d'étude nécessite une randomisation permettant d'assurer la comparabilité des groupes à l'inclusion. Ainsi, lors de l'analyse de l'essai, une différence entre les bras sur le critère de jugement ne pourra être attribuée qu'au traitement.

Pour maintenir la comparabilité des groupes en cours d'essai, on procède à la mise en aveugle appelée « insu ». L'insu dans un essai thérapeutique correspond au fait de ne pas savoir tout au long de l'étude lequel des traitements ou procédure est donné. Cela permet de contrôler certains biais de classement et de confusion.

Dans une étude en « double insu » ou « double aveugle », ni l'équipe investigatrice (excepté dans certains cas où la PUI fabrique le placebo), ni le participant ne connaît le traitement ou la procédure attribuée. L'essai est dit en « simple insu » ou « simple aveugle » lorsque seul le participant ne connaît pas l'attribution. Enfin, en absence d'insu, l'essai est dit « en ouvert ».

Pour ce type d'étude, l'inclusion d'un grand nombre de patients (plusieurs centaines ou milliers de personnes) est nécessaire pour établir une différence ou non infériorité entre les traitements avec une puissance statistique satisfaisante.

A l'issue de la phase III, si les résultats sont favorables, ils sont soumis aux Autorités Européennes de Santé (EMA) et à l'ANSM en France, pour l'obtention de l'AMM.

De 70 à 90% des médicaments entrant en phase III sont retenus pour une demande d'AMM (19).

1.3.4 Essais post-commercialisation (phase IV)

Après sa commercialisation, le médicament fait toujours l'objet d'une surveillance étroite appelée pharmacovigilance.

L'objectif des essais de phase IV est de détecter les effets indésirables rares, graves, exceptionnels et/ou inattendus liés à l'administration du médicament, en vie réelle de manière précoce. Il peut s'agir également d'étudier les conditions d'utilisation du médicament sur certains groupes de patients.

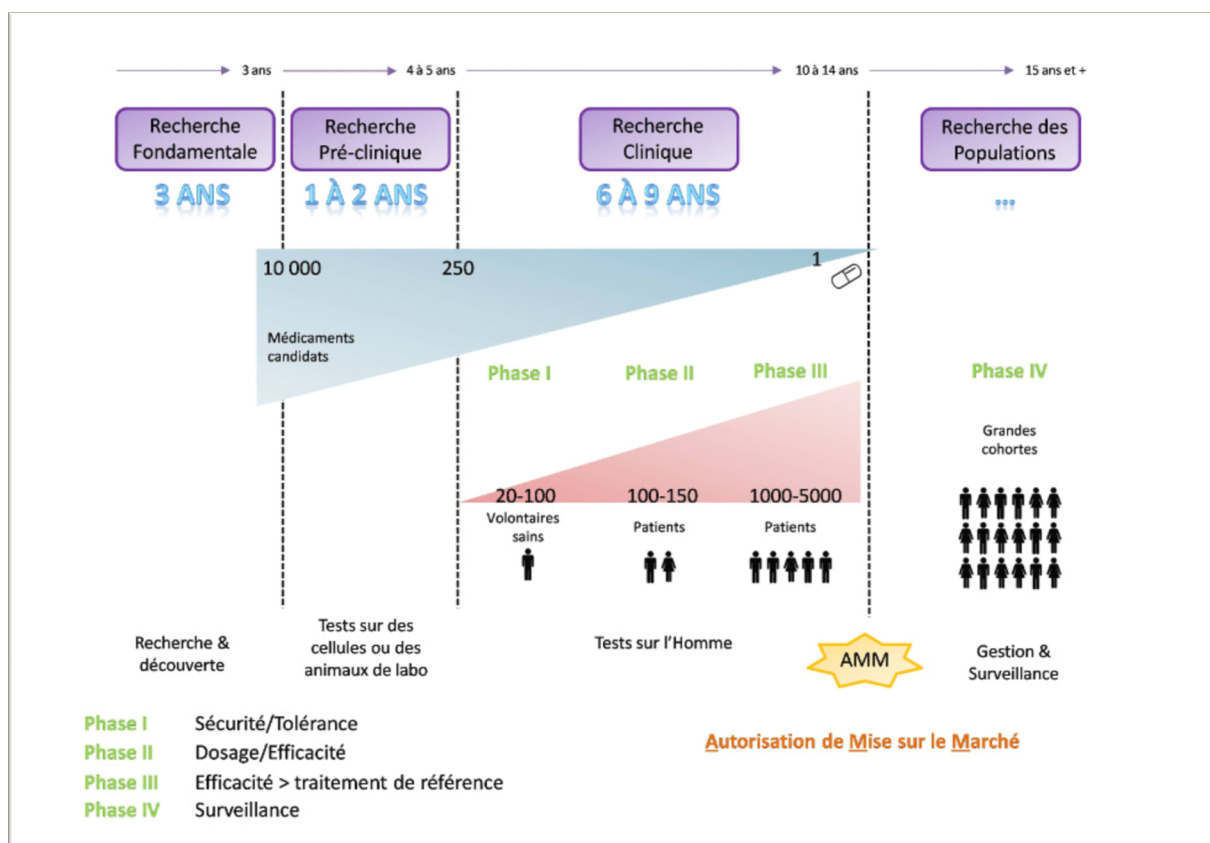


FIGURE 2 : LES DIFFERENTES ETAPES DE LA RECHERCHE (21)

2. Lieux et acteurs de la recherche clinique

2.1 Centres de recherche

Toute recherche clinique doit se dérouler dans un lieu qualifié de « centre » devant disposer des moyens humains et techniques nécessaires au bon déroulement de la recherche et à la sécurité des participants. Il peut d'agir d'un service hospitalier, d'un cabinet de médecine générale ou d'un centre d'investigation clinique. Pour les essais cliniques de première administration à l'Homme, les centres requièrent un agrément spécifique délivré par l'Agence Régionale de Santé (ARS).

Les Centres d'Investigation Clinique (CIC) sont des structures ouvertes aux investigateurs et aux promoteurs de toute origine - académiques, institutionnels ou industriels - et disposant de toutes les ressources nécessaires pour y réaliser leurs projets de recherche dans les meilleures conditions de qualité et de sécurité.

Ces centres dédiés à la recherche cliniques sont liés à l'Inserm et sont localisés dans les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU). Les CIC peuvent aussi coexister au sein d'autres centres tels que les Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC).

À ce jour, 36 CIC ont été créés et certains sont répartis en réseaux thématiques afin d'assurer la coordination des forces de recherche et des capacités d'accueil des sites.

De même, la diversité des recherches a conduit à la mise en place de différents « modules » au sein des CIC. Il existe actuellement 54 modules répartis dans les quatre groupes suivants (22):

- Modules Plurithématiques (P)
- Modules d'Épidémiologie clinique (EC)
- Modules de Biothérapies (BT)
- Modules d'Innovations technologiques (IT)

Tous les cinq ans, chaque CIC est soumis à une évaluation scientifique par une autorité indépendante : le Haut Conseil de l'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur (HCRES).

La mise en œuvre d'un essai clinique requiert différentes compétences regroupées au sein d'équipes pluridisciplinaires.

2.2 Équipe promotion

Il s'agit de l'équipe représentant le promoteur. Elle est garante du respect des droits et des obligations des acteurs de la recherche et assure le suivi technico-règlementaire et le monitoring de l'étude.

2.2.1 Promoteur

Le promoteur, en tant que personne physique ou morale, est à l'initiative de la recherche. Il peut être une personne physique, un établissement de soins, une association, un laboratoire pharmaceutique (essai industriel) ou une institution de recherche privée ou publique (essai académique). Il assure la supervision de l'essai, son financement et le contrôle de la qualité et de la sécurité de l'essai clinique. Il désigne ainsi des personnes référentes avec des missions spécifiques.

En France, environ 70% des études interventionnelles sont réalisées par un promoteur industriel (23).

2.2.2 Chef de projet

Le promoteur confie la gestion de la recherche clinique au chef de projet. Celui-ci vérifie la faisabilité technico-règlementaire du protocole. Il effectue les soumissions et les démarches réglementaires, mobilise les ressources pour la préparation de la mise en place et supervise la conduite de la recherche (gestion du planning et du budget). Enfin, il assure la coordination entre les différents intervenants de l'équipe promotion et de l'équipe investigation.

2.2.3 Attaché de recherche clinique du promoteur

L'Attaché de Recherche Clinique (ARC) du promoteur est le garant de la qualité de la recherche. Il participe à la mise en place de l'essai et assure la surveillance et le contrôle qualité en vérifiant que la recherche se déroule de façon conforme au protocole. Il veille au droit et à la sécurité des personnes en se rendant régulièrement dans le centre lors des *visites de monitoring*. Il vérifie que le recueil du consentement est conforme et que les événements indésirables sont correctement notifiés. Enfin, il vérifie la qualité des données recueillies dans les cahiers d'observation appelés CRF (*Case Report Form*).

2.2.4 Chargé de vigilances

L'intervention de l'unité de vigilances est requise pour toutes les recherches interventionnelles portant sur des médicaments ou des dispositifs médicaux (RIPH de catégorie 1). Elle peut être sollicitée au moment de la rédaction du protocole et du CRF.

Elle doit analyser les Événements Indésirables Graves (EIG), qu'ils soient attendus ou inattendus, et les déclarer à l'autorité compétente (ANSM pour la France). La décision de classification des événements indésirables et EIG est prise à la fin par un médecin ou un pharmacien responsable.

Enfin, l'unité de vigilances organise une surveillance des alertes émises par les autorités compétentes de sécurité sanitaire et les diffuse au promoteur si elles sont en lien avec un essai clinique en cours.

2.3 Équipe de conception, gestion et traitement des données

Le centre de gestion des données regroupe les acteurs compétents pour la conception de l'étude et pour le recueil et l'analyse des données, qui sont sous la responsabilité du promoteur. Il s'agit d'une structure d'appui à la recherche.

2.3.1 Méthodologiste

Le méthodologiste est la personne qualifiée pour définir les objectifs de l'essai au regard des connaissances actuelles et de la pertinence de la recherche. Il définit le design (schéma et typologie de l'essai) le plus adapté pour répondre aux objectifs mais également pour pouvoir exploiter ultérieurement les résultats sous forme de publication scientifique. Il interagit avec le statisticien dans la conception de la recherche et lors de la phase d'interprétation des résultats. Il travaille également en collaboration avec l'équipe investigatrice et l'équipe promotion.

2.3.2 Data Manager

Le data manager assure la gestion des données de l'étude, qui sont colligées dans le CRF. Le CRF électronique (e-CRF) est un CRF dématérialisé sous la forme d'une base de données structurée. Le rôle du data manager est de vérifier la cohérence, la complétude et la fiabilité des données ainsi colligées.

A l'issue de la recherche, le data manager émet des requêtes - appelées *queries* - à destination des investigateurs ou des ARC investigateurs. Il s'agit d'une étape essentielle pour garantir la qualité des données recueillies.

La base de données peut alors être gelée et transmise au statisticien ; il ne sera plus possible d'y intégrer des données supplémentaires.

2.3.3 Biostatisticien

Le biostatisticien, responsable du traitement statistique des données, intervient en amont de la recherche dans la phase de conception du protocole. Il calcule le nombre de sujets nécessaires et définit un plan statistique en adéquation avec les objectifs et le schéma de la recherche. Ce plan doit permettre de contrôler et de réduire les biais.

Le statisticien est la personne compétente pour effectuer l'analyse statistique et proposer une interprétation fiable des résultats obtenus.

2.4 Équipe d'investigation

Il s'agit de l'équipe de terrain qui intervient auprès des participants et qui doit assurer le bon déroulement de la recherche dans les centres.

2.4.1 Investigateurs

Selon l'article L. 1121-1 du code de la santé publique, l'investigateur est « la ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu ».

Il existe trois types d'investigateurs :

- Investigateur coordinateur : désigné par le promoteur, il représente l'ensemble des investigateurs d'un essai clinique multicentrique
- Investigateur principal : responsable du centre de recherche et déclaré aux autorités compétentes
- Co-investigateurs : médecins du centre de recherche à qui l'investigateur principal a délégué certaines responsabilités

Garant de la faisabilité de la recherche dans son centre, l'investigateur se charge du recrutement des participants à qui il se doit de délivrer une information complète et explicite sur la recherche.

Il vérifie les critères d'éligibilité à l'inclusion et s'assure du respect du protocole et de la qualité des données recueillies, selon les BPC. Il est responsable du suivi des patients et de la notification des événements indésirables au promoteur.

A l'issue de l'essai, l'investigateur coordonnateur rédige le rapport final (synthèse des données recueillies) et informe les participants qui le souhaitent des résultats globaux de la recherche (12).

Dans les RIPH de type 1, l'investigateur doit obligatoirement être un Docteur en médecine. Dans les RIPH de catégorie 2 ou 3, l'investigateur peut être un Docteur en pharmacie, un infirmier, un psychologue, et tout autre professionnel de santé.

Le pharmacien hospitalier répond au statut de « collaborateur de l'investigateur » selon les BPC, en tant que professionnel de santé responsable de la gestion des traitements expérimentaux. Il doit en effet s'assurer de la conformité du traitement expérimental aux exigences protocolaires, de la réception jusqu'à l'administration au patient. Les rôles du pharmacien dans les essais cliniques seront détaillés par la suite.

2.4.2 Attaché de recherche clinique investigateur

L'ARC investigateur est responsable de la mise œuvre logistique du protocole.

Il participe au recueil et à la saisie des données cliniques sous la responsabilité des investigateurs et de l'équipe médicale. Il doit également assurer le suivi des événements indésirables, qu'ils soient graves ou non, et en référer à l'investigateur. L'ARC investigateur est en contact direct l'équipe investigatrice et avec le patient.

2.4.3 Infirmier de recherche clinique

L'infirmier de recherche clinique (IRC) réalise les actes et les gestes techniques exigés par le protocole de l'essai. Il effectue l'administration des traitements expérimentaux dans les services de soins et réalise les prélèvements nécessaires.

3. Rôles du pharmacien hospitalier dans la recherche clinique

3.1 Étapes réglementaires d'un essai clinique au sein d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI)

L'organisation générale de la gestion pharmaceutique des essais cliniques comporte plusieurs étapes chronologiques, obligatoires ou facultatives, intégrant des échanges entre le promoteur de l'essai et le pharmacien responsable des essais cliniques (Figure 3).

L'ensemble de ces étapes est décrit dans un guide professionnel intitulé « Activités pharmaceutiques relatives aux essais cliniques de médicaments et de dispositifs médicaux réalisés au sein des établissements de santé », rédigé par les membres de la Commission Pharmaciens de Centres Hospitaliers Universitaires (CPCHU), avec le partenariat de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) (25).

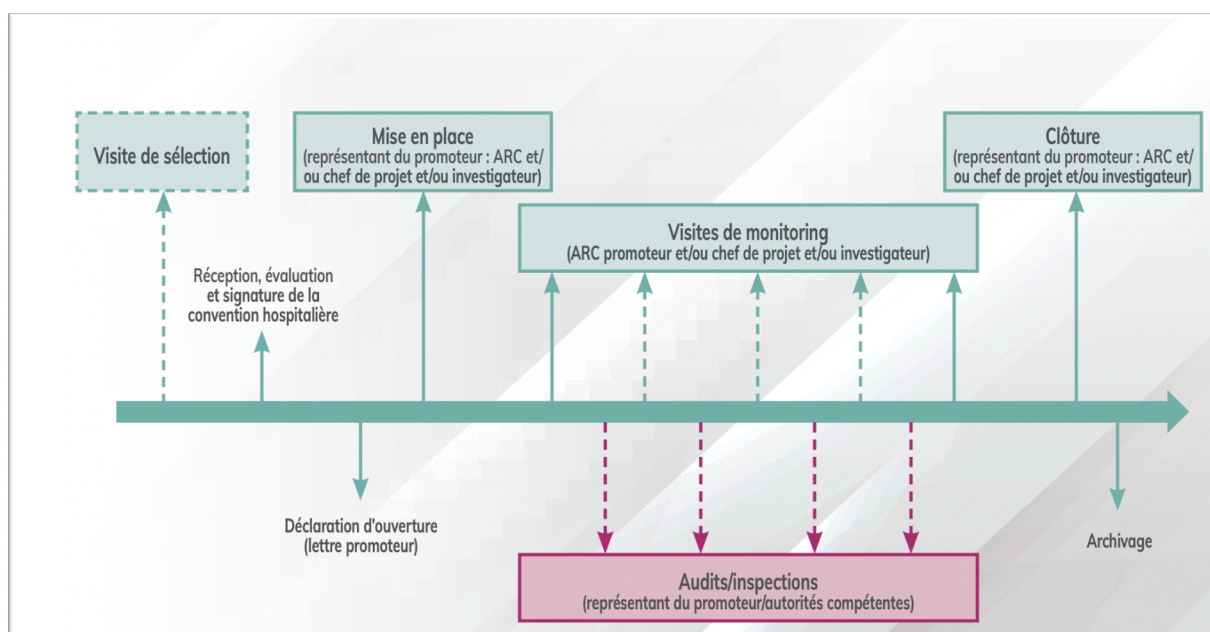


FIGURE 3 : DEROULEMENT CHRONOLOGIQUE D'UN ESSAI CLINIQUE AU SEIN D'UNE PUI

(traits pleins : étapes obligatoires ; traits en pointillés : étapes facultatives) (24)

3.1.1 Visite de sélection

Les premiers échanges entre le promoteur et le centre investigateur peuvent commencer par la visite de sélection, non obligatoire, mais indispensable en cas d'essai clinique complexe ou en cas d'essai nécessitant une préparation extemporanée des traitements.

La personne mandatée par le promoteur (ARC ou chef de projet) présente le projet au pharmacien et recueille les modalités de fonctionnement de la PUI concernant le circuit des médicaments expérimentaux, afin d'analyser la faisabilité de l'essai.

Le pharmacien analyse également la faisabilité de l'étude en vérifiant que les ressources humaines, matérielles et techniques dont il dispose soient adaptées aux exigences de l'essai et compatibles avec les impératifs de sécurité du personnel, particulièrement lorsque les produits à manipuler présentent un risque toxique.

3.1.2 Déclaration d'ouverture et signature de la convention hospitalière

Une fois le centre sélectionné, le promoteur envoie une lettre d'information au directeur général, au médecin investigateur et au pharmacien chef de service de la PUI pour les informer de l'intention de réaliser, dans leur centre, une recherche interventionnelle portant sur un produit pharmaceutique.

Avec ce courrier, le promoteur doit fournir au pharmacien l'ensemble des documents nécessaires à la compréhension et à la faisabilité de l'étude : le protocole et résumé, les brochures investigateur de chaque médicament expérimental sans AMM ou Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) si le médicament étudié a une AMM, un « manuel pharmacie » qui correspond aux procédures du promoteur pour la gestion des unités de traitement, l'avis du CPP, l'autorisation de l'ANSM, l'attestation d'assurance et la convention hospitalière bipartite.

La convention doit obligatoirement être signée par le promoteur et par le directeur de la recherche clinique du centre avant de démarrer les inclusions dans ce centre. Elle inclut les engagements de chaque partie, les notions de confidentialité, de publication et de propriété intellectuelle, ainsi qu'une proposition de grille de facturation.

La grille financière correspond aux coûts et surcoûts générés par la recherche et reversés à l'établissement investigateur. Le pharmacien vérifie que la grille est en accord avec les actes pharmaceutiques réalisés au cours de l'essai, sur la base de modèles de conventions uniques validés pour les essais cliniques industriels ou académiques.

La Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) reçoit l'avis du pharmacien et c'est elle qui se charge de valider et de signer la convention selon les termes du promoteur.

3.1.3 Visite de mise en place

Au cours de la visite de mise en place, le promoteur présente l'ensemble de l'étude clinique (caractéristiques et schéma de la recherche, pathologie, traitement de référence, traitement à l'essai) ainsi que les points clés requis par la PUI pour la gestion des produits pharmaceutiques. Le circuit des médicaments expérimentaux est revu en détails, comprenant les modalités d'approvisionnement et de réception, de stockage, de préparation, de dispensation et de destruction.

Le pharmacien analyse et valide définitivement chaque étape, au regard de l'organisation générale de la PUI et des contraintes de l'essai.

Le représentant du promoteur remet le dossier pharmaceutique complet de l'étude sous forme d'un « classeur pharmacie » que la pharmacie est chargée de tenir à jour tout le long de l'essai, selon les recommandations des BPC et des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) en cas de préparation de traitement.

Le pharmacien est ensuite chargé de signer les documents requis (protocole, liste de délégation des tâches, formulaire de formation à l'étude) et de fournir certains documents internes (CV, attestation aux BPC, liste de délégation interne spécifique à la PUI, procédure de destruction sur site, certificat de calibration des sondes de température de stockage).

3.1.4 Visites de monitoring

Au cours de la recherche, l'ARC délégué par le promoteur réalise des visites régulières de suivi sur site, planifiées en accord avec le pharmacien, au cours desquelles il vérifie la conformité et la qualité des données.

Pour la pharmacie, le monitoring consiste à vérifier la qualité de la gestion documentaire et du circuit des produits expérimentaux. Le pharmacien met à disposition tous les documents nécessaires pour que l'ARC puisse effectuer son contrôle qualité : le classeur pharmacie (complet et à jour), la présence des bordereaux de livraison des produits de l'étude, la courbe de température des sondes de stockage, la conformité des dispensations et des éventuelles préparations, la comptabilités des produits à l'étude, l'état du stock des unités de traitement avec comptabilité des retours et information sur la procédure de destruction si nécessaire.

Après chaque visite de monitoring, l'ARC transmet au pharmacien un compte-rendu avec les points vérifiés, les déviations et les actions correctives à mettre en place si nécessaire.

3.1.5 Visite de clôture

La visite de clôture représente la fermeture administrative du centre lorsque que l'essai est terminé et que le suivi des personnes se prêtant à la recherche est terminé.

L'ARC mandaté par le promoteur vérifie la présence des dernières versions des documents essentiels dans le classeur pharmacie. Une comptabilité finale des unités de traitements est effectuée. Les unités restantes sont retournées au promoteur ou mises en destruction sur site, selon les modalités validées lors de la mise en place.

Une fois que l'essai est clôturé, le pharmacien établit les surcoûts définitifs des prestations pharmaceutiques de l'étude, d'après la convention signée lors de l'ouverture du centre, puis la DRCI envoie une facture globale au promoteur.

La pharmacie est responsable de l'archivage des documents de l'essai dans des locaux sécurisés. La durée d'archivage est fixée à 15 ans pour les recherches portant sur des médicaments, hors Médicament Dérivé du Sang (MDS), 30 ans pour les médicaments de thérapie innovantes (préparations de thérapie cellulaire) et 40 ans pour les MDS.

Des audits (déclenchés par le promoteur) et des inspections (déclenchées par une autorité compétente comme l'ANSM) peuvent être conduits au cours ou après la fin de l'étude, afin de vérifier la qualité des données, la conformité à la réglementation et au protocole.

3.2 Gestion pharmaceutique des traitements expérimentaux

Une des fonctions obligatoires du pharmacien hospitalier définies dans l'article L.5126-1.-I du code de la santé publique est : « d'assurer la gestion, l'approvisionnement, la vérification des dispositifs de sécurité, la préparation, le contrôle, la détention, l'évaluation et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1, des dispositifs médicaux stériles et des médicaments expérimentaux ou auxiliaires définis à l'article L.5121-1-1, et d'en assurer la qualité ».

3.2.1 Approvisionnement

Les modalités d'approvisionnements doivent être clairement explicitées par le promoteur lors de la visite de mise en place.

Le plus souvent, l'approvisionnement et le réapprovisionnement sont automatiques et gérés par le promoteur via un système informatique (IWRS : Interactive Web Response System). Ils peuvent également être manuels, avec des bons de commande spécifiques établis par les promoteurs industriels, sous la responsabilité du pharmacien (suivi des stocks avec un seuil minimum de déclenchement de la commande).

3.2.2 Réception et stockage

A chaque réception d'unités de traitement d'un essai clinique, le pharmacien ou les personnes déléguées par le pharmacien doivent effectuer plusieurs vérifications concernant la conformité et l'intégrité des produits (date de péremption, numéro de lot, respect des conditions de température pendant le transport, adéquation du contenu avec le bon de commande, présence d'un certificat de libération des lots).

Le pharmacien valide la réception au promoteur et en cas de non-conformité, les médicaments expérimentaux réceptionnés sont mis en quarantaine dans une zone adaptée aux conditions de conservation.

Les traitements expérimentaux sont stockés dans des locaux spécifiques, séparés du stock classique des médicaments référencés à la PUI et dont l'accès doit être restreint au personnel autorisé. Chaque zone de stockage dispose de systèmes d'enregistrement des températures, quel que soit les conditions de conservation.

3.2.3 Préparation et contrôle

La réalisation des « préparations rendues nécessaires par la Recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH) » fait partie des « activités optionnelles et soumises à autorisation » d'une PUI. (Décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016 du CSP). La PUI doit disposer d'une autorisation spécifique de l'Agence Régionale de Santé (ARS) pour être habilitée à réaliser la préparation de médicaments expérimentaux (24).

En amont de la préparation, le pharmacien est responsable de la rédaction et de la validation des modes opératoires de fabrication et des procédures de contrôle, en fonction des modalités de préparation fournies par le promoteur.

Le pharmacien doit s'assurer du maintien de l'aveugle à chaque étape du circuit pharmaceutique et notamment pour certaines préparations magistrales où seule la pharmacie a connaissance du traitement préparé. Dans le cas d'une levée d'aveugle, une procédure écrite par l'investigateur, selon le protocole de l'étude, définit si la pharmacie est autorisée ou non à réaliser la levée d'insu.

3.2.4 Prescription et étapes préliminaires

Le médecin investigateur est responsable de la prescription des médicaments expérimentaux, réalisée en fonction des étapes de sélection puis d'inclusion du patient dans l'essai.

La phase de sélection, ou de *screening*, représente la période précédant l'inclusion du patient dans l'essai clinique. Cette étape permet de recueillir l'accord du patient pour participer à l'étude, de vérifier qu'il remplit les critères d'inclusion et de vérifier qu'il ne présente pas de contre-indication à l'essai.

Le médecin investigateur informe le patient sur l'essai et lui transmet la note d'information et le formulaire de consentement éclairé. Le patient dispose d'un temps de réflexion avant de signer le consentement.

Lors de la visite d'inclusion, des examens sont effectués pour vérifier que le patient rentre dans les critères d'inclusion et qu'il puisse recevoir le traitement. L'inclusion marque l'entrée du patient dans l'étude.

Dans certains essais cliniques, une étape de randomisation est nécessaire. Elle correspond à l'affectation aléatoire d'un bras de traitement au patient. Le médecin doit effectuer sa prescription en respectant les résultats de randomisation.

Enfin, certains promoteurs choisissent d'effectuer une attribution de traitement (traitements numérotés), permettant le maintien du double aveugle et/ou une meilleure gestion des stocks. Le pharmacien devra utiliser l'attribution allouée pour la prescription.

3.2.5 Validation pharmaceutique et dispensation

L'acte de dispensation des médicaments expérimentaux est sous la responsabilité du pharmacien, avec une délégation possible au personnel pharmaceutique dédié et préalablement identifié dans une liste de délégation des tâches (Préparateur en Pharmacie Hospitalière (PPH), interne ou externe en pharmacie).

Lorsque le pharmacien reçoit la prescription de médicaments expérimentaux, une validation pharmaceutique est requise avant de préparer et de dispenser les traitements au patient. La validation pharmaceutique se définit comme une « *action interne à une pharmacie concluant une analyse pharmaceutique, autorisant la délivrance de produits de santé.* » (25)

Dans le cadre des essais cliniques, l'analyse pharmaceutique de cette prescription permet de vérifier qu'elle soit conforme au protocole, tant sur la nature, la posologie, la dose, la durée et la fréquence d'administration du traitement expérimental. De plus, l'analyse du dossier médical du patient est nécessaire pour détecter des situations liées au terrain clinico-biologique du patient, qui empêcheraient l'administration du traitement expérimental, ou qui nécessiteraient une surveillance spécifique.

Quand il s'agit de la prescription d'inclusion, le pharmacien contrôle également la présence et la conformité des documents protocolaires liées à l'inclusion du patient (consentement signé par l'investigateur et le patient à la même date, notion d'inclusion dans un essai clinique tracée

dans le dossier médical, formulaires de randomisation et d'attribution de traitement si nécessaire...).

Dans le cas d'une auto-administration du médicament expérimental à domicile (traitements par voie orale), le patient se rend lui-même à la PUI afin de récupérer son traitement prescrit par le médecin investigateur habilité.

La dispensation du traitement au patient doit être accompagnée d'un conseil pharmaceutique en adéquation avec le protocole, concernant le rythme et les modalités de prise, la conduite à tenir en cas d'oubli de prise ou de vomissements, les conditions de conservation et si nécessaire, un rappel sur le retour des unités de traitement à la pharmacie.

Le pharmacien s'assure de la compréhension du patient et l'observance est systématiquement étudiée par la comptabilité et la traçabilité des éventuels retours.

Enfin, en fonction des molécules expérimentales, le pharmacien évoque la présence d'aliments ou médicaments interdits avec le traitement à l'étude, et sensibilise le patient aux interactions médicamenteuses.

4. Recherche clinique en oncologie

4.1 État des lieux des études cliniques interventionnelles

Le site web ClinicalTrials.gov (26) est une base de données américaine en accès libre recensant tous les essais cliniques dans le monde. Ce site dépend des National Institutes of Health (NIH), institutions gouvernementales de recherches médicales aux États-Unis (l'équivalent de l'Inserm en France).

Depuis sa création en 2000 et jusqu'à aujourd'hui, la base a enregistré un total mondial de 301 195 études de recherche interventionnelle, dont 82 660 en Europe et 20 770 en France.

Au niveau européen, la base de données des essais cliniques est l'EudraCT (*European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials*).

4.1.1 Répartition mondiale

Actuellement, la base de données ClinicalTrials recense plus de 75 000 études cliniques interventionnelles en cours dans plus de 200 pays différents (Figure 4).

Parmi ces essais cliniques en cours, plus de 20 000 (27 %) se situent en Europe, qui se place au 2^{ème} rang mondial après les États-Unis.

Dans le monde, 48% des essais cliniques sont promus par des industriels. Cette proportion est beaucoup plus importante en France avec 69 % d'essais à promotion industrielle (27).

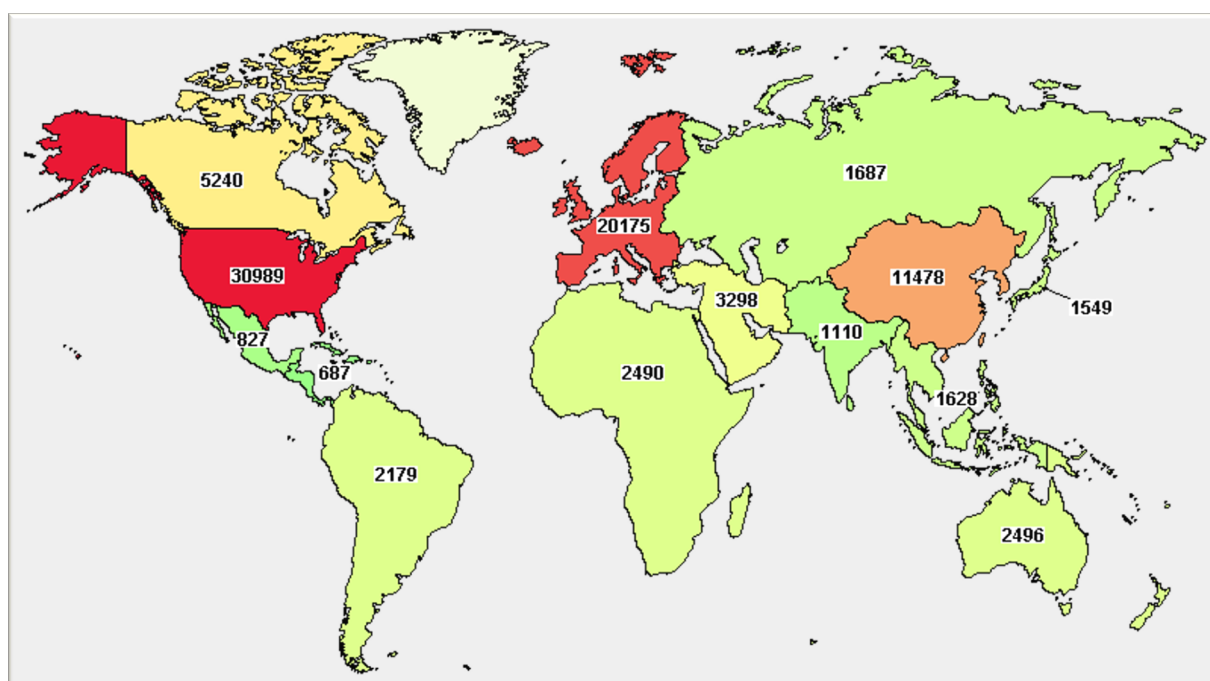


FIGURE 4: REPARTITION MONDIALE DU NOMBRE DE RECHERCHES INTERVENTIONNELLES EN COURS EN 2021 (28)

4.1.2 Répartition européenne

En 2021, avec plus de 6 000 études cliniques interventionnelles en cours, dont la moitié avec intervention médicamenteuse (Figure 5), la France est le premier pays européen devant l'Espagne, le Royaume-Uni, l'Allemagne puis l'Italie (28).

4.1.3 Répartition selon les phases

Les données reportées ci-dessous (Figures 5 et 6) sont extraites d'une recherche effectuée sur ClinicalTrials.gov en août 2021 pour analyser la répartition des phases des essais cliniques en cours en sélectionnant les données internationales, européennes et françaises (28). La recherche a également été affinée sur le nombre d'études avec intervention médicamenteuse.

Essais cliniques interventionnels en cours (2021) *	Monde	Europe	France
Phase 0	1 428	82	10
Phase 1	10 360	1 959	547
Phase 2	17 347	4 074	1 375
Phase 3	7 864	3 007	1 518
Phase 4	4 575	1 003	185
Essais cliniques avec intervention médicamenteuse	36 367	8 918	3 229
NA**	38 868	11 257	3 103
TOTAL	75 235	20 175	6 332

*Filtres utilisés pour la recherche avancée effectuée le 23/08/2021 sur ClinicalTrials :
- type d'étude : « interventionnel »
- recrutement : « pas encore de recrutement » ; « recrutement » ; « inscription sur invitation » ; « actif ne recrute pas » ; « suspendu »
- phases : « début de la phase 1 » ; « phase 1 » ; « phase 2 » ; « phase 3 » ; « phase 4 »

** Essais interventionnels sans phase définie par la FDA, y compris les essais de dispositifs médicaux ou d'interventions comportementales.

FIGURE 5: ANALYSE DE LA REPARTITION DES ESSAIS CLINIQUES INTERVENTIONNELS EN COURS, D'APRES LES RECHERCHES SUR LA BASE DE DONNEES CLINICALTRIALS

La moitié des essais cliniques interventionnels porte sur une intervention médicamenteuse (Figure 5). Le reste peut concerner les dispositifs médicaux, ou tout autre type d'intervention non médicamenteuses comme les études comportementales.

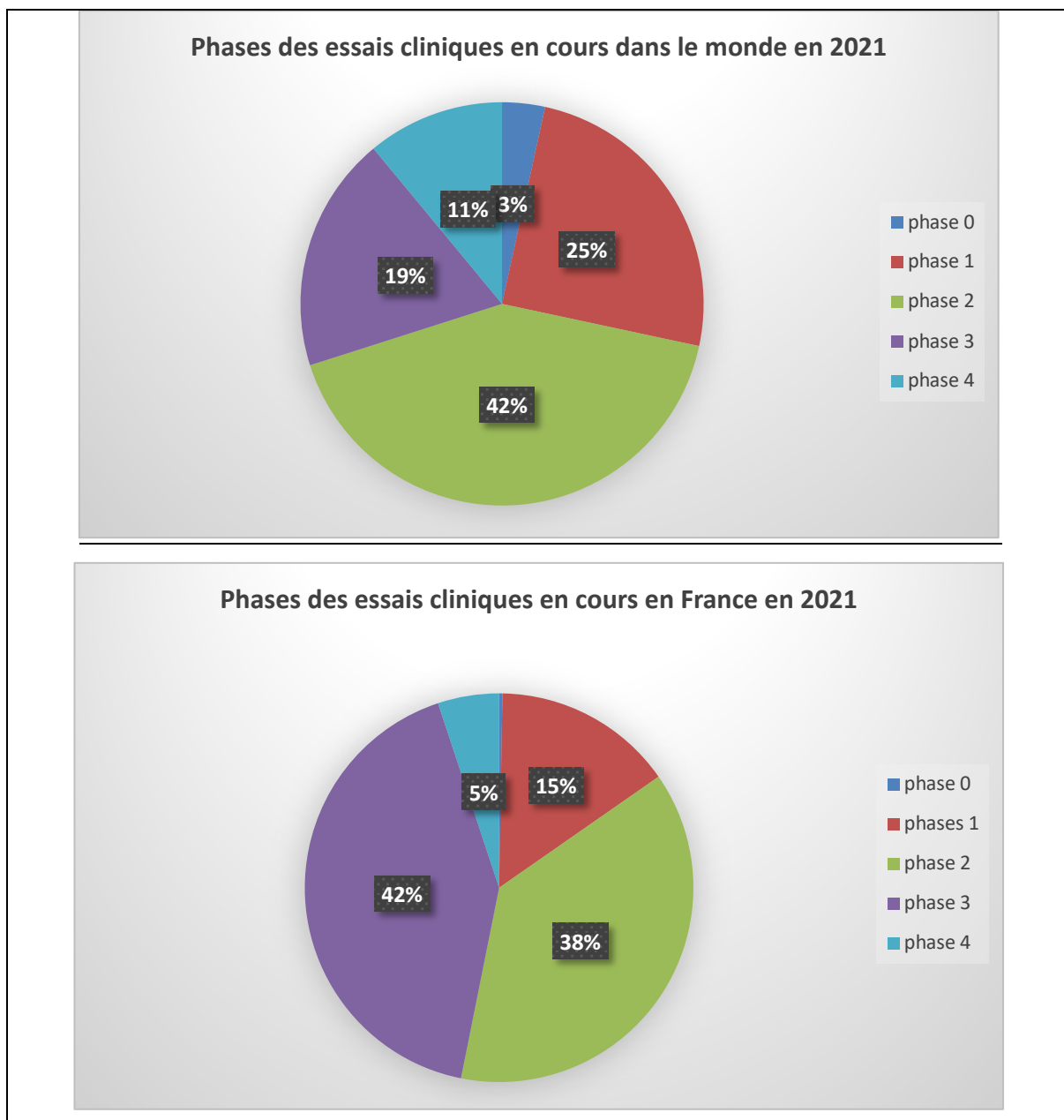


FIGURE 6: DIAGRAMMES DE REPARTITION DES ESSAIS CLINIQUES EN COURS DANS LE MONDE ET EN FRANCE SELON LES PHASES

Dans le monde et en France, les essais de phase précoce (phase 1 et phase 2) représentent la majorité des essais cliniques.

Néanmoins, par rapport à la population mondiale, la France conduit beaucoup plus d'essais de phase 3 (42% *versus* 19%), et moins d'essais de phase 1 (15% *versus* 25%) (Figure 6).

En France, les essais de phases précoces sont très majoritairement représentés par le domaine de l'oncologie qui représente plus de 90 % de l'ensemble des phases précoces.

En octobre 2021, le Registre des Essais Cliniques en Cancérologie de l'INCa recensait 1857 essais cliniques de phase précoce se déroulant en France. Parmi ces essais, 551 étaient ouverts aux inclusions, dont 128 de phase I, 120 de phase I/II et 303 de phase II.

4.1.4 Place dominante de l'oncologie

Les différentes enquêtes successives du LEEM (Les Entreprises du Médicament) montrent que la recherche en oncologie représente plus de la moitié (56%) des essais cliniques thérapeutiques menés en France, alors qu'en Europe et dans le monde, ce domaine ne représente que 27% (27).

En octobre 2021, le Registre des Essais Cliniques en Cancérologie de l'INCa recensait 2819 essais thérapeutiques d'oncologie dont 814 essais ouverts aux inclusions de patients (29).

L'analyse des données françaises issues de la base Oscars sur un échantillon de 378 essais promus par 25 entreprises du médicament, montre que 46 % de ces essais concernent l'oncologie (Figure 7).

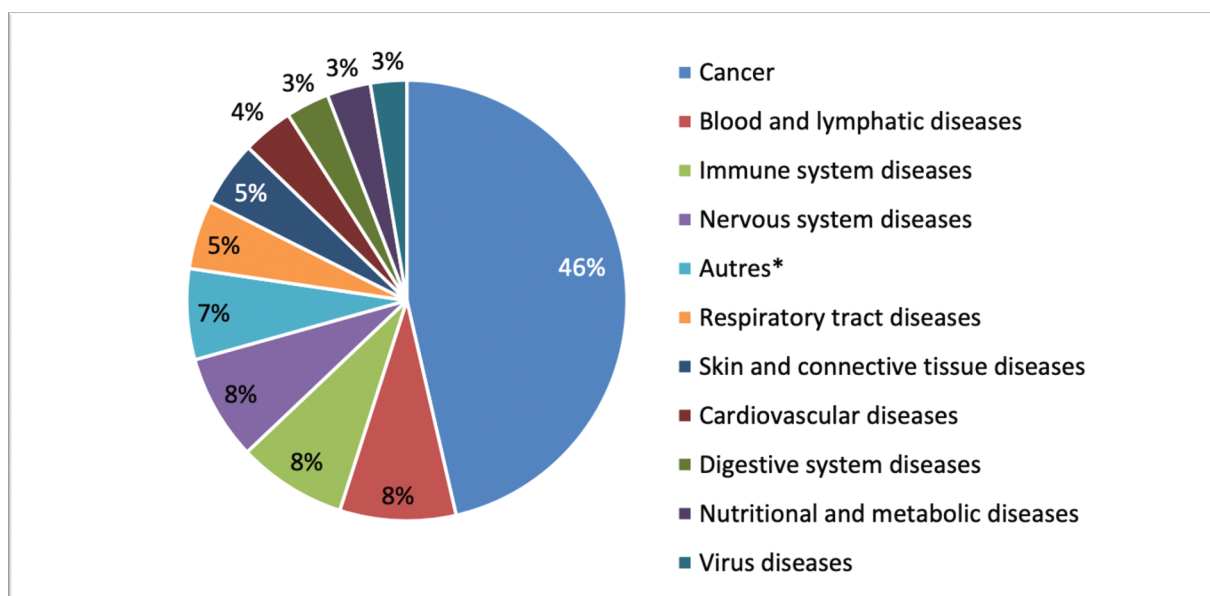


FIGURE 7: REPARTITION DES ESSAIS INDUSTRIELS RENSEIGNES DANS LA BASE OSCARS SELON LES DOMAINES DE RECHERCHE CLINIQUE

(Source : 10^{ème} enquête du LEEM « attractivité de la France pour la recherche clinique »

2018-2019 (27))

L'oncologie représente donc une aire thérapeutique dominante dans la recherche clinique en France, avec une part importante d'essais de phase précoce.

4.2 Les enjeux de la recherche clinique en cancérologie

4.2.1 Épidémiologie des cancers

A l'échelle mondiale, selon l'étude GLOBOCAN, 19,3 millions de nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués en 2020 et le nombre de décès était de 10 millions (30).

D'après les projections de l'Institut National du Cancer (INCa) basées sur les registres des cancers du réseau Francim, 382 000 nouveaux cas de cancer ont été dépistés en France métropolitaine en 2018, dont 54% chez l'homme (31).

Les cancers les plus retrouvés chez l'homme sont, dans l'ordre, ceux touchant la prostate, le poumon puis le côlon. Chez la femme, le cancer du sein reste le plus fréquent en incidence devant le cancer colorectal et le cancer du poumon.

Le cancer est la première cause de mortalité en France depuis de nombreuses années, devant les maladies cardiovasculaires.

L'estimation du nombre total de décès par cancer en France s'élève en 2018, à 157 000 dont 57% chez l'homme (31).

Grâce aux avancées de la recherche scientifique d'une part et aux nouvelles techniques de dépistages mises en place par les derniers « Plans Cancer », une diminution de la mortalité due aux cancers est observée.

Néanmoins, la mise à disposition de nouvelles thérapeutiques plus efficaces et avec une tolérance acceptable reste indispensable pour améliorer la survie des patients atteints de cancer.

4.2.2 Structures de coordination de la recherche clinique en oncologie

Depuis 2003, la succession de « Plans cancer » en France a favorisé le développement de la recherche clinique en oncologie. Les actions des Plans cancer ont permis de mettre en place une politique de santé publique globale afin de lutter contre le cancer en renforçant la recherche scientifique.

Le premier Plan cancer (2003-2007) a permis la création de l'Institut National du Cancer (INCa), groupement d'intérêt public placé sous la tutelle du ministère des solidarités et de la santé et du ministère de la recherche et de l'innovation. Ces deux ministères définissent les actions de l'INCa qui a pour vocation de « soutenir les actions de recherche en cancérologie, encourager et financer de nouveaux programmes de recherche clinique et favoriser le transfert visant à développer les applications thérapeutiques » (32). L'INCa est aussi chargé du développement des dépistages organisés, de garantir l'égalité d'accès aux soins et de promouvoir la prévention des facteurs de risque de cancer.

Cette institution est à la fois un centre de coordination de la recherche scientifique et un centre d'expertise et de ressources, pour la lutte contre le cancer.

La France s'est dotée d'un réseau étendu d'acteurs pouvant prendre part à la recherche clinique en oncologie.

Les Centres de lutte contre le cancer (CLCC) sont des établissements privés à but non lucratif, participant au service public hospitalier. Exclusivement dédiés à la lutte contre le cancer, les CLCC assurent des missions de soins, de recherche et d'enseignement. Pour les promoteurs d'essais cliniques, les CLCC sont des lieux privilégiés pour la réalisation des essais cliniques en cancérologie puisqu'ils permettent l'accès aux potentiels participants et à des équipes de recherches expérimentées.

Le groupe Unicancer rassemble les 18 CLCC répartis sur 20 sites hospitaliers en France. Unicancer est la seule fédération hospitalière nationale dédiée à la cancérologie et le premier promoteur académique d'essais cliniques en cancérologie, à l'échelle européenne.

Afin de faciliter l'accès aux thérapies innovantes, l'INCa a également mis en place et financé un réseau de 16 centres labellisés INCa de phases précoces (CLIP²) répartis dans le pays (Annexe 1). Il s'agit de centres investigateurs spécialisés, au sein d'établissement de santé (CHU, CLCC), dans les essais de phase précoces (essais de phase I et I/II). Les objectifs et mission définis par l'INCa pour les CLIP² sont les suivants :

- Faciliter la mise à disposition pour les patients des nouveaux médicaments en phase précoce de développement
- Renforcer l'attractivité et la visibilité de la recherche clinique en France auprès des industries pharmaceutiques françaises et étrangères
- Améliorer la qualité des essais cliniques de phase précoce en France.
- Valoriser la recherche clinique académique

- Proposer des essais cliniques de phase précoce aux patients identifiés dans les programmes de screening moléculaires

Enfin, d'après le Plan européen pour vaincre le cancer (2021), la médecine personnalisée devient « *un outil puissant pour lutter contre le cancer grâce à des stratégies de prévention et de traitement sur mesure, qui permettent aux patients de recevoir les thérapies les plus adaptées à leur cas et d'éviter de gaspiller de l'argent dans des traitements basés sur une approche « par tâtonnements* ». » (33).

Avec le développement du séquençage de nouvelle génération (NGS) et la multiplication des programmes de criblage moléculaire, l'INCa contribue au déploiement de la médecine personnalisée en favorisant le recrutement des patients dans les essais de phase précoce susceptibles de répondre aux caractéristiques de leur tumeur.

4.2.3 Essor de la médecine personnalisée

Le développement de la recherche en cancérologie résulte entre autres de la collaboration de nombreuses disciplines différentes et complémentaires.

La recherche fondamentale, tournée vers la biologie du cancer, vise à améliorer la connaissance des mécanismes biologiques conduisant à l'apparition et au développement des tumeurs, et des mécanismes de résistance aux thérapies. Elle contribue au développement de nouvelles approches thérapeutiques et diagnostiques.

Ces dernières années, la recherche s'est accélérée pour identifier et comprendre les mécanismes de l'oncogenèse. L'essor important des thérapies ciblées avec le déploiement de la « médecine personnalisée », témoigne de l'évolution rapide des connaissances sur la biologie des cancers.

La recherche translationnelle assure le lien entre la recherche fondamentale et la recherche clinique. Elle implique des équipes pluridisciplinaires formées de chercheurs et de cliniciens car elle doit permettre un transfert et une interprétation rapide des connaissances dans les deux sens : à la fois des technologies innovantes vers des applications diagnostiques et thérapeutiques au patient, mais également des observations faites sur le patient vers la recherche fondamentale. Depuis quelques années, la recherche translationnelle a pris un essor considérable au point d'être un axe prioritaire du 3^{ème} Plan cancer, étroitement lié au développement de la médecine personnalisée.

Enfin, à travers les essais cliniques menés chez l'Homme, la recherche clinique vise à concevoir et valider les meilleures stratégies possibles de diagnostic et de thérapeutique des pathologies cancéreuses.

Propulsée par la création des plateformes de génétique moléculaire, la recherche clinique en oncologie est aujourd'hui axée sur le déploiement d'une médecine dite « de précision » essentiellement représentée par des immunothérapies spécifiques et des thérapies ciblées (Annexe 2).

Les traitements d'immunothérapie spécifique ont pour objectif de restaurer l'efficacité du système immunitaire, en agissant sur des cibles particulières de la tumeur ou de son environnement, pour lui permettre de détruire les cellules tumorales en préservant les cellules saines.

Les thérapies ciblées vont, quant à elles, bloquer la croissance ou la progression de la tumeur et des métastases, en interférant avec des anomalies moléculaires ou avec des mécanismes d'oncogénèse responsables du développement ou de la propagation des cellules cancéreuses (néo-angiogénèse) (Figure 8) (34).

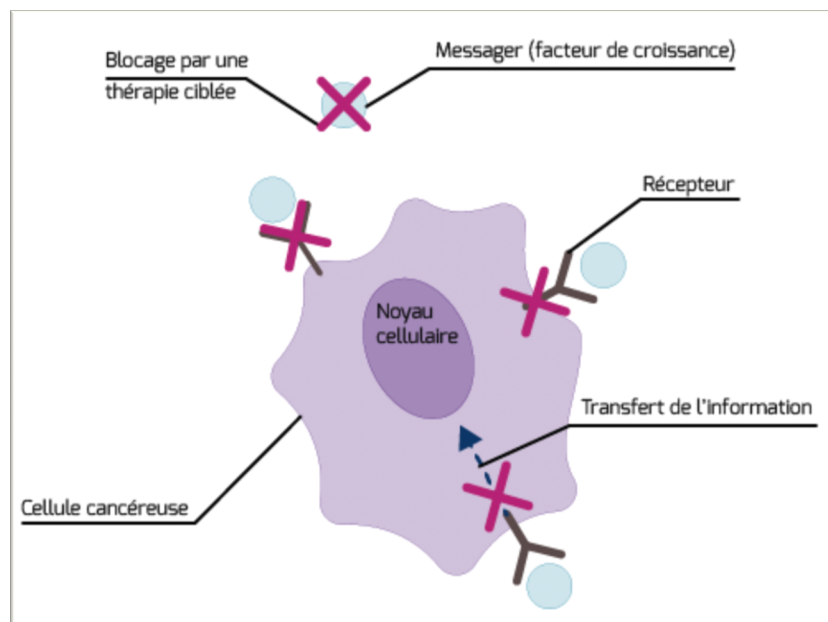


FIGURE 8: LES DIFFERENTES CIBLES BLOQUEES PAR LES THERAPIES CIBLEES (35)

4.3 Risque d'interactions médicamenteuses dans les essais cliniques de cancérologie

4.3.1 Polymédication des patients en oncologie

Les patients atteints de cancer reçoivent un certain nombre de médicaments visant à optimiser le bénéfice thérapeutique, à contrer les effets indésirables de la chimiothérapie, et à traiter des comorbidités associées (36).

Cette polymédication augmente le risque d'interactions médicamenteuses, pouvant compromettre l'efficacité ou la sécurité du traitement.

L'étude transversale menée par *Ismail et al.* a montré que des interactions médicamenteuses potentielles étaient présentes pour 78% des patients sous chimiothérapie, avec un risque plus élevé chez les patients recevant plus de 7 médicaments différents ou plus de 3 anticancéreux (37).

Les médicaments anticancéreux étant pour la plupart cytotoxiques et à marge thérapeutique étroite (38), les interactions médicamenteuses peuvent accroître leur toxicité ou diminuer leur efficacité thérapeutique.

L'étude de *Miranda et al.* a montré que 2% des patients atteints de cancers seraient réhospitalisés à cause d'interactions médicamenteuses (39).

4.3.2 Interactions médicamenteuses avec les thérapies orales

Au cours des dernières années, le nombre de nouveaux agents anticancéreux a considérablement augmenté. La majorité d'entre eux sont des thérapies orales, permettant une prise en charge en ambulatoire.

Favorisant le confort et l'autonomie du patient, ce mode de prise révèle néanmoins de nouveaux risques pour la sécurité des patients, notamment les interactions médicamenteuses.

Les interactions d'ordre pharmacocinétiques provoquent soit la diminution de l'exposition du médicament qui peut conduire à une diminution de l'efficacité thérapeutique, soit l'augmentation de l'exposition conduisant à augmenter le risque d'effets indésirables. Elles peuvent perturber les différentes étapes du devenir du médicament dans l'organisme (absorption, distribution, métabolisation et élimination) (40).

Les thérapies orales présentent des risques d'interactions pharmacocinétiques.

En effet, le mécanisme d'absorption des thérapies orales peut dépendre de la prise concomitante d'autres médicaments, notamment ceux modifiant le pH gastrique comme les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (ex. : oméprazole, lansoprazole, etc.), les antiacides (ex. : GAVISCON® alginat de sodium) ou les antihistaminiques H2 (ex. : cimétidine, ranitidine) (41) (42). Lorsque le patient prend de tels médicaments, il lui est indiqué de respecter un intervalle de 2 heures (si possible) avec la prise de son traitement anticancéreux.

De plus, les thérapies orales ont pour la majorité un mécanisme d'élimination impliquant de multiples protéines de transport et des cytochromes P450 (43). L'association avec des médicaments inhibiteurs ou inducteurs de ces protéines et cytochromes peut modifier les concentrations sanguines de l'anticancéreux. De même, les thérapies orales peuvent modifier les concentrations de certains traitements de fond du patient, au risque de déstabiliser une maladie contrôlée.

4.3.3 Interactions médicamenteuses avec les médecines alternatives

Les patients atteints de cancers ont souvent recours aux thérapeutiques alternatives comme la phytothérapie et les compléments alimentaires, qui peuvent être à l'origine d'interactions médicamenteuses (44) (45) appelées « *herb-drug interactions* ».

Les plantes médicinales mais également certains aliments et compléments alimentaires sont susceptibles d'interagir avec les médicaments, notamment au niveau des cytochromes et des transporteurs impliqués dans la pharmacocinétique des anticancéreux oraux. Le millepertuis qui est contre-indiqué avec certaines thérapies orales (46) et le jus de pamplemousse qui lui est déconseillé, sont les deux interactions les plus décrites. Mais d'autres plantes couramment utilisées (curcuma, ginseng, menthe poivrée, thé vert, ...) sont capables d'inhiber ou d'induire les cytochromes et les transporteurs (47) (48).

4.3.4 Interactions médicamenteuses avec les molécules expérimentales

Dans le cadre des essais de phase précoce principalement, les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des molécules expérimentales sont peu connues ou n'ont jamais été étudiées chez l'Homme. Souvent, la dose recherchée peut être proche de la dose toxique et parfois mortelle comme l'Histoire nous l'a appris.

A partir des résultats des études précliniques et des connaissances scientifiques, des profils de médicaments à risque d'interaction médicamenteuse avec la molécule expérimentale sont établis.

Il s'agit surtout de groupes de molécules avec lesquelles le médicament expérimental serait susceptible d'interagir et de provoquer des conséquences néfastes pour la santé du patient.

Par exemple, une induction du métabolisme du médicament expérimental pourrait être responsable d'une inefficacité thérapeutique ou, à l'inverse, une diminution du métabolisme du médicament expérimental pourrait être responsable d'effets indésirables par augmentation des concentrations du médicament dans l'organisme du patient.

Afin de limiter les risques d'interactions médicamenteuses, les promoteurs émettent une liste de médicaments concomitants interdits ou nécessitant une surveillance particulière.

L'intervention d'un pharmacien clinicien semble nécessaire pour détecter ces risques interactions médicamenteuses et sécuriser les inclusions de patient en essais cliniques (49) (50).

II. PLACE DE LA PHARMACIE CLINIQUE DANS LES ESSAIS CLINIQUES

1. Contexte et définition de la conciliation médicamenteuse

1.1 Iatrogénie médicamenteuse et pharmacie clinique

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit la iatrogénie médicamenteuse comme l'ensemble des conséquences néfastes pour la santé, potentielles ou avérées, provoquées par la prise d'un médicament aux posologies normalement utilisées chez l'homme. Elle rassemble les erreurs médicamenteuses, les événements indésirables médicamenteux dont les effets indésirables et les interactions médicamenteuses.

Une erreur médicamenteuse est une omission ou une réalisation non intentionnelle d'un acte au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un Événement Indésirable Médicamenteux (EIM) pour le patient.

L'événement indésirable médicamenteux évitable est la conséquence d'une telle défaillance dans le processus de soin du patient : on parle alors d'événement indésirable lié à une erreur médicamenteuse.

En France, la iatrogénie médicamenteuse est une problématique majeure de santé publique. Selon une étude menée en 1998 par le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), les effets indésirables médicamenteux seraient responsables de plus de 130 000 hospitalisations par an (dans les hôpitaux publics français) (51).

D'autres études de pharmacovigilance dénombrent 10 000 à 30 000 décès annuels en France attribuables à un mauvais usage du médicament (52).

Ce risque de iatrogénie médicamenteuse est resté peu exploré en France jusqu'aux publications des Enquêtes Nationales sur les Événements Indésirables liés aux Soins (ENEIS), menées en 2004 et en 2009, par la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES). Ces études ont montré que près de la moitié des événements indésirables médicamenteux sont évitables (53).

Selon l'instruction DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins) du 9 mars 2015, 47 à 67 % des patients présentent une erreur ou une divergence entre leurs traitements prescrits en ville et ceux prescrits à l'hôpital et 18 à 59% de ces erreurs seraient responsables d'événements indésirables médicamenteux graves. (54).

La mise en place de démarches de pharmacie clinique visant à réduire le risque d'erreur médicamenteuse s'avère donc indispensable, conduisant les établissements de santé à évaluer, maîtriser et améliorer chaque étape du circuit du médicament : prescription, dispensation et administration (55).

La Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) définit la pharmacie clinique comme une discipline de santé centrée sur le patient, et non plus uniquement autour du médicament, dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge médicamenteuse, à chaque étape du parcours de soins. Depuis des années, les pharmaciens hospitaliers pratiquent des actes de pharmacie clinique qui contribuent à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé. Le pharmacien exerce en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants.

1.2 Projets High 5s et Med'Rec

L'initiative « High 5s Agir pour la sécurité des patients » est un projet international lancé par l'OMS en 2006.

L'objectif général de ce projet est de réduire, de façon pérenne et mesurable, des problèmes majeurs liés à la sécurité des patients, selon les cinq thématiques suivantes :

- La précision de la prescription de médicaments aux points de transition du parcours de soins ;
- La prévention des erreurs de site opératoire ;
- L'utilisation des médicaments concentrés injectables ;
- Les défaillances dans les transmissions des infirmières (transfert de patients) ;
- La lutte contre les infections associées aux soins.

Plus précisément, le projet High 5s vise à évaluer l'impact sur les erreurs liées au soins de protocoles standardisés, les SOP (Standard Operating Protocol), déployés au sein d'établissements volontaires dans les huit pays participants, pendant cinq ans (56). Chaque SOP correspond à un problème spécifique de sécurité des patients ayant comme objectif principal la réduction de la variabilité des pratiques pour limiter les erreurs liées aux soins.

De nombreuses études soulignent que les erreurs médicamenteuses surviennent principalement aux étapes de transition du parcours de soins du patient (admission et sortie de l'établissement, transferts interservices) (57) (58).

Dans ce contexte, la France rejoint le projet High 5s en 2009, coordonné par la HAS en se focalisant sur la problématique des prescriptions des médicaments aux points de transition du parcours de soins, à travers un projet nommé « Medication Reconciliation » (Med'Rec).

La HAS s'est également associée à l'Observatoire des Médicaments, des dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques Aquitaine (OMEDIT Aquitaine) pour l'accompagnement des établissements dans la mise en œuvre et l'évaluation de la conciliation médicamenteuse.

1.3 La Conciliation des Traitements Médicamenteux (CTM)

1.3.1 Définition

Les établissements de santé français participant à l'expérimentation Med'Rec ont proposé au Collège de la HAS -qui l'a validée en mars 2015- la définition suivante de la conciliation des traitements médicamenteux :

« Processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations et sur une coordination pluri-professionnelle. Elle prévient ou corrige les erreurs médicamenteuses en favorisant la transmission d'informations complètes et exactes des médicaments du patient entre professionnels de santé aux points de transition que sont l'admission, la sortie et les transferts » (59)

La conciliation médicamenteuse permet d'atteindre un des niveaux les plus fins d'optimisation de la prise en charge médicamenteuse du patient. Elle peut être considérée comme la première étape d'une prise en charge globale de pharmacie clinique (Figure 9).



FIGURE 9: ACTIVITES DE PHARMACIE CLINIQUE (60)

Pour 97 % des établissements de santé, la conciliation a un impact majeur sur la sécurisation de la prise en charge (61).

1.3.2 Principales étapes

La conciliation médicamenteuse est un processus rigoureux et standardisé, effectué en quatre étapes clés :

- **Recherche active d'informations** : effectuer un recueil exhaustif des traitements pris et à prendre par le patient, en utilisant plusieurs sources d'informations.
- **Synthèse et validation des données recueillies** : concevoir le bilan médicamenteux en analysant les sources recueillies et le valider en effectuant une analyse pharmaceutique.
- **Optimisation de la prescription** : réaliser la conciliation médicamenteuse en recherchant des divergences ou écarts entre les dernières prescriptions du patient et le bilan médicamenteux précédemment établi.
- **Transmission d'informations** : partager les informations validées, à la fois au patient et aux professionnels de ville, pour garantir la continuité de la prise en charge médicamenteuse lors du retour au domicile du patient.

1.3.3 Conciliation médicamenteuse d'entrée

La conciliation d'entrée est effectuée autour de l'admission du patient dans un service de soins, renforçant le lien entre le prescripteur et le pharmacien hospitalier.

On distingue deux modes de conciliation d'entrée :

- La conciliation dite « proactive » qui contribue à la prévention des erreurs médicamenteuses. Le bilan médicamenteux est réalisé avant la prescription hospitalière d'entrée et doit être pris en compte par le prescripteur.

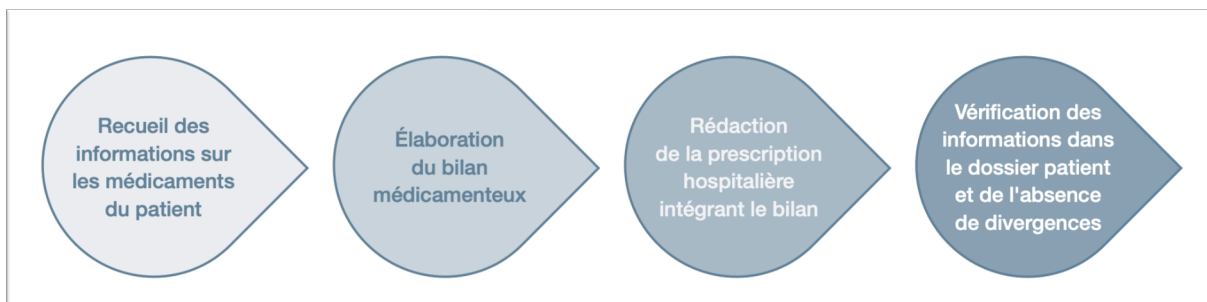


FIGURE 10: CONCILIATION MEDICAMENTEUSE PROACTIVE (59)

- La conciliation dite « rétroactive » qui permet d’intercepter les erreurs médicamenteuses. Le bilan médicamenteux est établi après la rédaction de la prescription. Il sera comparé aux différentes prescriptions en cours (prescriptions hospitalières d’admission, de fin d’hospitalisation, ordonnance de sortie, etc.) et les éventuelles divergences repérées seront communiquées au prescripteur.

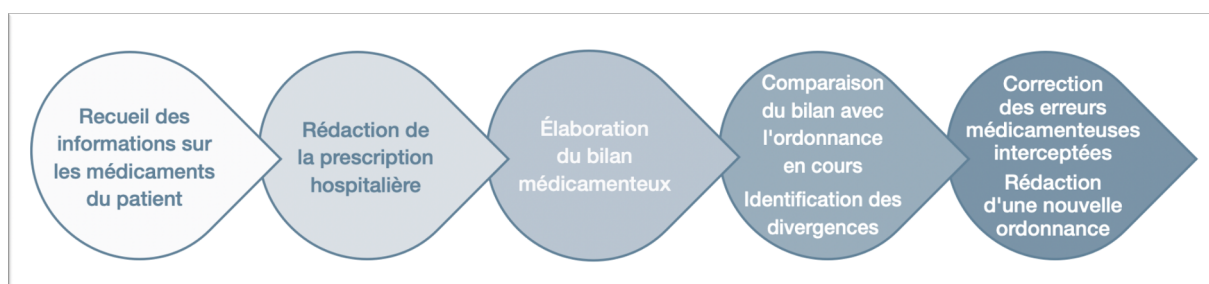


FIGURE 11: CONCILIATION MEDICAMENTEUSE RETROACTIVE (59)

1.3.4 Conciliation médicamenteuse de sortie

La conciliation de sortie est effectuée autour de la sortie du patient et repose sur le partage d’une information juste et validée relative à la prise en charge globale de patient vers les professionnels de la ville (médecin traitant, pharmacien d’officine, etc.) et auprès du patient, dans le but de renforcer sa compréhension et son adhésion thérapeutique.

1.3.5 Analyse des divergences

Lors de l’étape de conciliation médicamenteuse proprement dite, le pharmacien comparera le bilan médicamenteux aux prescriptions effectuées par le médecin hospitalier : des divergences et des interactions médicamenteuses peuvent être détectées.

D'après la HAS, une divergence se définit comme un écart entre le bilan médicamenteux et la prescription en cours du patient, non documenté dans le dossier patient. (59)

La divergence intentionnelle (DI) représente une modification volontaire du traitement médicamenteux mais qui n'est pas documentée dans le dossier médical du patient.

La divergence non intentionnelle (DNI) est une modification involontaire du traitement médicamenteux et correspond à une erreur médicamenteuse. Les DNI doivent être interceptées et corrigées car elles sont susceptibles d'entraîner des événements indésirables.

1.3.6 Conciliation médicamenteuse ambulatoire

Les activités de la conciliation médicamenteuse en ambulatoire sont comparables à celles développées en hospitalisation, avec une focalisation sur la recherche d'interactions médicamenteuses. La réalisation du bilan médicamenteux et l'analyse pharmaceutique sont effectuées dans une démarche strictement proactive se concrétisant par la transmission d'informations au prescripteur et au patient.

Concernant la prise en charge des patients en essais cliniques, des activités de pharmacie clinique peuvent aussi être mises en œuvre par le pharmacien hospitalier, comme la conciliation des traitements médicamenteux avant chaque inclusion dans un essai clinique, en ambulatoire, citée par la HAS dans un guide intitulé «La conciliation des traitements médicamenteux en cancérologie » (62).

2. Activités de pharmacie clinique dans les essais cliniques

2.1 Besoins

Avant d'inclure un patient dans un essai clinique, l'équipe investigatrice doit s'assurer de l'absence de critère d'exclusion.

Selon une revue systématique de la littérature (63), plus de la moitié des essais cliniques randomisés publiés dans des revues médicales de fort impact, comportaient au moins un critère d'exclusion de type médicamenteux.

Les critères d'exclusion impliquant des interactions médicamenteuses sont fréquemment rencontrés et peuvent représenter un frein dans la dynamique des inclusions.

L'étude de *Kari et al.* a montré que 3,2% des patients ne pouvaient pas être inclus en essais cliniques de phase I par la présence de médicaments interdits (64).

Comme le risque d'interactions médicamenteuses augmente considérablement avec le nombre de médicaments concomitants, l'évaluation de l'éligibilité des patients aux essais cliniques devient alors plus complexe et constitue un déterminant essentiel de la sécurité des patients et des inclusions.

Il apparaît donc pertinent de mobiliser les ressources nécessaires pour réaliser un bilan médicamenteux et une analyse pharmaceutique, avant l'inclusion d'un patient dans un essai clinique, afin de vérifier que le patient ne prenne pas de médicament qui compromettrait son inclusion.

Enfin, l'avis du pharmacien hospitalier est fréquemment sollicité pour les patients déjà inclus dans un essai clinique. A chaque nouvelle prescription médicale (de l'oncologue, de tout autre spécialiste ou du médecin traitant), l'avis du pharmacien est requis pour étudier la comptabilité des nouveaux médicaments prescrits avec le traitement expérimental. C'est également le cas lorsque le patient contacte le pharmacien avant de prendre des traitements en automédication.

2.2 Actions

Autant pour la sécurité des patients que pour la qualité des données recueillies, la réalisation d'un recueil médicamenteux exhaustif et la détection des interactions médicamenteuses sont considérées dans de nombreuses études comme des étapes primordiales à réaliser avant l'inclusion des patients en essais cliniques (64) (65) (66).

Dans la pratique courante, avant l'inclusion d'un patient dans un essai clinique, la liste des traitements pris par le patient est effectuée par les ARC, les IRC ou le médecin investigateur. Néanmoins, par manque de temps et de ressources, cette liste ne peut être exhaustive.

Le pharmacien clinicien est la personne qualifiée pour effectuer une conciliation médicamenteuse, en apportant son analyse et son jugement aux données recueillies (67) (68).

Depuis 2015, au sein du CLCC Institut Bergonié, les pharmaciens hospitaliers ont mis en place une conciliation médicamenteuse d'entrée proactive et ambulatoire, avant l'inclusion de patient dans certains essais cliniques.

Les caractéristiques de priorisation des patients nécessitant une conciliation médicamenteuse ont été définies par les pharmaciens en concertation avec les oncologues. Plusieurs paramètres rentrent en compte comme le risque prévisible d'interactions médicamenteuses et la phase de l'essai.

Le pharmacien doit également obtenir l'accord du promoteur pour réaliser une conciliation médicamenteuse, lors de la mise en place de chaque essai. Le besoin est évalué en fonction de la présence ou non de médicaments interdits, selon les exigences émises par les promoteurs. Il s'agit en majorité d'essais cliniques avec des thérapies par voie orale mais les listes de médicaments concomitants interdits (ou à surveiller) sont très hétérogènes entre chaque protocole.

A l'Institut Bergonié, les promoteurs industriels ont accepté de rémunérer cet acte de pharmacie clinique, comme surcout pharmaceutique.

L'étude de *Malifarge et al.* a démontré le bénéfice de la conciliation médicamenteuse dans les essais cliniques, par la détection d'interactions médicamenteuses pour 38% des patients et la découverte de 71,5 % des traitements interdits (2).

3. Méthodologie du processus de conciliation aux essais cliniques : d'après la pratique au CLCC Institut Bergonié

En 2019, la HAS a publié le guide « Conciliation des traitements médicamenteux lors de l'inclusion des patients en essais cliniques » (1), co-écrit avec les pharmaciens du CLCC Institut Bergonié.

Les modalités organisationnelles mises en place par les pharmaciens de l'Institut Bergonié ont en effet servi de référentiel pour la méthodologie du processus de conciliation médicamenteuse appliquée aux essais cliniques.

3.1 Recueil des informations

Cette première étape est réalisable par tous les professionnels de santé qui participent à la prise en charge du patient (médecins, attaché de recherche clinique (ARC) investigateur, infirmier de recherche clinique (IRC), interne, externe, préparateur en pharmacie hospitalière (PPH)...).

Suivant le référentiel HAS pour la conciliation des traitements médicamenteux, des outils ont été développés afin de formaliser et de tracer le recueil d'informations. (Annexe 3)

D'après la SFPC il est nécessaire d'utiliser au moins 3 sources afin d'obtenir un recueil médicamenteux complet et fiable (60). Les 3 sources essentiellement utilisées à l'Institut Bergonié sont le dossier médical informatisé (DMI), l'entretien avec le patient et le pharmacien d'officine.

3.1.1 Consultation du dossier médical

Comme indiqué dans le guide de la HAS sur la « Conciliation des traitements médicamenteux appliquée à la cancérologie » (62), le recueil d'information doit idéalement être organisé avant la venue du patient, pour « permettre un bilan médicamenteux disponible avant la consultation de primo-prescription de chimiothérapies orales, (...) et avant l'inclusion dans un essai clinique. »

Les entretiens de conciliation médicamenteuse sont, la plupart du temps, programmés quelques jours à l'avance sur un agenda électronique incrémenté par les infirmiers de recherche clinique (IRC) à chaque nouveau screening et selon la liste établie des essais concernés.

En fonction de l'organisation interne, l'équipe pharmaceutique (pharmacien, interne en pharmacie ou PPH) a donc la possibilité d'effectuer un premier recueil d'informations avant la venue du patient.

La première source d'informations utilisée est en général le Dossier Médical Informatisé (DMI) du patient. L'historique médicamenteux est analysé à partir des compte-rendu des consultations médicales, notamment celles avec l'oncologue. Le pharmacien analyse aussi les informations concernant la pathologie cancéreuse, le stade du cancer, la présence de métastases, etc. ainsi que les informations sur l'essai clinique envisagé (phase de l'essai clinique, bras de traitements, molécules expérimentales, liste des médicaments concomitants et conduite à tenir...).

L'entretien avec le patient ayant souvent lieu le jour de l'inclusion du patient, l'anticipation des éventuelles divergences ou interactions médicamenteuses permet de faire gagner un temps précieux sur le processus de conciliation médicamenteuse.

Si la consultation précoce du DMI permet de s'imprégner du contexte médical et pharmaceutique du patient, le contexte social est également recherché afin de préparer un entretien pharmaceutique personnalisé selon d'éventuels problèmes détectés (adhésion thérapeutique, observance etc.) et d'anticiper des points spécifiques à aborder avec le patient.

3.1.2 Entretien avec le patient

Pendant la période de *screening*, plusieurs rendez-vous sont donnés au patient pour effectuer les bilans de pré-inclusion (imagerie, biologie, etc.). Parmi ces examens, une visite à la PUI a également été programmée par les IRC ou les ARC, si l'essai clinique a été identifié, lors de la visite de mise en place, comme nécessitant une conciliation médicamenteuse. Il arrive très fréquemment que cette entrevue soit programmée le jour de l'inclusion du patient, juste avant sa consultation médicale.

Le pharmacien reçoit le patient, dans un local dédié à la PUI, et l'interroge sur ses différents traitements qu'il prend au long cours ou de façon ponctuelle, sur prescription ou en automédication. Des informations complémentaires sur l'éventuelle prise de thérapies complémentaires (compléments alimentaires, phytothérapie, médicaments à visée symptomatique, etc.) sont à prendre en compte.

Enfin, le pharmacien évalue les connaissances du patient et la gestion de ses médicaments. Le mode de prise de chaque traitement que prend le patient doit être correctement noté pour que le recueil soit le plus fiable possible.

La HAS propose un guide qui détaille chacune des étapes à suivre pour optimiser ce temps d'échange (Annexe 4).

3.1.3 Entretien téléphonique avec le pharmacien d'officine

Au préalable, le pharmacien hospitalier recueille l'accord oral du patient pour appeler son pharmacien d'officine dans le cadre d'une conciliation médicamenteuse réalisée avant son inclusion dans un essai clinique.

Le pharmacien d'officine est contacté dans le but de compléter le bilan médicamenteux en détaillant l'historique des dispensations de médicaments, au minimum sur les 3 derniers mois.

La connaissance des habitudes d'automédication du patient par le pharmacien d'officine est une aide précieuse dans la réalisation d'un bilan médicamenteux exhaustif.

Le pharmacien hospitalier profite de ce contact pour introduire le lien ville-hôpital, en transmettant les éventuelles contre-indications médicamenteuses, notamment en cas d'interdiction de traitement de phytothérapie.

3.1.4 Sources complémentaires

D'autres sources peuvent s'avérer pertinentes pour réaliser le bilan médicamenteux. En particulier lorsque l'une des 3 sources précédentes ne peut être utilisée.

Ces sources complémentaires peuvent être le médecin traitant, les proches du patient, le Dossier Pharmaceutique (DP) ou le Dossier Médical Partagé (DMP), ... (Figure 12).

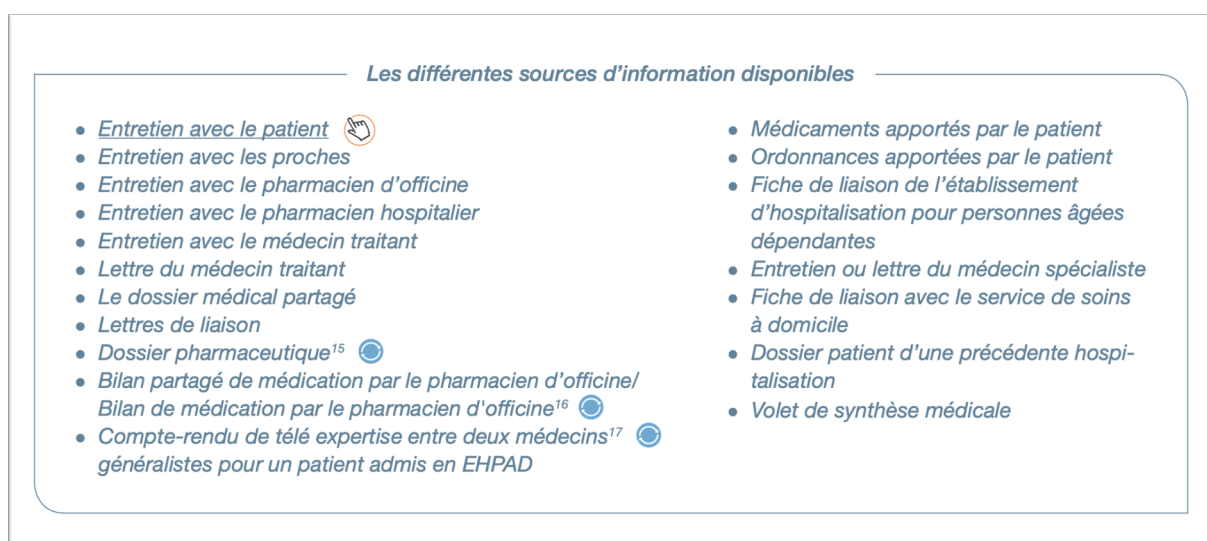


FIGURE 12: LISTE DE LA HAS SUR LES SOURCES D'INFORMATIONS POUR LE RECUEIL MÉDICAMENTEUX (59)

Concernant le domaine de l'oncologie, la HAS recommande de compléter ces sources habituelles avec les sources spécifiques en cancérologie comme le compte rendu de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) (62).

3.2 Synthèse et validation des informations

3.2.1 Bilan médicamenteux

La confrontation des différentes sources d'informations permet de construire le bilan médicamenteux (BM).

Le BM correspond à la liste exhaustive des médicaments pris et à prendre par le patient. Idéalement, il comprend la distinction des médicaments sur prescription, des médicaments d'automédication et des thérapies alternatives (phytothérapie, compléments alimentaires...).

Les informations du patient (nom, prénom, date de naissance, numéro d'identification interne) et de l'essai clinique (acronyme de l'étude, médicament expérimental) sont répertoriées sur la fiche de conciliation (Annexe 5). Chaque médicament doit être saisi en DCI (Dénomination Commune Internationale) accompagné de son dosage, de sa forme galénique et de son schéma posologique.

Le bilan médicamenteux peut être effectué par délégation par un externe en pharmacie, ou par un préparateur en pharmacie, mais il doit être validé par un pharmacien.

3.2.2 Conciliation des traitements médicamenteux

L'un des objectifs prioritaires de la conciliation des traitements médicamenteux en cancérologie est de « rechercher, autant que possible une conciliation proactive avant la première prescription de traitement anti-cancéreux » (62).

Dans le cadre des essais cliniques, il s'agit aussi d'une conciliation proactive puisqu'elle s'effectue avant l'inclusion du patient, donc avant la primo-prescription des médicaments expérimentaux.

La conciliation médicamenteuse est réalisée par un pharmacien hospitalier responsable des essais cliniques ou un interne en pharmacie, en fonction de leur disponibilité et du temps dédié à cette activité.

Lorsque l'entretien avec le patient a lieu le jour de l'inclusion (ce qui est très fréquent), la conciliation doit être effectuée et transmise le jour même au médecin investigateur pour qu'il puisse effectuer sa prescription en toute sécurité.

L'une des particularités de la conciliation aux essais cliniques est qu'il n'y a pas forcément de prescription hospitalière en-dehors de la prescription du médicament expérimental.

Dans le cas d'une conciliation dite ambulatoire, le BM n'est plus comparé à la prescription hospitalière mais à la liste des médicaments interdits (ou à surveiller) émise par les promoteurs.

L'acte de conciliation médicamenteuse qui consiste à détecter les divergences entre le BM et les prescriptions hospitalières est donc remplacé par la détection de médicaments interdits (ou à surveiller), effectuée lors de l'analyse pharmaceutique, étape indissociable de l'activité de conciliation médicamenteuse (60).

3.3 Analyse pharmaceutique

L'analyse pharmaceutique permet une expertise structurée et continue des traitements du patient et de leurs modalités d'utilisation. Elle prend en compte également les connaissances et pratiques du patient. A l'aide de différentes sources de données (Figure 13), une recherche d'interaction médicamenteuse est effectuée pour l'ensemble des traitements du bilan médicamenteux, en prenant en compte le terrain clinique du patient.

Dans le cadre de la conciliation médicamenteuse des essais cliniques, l'analyse pharmaceutique se complexifie par la recherche d'interactions médicamenteuses avec le médicament expérimental. Cette étape est très importante puisque son résultat influera sur la décision finale d'inclusion du patient dans l'essai.

Le pharmacien ou l'interne en pharmacie vérifie pour chaque ligne du bilan médicamenteux l'absence d'interaction médicamenteuse avec le médicament expérimental.

Pour cela, il utilise les informations du protocole, de la brochure investigateur du médicament expérimental concerné et du manuel pharmacie de l'étude. Puis il recherche les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique de chaque traitement concomitant, y compris les traitements à base de plante, champignon, etc.

Dans certains essais cliniques, une liste des médicaments ou classes de médicaments interdits et ceux nécessitant une surveillance clinico-biologique est détaillée dans le protocole de l'étude. Cette liste est alors utilisée pour détecter les potentielles interactions médicamenteuses, lorsque la molécule expérimentale est inconnue des bases de données officielles.

Lorsque la molécule expérimentale est déjà commercialisée, l'analyse est approfondie par l'utilisation de sites d'analyses d'interactions médicamenteuses comme: « Cancer Drug Interactions » de l'Université de Liverpool (69) et l'analyseur d'interaction « Drugs.com » (70).

Sources et bases de données utilisées	Interactions		
	PD	PK	HD
Protocole de l'étude	X	X	X
Brochure Investigateur du médicament expérimental	X	X	X
Manuel Pharmacie de l'étude	X	X	X
Base de Données Publiques des Médicaments (BDPM)(71)	X	X	
Thesaurus des interactions de l'ANSM (46)	X	X	
Cancer Drug Interactions (Liverpool) (69)	X	X	
Drugs.com (70)	X	X	
Crediblemeds (72) (QT et torsades de pointes)	X		
HUG. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-gp (73)		X	
DDI Predictor (74)		X	
Indiana University. Interactions médicamenteuses du Cytochrome P450. (75)		X	
Hedrine: Herb Drug Interaction Database (47)			X
Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (48)			X
PubMed (76)	X	X	X
<i>PD = pharmacodynamique ; PK = pharmacocinétique ; HD = « Herb-Drug »</i>			

FIGURE 13: LISTE NON EXHAUSTIVE DES DIFFERENTES SOURCES UTILISEES AU CLCC INSTITUT BERGONIE POUR EFFECTUER L'ANALYSE PHARMACEUTIQUE

A ce jour il n'existe pas de consensus sur le nombre et la nature des sources à utiliser pour la recherche d'interaction. Les résultats de l'analyse pharmaceutique sont dépendants de l'interprétation de chaque pharmacien.

3.4 Partage et traçabilité de l'information

Pour chaque patient, un compte-rendu de conciliation est effectué, comprenant les résultats de l'analyse pharmaceutique du bilan médicamenteux (BM) et les conseils associés. (Annexe 5)

Un avis pharmaceutique est émis en face de chaque ligne du BM, précisant si le médicament concomitant est « autorisé », « à surveiller », ou « interdit » avec le traitement expérimental.

En cas d'interaction médicamenteuse, le pharmacien précise le mécanisme de l'interaction et propose une conduite à tenir : surveillance de paramètres cliniques ou biologiques, modification posologique, substitution thérapeutique, arrêt du traitement.

Ce compte-rendu de conciliation est conservé à la pharmacie, enregistré dans le DMI du patient et envoyé par mail au médecin investigateur en lui résumant les interactions détectées, leur potentiel impact clinique et l'avis pharmaceutique associé.

Le pharmacien appelle le médecin en cas d'interactions médicamenteuses majeures, notamment en présence de médicaments interdits compromettant l'inclusion du patient dans l'essai clinique.

En raison de la complexification des protocoles et de l'élargissement des exigences des promoteurs, la charge de travail des pharmaciens des essais cliniques tend à s'accroître.

Dans l'étude de *Malifarge et al.*, seulement 57,7% des patients inclus dans les essais éligibles à une conciliation ont réellement pu en bénéficier, essentiellement par manque de temps et de ressources humaines (2).

La conciliation médicamenteuse étant un processus rigoureux, il apparaît primordial de développer de nouvelles ressources permettant d'intégrer pleinement cet acte de pharmacie la clinique dans la pratique courante.

Une solution d'intelligence artificielle permettrait de gagner du temps sur les étapes de conciliation tout en assurant fiabilité et reproductibilité de l'analyse pharmaceutique.

III. APPORT DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE DANS LA PHARMACIE CLINIQUE

1. Intelligence artificielle pour le bon usage des médicaments

1.1 Les notions de base de l'intelligence artificielle

1.1.1 Définitions de l'IA

Depuis son apparition dans les années 1950 par le mathématicien Alain Turing, la notion d'intelligence artificielle (IA) , aussi appelée informatique heuristique ou programme intelligent, peut se décliner en plusieurs définitions : « science dont le but est de faire faire par une machine des tâches que l'homme accomplit en utilisant son intelligence » (77) ou « ensemble de théories et de techniques mises en œuvre en vue de réaliser des machines capables de simuler l'intelligence humaine » (78).

L'une des principales volontés de l'IA est donc de reproduire les processus cognitifs humains, comme la perception et la reconnaissance de formes, d'images, des sons, grâce à une grande capacité de gestion de données.

L'informatique étant la science du traitement de l'information, elle est assimilée à l'IA lorsque ce traitement ne peut être ramené à une méthode simple, précise, algorithmique.

Un algorithme est une suite d'opérations ordonnées, bien définies, exécutables sur un ordinateur, et qui permet d'arriver au résultat en un temps raisonnable (77). S'agissant d'une méthode systématique, les résultats obtenus sont fiables (78).

1.1.2 Informatique sémantique, ontologies et bases de connaissance

Le domaine de l'informatique sémantique manipule et exploite des représentations structurées et formelles d'un domaine de connaissances : les ontologies.

Une base de connaissance est constituée d'ontologies (collection de classes ou *concepts* sémantiques et relations entre ces classes), de règles (expression de contraintes sur les propriétés et les classes de l'ontologie) et de faits ou *instances* (c'est-à-dire les « individus » qui peuplent les classes) (Figure 14).

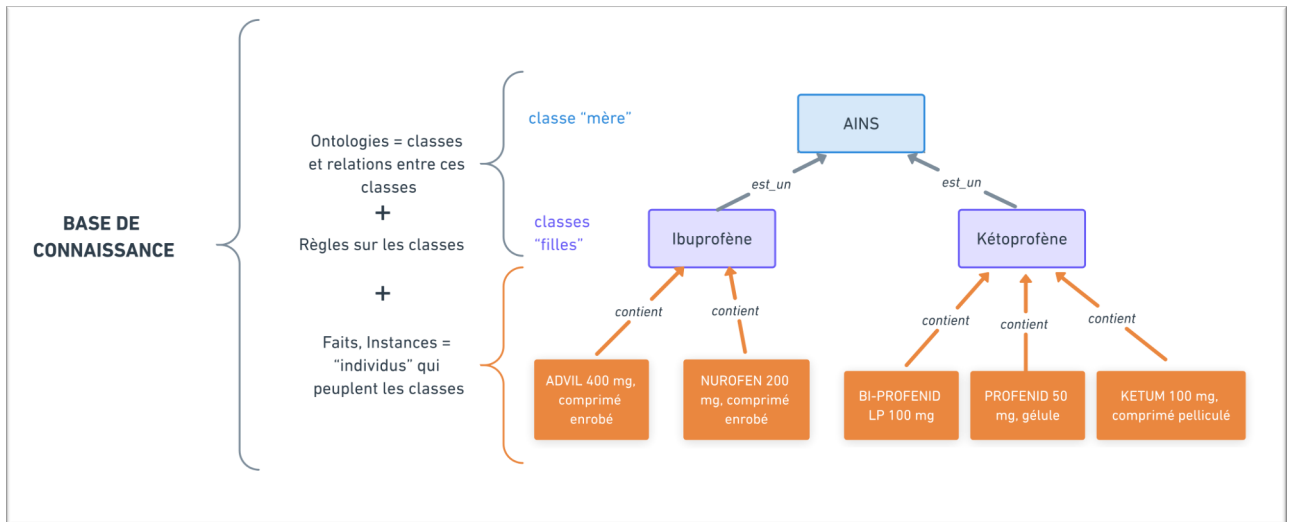


FIGURE 14: SCHEMA SIMPLIFIE DE LA CONSTITUTION D'UNE BASE DE CONNAISSANCE AVEC UN MODELE D'ONTOLOGIE DE MEDICAMENT

Les bases de connaissance se distinguent des bases de données classiques par la possibilité offerte à une machine de « comprendre » le sens des données et ainsi de les enrichir par du raisonnement.

1.1.3 Système de réseaux de neurones artificiels

La conception des neurones artificiels s'appuie sur la structure des neurones biologiques du cerveau humain.

Un réseau de neurones artificiels peut se décrire comme un système composé d'un minimum de 3 couches de neurones : couche d'entrée, couche(s) cachée(s), couche de sortie.

Lorsqu'un réseau neuronal artificiel est composé de nombreuses couches cachées, il s'agit d'un réseau profond.

Le traitement de l'information au sein d'un réseau de neurones artificiels suit toujours la même séquence que l'on schématisera comme suit (Figure 15) :

- Des données sont introduites dans la couche d'entrée (dite en *input*)
- Une ou plusieurs couches cachées viennent filtrer ces données, en utilisant des fonctions mathématiques
- Le résultat de l'opération effectuée dans les couches cachées est transmis dans la couche de sortie (dite en *output*).

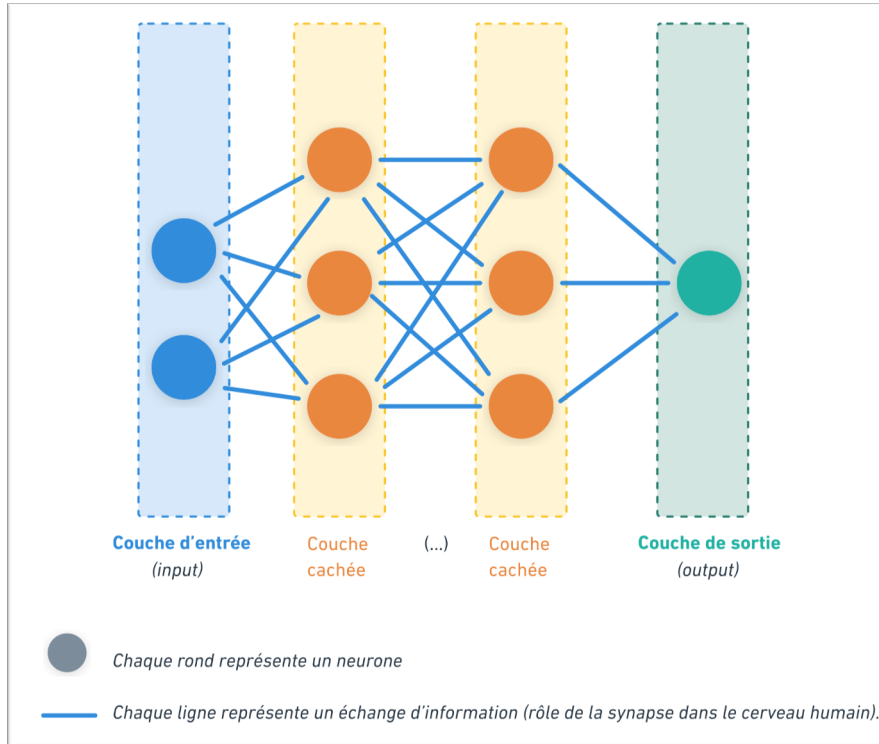


FIGURE 15: SCHEMA D'UN RESEAU DE NEURONES ARTIFICIELS

Le concept de Réseaux Neuronaux Artificiels (RNA) représente une des méthodes utilisées pour donner à un algorithme de *Machine Learning* la capacité d'apprentissage.

1.1.4 Machine Learning et Deep Learning

Le *Machine Learning* va permettre à une machine d'effectuer des tâches sans qu'elle n'ait été explicitement programmée pour. Le programme apprend donc seul, en assimilant des exemples, à reconnaître des images, des sons, etc.

Il s'agit de la technique d'IA la plus répandue. Les algorithmes de *Machine Learning* sont capables d'apprendre des concepts à partir d'un jeu de données. Usuellement, les performances de l'algorithme seront d'autant plus élevées que les données seront nombreuses et structurées.

Le *Deep Learning*, souvent assimilé à l'IA par abus de langage, ne représente qu'une partie du *Machine Learning* (Figure 16). Cette sous-catégorie de *Machine Learning* est capable de traiter des données non structurées grâce à un ensemble d'algorithmes basé sur l'utilisation d'un réseau neuronal profond, inspiré du cerveau humain.

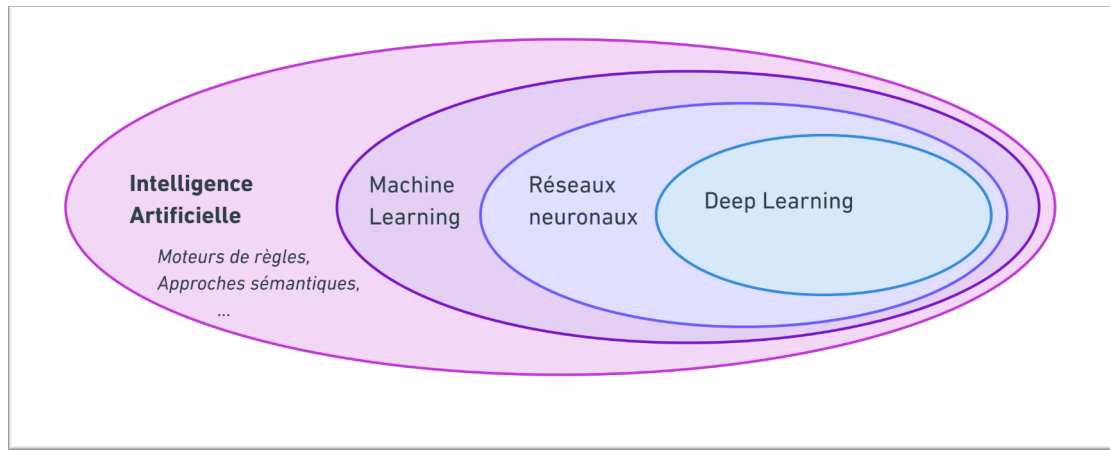


FIGURE 16: SCHEMA SUR L'IA ET SES PRINCIPALES TECHNOLOGIES

1.1.5 Principales techniques d'apprentissage

Le *Machine Learning* fonctionne selon deux phases : une phase d'apprentissage et une phase de prédiction.

Une fois le modèle entraîné, la phase de prédiction se manifeste par l'envoi de données d'entrée à l'algorithme qui va déterminer une réponse.

L'apprentissage supervisé est l'apprentissage d'une fonction de prédiction à partir d'exemples annotés. L'algorithme est entraîné à effectuer une tâche (par exemple un calcul, une prédiction, une identification d'un objet, etc.) à partir d'une base de données étiquetées : des images, sons, etc. sont reliés à des mots qui les désignent. L'algorithme est ensuite censé pouvoir reconnaître une donnée similaire mais ne figurant pas parmi les exemples de la base d'entraînement.

Avec l'apprentissage non-supervisé, l'algorithme apprend seul à rechercher l'information depuis des données non annotées. Il comprend par lui-même comment classer les données et selon quels critères, ce qui les rapproche et les différencie. Cette approche permet notamment d'effectuer de la classification sans catégorie prédéfinie et de proposer de nouvelles hypothèses sans *a priori*.

1.2 Intelligence artificielle et médicaments : la pharmaco-informatique

Dans le domaine de la santé, les avancées technologiques issues de l'IA ont permis et permettront des avancées majeures, grâce à la combinaison de la puissance informatique et de l'expansion des données disponibles. Ces évolutions s'appliquent à la recherche médicale, à la découverte de nouveaux médicaments, à la précision des diagnostics, ainsi qu'à la prévention, aux soins et au suivi des patients en temps réel.

Concernant le domaine de la pharmacologie, des technologies d'intelligence artificielle sont déjà utilisées en pharmacologie fondamentale (*drug design*, *drug repositionning*, découverte d'interaction...), en pharmaco-épidémiologie (structuration de données non structurées en amont des méthodes classiques) et en pharmacovigilance pour la détection de signal et, plus récemment, pour l'automatisation de tâches (tri et enregistrement des déclarations d'effets indésirables, gestion des monographies...).

La pharmaco-informatique est un domaine scientifique qui se concentre sur les données et les connaissances relatives aux médicaments pour en extraire des recommandations de prise en charge. La finalité de cette approche est de lutter contre les erreurs médicamenteuses. Elle s'adresse à la fois aux professionnels de santé mais également au grand public. Il s'agit d'octroyer la possibilité d'utiliser une masse de connaissances disponibles pour en extraire une information affinée à partir d'une demande précise.

Les récentes avancées dans le domaine de l'intelligence artificielle, notamment l'apprentissage automatique et le traitement du langage naturel (NLP), ont considérablement amélioré l'extraction, l'organisation et l'analyse de grandes quantités de données cliniques (79).

L'intégration de l'intelligence artificielle dans le domaine de la pharmacie clinique est un défi actuel très récent et encore peu connu.

Un des projets de la société Synapse Medicine est de construire différents outils s'inscrivant dans des parcours de pharmacie clinique spécifiques (par exemple : un parcours de suivi en oncologie mis en place dans le cadre de l'Article 51 relatif à l'expérimentation de suivi à domicile des patients sous anticancéreux oraux (80), un parcours pour l'accompagnement des patients en gériatrie, un parcours pour les patients en essais cliniques...).

2. Technologies d'intelligence artificielle développées par Synapse Medicine pour le bon usage des médicaments

Fondée en 2017 par deux médecins et un ingénieur spécialisé en informatique médicale, Synapse Medicine est une société spécialisée dans le domaine de l'intelligence artificielle appliquée à la santé et en particulier au bon usage du médicament. La mission de Synapse Medicine est d'organiser l'information médicamenteuse et de la rendre universellement accessible, fiable et actualisée, à l'aide notamment de technologies d'intelligence artificielle.

Les technologies développées chez Synapse Medicine reposent sur plusieurs branches de l'intelligence artificielle :

- L'informatique sémantique : représentation de données basée sur des ontologies de médicaments (connaissances relatives aux médicaments)
- Le traitement automatique du langage naturel (NLP) pour structurer des données non structurées
- L'apprentissage automatique : les algorithmes de *Machine Learning* utilisés dans le NLP mais également pour l'apprentissage à partir de la pratique réelle (ex : *Medication Shield*)

2.1 Base de connaissance Synapse

Il existe aujourd'hui de nombreuses sources de données concernant le médicament, produites par des organismes différents (ANSM, HAS, Assurance Maladie...) selon des approches variées. Pour chaque source, l'organisation des données suit des règles de classification et de terminologies spécifiques.

Afin d'exploiter au mieux ces sources de données, une solution est de transformer les bases de données classiques en base de connaissance.

La base de connaissance mise en place par Synapse a fait l'objet d'un brevet déposé en 2017 (81). Elle propose un dispositif de génération d'une base de données relative aux médicaments, créée à partir d'un modèle d'ontologies de médicament, et enrichie à l'aide de NLP et d'autres méthodes de *Machine Learning*.

Les ontologies issues de ces travaux de recherche ont initialement permis d'exploiter les données contenues dans les trois corpus de document suivants :

- Le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM (46),
- L'index des spécialités médicamenteuses de la Base de Données Publique du Médicament (BDPM) (71),
- Les Résumés des Caractéristiques Produits (RCP) des spécialités commercialisées en France.

La base de connaissance ainsi créée est continuellement enrichie par l'agrégation de différentes sources concernant notamment les interactions médicamenteuses, les allergies, les terrains cliniques (...) et par de nouvelles ontologies (classes thérapeutiques, groupes de médicaments interdits, etc.).

1.3 Traitement automatique du langage naturel utilisé chez Synapse

Le traitement automatique du langage naturel chez Synapse consiste à aller chercher des informations sur les médicaments directement depuis les RCP.

Les algorithmes ainsi créés vont aller lire l'ensemble des documents de référence sur le médicament, dans toutes les langues, pour délivrer rapidement une information fiable et actualisée.

1.4 Algorithmes de Synapse Medicine

1.4.1 Medication Intelligence

Les algorithmes de *Medication Intelligence* développés par Synapse Medicine sont capables de lire et de comprendre des documents de référence concernant le médicament (référentiels de l'ANSM et de l'HAS, recommandations des sociétés savantes etc..). Ils leur donnent ainsi un sens et les rendent exploitables par un système informatique, tout cela automatiquement. Dans le même temps, le système est capable de se maintenir constamment à jour, en fonction des dernières mises à jour des sources officielles telles que les recommandations de l'ANSM et les monographies. Les technologies qui permettent un tel système reposent sur plusieurs branches de l'intelligence artificielle : informatique sémantique, *Machine Learning* (et notamment *Deep Learning*) et traitement du langage naturel.

1.4.2 Medication Shield

Issue d'un projet de recherche de 18 mois en collaboration avec l'ANSM et les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPVs) français, la *Medication Shield* est une technologie utilisant du *Machine Learning*, qui permet de faciliter la gestion des déclarations d'effets indésirables par les CRPV grâce à un pré-codage automatique des déclarations d'effets indésirables selon la classification internationale MedDRA et grâce à la capacité de priorisation par degré de gravité.

Le système est composé d'une base de connaissance sur les médicaments permettant de structurer les données de texte libre. Celle-ci est enrichie par un modèle d'apprentissage automatique supervisé, entraîné sur des cas de déclarations de patients, pour coder les effets indésirables des médicaments (82).

3. Cadre réglementaire des logiciels et applications de santé

Le développement de solutions numériques dédiées au domaine de la santé et notamment au bon usage des médicaments implique une nécessité de conformité avec le cadre réglementaire actuel impactant les logiciels médicaux (Annexe 8).

Un dispositif médical (DM) est un instrument, appareil, équipement ou encore un logiciel destiné, par son fabricant, à être utilisé chez l'homme à des fins de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement, ou d'atténuation d'une maladie ou d'une blessure.

Depuis le 26 mai 2021, une nouvelle réglementation européenne encadrant la mise sur le marché des dispositifs médicaux est entrée en vigueur : il s'agit du Règlement européen 2017/745 relatif aux DM (83).

Avec l'essor des innovations technologiques, les logiciels et applications mobiles de santé se développent très rapidement. Certains de ces logiciels sont des DM car ils ont une finalité médicale. Ils doivent alors être marqués CE comme tous les DM. Le marquage CE atteste de leur conformité à la réglementation et entrent dans le champ de surveillance de l'ANSM.

Le nouveau Règlement européen intègre des exigences de qualité et de sécurité spécifiques aux logiciels. L'ensemble de ces exigences visent à sécuriser l'utilisation des dispositifs tout en

favorisant l'accès à l'innovation pour offrir de nouvelles solutions de prise en charge des patients.

Le niveau d'exigence des organismes notifiés (ON) requis pour l'obtention du marquage CE a été renforcé avec notamment l'obligation de mettre en place des évaluations et des investigations cliniques pour s'assurer de l'efficacité et de la sécurité d'utilisation des dispositifs au bénéfice du patient.

Enfin, le Règlement 2017/745 relatif aux DM impose une nouvelle règle de classification spécifique aux logiciels (règle 11) (83).

Les DM sont classés en fonction de leur destination et du niveau de risque lié à leur utilisation (classe I à III selon le risque). La classe I représente la classe de risque la plus faible, avec par exemple des lunettes correctrices, des béquilles, des lits d'hôpital, etc. (Figure 17)

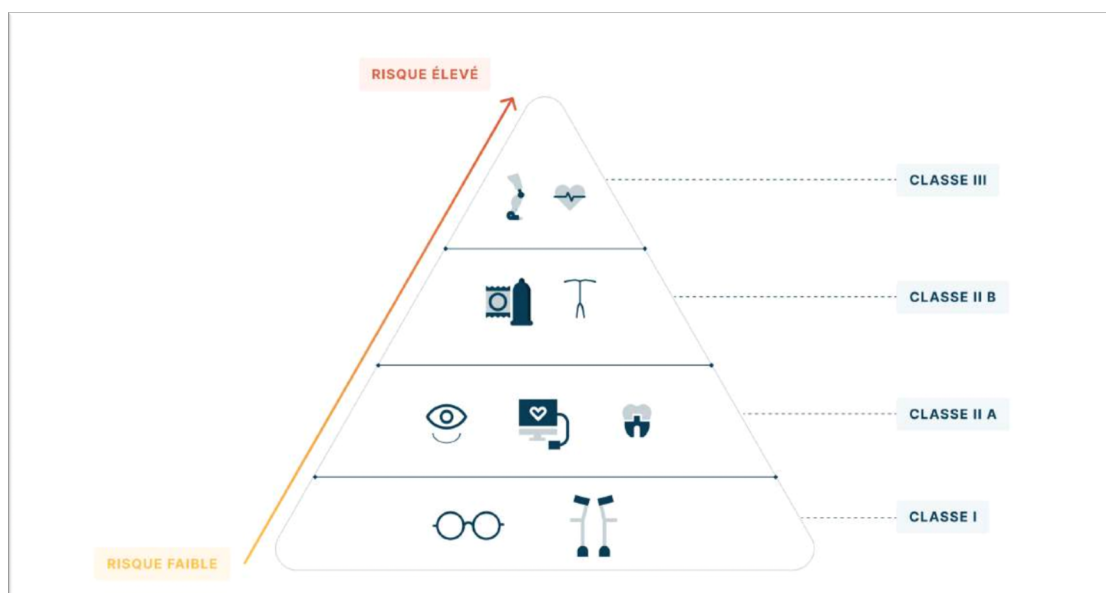


FIGURE 17: LES DIFFERENTS CLASSES DE RISQUES DE DISPOSITIFS MEDICAUX

Des solutions numériques facilitant la prescription, la dispensation et d'autres activités médicales ou pharmaceutiques vont être utilisées pour prendre des décisions à des fins thérapeutiques ou diagnostiques. Elles devront donc avoir le statut de DM et répondre aux exigences relatives à ce statut.

Certaines fonctionnalités du module d'analyse d'ordonnance de Synapse Plateforme favorisent le bon usage du médicament par la sécurisation des prescriptions et disposent d'une finalité médicale. Ils sont de ce fait des dispositifs médicaux de Classe I.

4. Principaux outils développés chez Synapse Medicine pour le bon usage des médicaments

Devant l'impact du mésusage médicamenteux sur la population (52), Synapse Medicine a développé deux grandes solutions : une application « *GOODMED* » destinée au grand public, dont l'objectif principal est de permettre à tous un accès à une information fiable et actualisée en temps réel sur les médicaments, pour une meilleure compréhension des traitements. Et l'application « *SYNAPSE PRO* » qui accompagne les professionnels de santé pour prescrire et dispenser sereinement des médicaments et ainsi prévenir la iatrogénie médicamenteuse.

La solution Synapse Pro est une plateforme pluri-modulaire construite en collaboration avec des partenaires académiques et institutionnels d'une part, ainsi qu'avec l'expertise des équipes hospitalières concernées par les projets de pharmacie clinique.

4.1 L'assistant virtuel

Basé sur la technologie de *Machine Learning*, l'assistant virtuel Synapse est capable de comprendre les questions médicamenteuses des soignants en langage naturel et d'y apporter une réponse en précisant la source d'information utilisée et actualisée.

4.2 Le module d'analyse d'ordonnance

La plateforme Synapse Pro contient un module d'analyse d'ordonnances, marqué CE, qui permet d'effectuer des analyses d'ordonnances *a posteriori* afin d'étudier la sécurité de l'ensemble de la prescription chez un patient donné.

Cette analyse peut se faire en prenant en photo l'ordonnance ou en listant par écrit ou par oral les médicaments à analyser. Les noms des médicaments et des molécules y sont alors automatiquement reconnus selon les technologies de NLP et de *Machine Learning*.

L'utilisateur peut également renseigner les informations concernant le terrain clinique du patient (âge, sexe, comorbidités, etc.). Une analyse d'ordonnance sera alors effectuée selon les modalités décrites ci-dessous.

4.2.1 Interactions médicamenteuses

Le logiciel est capable de détecter les interactions médicamenteuses entre chaque médicament selon quatre degrés de gravité (« contre-indication », « association déconseillée », « précaution d'emploi » et « à prendre en compte »). La fiabilité des résultats est assurée grâce à l'agrégation de plusieurs sources de données officielles dans la base de connaissance Synapse.

Les sources actuellement intégrées pour la détection des interactions médicamenteuses sont les suivantes :

- Le Thesaurus des interactions de l'ANSM (46),
- La base de données DDI Predictor (74),
- Les bases de données de l'Université de Liverpool sur les interactions avec les médicaments du cancer (69), les médicaments du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) (84) et des virus hépatiques (85).

Pour chaque interaction détectée, l'utilisateur est informé sur le mécanisme de l'interaction et les recommandations de prise en charge (Annexe 9).

4.2.2 Problématiques liées au terrain clinique du patient

L'analyse d'ordonnance permet aussi la détection de contre-indications ou de vigilances liées au terrain clinique du patient (grossesse et allaitement, allergies, insuffisances rénale, cardiaque, hépatique et toutes les autres comorbidités), grâce à l'intégration de la base de données Thériaque (86).

Dans le cas où l'âge renseigné dans le profil patient est supérieur à 65 ans, l'analyse d'ordonnance détectera les médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée d'après les données issues de la deuxième version des critères STOPP/START (87).

4.2.3 Effets indésirables

Les effets indésirables de chaque médicament de l'ordonnance seront analysés selon leur fréquence d'apparition indiquée dans le RCP (« très fréquent », « fréquent », « rare », « très rare » ou « indéterminée »). Ce module permet de connaître l'ensemble des effets indésirables potentiels et leurs fréquences par rapport à une ordonnance de plusieurs médicaments. Les technologies d'IA utilisées permettent en effet de lire l'information de chaque RCP de la Base

de Données Publique sur les Médicaments (BDPM) (71) et d'en extraire les informations nécessaires.

4.3 Le module de conciliation médicamenteuse

Le module de conciliation médicamenteuse est le premier outil de Synapse Medicine dédié au domaine de la pharmacie clinique.

Ce module de conciliation a été conçu selon les exigences réglementaires du référentiel HAS (59). Son utilisation doit permettre aux utilisateurs de pratiquer une activité de conciliation médicamenteuse fiable et sécurisée, à l'aide d'un outil ergonomique et interopérable avec les logiciels hospitaliers.

Nous allons décrire les étapes clés du processus de conciliation médicamenteuse selon le module Synapse.

4.3.1 Réalisation du bilan médicamenteux

Pour commencer, l'utilisateur ajoutera une première source de médicaments parmi une liste de propositions correspondant aux sources indiquées par la HAS (entretien patient, pharmacien d'officine, médecin traitant, dossier médical, etc.).

Une fois la source sélectionnée, l'outil permet une saisie rapide et intuitive des médicaments, notamment grâce à un système d'*auto-complétion* : l'utilisateur saisit un début de nom de médicament ou de molécule et le système propose automatiquement les spécialités correspondantes.

Il est possible d'ajouter autant de sources que souhaité et de copier les informations de sources entre elles pour accélérer la saisie.

Des algorithmes pharmaceutiques alignent les traitements décrivant la même molécule au même dosage. Ensuite, sur une même ligne de traitement, les discordances entre les différentes sources sont automatiquement détectées et apparaissent en rouge pour faciliter l'analyse (Figure 18).

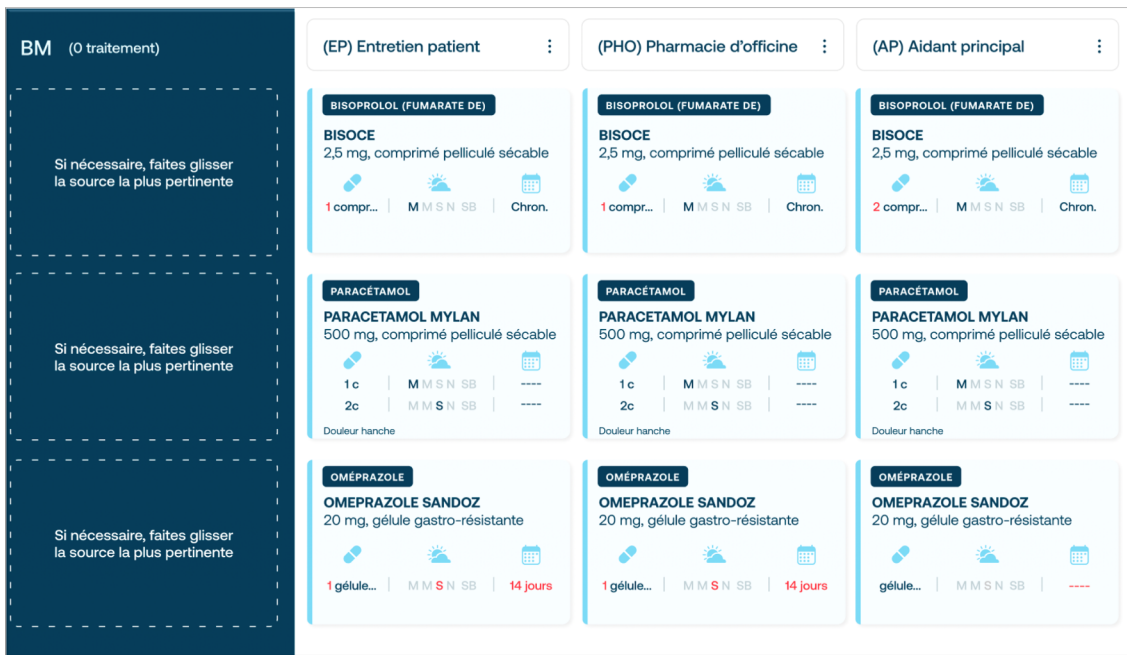


FIGURE 18: INTERFACE DU BM : VISUALISATION DES DISCORDANCES ENTRE LES SOURCES

Le pharmacien va ensuite construire le BM selon sa propre interprétation, en faisant glisser une « carte médicament » dans la colonne vide du BM (Figures 18 et 19). Cette construction ergonomique du BM permet d’optimiser le temps du pharmacien et de faciliter la démarche de conciliation médicamenteuse.

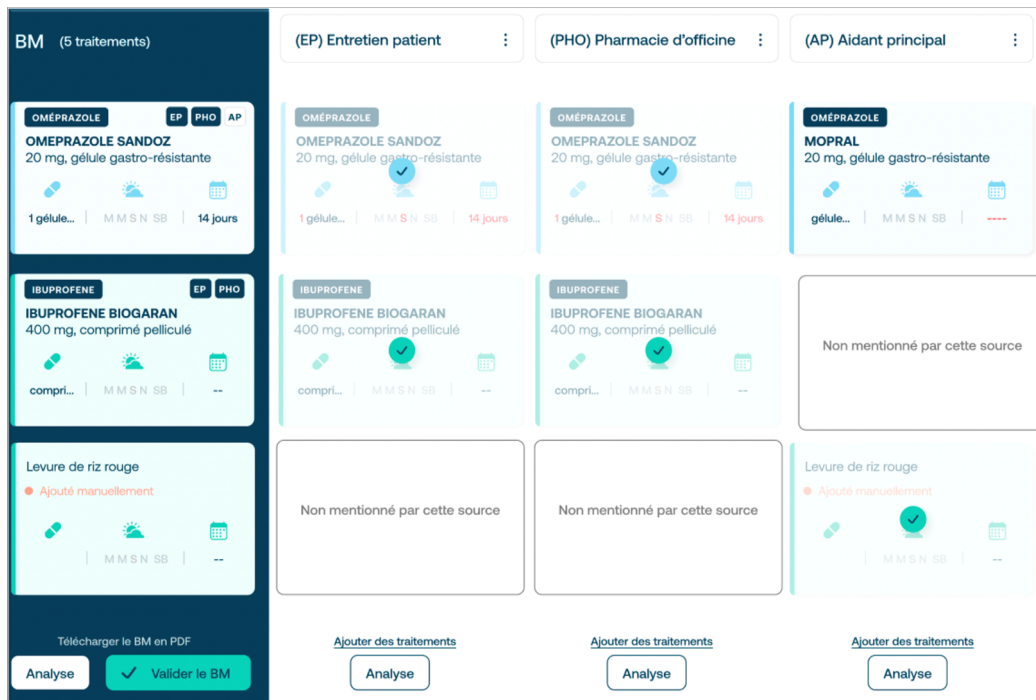


FIGURE 19: INTERFACE DU BM : CONSTRUCTION DU BM

Il est possible d'effectuer une analyse d'ordonnance pour chaque source de médicaments et pour le BM.

4.3.2 Conciliation médicamenteuse

Après validation du BM, l'utilisateur pourra ajouter et compléter les modules de prescriptions (prescription hospitalière d'entrée, prescription hospitalière de fin et ordonnance de sortie).

Les modules sont ajoutés selon l'ordre chronologique du parcours patient et son ensuite comparés entre eux.

Des algorithmes détectent automatiquement les discordances qui s'affichent en rouge pour faciliter l'analyse. Un statut (« poursuivi », « modifié », « suspendu », « substitué » ou « arrêté ») est également proposé par défaut, en fonction de l'existence de différences ou non sur une même ligne. Ce statut est modifiable par l'utilisateur, par exemple si un traitement a été « suspendu » et non « arrêté » (Figure 20).

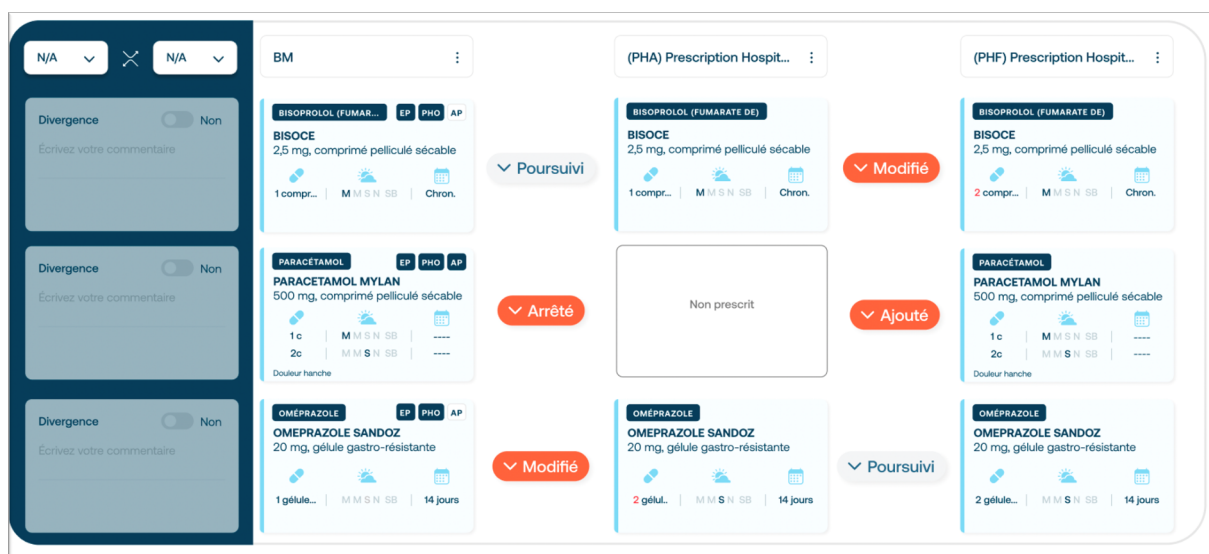


FIGURE 20: INTERFACE DE LA CONCILIATION MEDICAMENTEUSE : VISUALISATION DES DIVERGENCES

Ensuite, la conciliation proprement dite consiste à comparer deux modules. L'utilisateur choisira les modules qu'il veut comparer.

Les algorithmes de Synapse détectent automatiquement les divergences entre les modules, ce qui facilite le travail d'analyse. L'utilisateur a toujours la main pour modifier et affiner le résultat. Il peut par exemple désactiver la case divergence si la divergence détectée n'en est

finalement pas une. Il peut aussi spécifier s'il s'agit d'une divergence intentionnelle, ajouter un commentaire et indiquer si la divergence a été corrigée par le médecin à la suite d'une intervention pharmaceutique (Figure 21).



FIGURE 21: INTERFACE DE LA CONCILIATION MEDICAMENTEUSE : COMPARAISON DE DEUX MODULES DE PRESCRIPTION

Enfin, avant de valider sa conciliation, le pharmacien peut préciser s'il s'agit d'une conciliation proactive ou rétroactive.

4.3.3 Génération de documents de sortie et partage de la conciliation

Lorsque la conciliation est validée, deux types de documents sont générés automatiquement à partir des données de la conciliation : une fiche de liaison et un plan de prise.

La fiche de liaison est un document à destination des professionnels de santé du patient. On y retrouve les informations sur le patient, le contexte d'hospitalisation, les sources recueillies pour la constitution du BM, ainsi qu'une synthèse de la conciliation qui a été réalisée avec les statuts des médicaments et les divergences détectées (Annexe 10).

Il est possible d'ajouter des commentaires sur le document, le nom du médecin prescripteur ou encore les coordonnées des personnes qui ont réalisé la conciliation, pour pouvoir les contacter si besoin.

Le pharmacien peut télécharger cette fiche de liaison en PDF pour l'ajouter au dossier du patient ou bien l'envoyer par messagerie sécurisée à un confrère.

Le plan de prise est un document à destination principale du patient. Sont retrouvés son identité, la liste des médicaments à prendre avec leurs modalités de prise, ainsi qu'un rappel des traitements arrêtés. Il est possible d'ajouter des commentaires en face de chaque ligne de traitement (conseils pour le patient), ou bien d'ajouter des commentaires plus généraux (Annexe 11).

Ce document est également téléchargeable et permet au pharmacien de le remettre en main propre au patient.

Enfin, la modalité d'envoi de la conciliation permet d'effectuer des échanges sécurisés entre l'hôpital et la ville et entre l'ensemble des professionnels impliqués dans le suivi du patient.

Pour la conciliation médicamenteuse réalisée avant l'inclusion des patients dans les essais cliniques, ces modules de conciliation et d'analyse d'ordonnance seront spécifiquement adaptés aux exigences métiers des essais cliniques.

PARTIE 2 – CONCEPTION D’UN OUTIL D’INTELLIGENCE ARTIFICIELLE POUR LA CONCILIATION MEDICAMENTEUSE DANS LES ESSAIS CLINIQUES

I. PROCESSUS DE CONCEPTION-DEVELOPPEMENT D’UN PRODUIT SYNAPSE

La norme ISO 9000:2015 (Systèmes de Management de la Qualité – principes essentiels et vocabulaire) définit la conception et le développement de produits comme un ensemble d’étapes qui transforme des exigences en spécifications d’un produit.

Comme présenté dans la partie précédente, la société Synapse Medicine développe des outils numériques dont l’objectif commun est de promouvoir le bon usage des médicaments.

Les étapes de conception-développement d’un produit Synapse (logiciel de santé) sont présentées ci-dessous ainsi que les rôles des différents pôles. (Organigramme en Annexe 12).

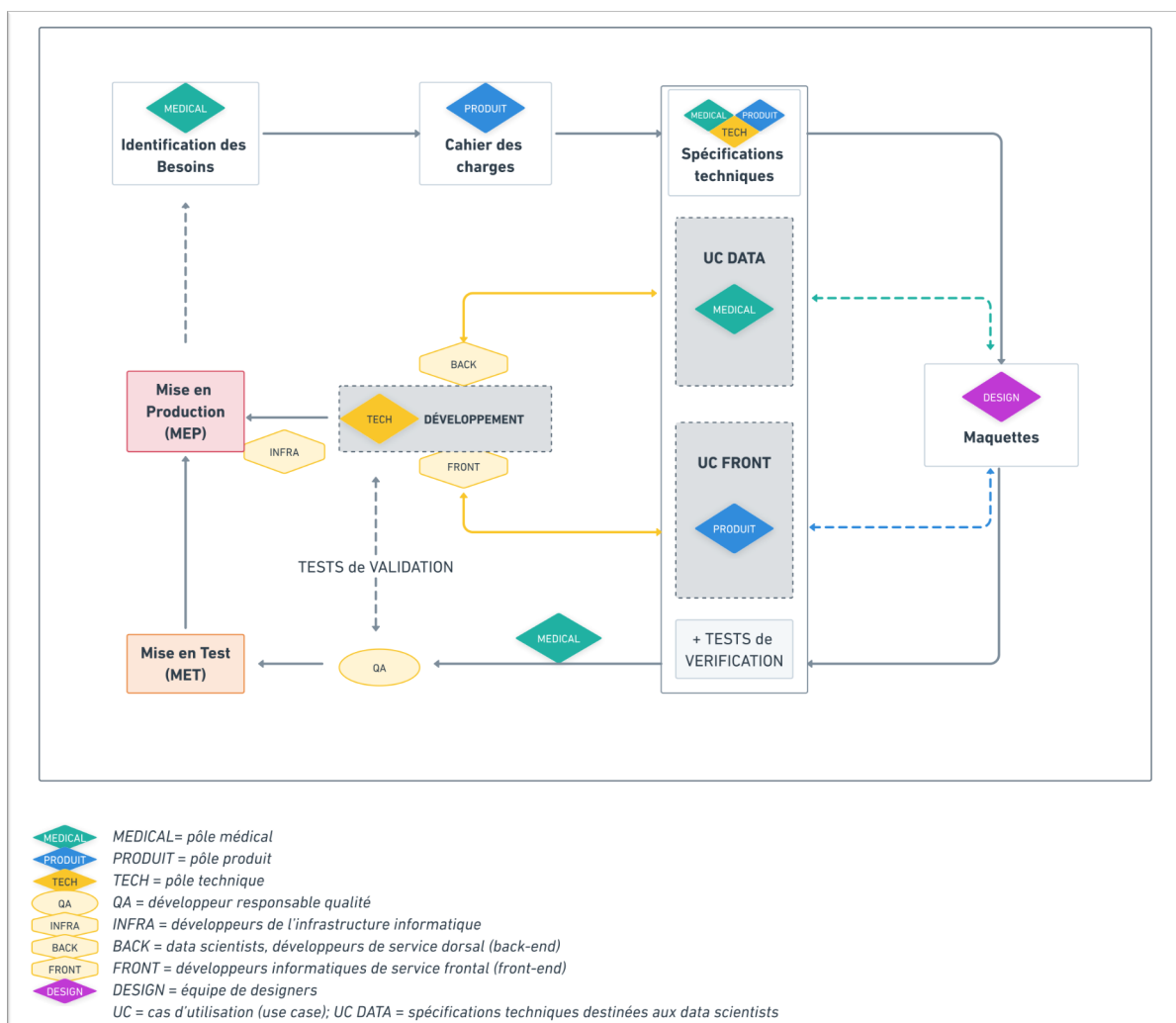


FIGURE 22: ÉTAPES ET ACTEURS DU PROCESSUS DE CONCEPTION-DEVELOPPEMENT D’UN PRODUIT SYNAPSE

1. Identification des besoins et élaboration d'un projet

L'équipe médicale et l'équipe produit répertorient continuellement les idées de nouveaux projets ou de nouvelles fonctionnalités, ainsi que les besoins d'améliorations des produits existants (idées pour de nouvelles versions).

Ces demandes peuvent provenir de plusieurs sources :

- Externe : client ou prospect (professionnels de santé, agence de télémédecine, ...),
- Réglementaire : exigence réglementaire
- Interne : réflexion en équipe sur de nouveaux projets et idées d'améliorations (équipe médicale, équipe produit et tout autre collaborateur de Synapse)

Un chef de projet est nommé pour chaque nouveau projet. Généralement il s'agit d'une personne issue du pôle médical ou du pôle produit car elle aura la vision depuis la conception jusqu'à la mise en production.

Après l'analyse de faisabilité d'un nouveau projet, le chef de produit est responsable de la planification du processus de développement de celui-ci.

Le chef de produit dresse la liste de toutes les exigences des utilisateurs. Cette liste d'exigences est transmise à l'équipe de développement sous forme d'une liste de tâches hiérarchisées appelée « *Product backlog* ».

2. Rédaction d'un cahier des charges

Le chef de produit récupère l'ensemble des informations constituant la demande afin de rédiger un cahier des charges selon un formulaire type, qui comprend notamment :

- Les utilisateurs prévus (parties prenantes),
- La description de l'usage attendu,
- L'environnement de fonctionnement prévu,
- Les exigences d'interface (maquettes).

Ce document élaboré en début de projet doit être signé par le chef de produit, le chef du pôle technique (le CTO) et le responsable Qualité et Affaires Réglementaires (QARA).

3. Réalisation de maquettes par les designers

En amont de tout projet de conception/modification d'un produit, il faut documenter l'ensemble du processus de dialogue et de questionnement sur le design du produit.

Ce compte rendu relatif au design est rédigé à travers une collaboration étroite et directe entre le responsable du projet (médical ou produit) et un membre de l'équipe design. Il permet de mettre en perspective les besoins des utilisateurs et les objectifs de l'équipe projet, en s'assurant de la compréhension par l'équipe design.

Selon les exigences d'interface décrites, les designers peuvent commencer la réalisation de maquettes. Il s'agit de prototypes permettant de visualiser à quoi doit ressembler le site ou l'application à développer et l'expérience utilisateur souhaitée.

Pour la conception d'interfaces numériques ergonomiques, le designer UX, pour « *eXpérience Utilisateur* », s'intéresse au résultat et au ressenti de l'expérience de l'utilisateur. Le travail des designers UX vise à optimiser la satisfaction lors de l'utilisation des fonctions d'une interface d'un site ou d'une application et la manière de les faire évoluer tant sur la forme, sur le fond, que sur la manière d'y accéder. Elle comprend notamment la réflexion sur l'ergonomie, l'accessibilité, l'arborescence et les interactions possibles durant la navigation (boutons, formulaires, etc.).

Le design graphique de l'interface d'un site ou d'une application est géré par un designer UI, pour « *Interface Utilisateur* ». Il s'agit de rendre esthétique l'interface qui a été définie côté UX.

4. Cas d'utilisation et spécifications techniques

Une fois le cahier des charges validé et le compte rendu relatif au design terminé, les responsables des pôles produit et technique découpent la demande en différents « Cas d'Utilisation » (UC), en fonction des exigences fonctionnelles requises.

Un cas d'utilisation se traduit en « spécifications techniques » permettant de définir une manière d'utiliser un système ayant une valeur ou une utilité pour les acteurs impliqués (88).

Ce découpage permet de définir les spécifications pour le développement dorsal (*back*) à rédiger par le pôle médical, et les spécifications pour le développement frontal (*front*) à rédiger par le pôle produit (Figure 23).

4.1 Spécifications techniques pour le développement dorsal (*back*)

Le pôle médical rédige les spécifications concernant la gestion des bases de données et les micro-services à mettre en place. Il s'agit de décrire la demande technique adressée aux *data scientists* concernant la construction des algorithmes, les données à renvoyer, les règles de décisions et les sources de données à utiliser.

L'équipe médicale complète systématiquement les spécifications par la rédaction de tests de vérification correspondant à des situations réelles que le micro-service devra correctement effectuer.

Dans le cas de systèmes d'apprentissage automatique (*Machine Learning*), il n'est par définition pas possible de déterminer en amont les résultats attendus. Des paramètres critiques sont alors identifiés avec une conformité attendue à 100%. Un taux de conformité global est ensuite déterminé pour le reste des spécifications.

4.2 Spécifications techniques pour le développement frontal (*front*)

Le pôle produit rédige des spécifications concernant le visuel et le fonctionnement de l'interface. Il s'agit de décrire aux développeurs informatiques frontaux (*front-end*) les résultats attendus par fonctionnalités, en fonction du comportement de l'utilisateur (UX). Le design de l'interface (UI) sera également pris en compte.

Le responsable Qualité (QA) complète ces cas d'utilisation avec la rédaction de tests concernant l'expérience utilisateur attendue.

Un test est systématiquement réalisé sur *a minima* un parcours utilisateur complet, avec une conformité attendue à 100%.

Une fois les spécifications rédigées, un développeur est désigné responsable de la répartition des tâches de développement technique à effectuer, en fonction du service demandé.

5. Développement technique

L'une des activités techniques majeures de Synapse Medicine est de construire et de maintenir une base de connaissances sur les médicaments et de l'intégrer dans des solutions numériques innovantes.

De façon schématique et en fonction de la demande, le développement technique d'un site web ou d'une application se découpe en 2 types de services : la création de services invisibles en arrière-plan (*back-end*) par les *data scientists* et la création de services visibles (*front-end*) par l'équipe de développeurs informatiques frontaux (Figure 23).

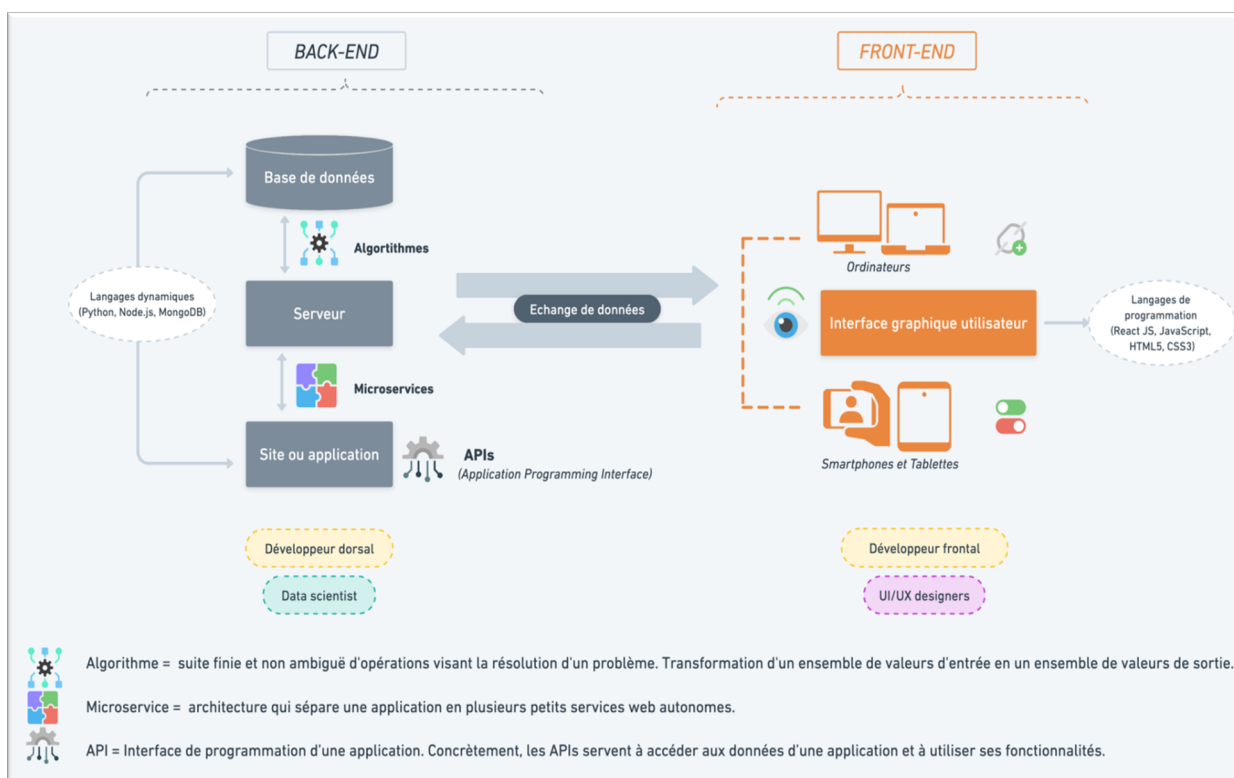


FIGURE 23: SCHEMA REPRESENTANT LES DIFFERENTS SERVICES DE DEVELOPPEMENT TECHNIQUE D'UNE APPLICATION OU D'UN SITE WEB

5.1 Développement de l'arrière-plan (*back-end*)

Le rôle du développeur dorsal est de développer et de maintenir l'ensemble des technologies actives en arrière-plan d'un site (ou d'une application) et qui en alimentent la portion visible. Son travail s'articule autour des 3 axes suivants :

- Base de données :

Les *data scientists* interviennent tout d'abord dans la construction de la base de connaissances. Des technologies d'intelligence artificielle (algorithmes de *Machine Learning*, NLP) sont utilisées pour aller traiter les documents de référence sur le médicament et pour en extraire l'information intéressante à positionner dans la base de connaissances.

Le pôle technique est ainsi garant de la conservation, du traitement et de la modification des données du site stockées dans la base de connaissance.

- Serveur informatique :

Pour exploiter cette base de données, le développeur dorsal doit mettre en place et configurer un serveur informatique ayant pour rôle d'héberger tous les éléments du site ou de l'application, qu'ils soient graphiques ou structurels.

Pour cela, le *data scientist* crée des micro-services en utilisant des langages de programmation dynamiques comme le « Python » (85).

- Application (ou site internet) :

Le développeur dorsal intervient également sur le fonctionnement technique de l'application en elle-même, en effectuant des opérations de maintenance ou de mise à jour des informations du site.

5.2 Développement frontal (front-end)

Lorsqu'une demande d'un utilisateur (par exemple l'action de cliquer) est reçue par le site, le système informatique va rechercher l'information demandée puis la renvoyer à l'utilisateur.

Une fois l'information ainsi renvoyée par le service *back-end*, l'utilisateur peut à nouveau la consulter et interagir avec, grâce au service *front-end* qui représente donc l'information visible par l'utilisateur.

Le développeur d'applications frontales s'occupe de la programmation permettant de passer de la conception initiale à la portion visible du produit final. Plus précisément, il construit l'interface graphique et l'ergonomie du site grâce à des langages de programmation comme le « JavaScript » (85). Le développement de ces codes permet de faire en sorte que les éléments graphiques s'affichent sur la page de la manière souhaitée (86).

On parle de « développeur *fullstack* » lorsqu'il a à la fois des compétences *front-end* et *back-end*.

5.3 Développeurs de l'infrastructure

L'infrastructure informatique, aussi appelée « infra », représente les fondations du logiciel, enrichies par les développeurs pour améliorer et sécuriser son utilisation.

Le développeur de l'infra assure la gestion des serveurs informatiques, des données, des réseaux, (...), nécessaires au bon fonctionnement de l'application.

S'inscrivant dans une stratégie de qualité, l'ingénieur *QA* est responsable de la Mise en Environnement de Test (MET) des logiciels en cours de développement. Il s'occupe du développement des tests et de la description des rapports de vérifications.

Le développeur responsable du pôle sécurité assure la gestion des maintenances, l'architecture du logiciel et sa Mise En Production (MEP). Il s'occupe également de la sécurisation des processus de développement.

6. Vérification et validation du logiciel

Une fois la vérification du logiciel réalisée (tests de vérification rédigés dans les spécifications techniques), l'ensemble des modifications validées sont passées dans un environnement de test (MET).

À la suite du déploiement de la version en environnement de test, des tests fonctionnels de validation (documentés dans un plan de test rédigé par le pôle médical) sont effectués par des personnes tierces (non impliquées dans le développement du produit). Les tests de validation doivent couvrir toutes les exigences identifiées dans le cahier des charges correspondant.

Des validations spécifiques peuvent aussi être réalisées :

- Une évaluation de l'aptitude à l'utilisation et de la gestion des risques
- Une étude clinique « Surveillance après commercialisation (SAC) » et « Suivi clinique après commercialisation (SCAC) »

- Pour les modules critiques comme le module « interactions médicamenteuses » de l'analyse d'ordonnance, des tests de validation de type « vérificateur d'interaction » sont déployés pour s'assurer de l'intégrité de la donnée et du service dédié. Après comparaison des résultats attendus par rapport aux résultats trouvés, chaque divergence est ensuite analysée par le pôle médical, pour en valider la pertinence clinique. Une fois validés, les résultats de référence au lot de tests effectué sont mis à jour pour intégrer ces changements.

La MEP du logiciel est effectuée après cette phase de validation, le produit viable et conforme aux exigences peut alors être utilisé.

II. PROCESSUS DE CONCEPTION DE L'OUTIL DE CONCILIATION MEDICAMENTEUSE POUR LES ESSAIS CLINIQUES

1. Identification des besoins et prérequis

L'idée d'une collaboration entre l'Institut Bergonié et Synapse Medicine est née d'un besoin exprimé par le pharmacien des essais cliniques au cours de l'année 2019. En effet, lors de la réalisation des conciliations ambulatoires d'essais cliniques, les problématiques concernant la reproductibilité inter-pharmaciens (senior, assistant, interne), la multitude des sources et l'optimisation du temps étaient des freins à une généralisation de routine à l'ensemble des études, au-delà des essais de phase précoce.

Dans le cadre de mon projet de thèse étroitement lié à cette collaboration Institut Bergonié - Synapse, je représente le pharmacien Synapse responsable du projet de conception et de validation de l'outil de conciliation médicamenteuse spécifique aux essais cliniques.

1.1 Optimisation du temps

La conciliation médicamenteuse est un processus rigoureux et de ce fait très chronophage. Et aux essais cliniques, elle s'effectue la plupart du temps le jour de la dispensation du traitement expérimental.

Ainsi, la première demande concerne la possibilité de gagner du temps sur tout le processus de conciliation à l'aide d'un outil ergonomique qui faciliterait la réalisation du bilan médicamenteux et d'une analyse pharmaceutique automatisée qui permettrait de détecter plus

rapidement les potentielles interactions médicamenteuses, avant la dispensation du médicament expérimental au patient.

1.2 Reproductibilité et fiabilité

La détection des interactions médicamenteuses dépend du jugement du pharmacien et des sources scientifiques utilisées pour l'analyse pharmaceutique.

De plus, les listes de médicaments interdits (ou à surveiller) émises par les promoteurs étant très hétérogènes, l'interprétation des interactions détectées dépend des exigences de chaque protocole.

L'intégration d'algorithmes pharmaceutique (IA) avec la création de groupes de médicaments interdits et à surveiller et l'agrégation de plusieurs bases de données officielles permettrait ainsi d'assurer reproductibilité et fiabilité de l'analyse pharmaceutique.

1.3 Sécurité d'utilisation : droits et gestion des utilisateurs

Devant les nombreuses exigences de la recherche clinique (juridique, réglementaire, BPC, etc.), il est nécessaire d'assurer la sécurité des actes pharmaceutiques.

Pour cela, l'outil devra proposer différents profils d'actions possibles ou non en fonction de l'utilisateur (pharmacien senior, interne en pharmacie, externe, préparateurs...) et notamment l'obligation d'une validation par un certain profil utilisateur (pharmacien senior et interne par exemple).

1.4 Suivi des indicateurs

Les pharmaciens de l'Institut Bergonié travaillent depuis 6 ans sur la conciliation médicamenteuse dans les essais cliniques en oncologie. Cet acte de pharmacie clinique a été reconnu par la HAS qui l'a cité en exemple dans son guide sur l'application de la conciliation médicamenteuse en cancérologie (62), mais aussi auprès des laboratoires pharmaceutiques qui ont accepté de financer à hauteur de 50€ cet acte intellectuel.

Dans ce contexte de valorisation pharmaceutique, il serait pertinent d'effectuer un suivi d'indicateurs à personnaliser en fonction des besoins (publications scientifiques, améliorations du produit, etc.).

Il est donc envisagé de construire un tableau de bord faisant ressortir des indicateurs clefs et permettant aux utilisateurs d'effectuer des requêtes précises sur l'activité de conciliation aux essais cliniques.

1.5 Traçabilité et partage de l'information

Devant les exigences réglementaires des essais cliniques, l'ensemble du processus de conciliation et notamment le bilan médicamenteux doit être tracé et soumis à une validation par les personnes habilitées.

De plus, afin d'assurer la coordination et la communication interprofessionnelle nécessaires au suivi du patient et à la diminution du risque d'erreur médicamenteuse, il faudra que les conciliations puissent être partagées, par envoi sécurisé, aux professionnels de santé jouant un rôle dans la prise en charge du patient.

La création d'une file active de patients permettra d'assurer la coordination au sein d'une équipe hospitalière définie.

Enfin, aucune conciliation ne pourra être supprimée, il sera uniquement possible d'archiver une conciliation, selon le profil de l'utilisateur.

2. Rédaction du cahier des charges

2.1 Parties prenantes

Cet outil s'adresse principalement aux professionnels de santé de pharmacie hospitalière (pharmaciens, internes, externes et préparateurs) exerçant au sein d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) habilitée à la recherche clinique ou au sein d'un centre investigateur.

Les autres professionnels de santé participant à la prise en charge du patient (médecin investigateur, attaché de recherche clinique, etc.) pourront consulter les comptes rendus des conciliations et y ajouter des informations.

2.2 Description de l'usage attendu

Le module « Essais Cliniques » devra permettre à l'utilisateur de pratiquer une activité de conciliation médicamenteuse pour chaque patient à inclure dans un essai clinique et d'être alerté en cas d'interaction médicamenteuse détectée avec le médicament expérimental.

L'onglet « Fiche Essais Cliniques » devra permettre à l'utilisateur de paramétrer des groupes de médicaments "interdits" ou "à surveiller" pour chaque essai clinique. Cet onglet permettra également de remplir et d'enregistrer les autres informations protocolaires, nécessaires au suivi des patients, pour chaque étude clinique mise en place dans le centre investigateur.

L'onglet « Avis Essais Cliniques » devra permettre à l'utilisateur d'effectuer une recherche rapide d'interactions médicamenteuses entre un médicament expérimental d'une étude clinique donnée et tout autre médicament. Cela permettra d'évaluer directement la comptabilité entre le médicament de l'étude et une nouvelle prescription chez un patient en cours de participation à un essai clinique.

Pour l'activité de conciliation médicamenteuse avant l'inclusion d'un patient dans un essai clinique, le module de conciliation actuel présenté dans la précédente partie permet de :

- Saisir un bilan médicamenteux (BM)
- Exercer une conciliation d'entrée et de sortie avec la prescription hospitalière d'admission (PHA), la prescription hospitalière de fin d'admission (PHF), et l'ordonnance de sortie (OS)
- Générer des documents de sortie (fiche de liaison pour le lien ville-hôpital et plan de prise pour le patient).
- Obtenir une analyse pharmaceutique (interactions médicamenteuses et terrain clinique) à chaque étape de la conciliation (BM, PHA, PHF, OS...)

Depuis le module « Essais Cliniques », l'utilisateur bénéficiera de cet outil de conciliation avec une adaptation spécifique aux besoins des essais cliniques, dont une analyse pharmaceutique centrée sur les médicaments de l'étude.

3. Échanges et réflexions sur les maquettes

Le pharmacien de Synapse responsable de la conception de cet outil échange avec le designer sur les besoins métiers concernant le visuel et le fonctionnement des interfaces à créer.

Pour cela, il peut utiliser des croquis, des schémas, des textes et les maquettes existantes.

Pour ce projet, il s'agit d'inclure un parcours « Essai clinique » à la file active Synapse. Le pharmacien explique alors au designer quelles seront les nouveautés à ajouter aux maquettes. Par exemple, la maquette de l'interface générale du module « File active » devra intégrer un onglet « Essai Clinique » (Figure 24).

The screenshot shows the 'File active' interface in Synapse MED. It features a navigation bar with 'Analyse d'ordonnance', 'Monographies', 'File active', 'Assistant', and 'BPM'. A sidebar on the left contains filters for 'Infos patient', 'Conciliation', 'Article 51', and 'Essai Clinique'. The main table lists patients with columns for 'Nom', 'Prénom', 'Sexe', 'Né(e) le', 'Parcours', 'Conciliations', 'Effets indésirables', and 'Dernière maj.'. The 'Parcours' column for BOZ and LES is highlighted in orange with the text 'Essai clinique'. The 'Conciliations' column shows various statuses like 'Validée', 'BM en cours', and 'A valider'.

Infos patient	Nom	Prénom	Sexe	Né(e) le	Parcours	Conciliations	Effets indésirables	Dernière maj.
	LEC	Marine	Féminin	12/12/1992	CONCIL.	29/10/2021 ● Validée		29/10/2021
	FER	Pierre	Masculin	16/03/1992	CONCIL.	29/10/2021 ● Validée		29/10/2021
	BOZ	Yvette	Féminin	19/06/1926	Essai clinique	29/10/2021 ● Validée		21/08/2021
	SSSS	sss	Masculin	11/11/1923	CONCIL.	29/10/2021 ● BM en cours		29/10/2021
	LES	Gabin	-	11/11/1934	Essai clinique	29/10/2021 ● A valider		29/10/2021
	DUP	je	-	11/01/1951	CONCIL.	29/10/2021 ● BM validé		29/10/2021
	GHT	at	-	03/05/1961	ARTICLE 51	29/10/2021 ● Validée	Nausées, alopé	21/08/2021

FIGURE 24: EXEMPLE DE PROPOSITIONS FAITES AU DESIGNER SUR LA MAQUETTE DE LA FILE ACTIVE : AJOUT DE L'ONGLET ESSAI CLINIQUE

4. Rédaction des spécifications techniques pour l'équipe Data Science (UC DATA)

4.1 Base de données "groupes de médicaments"

Pour ce projet, la principale demande technique destinée au pôle *Data Science* est de développer des algorithmes intégrant les médicaments et groupes de médicaments interdits (et à surveiller) pour permettre une analyse d'ordonnance automatisée centrée sur le médicament expérimental.

Avant de rédiger les spécifications, l'équipe médicale élabore un répertoire de groupes de médicaments qui servira de base de données aux *data scientists* pour la construction des algorithmes. Ces données seront ajoutées à la base de connaissance de Synapse Medicine et pourront alors être utilisées pour l'analyse pharmaceutique du module essai clinique.

Comme la plupart des molécules expérimentales ne sont pas connues des bases de données car non commercialisées, par défaut, la machine ne détectera aucune interaction médicamenteuse

avec la molécule expérimentale. Il est donc nécessaire de créer des données pour chaque molécule expérimentale.

Ces données sont émises par les promoteurs, généralement sous la forme d'une liste de médicaments ou groupes de médicaments interdits (ou à surveiller). Il est par exemple indiqué dans le protocole que « tous les inhibiteurs puissants du CYP3A4 sont interdits avec la molécule expérimentale »

Il faudra donc ajouter tous les médicaments inhibiteurs puissants du CYP3A4 (comme l'itraconazole, le diltiazem et tous les autres) au sein d'un groupe nommé « inhibiteurs puissants du CYP3A4 ».

Le système sera alors capable de détecter dans une ordonnance la présence d'un médicament appartenant à ce groupe.

Néanmoins, il sera toujours possible de créer une liste spécifique à un essai lorsque les exigences sont trop spécifiques.

4.2 Microservice pour la détection de médicaments interdits et à surveiller avec le médicament expérimental

Les spécifications techniques concernant la gestion des données sont écrites par l'équipe médicale, pour les développeurs de l'arrière-plan (*back*).

Ce document permettra à l'équipe technique de *data science* de construire des algorithmes pour la détection automatique des médicaments interdits (et à surveiller) dans le bilan médicamenteux et dans le module Avis Essais Cliniques.

Le microservice à développer servira donc pour la fonctionnalité d'analyse d'ordonnance spécifique aux essais cliniques.

Ces cas d'utilisation sont rédigés selon une trame mise à jour par le responsable du pôle réglementaire. Une description courte et simple de l'usage attendu est systématiquement écrite au début. Ci-dessous un extrait du document de spécifications techniques (DATA) comprenant la description courte de l'usage attendu :

« En tant qu'utilisateur Professionnel de santé du module Essais Cliniques

Je veux avoir connaissance des médicaments interdits (et à surveiller) et des interactions multisources avec le médicament expérimental

Afin d’être alerté de la présence d’un médicament interdit (ou à surveiller), ou d’un médicament pouvant interagir avec le médicament expérimental, et de connaître le niveau d’interaction, le mécanisme d’action et la conduite à tenir. »

Ensuite, le pharmacien de Synapse rédige une seconde partie intitulée « Description de la demande ». Cette partie doit être très claire et la plus complète possible pour que les *data scientists* puissent correctement développer les microservices requis.

Le premier paragraphe décrit les données (types, sources, etc.) à utiliser (Figure 25).

Description des données

Entités médicaments (module Essais Cliniques)

- Molécule Expérimentale (ME) sélectionnée dans la *Fiche essai clinique*
 - si connue des bases de données Synapse: Analyse d’ordonnance selon les sources officielles (Thésaurus ANSM, DDI Predictor, Liverpool) + selon **Groupes de médicaments**.
 - si inconnue des bases de données: Analyse d’ordonnance selon **Groupes de médicaments** uniquement.
- Médicaments concomitants saisis dans le *Bilan Médicamenteux*
- Médicaments concomitants saisis dans la barre de recherche *Avis essais cliniques*

Sources de détection

- Bases de connaissance Synapse (Thésaurus ANSM, DDI Predictor, Liverpool)
 - si la **molécule expérimentale** est connue des bases de données
- Base de données **Groupes de médicaments**
 - médicaments ou groupes de médicaments **créés manuellement par l’utilisateur**
 - classes de médicaments sélectionnées dans un autocomplète avec que des classes
 - groupes de médicaments modifiés depuis la liste des groupes de médicaments créés pour toutes les études

FIGURE 25: EXTRAIT DU DOCUMENT DE SPECIFICATIONS TECHNIQUES DATA : DESCRIPTION DES DONNEES A UTILISER POUR L’ANALYSE D’ORDONNANCE AVEC LE MEDICAMENT EXPERIMENTAL

Ensuite, il faut décrire de façon très simple à l’aide de *scénarios* le fonctionnement des requêtes et les règles de décision nécessaires pour la génération d’alertes lors de la détection de médicament interdit, de médicament à surveiller ou d’interactions médicamenteuses (Figure 26).

Microservice pour la génération d'alertes

Alerte médicament interdit

<Quand> une entité médicament est présente sur l'ordonnance analysée

<Et> qu'une molécule expérimentale a été sélectionnée dans la Fiche patient

<Alors> le système recherche dans la base **Groupes de médicaments** si l'entité est un médicament interdit ou appartient à un groupe de médicament interdit avec la molécule expérimentale

<Quand> le système a détecté un médicament interdit avec l'entité "molécule expérimentale"

<Alors> le système affiche **toujours**:

- l'entité médicament concernée
- l'entité molécule expérimentale

<Alors> le système affiche **si disponible**:

- le nom du groupe de médicament interdit concerné

**FIGURE 26: EXTRAIT DU DOCUMENT DE SPECIFICATIONS TECHNIQUES DATA :
SCENARIO DU MICROSERVICE DE GENERATION D'ALERTE EN CAS DE MEDICAMENT
INTERDIT**

Avec ces spécifications techniques de l'arrière-plan, les *data scientists* créent des algorithmes et développent des microservices pour que le système soit capable de détecter automatiquement les molécules interdites (ou à surveiller) dans l'ordonnance d'un patient en essai clinique et de générer des alertes.

Pour que les utilisateurs puissent profiter de cette fonctionnalité, l'équipe produit doit rédiger des spécifications techniques « frontales » (FRONT). Par exemple, les spécifications concernant l'interface d'affichage des alertes permettront aux utilisateurs de visualiser les informations concernant les alertes (détection de médicaments interdits, à surveiller etc.) remontées par le service de l'arrière-plan.

5. Découpage et rédaction des spécifications techniques pour les développeurs frontaux (UC FRONT)

Le chef de produit découpe la demande en plusieurs étapes afin d'organiser le processus de développement selon le nombre d'interfaces requises et leur complexité technique.

Pour ce projet, sachant que l'outil de conciliation médicamenteuse est déjà développé, les différentes étapes de conception concernent principalement la création d'un module dédié à la gestion des essais cliniques par les pharmaciens hospitaliers.

5.1 Fiche Essai Clinique

La première interface spécifique aux essais cliniques concerne la création de fiches d'informations pour chaque étude clinique. L'utilisateur renseignera les informations de chaque essai clinique, selon une trame prédéfinie et intuitive, dans l'optique de faciliter la saisie d'informations (Figure 27).

Ces informations, propres à chaque essai, seront enregistrées et utilisées pour l'analyse d'ordonnance (molécule expérimentale, traitements concomitants interdits, ...).

La maquette de l'interface pour la création d'une nouvelle étude clinique est présentée dans une fenêtre intitulée "Nouvelle étude clinique". En haut à droite, il y a un bouton "Cloturer l'étude clinique" avec un icône de clé. Le contenu principal est divisé en sections :

- INFORMATIONS GÉNÉRALES** (titre de section)
- Nom complet de l'étude clinique** : un champ de saisie avec l'exemple "Ex: PLATelet Inhibition and Patient Outcomes".
- Acronyme** : un champ de saisie avec l'exemple "ex: PLATO".
- Identifiant EudraCT** : un champ de saisie avec l'exemple "YYYY-NNNNNN-CC".
- Phase de l'étude** : une sélection par boutons radio avec quatre options : "I", "I - II" (sélectionnée), "II", et "III".
- Localisation tumorale** : un menu déroulant avec l'option "Toutes localisations" et une flèche vers le bas.
- Résumé du protocole de l'étude clinique** : un grand champ de saisie vide.

**FIGURE 27: MAQUETTE DE L'INTERFACE DE LA FICHE ESSAI CLINIQUE :
INFORMATIONS GÉNÉRALES DE L'ÉTUDE CLINIQUE**

Une interface est également créée pour rassembler toutes les fiches essai clinique dans une liste consultable par les membres de l'équipe hospitalière (Annexe 10). L'utilisateur aura accès à toutes les études cliniques de son organisation et pourra effectuer une recherche rapide.

5.1.1 Identification de l'essai

La première partie de la Fiche essais cliniques concerne les informations d'identification de l'étude clinique.

Pour cela, il faut ajouter des champs libres que l'utilisateur complètera selon les intitulés suivants :

- « Nom complet de l'étude clinique » (obligatoire)
- « Acronyme »
- « Identifiant EudraCT »

En fonction des retours et des avis d'experts lors des réunions métiers, le pôle médical et le pôle produit notent les idées d'améliorations à rajouter pour de futures versions. Par exemple, cela consisterait ici à rajouter des champs d'informations supplémentaires pour l'identification des études cliniques :

- « *Investigateur principal* »
- « *ARC investigateur* »
- « *Promoteur* »
- « *ARC promoteur* »
- « *CRO* »
- « *Numéro de centre* »

5.1.2 Méthodologie de l'essai

Ensuite, l'utilisateur renseignera les informations concernant la méthodologie de l'essai, à l'aide des modalités suivantes :

- Bouton à sélectionner pour choisir la phase de l'essai clinique, comprenant les propositions suivantes :

- « Phase I »
- « Phase I/II »
- « Phase II »
- « Phase III »

- Menu déroulant « Localisation tumorale » pour sélectionner la ou les localisations tumorales de l'essai clinique.

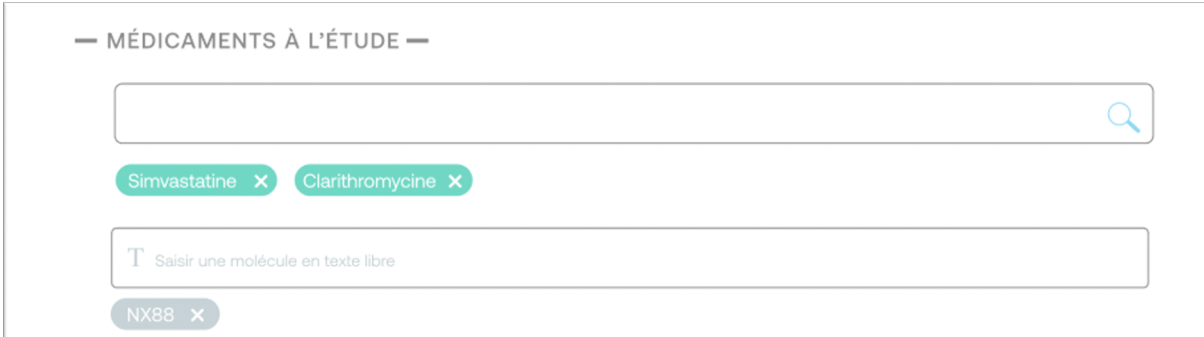
- Champ avec du texte libre sans limitation de taille pour ajouter le résumé du protocole de l'étude clinique (type d'étude, design de l'essai, bras de traitement, durée de l'étude, etc.). (Figure 27)

5.1.3 Médicaments à l'étude

Lors de la création d'une étude clinique, l'utilisateur renseignera tous les médicaments étudiés depuis une barre de recherche.

S'il s'agit de médicaments ayant une AMM, alors la saisie se fera en *auto-complétion* grâce à la base de connaissance Synapse (exemples : « Simvastatine », « Clarithromycine »).

Pour les molécules expérimentales non commercialisées, l'utilisateur les rentrera en texte libre (exemple : « NX88 »). (Figure 28)



— MÉDICAMENTS À L'ÉTUDE —

Barre de recherche avec un bouton loupe à droite.

Simvastatine x Clarithromycine x

T Saisir une molécule en texte libre

NX88 x

FIGURE 28: MAQUETTE DE L'INTERFACE DE LA FICHE ESSAI CLINIQUE : SAISIE DES MÉDICAMENTS EXPERIMENTAUX

5.1.4 Traitements concomitants

Cette partie conditionnera les résultats de l'analyse d'ordonnance.

En effet, les informations concernant les caractéristiques (« interdits » ou « à surveiller ») des traitements concomitants listés dans le protocole de l'essai, seront enregistrées dans la fiche d'informations de l'essai en question et utilisées lors de l'analyse pharmaceutique d'un patient inclus ou à inclure dans cet essai.

Dans un premier temps, l'utilisateur va ajouter les médicaments qui sont interdits dans l'étude ou interdits lorsqu'ils sont associés avec certaines molécules expérimentales.

Il peut ajouter directement depuis la barre de recherche un groupe de médicaments existant ou bien une classe thérapeutique de médicaments, ou encore une molécule (DCI).

Les molécules, classes thérapeutiques et groupes interdits ainsi ajoutés (par exemple les groupes « Inhibiteurs », « Navy » ou « Velleda »), doivent ensuite être reliés aux médicaments de l'étude concernés par cette interdiction (Figure 29).

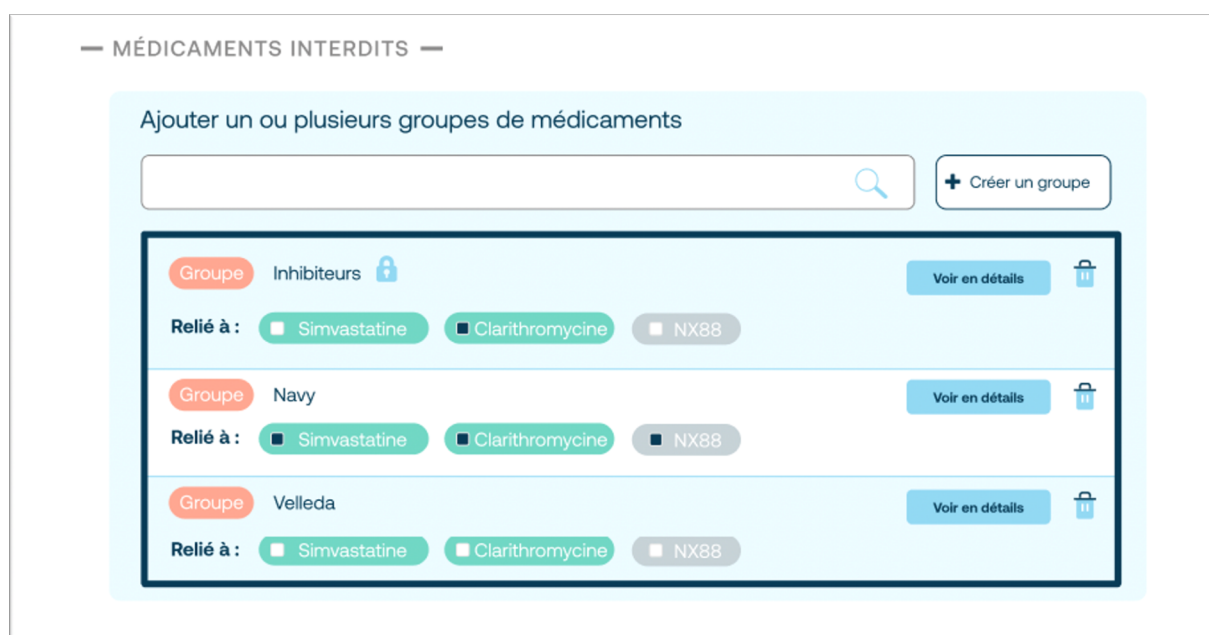


FIGURE 29: MAQUETTE DE L'INTERFACE DE LA FICHE ESSAI CLINIQUE : AJOUT DES TRAITEMENTS CONCOMITANTS INTERDITS

Sachant que chaque promoteur émet sa liste de médicaments concomitants, l'utilisateur pourra créer un nouveau groupe de médicaments. L'interface « Création d'un nouveau groupe de médicaments » est détaillée par la suite.

Si des médicaments ou groupes de médicaments ne sont pas indiqués comme interdits dans le protocole, mais comme nécessitant une surveillance particulière avec le médicament expérimental, l'utilisateur pourra les ajouter exactement de la même façon depuis la rubrique « Médicaments à surveiller ».

5.2 Création d'un nouveau groupe de médicament

Principalement fondées sur les données *in vitro* des études précliniques, les listes de médicaments interdits (et à surveiller) émises par les promoteurs sont très variables d'une étude à une autre.

Ainsi, pour maîtriser l'hétérogénéité des exigences protocolaires, une interface est prévue pour que l'utilisateur puisse créer des groupes de médicaments spécifiques pour chaque essai clinique (Figure 30).

Création d'un groupe de médicaments

Nom du groupe de médicaments :

INHIBITEURS

Groupe de référence

Rechercher Molécule (DCI) / Classe / Groupe :

Inhibiteurs puis

GROUPE : INHIBITEURS

Molécule Amiodarone	
Molécule Diltiazem	
Molécule Vérapamil	
Molécule Pamplemousse (jus ou fruit)	
Classe Inhibiteurs puissants du cyp3e4 (modifié)	Voir en détails

[+ Créer un autre groupe](#) [Enregistrer le groupe](#)

FIGURE 30: MAQUETTE DE L'INTERFACE DE LA FICHE ESSAI CLINIQUE : CREATION D'UN GROUPE DE MEDICAMENTS

Tout d'abord, l'utilisateur devra saisir un titre unique pour chaque nouveau groupe de médicament.

Si le profil de l'utilisateur en a les droits, il pourra indiquer si le nouveau groupe qu'il va construire est un « groupe de référence ». Les groupes de référence seront alors intégrés à la

base de connaissance pour qu'ils soient automatiquement proposés depuis la barre de recherche des traitements concomitants et pour qu'ils puissent servir de modèles lors de la création d'un nouveau groupe de médicaments.

Si le groupe semble très spécifique à un essai (par exemple un groupe comprenant que certains médicaments d'une même classe thérapeutique) l'utilisateur peut créer ce groupe qui sera alors uniquement utilisé pour l'analyse d'ordonnance de l'étude concernée.

Selon les molécules interdites de la liste du protocole et en fonction des groupes de médicaments déjà créés, l'utilisateur pourra créer son nouveau groupe selon deux options :

- Saisie manuelle :

L'utilisateur ajoute manuellement les différentes molécules ou classes thérapeutiques en les saisissant une par une depuis la barre de recherche en *auto-complétion* ou en texte libre. Cette option permet de créer librement des groupes lorsque les exigences de l'essai sont très spécifiques.

- Modification d'un groupe de référence :

L'utilisateur pourra construire rapidement un nouveau groupe en copiant et/ou supprimant des médicaments depuis un groupe déjà enregistré (Figure 31). Le titre du groupe ainsi modifié devra obligatoirement être différent de celui du groupe de référence utilisé comme modèle. Cette option permet de gagner du temps sur le remplissage d'une nouvelle fiche essai clinique.

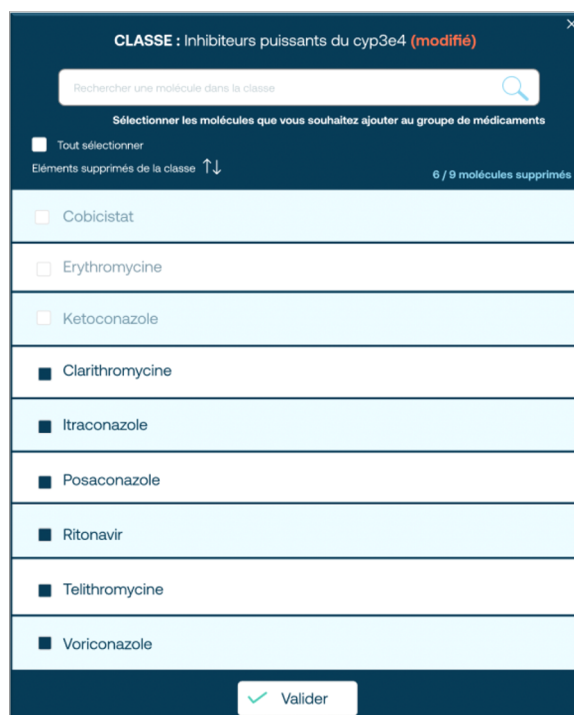


FIGURE 31: MAQUETTE DE L'INTERFACE DE LA FICHE ESSAI CLINIQUE : MODIFICATION D'UN GROUPE DE REFERENCE

5.3 Affichage des alertes

La détection des médicaments interdits et à surveiller se fera grâce aux algorithmes et microservices créés par les *data scientists*. Cette partie invisible sera codée par les développeurs de l'arrière-plan (*back*) à l'aide des spécifications techniques (DATA) rédigées par le pharmacien de Synapse.

La rédaction des spécifications techniques frontales (FRONT) va permettre à l'équipe technique de développer l'interface visible pour que l'utilisateur puisse voir les alertes renvoyées, en fonction des médicaments et interactions détectés.

Il s'agit de décrire toutes les informations que l'on souhaite voir apparaître sur l'interface en fonction des différentes situations possibles.

A partir du module d'analyse d'ordonnance Synapse déjà développé (Annexe 9), il faut ajouter les blocs spécifiques à l'analyse d'ordonnance centrée sur le médicament expérimental (Figure 32) :

- un bloc « Médicament concomitant interdit »,
- un bloc « Médicament concomitant à surveiller ».

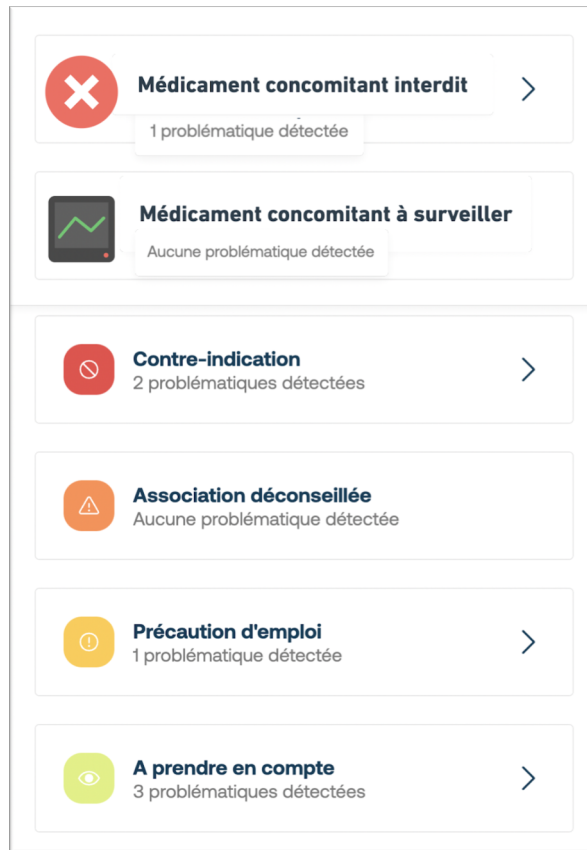


FIGURE 32: PROPOSITION DE MAQUETTE A INTEGRER DANS LES SPECIFICATIONS TECHNIQUES DE L'INTERFACE « AFFICHAGE DES ALERTES » : AJOUT DES BLOCS DE MEDICAMENTS CONCOMITANTS

A l'aide des maquettes, il faut expliquer dans le document de spécifications techniques frontales que l'utilisateur pourra faire dérouler les informations du bloc qui contient au moins une problématique détectée.

Ensuite, il faut décrire les informations à afficher lorsqu'un médicament concomitant interdit (ou à surveiller) est détecté. Ci-dessous l'extrait correspondant :

« Chaque bloc est composé de :

- La molécule expérimentale et le médicament (ainsi que sa dose et sa forme) en cause séparés par une icône
- Le groupe de médicaments auquel appartient le médicament en cause (si disponible)

Par exemple : « le médicament concomitant <Itraconazole (100mg, gélule)> appartient au groupe de médicaments <Inhibiteurs puissants du CYP3A4>, interdit avec la molécule expérimentale <NX88>. »

Enfin, il faut également décrire l'information à afficher lorsqu'il n'y a pas de médicaments interdit ou à surveiller sur l'ordonnance.

Ci-dessous la description du cas d'utilisation sans médicament à surveiller, extrait du document de spécifications techniques (FRONT) sur l'affichage des alertes :

« Cas sans médicament à surveiller :

<Quand> aucun médicament à surveiller n'est détecté <Alors> le bloc "Médicament concomitant à surveiller" affiche "Aucune problématique détectée" et le bloc ne peut pas se déplier » (Figure 32).

5.4 Module Avis Essai Clinique

Une des demandes métiers formulées par les pharmaciens de l'Institut Bergonié est de pouvoir rechercher rapidement dans une ordonnance (ou pour un seul médicament) la présence de médicament interdit ou à surveiller, en-dehors de toute conciliation médicamenteuse.

En effet, un patient déjà inclus dans un essai clinique peut être amené à prendre d'autres médicaments concomitants, différents de ceux présents avant son inclusion.

Ce module « Avis Essai Clinique » permettra de lancer une analyse d'ordonnance instantanément pour vérifier que la nouvelle prescription (ou médicament en automédication) ne présente pas de médicament interdit (ou à surveiller), ni d'interaction médicamenteuse, avec la molécule expérimentale que prend le patient.

L'utilisateur devra indiquer l'étude clinique concernée depuis une barre de recherche qui contient toutes les études cliniques déjà enregistrées. Depuis un menu déroulant, il sélectionnera le médicament expérimental pris par le patient et vérifiera la possibilité d'association médicamenteuse avec les médicaments qu'il saisira dans la barre de recherche « Ordonnance du patient » (Figure 33).

Avis essais cliniques

Etude clinique :

COVERAGE

Médicament à l'étude :

Saisissez un médicament à l'étude

Ordonnance du patient :

Saisissez un médicament

FIGURE 33: MAQUETTE DE L'INTERFACE DU MODULE AVIS ESSAIS CLINIQUES

Les résultats de cette analyse d'ordonnance indépendante seront présentés selon l'interface « Affichage des alertes » précédemment détaillée.

5.5 Tableau de Bord

Dans une première version, un tableau de bord permettra l'affichage des indicateurs préalablement sélectionnés avec les équipes métiers. Un export des données sera également possible.

La version ultérieure du tableau de bord offrira à chaque utilisateur la possibilité de générer des requêtes précises et affinées en choisissant leurs propres indicateurs (Annexe 14).

5.6 Droits et Gestion des utilisateurs

Sachant que les rôles des acteurs intervenant dans le parcours thérapeutique d'un patient en essai clinique sont différents au sein d'une équipe investigatrice (pharmaciens senior, interne, externe, PPH, médecin investigateur, ARC, IRC, ...), différents profils d'utilisateurs du module Essai Clinique seront développés pour permettre de différencier les droits d'utilisation.

Le profil « SuperAdmin » (pharmacien senior par exemple) détient tous les droits d'utilisation. Les rôles spécifiques au « SuperAdmin » sont les suivants :

- Création et modification des groupes de référence de médicaments interdits et à surveiller
- Clôture d'une étude (les données restent exploitables)
- Gestion des profils utilisateurs : définir qui est « SuperAdmin », « Admin », « Utilisateur ».

Le profil « Admin » (interne en pharmacie par exemple) détient tous les droits sauf ceux spécifiques au « SuperAdmin ».

Ces deux profils peuvent créer et modifier des fiches essai clinique, accéder au tableau de bord et valider la conciliation médicamenteuse.

Enfin, le profil « Utilisateur » (étudiant et préparateur en pharmacie par exemple) est restreint aux activités de consultation (accès à la liste des études cliniques, accès à la liste des groupes de médicaments) ainsi qu'aux étapes de la conciliation médicamenteuse (remplissage de la fiche patient, des sources médicamenteuses, etc.) qui nécessiteront une validation par un « Admin » ou « SuperAdmin » (Annexe 15).

Les premières maquettes reprenant toutes ces différentes interfaces seront exposées lors de réunions "métier" avec les pharmaciens de l'Institut Bergonié. En fonction des retours, les maquettes et les spécifications peuvent être ajustées jusqu'à ce qu'elles soient validées par l'ensemble des équipes.

6. Rédaction des tests de vérification

Les tests de vérification rédigés dans les spécifications techniques seront réalisés avant de déployer l'environnement de test. Cette phase de vérification permet de confirmer par des preuves tangibles que les exigences spécifiées ont été satisfaites.

L'environnement des tests et la taille de l'échantillonnage sont spécifiés dans les cas d'utilisation (UC) (Figures 34 et 35).

4. Test

- Environnements des tests:
 - *Web: Chrome, Firefox, Safari, Internet Explorer*
 - *Mobile et Tablette: Android, iOS*

- Périmètre de l'échantillonnage:
 - *Situations avec médicament interdit avec la molécule expérimentale*
 - *1 médicament appartenant à un groupe de médicaments interdits*
 - *1 médicament ajouté en tant que traitement concomitant interdit*
 - *2 médicaments interdits*
 - *Situations avec médicament à surveiller avec la molécule expérimentale*
 - *1 médicament appartenant à un groupe de médicament à surveiller*
 - *1 médicament ajouté en tant que traitement concomitant à surveiller*
 - *2 médicaments à surveiller*
 - *Situations avec interaction médicamenteuse avec la molécule expérimentale*
 - *interaction médicamenteuse de niveau "Contre-Indication"*
 - *interaction médicamenteuse de niveau "Association Déconseillée"*
 - *interaction médicamenteuse de niveau "Précaution d'Emploi"*
 - *interaction médicamenteuse de niveau "À prendre en compte"*
 - *Situation sans médicament interdit ou à surveiller ni interaction*

FIGURE 34: EXTRAIT DU DOCUMENT DE SPECIFICATIONS TECHNIQUES DATA : DESCRIPTIF DE L'ENVIRONNEMENT ET DE L'ECHANTILLONNAGE DES TESTS DE VERIFICATION POUR L'ANALYSE D'ORDONNANCE SPECIFIQUE AUX ESSAIS CLINIQUES

Le pharmacien Synapse rédige ensuite les scénarios des tests à développer pour le déploiement de l'environnement de test (Figure 35).

#Test	Descriptif	Résultats attendus	Conformité attendue
1	<p>Situation: 1 médicament appartenant à un groupe de médicaments interdits</p> <p>- Entité étude clinique : <i>PLATe</i></p> <p>- Entité molécule expérimentale : <i>NX88</i></p> <p>- Entité ordonnance : <i>Ritonavir</i></p>	<p>Prérequis : dans la fiche essai clinique <i>PLATe</i>, la molécule expérimentale <i>NX88</i> doit être reliée au groupe “Inhibiteurs puissants du CYP3A4” qui contient le médicament <i>Ritonavir</i>.</p> <p>Le système détecte un médicament interdit avec la molécule expérimentale de l’essai clinique <i>PLATe</i> et affiche :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>NX88</i> et <i>Ritonavir</i> • La cause : <i>Ritonavir</i> = médicament du groupe interdit Inhibiteurs puissants du CYP3A4 	100 %
8	<p>Situation: interaction médicamenteuse de niveau “Association Déconseillée” avec la molécule expérimentale</p> <p>-Entité molécule expérimentale : <i>Ibrutinib</i></p> <p>-Entité ordonnance : <i>Amiodarone</i></p>	<p>Le système détecte une interaction médicamenteuse du Thésaurus ANSM entre les deux entités et affiche :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Amiodarone</i> et <i>Ibrutinib</i> • La cause de l’interaction <i>Amiodarone</i> : • <i>Amiodarone</i> • La cause de l’interaction <i>Ibrutinib</i> : <i>Ibrutinib</i> • Le niveau interaction : association déconseillée • Le mécanisme d’action : Risque d’augmentation des concentrations plasmatiques d’<i>ibrutinib</i> par diminution de son métabolisme hépatique par l’<i>amiodarone</i>. • La conduite à tenir : Association déconseillée : Si l’association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite et réduction de la dose d’<i>ibrutinib</i> à 280 mg par jour pendant la durée de l’association. 	100 %

FIGURE 35: EXTRAIT DU DOCUMENT DE SPECIFICATIONS TECHNIQUES DATA : SPECIFICATIONS DES TESTS DE VERIFICATION POUR L’ANALYSE D’ORDONNANCE SPECIFIQUE AUX ESSAIS CLINIQUES

Par la suite, une phase de validation sera réalisée pour confirmer par des preuves objectives que les exigences prévues pour l’outil de conciliation médicamenteuse dans les essais cliniques ont été satisfaites.

PARTIE 3 – PROTOCOLES DE VALIDATION DE L'OUTIL DE CONCILIATION MEDICAMENTEUSE DANS LES ESSAIS CLINIQUES

Dans le cadre du développement de ce projet de conciliation aux essais cliniques, nous allons élaborer un protocole de recherche clinique qui permettra de développer l'outil Synapse en vie réelle auprès de différents utilisateurs et différents centres. Afin de valider l'optimisation du temps, la reproductibilité et la sensibilité de l'outil, le protocole à déposer sera une recherche dite RIPH-2.

En amont de ce protocole, une validation en interne de l'outil de conciliation des essais cliniques sera réalisée selon une étude rétrospective observationnelle.

I. PROTOCOLE DE VALIDATION INTERNE DE L'OUTIL SYNAPSE

1. Résumé

TITRE DE L'ETUDE	DE	Étude rétrospective de validation de la fonctionnalité de détection automatisée de Médicaments Interdits et à Surveiller (MIS) avec le traitement expérimental des patients en essais cliniques.
EQUIPE CHARGE DU PROJET	EN DU	Synapse Medicine
OBJECTIFS		<u>Objectif principal :</u> Évaluer la non-infériorité de la détection automatisée des MIS avec l'outil Synapse <i>versus</i> la détection des MIS sans l'outil Synapse. <u>Objectif secondaire :</u> - Évaluer la sensibilité de la méthode de détection automatisée des MIS - Évaluer la non-infériorité de la détection automatisée des autres médicaments incriminés dans une Interaction Médicamenteuse avec le Traitement Expérimental (IMTE) avec l'outil Synapse <i>versus</i> la détection des IMTE sans outil Synapse.

DESIGN DE L'ETUDE	<p>Étude observationnelle rétrospective</p> <p>Une analyse sera effectuée depuis une base de données existante entre les résultats des analyses pharmaceutiques des conciliations médicamenteuses effectuées sur une période donnée par les pharmaciens de l'Institut Bergonié et les résultats des analyses pharmaceutiques après l'utilisation de l'outil Synapse sur ces bilans médicamenteux.</p> <p>1- Recueil des données de conciliations médicamenteuses effectuées par les pharmaciens hospitaliers de l'Institut Bergonié sur une période donnée.</p> <p>2 - Utilisation de l'outil Synapse sur les bilans médicamenteux du recueil de données.</p> <p>3 - Comparaison des données initiales aux données obtenues après l'utilisation de l'outil Synapse.</p>
SOURCES DE DONNEES	<p>Les données seront recueillies depuis la base de données des conciliations effectuées par les pharmaciens des essais cliniques à l'Institut Bergonié (données répertoriées dans un tableur Excel).</p> <p>Pour chaque conciliation médicamenteuse effectuée, les résultats de l'analyse pharmaceutique sont consignés dans un tableau récapitulatif (Annexe 5), notifiant l'avis du pharmacien pour chaque médicament en détaillant les éventuels MIS et IMTE.</p>
CRITERES DE JUGEMENT	<p><u>Critère de jugement principal :</u></p> <p>Nombre de MIS détectés avec l'outil Synapse non-inférieur au nombre initial de MIS détectés sans l'outil Synapse</p> <p><u>Critères de jugement secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensibilité de la méthode de détection automatisée des MIS (détail des calculs ci-dessous) - Nombre d'IMTE (contre-indiquées et déconseillées) détectées d'après les sources officielles utilisées (Thesaurus ANSM, DDI Predictor, Liverpool)
TAILLE DE L'ECHANTILLON	<p>100 ordonnances (bilans médicamenteux)</p>

ETAPES DE LA RECHERCHE	<p>-Etape 0 : Phase d'intégration des données dans le logiciel Synapse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Construction des Fiches Essai Clinique (saisie des informations de chaque protocole d'étude clinique) - Construction et/ou sélection des groupes de médicaments interdits et à surveiller, selon la liste présente dans chaque protocole <p>-Etape 1 : Utilisation de la Plateforme Synapse sur les ordonnances sélectionnées</p> <ul style="list-style-type: none"> - Recherche automatisée de MIS - Recherche automatisée d'IMTE <p>-Etape 2 : Analyse des résultats par un pharmacologue et 2 pharmaciens Synapse.</p> <p>-Etape 3 : Rédaction du rapport d'étude</p>
ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	<p>Les données (nombres moyens de MIS et d'IMTE) recueillies sur la base de données des conciliations médicamenteuses des pharmaciens de l'IB seront comparées aux données (nombres moyens de MIS et d'IMTE) obtenues après application de l'outil Synapse.</p> <p>La comparaison des moyennes sera effectuée par un test unilatéral t de Student.</p>

2. Sensibilité de la méthode d'identification automatisée des MIS

2.1 Méthode à évaluer

La recherche automatisée des MIS par l'outil Synapse sera la méthode à évaluer.

2.2 Méthode de référence

La méthode de référence (*Gold Standard*) sera l'identification manuelle des MIS en double lecture par deux pharmaciens hospitaliers indépendants, après formation aux outils utilisés pour l'analyse pharmaceutique (Figure 13). En cas de contradiction entre les deux relecteurs, un autre pharmacien donnera un avis définitif.

2.3 Indicateurs

L'ensemble du raisonnement pour la validation de la méthode d'identification des MIS sera par paires de médicaments. L'identification des MIS sera ici considérée comme une variable binaire, un test positif correspond à l'identification de MIS et un test négatif à l'absence d'identification de MIS, caractères "interdits" et "à surveiller" confondus.

La performance de l'identification automatique des MIS selon l'algorithme informatique sera évaluée selon une mesure *a priori* : la sensibilité (Se) avec son intervalle de confiance à 95%. D'autres indicateurs seront également calculés : spécificité (Sp), valeur prédictive négative (VPP) et valeur prédictive négative (VPN) avec leurs intervalles de confiance à 95% (Figure) (89).

Méthodes d'identification	Référence	
Automatisée (Synapse)	MIS +	MIS -
MIS +	<i>VP</i>	<i>FP</i>
MIS -	<i>FN</i>	<i>VN</i>

Figure - Tableau de contingence de l'étude de validation

2.3.1 Spécificité (Sp)

La spécificité représente la capacité de la méthode automatisée à identifier correctement l'absence de MIS. Elle correspond à la proportion d'absence de MIS que la méthode automatisée détermine correctement (vrais négatifs VN).

$$Sp = VN / (VN + FP)$$

1-Sp : pourcentage de MIS identifiés à tort

2.3.2 Sensibilité (Se)

La sensibilité représente la capacité de la méthode automatisée à identifier correctement les MIS. Elle correspond à la proportion de MIS que la méthode automatisée détecte correctement. La sensibilité sanctionne les MIS non identifiées par la méthode automatisée (faux négatifs FN).

$$Se = VP / (VP + FN)$$

1-Se : proportion de MIS non identifiés

2.3.3 Valeur Prédictive Positive (VPP)

La VPP est la probabilité qu'un MIS soit réel lorsque la méthode automatisée l'identifie. La VPP sanctionne les MIS identifiés à tort (faux positifs FP).

$$VPP = VP / (VP + FP)$$

2.3.4 Valeur Prédictive Négative (VPN)

La VPN est la probabilité que l'absence de MIS soit réelle lorsque la méthode automatisée n'identifie pas de MIS (vrais négatifs VN).

$$VPN = VN / (VN + FN)$$

2.4 Choix de la méthode de validation

La méthode de validation *a priori* évaluera la sensibilité de l'identification automatique des MIS. La sensibilité correspond à la capacité de la méthode automatisée à identifier correctement les MIS, c'est-à-dire en limitant les erreurs de faux négatifs.

Dans ce contexte clinique, il semble en effet préjudiciable d'omettre un MIS risquant de compromettre l'inclusion du patient.

La mesure de la sensibilité étant réalisée *a priori*, un nombre de sujets nécessaire pour l'analyse de validation de la méthode sera calculé.

2.5 Calcul du nombre de sujets nécessaires

Les sujets nécessaires correspondent au nombre de paires de médicaments à analyser. Une paire est formée d'une molécule expérimentale et d'un traitement concomitant.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires est basé sur l'estimation attendue de la sensibilité telle que :

$$n = 3.84 * p * q / u^2$$

- avec p correspondant à la sensibilité attendue et q = 1 - p
- et u : précision de la méthode (90)

N'ayant pas de donnée sur la précision réelle de la méthode automatisée d'identification des MIS par l'algorithme informatique, les valeurs attendues de sensibilité sont fixées à priori. L'hypothèse la plus conservatrice est de considérer une sensibilité attendue à 50%, avec une précision de 5%.

On a donc, $n = 3.84 * 0.5 * 0.5 / 0.05^2 = 384$ paires de médicaments.

Cela correspond à un nombre de sujets nécessaires évalué à 400 paires de médicaments. L'échantillonnage des 400 paires de médicaments sera effectué aléatoirement.

II. PROTOCOLE DE RECHERCHE CLINIQUE INTERVENTIONNELLE POUR L'EVALUATION CLINIQUE DE L'OUTIL SYNAPSE

PROMOTEUR	CLCC Institut Bergonié
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Dr Barbara LORTAL : Pharmacien hospitalier chef de service de la PUI de l'Institut Bergonié
ACRONYME ET TITRE	PIACOM - « Évaluation des performances d'une Plateforme d'Intelligence Artificielle pour la CONCiliation Médicamenteuse des patients en essai clinique »
CONTEXTE/ JUSTIFICATION	<p>Dans les essais cliniques, le risque de iatrogénie médicamenteuse et notamment d'interactions médicamenteuses avec le traitement expérimental augmente considérablement avec le nombre de médicaments concomitants pris par les patients.</p> <p>Les critères d'exclusion impliquant des médicaments à risque d'interaction médicamenteuse avec la molécule expérimentale (liste de médicaments interdits et à surveiller émise par les promoteurs) sont fréquemment rencontrés et peuvent représenter un frein dans la dynamique des inclusions (64). L'évaluation de l'éligibilité des patients aux essais cliniques devient alors plus complexe et constitue un déterminant essentiel de la sécurité des patients et des inclusions.</p> <p>La conciliation médicamenteuse est une démarche de pharmacie clinique permettant d'effectuer un recueil exhaustif de tous les traitements concomitants du patient et de rechercher activement les</p>

médicaments interdits et à surveiller (MIS) et les autres médicaments à risque d'interactions médicamenteuses avec le traitement expérimental (IMTE).

L'étude de *Malifarge et al.* a démontré le bénéfice de la conciliation médicamenteuse dans les essais cliniques, par la détection d'interactions médicamenteuses pour 38% des patients et la découverte de 71,5 % des traitements interdits (2).

Cette analyse pharmaceutique dépend néanmoins du jugement du pharmacien qui, aidé par divers outils d'analyse (Figure), doit interpréter les données afin d'émettre un avis et des recommandations. Sachant que plusieurs pharmaciens peuvent intervenir dans cette analyse, le jugement de chacun est à prendre en considération et représente une source de variabilité pour la prévalence des interactions médicamenteuses jugées cliniquement pertinentes.

De plus, l'interprétation des interactions détectées lors de l'analyse pharmaceutique est essentiellement basée sur le protocole de l'étude détaillant la liste des molécules interdites ou à surveiller, elle-même fondée sur des données principalement *in vitro* recueillies lors d'études précliniques. Or, cette liste peut varier d'un protocole à un autre pour une même molécule (91). L'interprétation est donc dépendante des exigences de chaque protocole, conditionnant parfois l'inclusion d'un patient dans l'essai. C'est pourquoi l'analyse pharmaceutique doit être automatiquement effectuée selon chaque essai clinique.

L'essor du numérique dans le domaine de la santé est l'opportunité de développer de nouveaux outils qui facilitent les usages des professionnels et automatisent les processus complexes.

Dans ce contexte, Synapse Medicine a développé un outil d'intelligence artificielle pour faciliter et sécuriser chaque étape du processus de conciliation médicamenteuse et assurer la reproductibilité des analyses pharmaceutiques.

	<p>La Plateforme Synapse, mise à la disposition des professionnels de santé, a développé un module de conciliation médicamenteuse spécialement conçu pour les essais cliniques. En pratique, ce dispositif permettra d'adapter la conciliation médicamenteuse aux exigences de la recherche clinique avec une analyse d'ordonnance centrée sur le médicament expérimental.</p> <p>Cet essai clinique a pour but de valider l'intérêt clinique et pratique de l'application Synapse auprès des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients en essai clinique.</p>
OBJECTIFS	<p><u>Objectif principal :</u></p> <p>Évaluer la non-infériorité de l'utilisation de l'outil Synapse en vie réelle <i>versus</i> la pratique courante dans la détection de MIS et d'IMTE par les pharmaciens hospitaliers effectuant une conciliation médicamenteuse ambulatoire avant l'inclusion d'un patient dans un essai clinique de RIPH-1.</p> <p><u>Objectifs secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Évaluer la performance de l'outil Synapse sur l'optimisation du temps des pharmaciens sur le processus de conciliation médicamenteuse. - Évaluer la non-infériorité de l'outil Synapse <i>versus</i> la pratique courante dans la détection d'interactions médicamenteuses entre les traitements concomitants (IMTC) - Évaluer la satisfaction des pharmaciens hospitaliers sur l'utilisation de l'outil Synapse spécifique aux essais cliniques. <p>(Annexe 16)</p>
SCHEMA DE LA RECHERCHE	<p>Recherche clinique interventionnelle de catégorie 2 (RIPH-2), multicentrique non randomisée.</p>

	<p><u>Séquence 1 (méthode de référence)</u> : conciliation médicamenteuse et analyse pharmaceutique selon les procédures habituelles, <i>sans l'outil Synapse</i></p> <p><u>Séquence 2 (méthode expérimentale)</u> : analyse pharmaceutique <i>avec l'outil Synapse</i></p> <p>Pour chaque inclusion, le pharmacien effectuera la conciliation avec analyse pharmaceutique sans l'outil Synapse (Séquence 1 - méthode de référence) puis il lancera une analyse pharmaceutique de son bilan médicamenteux dans l'outil Synapse (Séquence 2 - méthode expérimentale) après avoir été formé à l'utilisation de la plateforme Synapse.</p> <p>Enfin, un comité externe composé de pharmaciens hospitaliers analysera les résultats d'analyse pharmaceutique de chaque inclusion. En cas de différence mise en évidence sur la détection de MIS et d'IMTE, celle-ci sera précisée.</p>
<p>CRITERES D'INCLUSION</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Homme ou femme, de plus de 18 ans, suivi en vue d'une inclusion dans un essai clinique RIPH de type 1, faisant partie des essais nécessitant une conciliation médicamenteuse - Patient ayant au moins 2 traitements concomitants - Personne affiliée ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale. - Consentement libre, éclairé et écrit signé par le participant ou la personne de confiance et le médecin investigateur
<p>CRITERES DE NON-INCLUSION</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patients prenant des médecines alternatives (phytothérapie, compléments alimentaires) - Refus du patient de contacter sa pharmacie de ville - Refus de consentement par le patient - Personne privée de liberté par décision judiciaire ou administrative.
<p>PROCEDURES DE LA RECHERCHE</p>	<p><u>Plateforme Synapse (module Essais Cliniques)</u></p>

Analyse d'ordonnance intégrant plusieurs sources officielles et des algorithmes « groupes de médicaments » pour la recherche spécifique de MIS et d'IMTE.

Les principales fonctionnalités du module « Essais Clinique » sont les suivantes :

- Saisie et enregistrement de toutes les informations propres à chaque essai clinique, dont la liste des MIS.
- Réalisation du bilan médicamenteux (BM) avec analyse des discordances entre les différentes sources médicamenteuses (entretien patient, dossier médical, pharmacien d'officine...)
- Si nécessaire : conciliation proprement-dite avec analyse des divergences entre les médicaments du bilan médicamenteux et ceux des prescriptions hospitalières (entrée, sortie, ambulatoire...).
- Analyse pharmaceutique « spécifique aux essais cliniques » : détection automatisée des MIS et des IMTE sur le bilan médicamenteux et sur toute autre ordonnance.
- Analyse d'ordonnance « classique » possible à chaque étape de la conciliation : interactions médicamenteuses, terrain clinique du patient, critères STOPP (gériatrie) et effets indésirables.

L'analyse pharmaceutique est accessible pour chaque ordonnance de la conciliation mais également depuis un onglet « Avis essai clinique ». Cet onglet permet d'analyser rapidement la compatibilité d'une nouvelle prescription médicamenteuse avec le médicament expérimental pour un patient en cours de participation à une étude clinique.

Les pharmaciens participants à l'étude seront préalablement formés à l'utilisation de la plateforme Synapse.

Les comptes rendus de conciliation effectués par les pharmaciens participant à cette étude seront analysés par deux pharmaciens hospitaliers indépendants.

CRITERES DE JUGEMENT	<p><u>Critère de jugement principal :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Proportion de MIS et d'IMTE détectés par l'analyse pharmaceutique du bilan médicamenteux des patients avant leur inclusion dans un essai clinique. <p><u>Critères de jugement secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Durée moyenne du processus de conciliation médicamenteuse (du bilan médicamenteux au résultat de l'analyse pharmaceutique) - Proportion d'IMTC détectées sur le bilan médicamenteux des patients avant leur inclusion dans un essai clinique. - Réponses des pharmaciens hospitaliers à un questionnaire de satisfaction sur l'ensemble du processus de conciliation et sur le module de recherche rapide d'interaction médicamenteuse avec le traitement expérimental. (Annexe 16)
TAILLE DE L'ETUDE	200 patients (200 conciliations médicamenteuses) soit 100 par bras.
NOMBRE PREVU DE CENTRES	4 (CLCC Institut Bergonié, Oncopole de Toulouse, Centre Léon Bérard, IGR)
DUREE DE LA RECHERCHE	Durée de la période d'inclusion : 12 mois
ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	<p>Il s'agit d'une analyse per-protocole.</p> <p>Les données de séquence 1 (sans utilisation de l'outil Synapse) seront comparées aux données de séquence 2 (avec utilisation de l'outil Synapse).</p> <p>S'agissant d'une étude exploratoire, il est difficile d'estimer le nombre de sujets nécessaires. Avant de soumettre le protocole, un calcul du nombre de sujets nécessaire sera effectué à l'aide de biostatisticiens, en fonction de la marge d'équivalence qui aura été définie selon une proportion de référence (92).</p> <p>D'après l'étude de <i>Malifarge et al.</i>, 346 médicaments ont été incriminés dans une interaction médicamenteuse avec le médicament expérimental sur un total de 2915 médicaments analysés (2). La</p>

	<p>proportion de référence de détection de MIS et d'IMTE pour notre étude est donc de 12%.</p>
<p>RETOMBEES ATTENDUES</p>	<p>Dans le cadre d'une activité hospitalière intense et diversifiée, nous évoquons l'hypothèse que l'outil Synapse apportera une aide pour les pharmaciens, afin de généraliser la pratique de la conciliation médicamenteuse avant l'inclusion des patients en essais cliniques.</p> <p>Les résultats attendus sont une détection de MIS et d'IMTE par l'outil Synapse au moins égale à la détection faite sans l'outil avec un gain de temps pour les pharmaciens sur tout le processus de conciliation médicamenteuse.</p> <p>Si les résultats attendus sont obtenus, cette étude aura permis de collecter des données préliminaires capitales pour concevoir et dimensionner une expérimentation de plus grande ampleur, probablement interrégionale ou nationale.</p> <p>Ce projet s'inscrit enfin dans un contexte de collaboration renforcée entre les pharmaciens du CLCC Institut Bergonié pour favoriser l'émergence d'outils numériques innovants de santé dans le domaine de la pharmacie clinique.</p> <p>A l'heure de l'e-santé et des nouvelles technologies basées sur l'intelligence artificielle, l'évaluation de ces outils au contact direct des patients et des cliniciens paraît indispensable pour valider leur bénéfice clinique potentiel.</p>

CONCLUSION

Au sein d'un cadre exigeant et évolutif, les différents acteurs et structures de la recherche clinique concourent tous à la production de données scientifiques médicales dans les meilleures conditions de qualité et de sécurité.

Les patients inclus dans un parcours thérapeutique de recherche clinique nécessitent une prise en charge multidisciplinaire et strictement encadrée.

Outre son rôle dans l'étude de faisabilité de l'essai et dans la gestion du circuit des traitements expérimentaux, le pharmacien hospitalier est la personne compétente pour exercer ses compétences de pharmacie clinique appliqués aux essais cliniques.

La réalisation du bilan médicamenteux permet d'établir la liste exhaustive des traitements concomitants du patient.

L'analyse pharmaceutique réalisée aux essais cliniques est centrée sur le traitement expérimental. Elle permet de détecter les médicaments interdits, à surveiller, ou tout autre médicament à risque d'interaction médicamenteuse avec le traitement expérimental.

En réalisant une conciliation médicamenteuse avant l'inclusion des patients dans les essais cliniques, le pharmacien contribue donc à la qualité des données recueillies et à la sécurité des patients.

L'intégration de l'intelligence artificielle dans le domaine de la pharmacie clinique est un défi actuel très récent et encore peu connu.

Un des projets de la société Synapse Medicine est de construire des outils numériques spécifiques aux différents parcours de pharmacie clinique.

Ce mémoire aura permis de concevoir toutes les étapes nécessaires au développement d'un outil dédié au parcours thérapeutique des patients en essai clinique. Celui-ci intégrera plusieurs fonctionnalités dédiées à la gestion des essais cliniques dont la détection automatisée des médicaments interdits et à surveiller (MIS) avec le traitement expérimental.

Enfin, après une validation de la méthode de détection automatisée des MIS, une étude de plus grande ampleur sera mise en place pour développer l'outil de conciliation des essais cliniques en vie réelle auprès de différents utilisateurs de différents centres.

Les résultats de ces expérimentations feront l'objet d'une soumission en vue d'une publication scientifique.

BIBLIOGRAPHIE

1. HAS. Conciliation des traitements médicamenteux lors de l'inclusion des patients en essais cliniques. 2019
2. Malifarge L. Étude rétrospective de l'impact de la conciliation médicamenteuse dans les essais cliniques en oncologie. 12 oct 2020;116.
3. Article L1121-1 - Code de la santé publique - Légifrance.
4. Article 2 de la directive 2001/20/CE du Parlement Européen et du Conseil du 4 avril 2001 [Internet]. [cité 20 août 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0020-20090807&from=ES>
5. LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine. 2012.
6. REGLEMENT (UE) n° 536/2014 de Parlement Européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. 2014.
7. Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique.
8. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.
9. ICH International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>
10. INCa. Qu'est-ce qu'un essai clinique ? - A quoi sert la recherche [Internet]. [cité 11 août 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Comprendre-la-recherche/A-quoi-sert-la-recherche/Les-essais-cliniques>

11. ANSM. Avis aux promoteurs d'essais cliniques de médicaments. Tome 1. (Version 4)
Mai 2018
12. GIRCI SOHO. Recherche clinique et Bonnes Pratiques Cliniques [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponibles sur: https://formation.gircisoho.fr/courses/GIRCI001/index.php?id_session=0&gidReq=0
13. LEEM. Recherche et développement [Internet]. [cité 19 août 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
14. Food and Drug Administration. Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers: Exploratory IND Studies. *Biotechnol Law Rep.* avr 2006;25(2):167-74.
15. European Medicine Agency. Guideline on Strategies to Identify and Mitigate Risks for First-In-Human Clinical Trials with Investigational Medicinal Products. 2007;12.
16. Picat M-Q, Houédé N, Chamorey E, Mathoulin-Pélissier S. Essais cliniques exploratoires de phase 0 : état de la littérature 2006-2009. *Bull Cancer (Paris)*. juill 2011;98(7):753-9.
17. INCa. Les Centres labellisés de phase précoce (CLIP²) [Internet]. [cité 19 août 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-clinique/Structuration-de-la-recherche-clinique/Les-CLIP2>
18. Ezzalfani M, Dugué A, Mollevi C, Pulido M, Bonnetain F, Filleron T, et al. Le rôle des cohortes d'expansion dans les essais de phase I en cancérologie : des recommandations du HUB phase I. *Bull Cancer (Paris)*. 1 janv 2015;102(1):73-82.
19. LEEM. Quel est le rôle de la recherche clinique ? [Internet]. [cité 19 août 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/quel-est-le-role-de-la-recherche-clinique>
20. CNCR (Comité National de Coordination de la Recherche). Quelles sont les différentes phases de développement d'un médicament ? — Notre Recherche Clinique [Internet]. [cité 19 août 2021]. Disponible sur: <https://notre-recherche-clinique.fr/comprendre/#182>
21. Les sentinelles. Les différents types de recherche [Internet]. [cité 12 nov 2021]. Disponible

sur: https://www.seintinelles.com/ajax/recherche_types

22. Inserm. Les centres d'investigation clinique (CIC) [Internet]. Inserm. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-clinique/centres-investigation-clinique-cic/>
23. Diebolt V, Misse C, Ménard J. Comprendre la recherche clinique et l'innovation à l'hôpital. 2014. (Dunod).
24. CPCHU Essais Cliniques. Activités pharmaceutiques relatives aux essais cliniques de médicaments et de dispositifs médicaux réalisés au sein des établissements de santé. 2020 [Internet]. [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: https://sofra-radiopharmacie.org/IMG/pdf/guide_cpchu_edite_vf.pdf
25. B. Allenet, C. Roux-Marson, M. Juste, S. Honoré. Lexique de la Pharmacie Clinique 2021. Pharm Hosp Clin. juin 2021;56(2):119-23.
26. NIH. ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 22 août 2021]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrials.gov/>
27. LEEM. Attractivité de la France pour la recherche clinique - 10ème enquête du Leem et sa synthèse [Internet]. [cité 17 août 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/publication/attractivite-de-la-france-pour-la-recherche-clinique-10eme-enquete-du-leem-et-sa>
28. NIH. ClinicalTrials.gov - Search of: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Enrolling by invitation, Suspended Studies | Interventional Studies - Results on Map [Internet]. [cité 23 août 2021]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/map?recrs=abdfg&type=Intr&map=>
29. INCa. Registre des essais cliniques en oncologie en France (RECF) [Internet]. [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/A-propos-du-Registre>
30. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer

statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 4 févr 2021;

31. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. *Rapp INCa.* 2019.

32. Circulaire DHOS/INCA/MOPRC n° 2006-475 du 7 novembre 2006 relative au soutien apporté par l'Institut national du cancer à l'organisation des essais cliniques en cancérologie.

33. COMMUNICATION DE LA COMMISSION AU PARLEMENT EUROPÉEN ET AU CONSEIL. Plan européen pour vaincre le cancer. Bruxelles; 2021 févr.

34. Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *Eur J Pharmacol.* 5 sept 2018;834:188-96.

35. INCa. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer, état des lieux en 2015 et enjeux.

36. LeBlanc TW, McNeil MJ, Kamal AH, Currow DC, Abernethy AP. Polypharmacy in patients with advanced cancer and the role of medication discontinuation. *Lancet Oncol.* juill 2015;16(7):e333-341.

37. Ismail M, Khan S, Khan F, Noor S, Sajid H, Yar S, et al. Prevalence and significance of potential drug-drug interactions among cancer patients receiving chemotherapy. *BMC Cancer.* 19 avr 2020;20(1):335.

38. Schlichtig K, Dürr P, Dörje F, F. Fromm M. New Oral Anti-Cancer Drugs and Medication Safety. *Dtsch Ärztebl Int.* nov 2019;116(46):775-82.

39. Miranda V, Fede A, Nobuo M, Ayres V, Giglio A, Miranda M, et al. Adverse drug reactions and drug interactions as causes of hospital admission in oncology. *J Pain Symptom Manage.* sept 2011;42(3):342-53.

40. Levêque D, Lemachatti J, Nivoix Y, Coliat P, Santucci R, Ubeaud-Séquier G, et al. Mechanisms of pharmacokinetic drug-drug interactions. *Rev Med Interne.* févr

2010;31(2):170-9.

41. Chu MP, Ghosh S, Chambers CR, Basappa N, Butts CA, Chu Q, et al. Gastric Acid suppression is associated with decreased erlotinib efficacy in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. janv 2015;16(1):33-9.

42. Herbrink M, Nuijen B, Schellens JHM, Beijnen JH. Variability in bioavailability of small molecular tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev*. mai 2015;41(5):412-22.

43. Schlichtig K, Dürr P, Dörje F, F. Fromm M. New Oral Anti-Cancer Drugs and Medication Safety. *Dtsch Ärztebl Int*. nov 2019;116(46):775-82.

44. Lee RT, Barbo A, Lopez G, Melhem-Bertrandt A, Lin H, Olopade OI, et al. National Survey of US Oncologists' Knowledge, Attitudes, and Practice Patterns Regarding Herb and Supplement Use by Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 20 déc 2014;32(36):4095-101.

45. Ramos-Esquivel A, Viquez-Jaikel Á, Fernández C. Potential Drug-Drug and Herb-Drug Interactions in Patients With Cancer: A Prospective Study of Medication Surveillance. *J Oncol Pract*. juill 2017;13(7):e613-22.

46. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses.

47. Hedrine : Herb Drug Interaction Database [Internet]. [cité 16 oct 2021]. Disponible sur: <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/>

48. À propos des herbes, plantes et autres produits | Centre de cancérologie Memorial Sloan Kettering [Internet]. [cité 16 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs>

49. Goodin S. Pharmacists' critical role in cancer clinical trials. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 15 mai 2018;75(10):592-3.

50. Alsanad SM, Howard RL, Williamson EM. An assessment of the impact of herb-drug combinations used by cancer patients. *BMC Complement Altern Med*. 18 oct 2016;16(1):393.

51. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse

drug reactions: cross sectional incidence study. BMJ. 15 avr 2000;320(7241):1036.

52. Bégau B, Costagliola D. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France. 2013;57.

53. DREES, Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Les événements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé - Résultats des enquêtes nationales menées en 2009 et 2004

54. INSTRUCTION N° DGOS/PF2/2015/65 du 9 mars 2015 relative à la mise en œuvre d'une enquête nationale sur le déploiement de la conciliation médicamenteuse dans les établissements de santé.

55. Fédération Hospitalière de France (FHF). Rapport sur les produits de santé à l'hôpital. 2015 déc.

56. HAS. Initiative des HIGH 5s. Medication Reconciliation. Rapport d'expérimentation sur la mise en œuvre de la conciliation des traitements médicamenteux par neuf établissements de santé français. Septembre 2015.

57. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of Adverse Drug Events and Potential Adverse Drug Events: Implications for Prevention. JAMA. 5 juill 1995;274(1):29-34.

58. Morabet NE, Uitvlugt EB, Bemt BJB van den, Bemt PMLA van den, Janssen MJA, Karapinar-Çarkit F. Prevalence and Preventability of Drug-Related Hospital Readmissions: A Systematic Review. J Am Geriatr Soc. 2018;66(3):602-8.

59. HAS. Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé. Février 2018

61. Ordre national des pharmaciens. La pharmacie clinique: état des lieux et perspectives d'une discipline en développement. Cahier thématique n°13. Décembre 2018

62. HAS. La conciliation des traitements médicamenteux en oncologie. Mars 2019

63. Van Spall HGC, Toren A, Kiss A, Fowler RA. Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review. *JAMA*. 21 mars 2007;297(11):1233-40.
64. Wisinski KB, Cantu CA, Eickhoff J, Osterby K, Tevaarwerk AJ, Heideman J, et al. Potential cytochrome P-450 drug–drug interactions in adults with metastatic solid tumors and effect on eligibility for Phase I clinical trials. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 juin 2015;72(11):958-65.
65. Marcath LA, Coe TD, Hoylman EK, Redman BG, Hertz DL. Prevalence of drug-drug interactions in oncology patients enrolled on National Clinical Trials Network oncology clinical trials. *BMC Cancer*. 22 nov 2018;18:1155.
66. Borad MJ, Curtis KK, Babiker HM, Benjamin M, Tibes R, Ramanathan RK, et al. The Impact of Concomitant Medication Use on Patient Eligibility for Phase I Cancer Clinical Trials. *J Cancer*. 17 août 2012;3:345-53.
67. McGahey KE, Weiss GJ. Reviewing concomitant medications for participants in oncology clinical trials. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 15 avr 2017;74(8):580-6.
68. Goodin S. Pharmacists’ critical role in cancer clinical trials. *Am J Health Syst Pharm*. 15 mai 2018;75(10):592-3.
69. Radboud UMC and University of Liverpool. Liverpool Cancer Drug Interactions [Internet]. 2021 [cité 16 oct 2021]. Disponible sur: <https://cancer-druginteractions.org/>
70. Drug Interactions Checker - For Drugs, Food & Alcohol [Internet]. Drugs.com. [cité 16 oct 2021]. Disponible sur: https://www.drugs.com/drug_interactions.html
71. Ministère des solidarités et de la santé. Base de données publique des médicaments [Internet]. 2021 [cité 16 oct 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
72. Woosley, RL, Heise, CW and Romero K. www.Crediblemeds.org [Internet]. QTdrugs List,

Accession Date, AZCERT, Inc. 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755. [cité 16 oct 2021]. Disponible sur: <https://crediblemeds.org/index.php/drugsearch>

73. HUG. Carte dynamique des interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine. 2020 [Internet]. [cité 16 oct 2021]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/images/carte_des_cytochromes_2020.pdf

74. Prédiction quantitative des interactions médicamenteuses - DDI-Predictor version académique [Internet]. [cité 16 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ddi-predictor.org/>

75. Flockhart DA, Thacker, D., McDonald, C., Desta, Z. The Flockhart Cytochrome P450 Drug-Drug Interaction Table. Division de pharmacologie clinique, Indiana University School of Medicine (Mise à jour en 2021). [Internet]. 2007 [cité 16 oct 2021]. Disponible sur: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/Search.aspx>

76. PubMed [Internet]. PubMed. [cité 16 oct 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

77. D. Pastre. L'Intelligence Artificielle - Maîtrise de mathématiques - Université Paris 5 - 1999/2000 [Internet]. [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.normalesup.org/~pastre/IA.pdf>

78. Larousse É. intelligence artificielle [Internet]. [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/intelligence_artificielle/187257

79. Del Rio-Bermudez C, Medrano IH, Yebes L, Poveda JL. Towards a symbiotic relationship between big data, artificial intelligence, and hospital pharmacy. *J Pharm Policy Pract.* 9 nov 2020;13(1):75.

80. Arrêté du 29 juillet 2021 modifiant l'arrêté du 30 novembre 2020 relatif à l'expérimentation de suivi à domicile des patients sous anticancéreux oraux [Internet]. [cité 1 nov 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/therapies_orales-arrete_et_cdc_modifies.pdf

81. Letinier, L. et al. patent FR1661257 - Device and method for generating a database relating to drugs.
82. Létinier L, Jouganous J, Benkebil M, Bel-Létoile A, Goehrs C, Singier A, et al. Artificial Intelligence for Unstructured Healthcare Data: Application to Coding of Patient Reporting of Adverse Drug Reactions. *Clin Pharmacol Ther.* août 2021;110(2):392-400.
83. Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n°178/2002 et le règlement (CE) n°1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE. avr 5, 2017 p. 175.
84. University of Liverpool. Liverpool HIV Interactions [Internet]. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.hiv-druginteractions.org/>
85. University of Liverpool. Liverpool HEP Interactions [Internet]. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.hep-druginteractions.org/>
86. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM). Thériaque - base de données sur les médicaments [Internet]. [cité 1 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
87. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* mars 2015;44(2):213-8.
88. Dr. Ivar Jacobson Ian Spence Kurt Bittner. Use-Case 2.0 ebook [Internet]. Ivar Jacobson International. 2014 [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ivarjacobson.com/publications/white-papers/use-case-ebook>
89. Colombet I, Touzé E. Indices de performance diagnostique. *Sang Thromb Vaiss.* 1 mai 2021;33(3):123-31.
90. Masson E. Évaluation des méthodes diagnostiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 13 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/123060/evaluation-des-methodes->

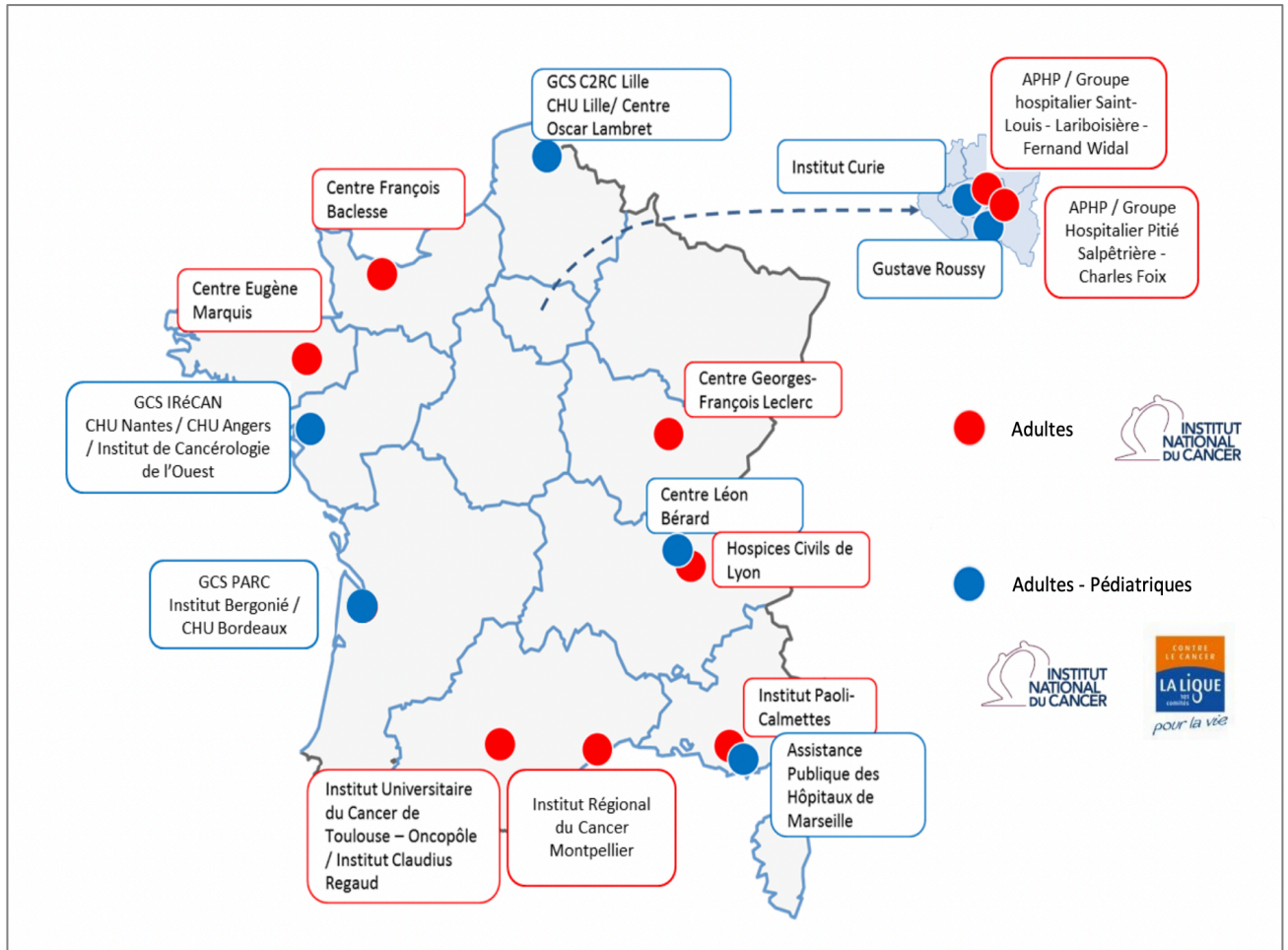
diagnostiques

91. You B, Pond G, Siu LL, Nagai J, Cheiken R, Chen E. Heterogeneity among lists of cautioned or prohibited drugs in protocols of early-phase oncology trials. *Ann Oncol.* 1 juin 2012;23(6):1633-9.

92. Herr M, Descatha A, Aegerter P. Essais de non-infériorité et d'équivalence : les points clés de leur méthodologie. *Rev Médecine Interne.* mai 2018;39(5):352-9.

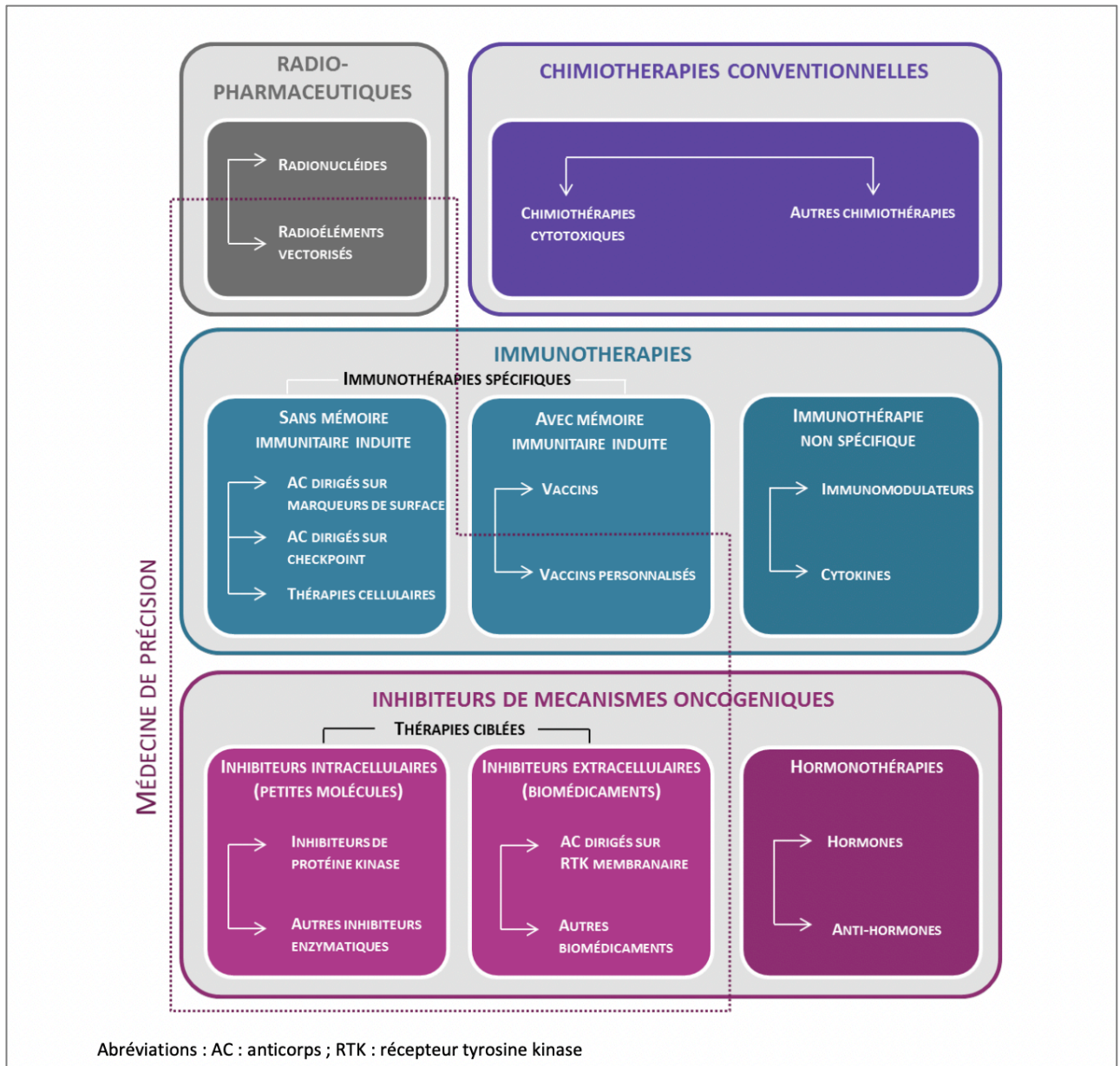
ANNEXE 1

Cartographie des centres labélisés INCa de phase précoce (CLIP²) – 3^{ème} labellisation 2019-2024 (17)




ANNEXE 2

Classification des médicaments anticancéreux et périmètre de la médecine de précision (35)



ANNEXE 3

Fiche de recueil des traitements médicamenteux du patient (CLCC Institut Bergonié)



Feuille de recueil traitement du patient

Patient	N° IB :	ddn :	
Nom :	Prénom :		
Téléphone			

	Date :		
	Début h	à	
	Nombre de sources		3

	Médecin investigateur
--	-----------------------

Sources			
	Patient	Posologie	Posologie
Inclusion dans essai			
Molécule			
Consultation DMI	Médicament/Voie	Médicament/Voie	Officine
Médicament/Voie			Posologie

Source contactées			
	Oui	Non	Oui
Consultation DMI			Oui
Médecin traitant			Oui
Nom	Patient		
Adresse	Pharmacie		
Tél	Nom		
	Adresse		
	Tél		

ANNEXE 4

Entretien avec le patient pour le recueil d'informations médicamenteuses : points clefs. (59)

1

Préparer en amont l'entretien en recueillant le plus d'information possible avant la rencontre avec le patient (médicaments déjà connus, motif d'hospitalisation, caractéristiques physiopathologiques du patient, origine du patient (domicile, EHPAD, transfert d'un autre service), score MMS si patient âgé, etc.

2

Se présenter, choisir le bon moment pour réaliser l'entretien, adapter son langage au patient.

3

Posez des questions ouvertes : « Prenez-vous régulièrement vos médicaments ? » ; « Pour quels motifs ? »

4

Reformuler les propos du patient pour s'assurer qu'il s'agit de la bonne information : « Vous prenez vos médicaments le matin, le midi et le soir ? » ; « Tous les jours ou de temps en temps ? »

5

Posez des questions spécifiques :

- **sur les médicaments en dehors des formes orales** ; ex : collyres, les crèmes, les sprays nasaux, patchs, suppositoires, etc.
- **sur les médicaments à fréquence particulière hebdomadaire, mensuelle** ; ex : médicaments particuliers, antibiotiques, méthotrexate, EPO, anticancéreux ;
- **sur les médicaments pris en dehors de ceux prescrits par le médecin** ; ex : phytothérapie, automédication, compléments alimentaires.

6


Questionnez le patient sur l'observance vis-à-vis de son traitement : oubli, retard de prises, excédent ou manque de certains médicaments à la fin du mois, organisation lors de déplacements.

7

Demandez les coordonnées des professionnels de soins de premiers recours : du pharmacien habituel (dossier pharmaceutique ouvert), des médecins traitants et spécialistes, de l'infirmier à domicile.

ANNEXE 5

Fiche de conciliation des traitements médicamenteux (CLCC Institut Bergonié)



INSTITUT BERGONIÉ
229 cours de l'Argonne
CS 41283 - 33074 Bordeaux cedex
www.bergonie.org
Centre Régional de Lutte Contre le Cancer de Bordeaux et du Sud-Ouest

Fiche de conciliation des traitements

Patient Nom Prénom	N° IB
--------------------------	-------

Essai Molécule(s)

Conciliation faite le		par					
Liste des médicaments pris par le patient							
Nom/Dosage/forme	posologie			état	Avis pharmaceutique	Commentaire	Médicament au livret (si hospitalisation)
	Ma	Mi	So				

Médecin traitant
tél :

Ma	Matin
Mi	Midi
So	Soir
Nu	Nuit
ALD	A la demande

Pharmacie
tél :

ANNEXE 6

Carte dynamique des interactions médicamenteuses (cytochromes P450 et P-glycoprotéine) des HUG (73) (1/2)

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	PgP		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	PgP		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	PgP		
acécoumarol										étravirine											pérampanel										
acide méfenamique										everolimus												phénobarbital									
acide valproïque										felbamate												phenprocoumone									
agomelatine										félopidine												phénytoïne									
alfentanil										fentanyl												pioglitazone									
alprazolam										foxfénadine												piroxicam									
amiodarone										finastéride												posaconazole									
amitriptyline										flécainide												prasugrel									
amiodipine										fluoxétine												prednisolone									
apixaban										flurbiprofène												primidone									
aripiprazole										fluvastatine												proguanil									
artéméthér										fluvoxamine												prométhazine									
atazanavir										galantamine												propafénone									
atomoxétine										géfitinib												propofol									
atorvastatine										gestodène												propranolol									
bisoprolol										glibenclamide												quétiapine									
bortézomib										glicazide												quinidine									
bosentan										glimépéride												quinine									
bromocriptine										granisétron												ranitidine									
buprénorphine										grazoprévir												rabéprazole									
bupropion										halopéridol												réboxétine									
caféine										hydrocodone												répaglinide									
cannabidiol										ibuprofène												rifabutine									
carbamazépine										ifosfamide												rilpivirine									
carvédilol										imatinib												rispéridone									
célécoxib										imipramine												ritonavir									
celiprolol										irbésartan												rivaroxaban									
chlorphéniramine										isradipine												saquinavir									
ciclosporine										itraconazole												saxagliptine									
citalopram										kétoconazole												sertraline									
clarithromycine										lansoprazole												sildénafil									
clobazam										ledipasvir												simvastatine									
clomipramine										letrozole												siponimod									
clonazépam										lévomépromazine												sirolimus									
clopidogrel	!	!								lidocaïne												sofosbuvir									
clozapine										lopéramide												sorafénib									
cobisistat										lopinavir												sufentanil									
codéine										loratadine												sulfaméthoxazole									
colchicine										losartan												sunitinib									
cortisol										luméfántrine												tacrolimus									
cyclophosphamide										maraviroc												tadalafil									
dabigatran										médroxyprogestérone												tamoxifène									
daclatasvir										méfloquine												tamsulosine									
darunavir										méloxicam												ténoxicam									
dasatinib										méthadone												terbinafine									
désogestrel										méthylprednisolone												testostérone									
dexaméthasone										metoclopramide												THC									
dextrométhorphan										métoprolol												théophylline									
diazépam										miansérine												ticagrelor									
diclofénac										midazolam												timolol									
dienogest										mifépristone (RU486)												tizanidine									
digoxine										mirtazapine												tolbutamide									
dihydrocodéine										moclobémide												toltérodine									
diltiazem										modafinil												torasémide									
diphénylramine										montélukast												tramadol									
docétaxel										naproxène												trazodone									
dolutegravir										natéglinide												triazolam									
donépézil										nébivolol												triméthoprim									
dronédarone										névirapine												trimipramine									
duloxétine										nifédipine												tipranavir (avec ritonavir)									
dutastéride										nilotinib												tropisétroton									
ecstasy (MDMA)										nimodipine												vardénafil									
edoxaban										noréthistérone												vepatasvir									
efavirenz										nortriptyline												venlafaxine									
elvitégravir										olanzapine												vérapamil									
enzalutamide										oméprazole												vinblastine									
ergotamine										ondansétroton												vincristine									
erlotinib										oxybutynine												voriconazole									
érythromycine										oxycodone												warfarine									
ésoméprazole										paclitaxel												zolmitriptan									
éthanol										pantoprazole												zolidem									
éthinyloestradiol										paracétamol												zopiclone									
éthosuximide										paroxétine												zuclopenthixol									
étoposide																															

Tableau 1 : substrats des cytochromes P450 et de la PgP
 majeure (orange foncé) mineure (orange clair) métabolite actif (!)

ANNEXE 6

Carte dynamique des interactions médicamenteuses (cytochromes P450 et P-glycoprotéine) des HUG (73) (2/2)

	1A2 2B6 2C8 2C9 2C19 2D6 2E1 3A4/5 Pgp		1A2 2B6 2C8 2C9 2C19 2D6 2E1 3A4/5 Pgp		1A2 2B6 2C8 2C9 2C19 2D6 2E1 3A4/5 Pgp
acide fusidique		erythromycine		modafinil	
acide valproïque		ésoméprazole		natéglinide	
amiodarone		éthinylestrodiol		nifédipine	
atazanavir		étravirine		nilotinib	
bupropion		everolimus		nitrendipine	
cannabidiol		felbamate		norfloxacine	
carvedilol		flécaïne		oméprazole	
célécoxib		fluconazole		oxcarbazépine	
chardon marie (silibinine)		fluoxétine		paroxétine	
chloroquine		fluvastatine		posaconazole	
chlorpromazine		fluvoxamine		prasugrel	
ciclosporine		géfítinib		prométhazine	
ciprofloxacine		gemfibrozil		propafénone	
cialopram		gestodène		quétiapine	
clarithromycine		grapefruit, orange de Séville		quinidine	
clobazam		grazoprévir		réglisse	
clomipramine		halopéridol		rilpivirine	
clopidogrel		imatinib		rispéridone	
cobisistat		irbésartan		ritonavir	
curcuma		isoniazide		roxithromycine	
daclatasvir		itraconazole		saquinavir	
darunavir		kétoconazole		sertraline	
dasatinib		lansoprazole		sorafénib	
désogestrel		ledipasvir		sulphaméthoxazole	
diltiazem		lévomépromazine		terbinafine	
diphénylramine		lopinavir		tipranavir (avec ritonavir)	
disulfirame		losartan		topiramate	
doxycycline		luméfántrine		triméthoprim	
dronédarone		méthadone		velpatasvir	
duloxétine		métoclopramide		venlafaxine	
ecstasy		métronidazole		vérapamil	
efavirenz		miconazole		voriconazole	
erlotinib		moclobémide			

Tableau 2. Inhibiteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

inhibiteur puissant ■

inhibiteur modéré ■

	1A2 2B6 2C8 2C9 2C19 2D6 2E1 3A4/5 Pgp		1A2 2B6 2C8 2C9 2C19 2D6 2E1 3A4/5 Pgp		1A2 2B6 2C8 2C9 2C19 2D6 2E1 3A4/5 Pgp
bosentan		ifosfamide		pérampanel	
carbamazépine		isoniazide		phénobarbital	
cyclophosphamide		lansoprazole		phénytoïne	
dexaméthasone		légumes (chou, brocoli)		primidone	
efavirenz		métamizole		rifabutine	
elvitégravir		millepertuis		rifampicine	
enzalutamide		modafinil		ritonavir	
éthanol		névirapine		tabac (goudrons)	
étravirine		oméprazole		vinblastine	
felbamate		oxcarbazépine			

Tableau 3. Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

inducteur puissant ■

inducteur modéré ■

Inhibition

Cytochromes : L'impact dépend de : a) l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inhibiteur. A l'arrêt du traitement inhibiteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (4 demi-vies). *Exemples* : l'amiodarone inhibe fortement l'activité du CYP2C9; associée à l'acénocoumarol, substrat du CYP2C9, elle en ralentira l'élimination, d'où un risque d'hémorragie justifiant une adaptation posologique et un suivi INR rapproché. La **fluoxétine** inhibe fortement l'activité du CYP2D6; associée à la **codéine**, elle peut en abolir l'efficacité (! signifie que la codéine génère un métabolite actif, la morphine).

P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inhibiteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inhibiteur (4 demi-vies). *Exemple* : la **ciclosporine** inhibe fortement l'activité de la Pgp. Associée au **rivaroxaban**, substrat de la Pgp, elle entraînera une augmentation de sa biodisponibilité.

Induction

Cytochromes : L'impact dépend de : a) importance relative de la voie d'élimination induite par rapport à la clairance totale; b) présence ou non de métabolites actifs et c) concentrations d'inducteur. A l'arrêt du traitement inducteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). *Exemple* : Le **millepertuis** induit progressivement et puissamment l'activité du CYP3A4. Il accélérera fortement l'élimination de l'**éthinylestrodiol**, substrat majeur du CYP3A4, et l'effet contraceptif ne sera plus assuré; il faudra donc prévoir un autre mode de contraception.

P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inducteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inducteur (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). *Exemple* : la **rifampicine** induit fortement l'activité de la Pgp. Associée au **rivaroxaban**, substrat de la Pgp, elle entraînera une diminution de sa biodisponibilité.

ANNEXE 7

Cibles moléculaires des thérapies ciblées (35)

Mécanismes oncogéniques	THÉRAPIES CIBLÉES	
	Inhibiteurs intracellulaires	Inhibiteurs extracellulaires
ALK	crizotinib, ceritinib	
BCR-ABL	imatinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib	
BTK	ibrutinib	
CDK	palbociclib	
KIT	imatinib, sunitinib, regorafenib (bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, sorafenib, pazopanib, lenvatinib, cabozantinib)	
EGFR	erlotinib, gefinitib, afatinib, osimertinib (vandetanib)	cetuximab, panitumumab
HEDGEHOG	vismodegib	
HER	lapatinib (afatinib)	trastuzumab, trastuzumab emtansine, pertuzumab
JAK	ruxolitinib	
MEK	trametinib, cobimetinib	
m-TOR	temsirolimus, everolimus	
PARP	olaparib	
PDGFR	imatinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, sorafenib, sunitinib, regorafenib, pazopanib, lenvatinib, nintedanib	
PI3K	idelalisib	
BRAF	vemurafenib, dabrafenib (sorafenib, regorafenib)	
RANK		denosumab
RET	ponatinib, sunitinib, regorafenib, lenvatinib, vandetanib, cabozantinib	
VEGF/VEGFR	axitinib, sorafenib, sunitinib, pazopanib, nintedanib, regorafenib lenvatinib, vandetanib, cabozantinib, (ponatinib)	bevacizumab, aflibercept, ramucirumab
MET	cabozantinib (crizotinib)	
ROS1	crizotinib	

ANNEXE 8

Normes et Standards relatifs au processus de conception-développement de logiciels de santé classés dispositifs médicaux

EN 62304 : 2006	Logiciels de dispositifs médicaux - Processus de cycle de vie du logiciel
NF EN 82304-1 : 2017	Logiciels de santé : exigences générales pour la sécurité des produits
ISO 13485 : 2016 7.1, 7.2, 7.3, 7.5	Dispositifs médicaux — Systèmes de management de la qualité — Exigences à des fins réglementaires
NF EN ISO 14971 : 2019	Dispositifs médicaux — Application de la gestion des risques aux Dispositifs Médicaux
NF EN 63366-1 : 2015 (Partie 1)	Application de l'ingénierie de l'aptitude à l'utilisation aux dispositifs médicaux
2017/745 – Medical Device Regulation	Règlement Européen relatif aux dispositifs médicaux
MDCG 2019-11	Guidance on Qualification and Classification of Software in Regulation (EU)
MDCG 2019-16	Guidance on Cybersecurity for medical devices

ANNEXE 9

Analyse des interactions médicamenteuses depuis le module d'analyse d'ordonnance de la Plateforme Synapse Pro

Module Interactions Médicamenteuses

MODALITÉS D'UTILISATION

Interactions • Terrains Gériatrie (STOPP) Effets indésirables

Analyse des interactions

Attention : les résultats obtenus dépendent des informations renseignées (médicaments et profil patient)

Choix de la gravité

Afficher les gravités :

Contre-indication Association déconseillée

Précaution d'emploi À prendre en compte

Choix de la source

Source sélectionnée : Thesaurus (ANSM)

Contre-indication
Aucune problématique détectée

Association déconseillée
2 problématiques détectées

KETOPROFENE SUN 100 mg, comprimé pelliculé ⚡ **IBUPROFENE BIOGARAN** 400 mg, comprimé pelliculé

En cause anti-inflammatoires non stéroïdiens | **En cause** anti-inflammatoires non stéroïdiens

Mécanisme
Avec les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

METHOTREXATE BIODIM L 25mg/1m, solution injectable ⚡ **AMOXICILLINE BIOGARAN** 500mg, gélule

En cause méthotrexate | **En cause** pénicillines

Mécanisme
Augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate : inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines.

Graphiques des interactions

ANNEXE 10

Documents de sortie Synapse Plateforme : Fiche de liaison

17/11/2021, BM-OS-01

Fiche de liaison Hôpital-Ville des traitements médicamenteux

A l'attention de :

Pharmacie d'officine : Pharmacie de la grande roue 05 78 21 43 56 Non renseigné

Le 17/11/2021

Votre patient(e), TILMET Pierre, né(e) le 16/03/1992 (29 ans) a été hospitalisé(e) le 11/05/2021 dans le service de (Non renseigné) pour AVP.

Durant l'hospitalisation, le/la patient(e) a bénéficié d'une conciliation médicamenteuse réalisée par l'équipe de pharmacie hospitalière. En vue d'assurer la continuité des traitements et de l'information aux professionnels de santé de ville, vous trouverez ci-dessous un tableau résumant le bilan médicamenteux et les modifications de traitement réalisées durant l'hospitalisation.

Commentaire :

Conciliation des traitements à la sortie

TILMET Pierre, 16/03/1992 (29 ans), admis le 11/05/2021, dans le service de (Non renseigné) pour AVP.

Poids : 75 kg

Dernière clairance de créatinine :

Taille : 170 cm

112 mL/min, le 15/10/2021

Allergie(s) médicamenteuse(s) : Non renseigné

Antécédents médicaux : Non renseigné

Terrain clinique :

Sources recueillies pour le Bilan Médicamenteux (BM) :

Entretien patient

Dossier médical

Aidant principal

Conciliation réalisée de manière : **Retroactive**

Médecin prescripteur

Nom : POLET

Prénom : Jacques

BM	STATUT	(OS) Ordonnance de sortie	DIVERGENCE
----	--------	---------------------------	------------

Traitements sur prescription

INSULINE HUMAINE RECOMBINANTE ISOPHANE	STATUT	INSULINE HUMAINE RECOMBINANTE ISOPHANE	DIVERGENCE
INSULATARD 100 IU/mL suspension 1 M M S N SB --	Poursuivi	INSULATARD 100 IU/mL suspension 1 M M S N SB --	NON

ANNEXE 11

Documents de sortie Synapse Plateforme : Plan de prise

17/11/2021, BM-OS-01

Plan de prise

Patient concerné

Nom : TILMET Prénom : Pierre Date de naissance : 16/03/1992 Age : 29 ans

Poids : 75 kg Taille : 170 kg

Date : 17/11/2021

Médecin prescripteur Nom : Non renseigné Prénom : Non renseigné

Plan de prise

Document de référence : Ordonnance de sortie

Ce document n'est pas une ordonnance mais un support pour vous accompagner dans la prise de vos médicaments.

 Médicament, dosage, forme	 Matin	 Midi	 Soir	 Nuit	 Durée	 Conseils
---	---	--	--	--	---	--

Traitements systématiques

INSULINE HUMAINE RECOMBINANTE ISOPHANE INSULATARD 100 IU/mL, suspension	—	—	1	—	—	respecter l'horaire
RAMIPRIL RAMIPRIL 1.25 mg, comprimé	—	1	—	—	—	à prendre avec un grand verre d'eau

Traitements si besoin

OMÉPRAZOLE OMEPRAZOLE 10 mg, gélule	—	—	1	—	—	ne pas doubler les prises
--	---	---	---	---	---	---------------------------

Traitements arrêtés

CETIRIZINE
10 mg, comprimé

DOLIPRANE
1000 mg, comprimé

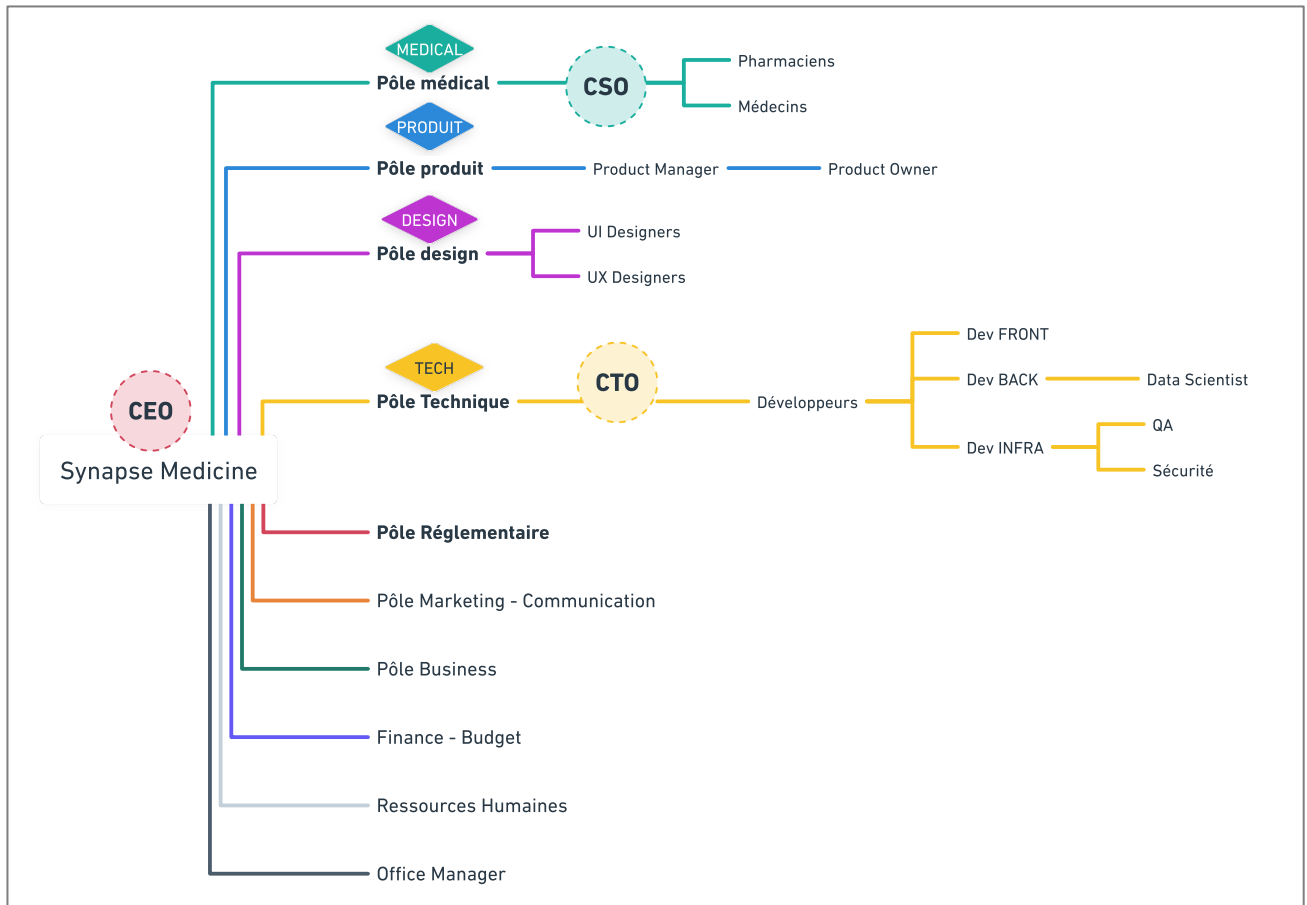
Commentaires

Nous nous tenons à votre disposition pour tout renseignement complémentaire.

Dr Paola, pharmacienne

ANNEXE 12

Organigramme Synapse Medicine



CEO (Chief of Executive Officer): directeur general

CSO (Chief Scientific Officer): directeur scientifique

CTO (Chief Technology Officer): directeur technique

UI (User Interface) : univers graphique d'un site ou d'une application

UX (User eXperience) : résultat et ressenti de l'expérience de l'utilisateur sur une interface numérique.

ANNEXE 13

Maquette de la liste des études cliniques du module Essai Clinique de la Plateforme Synapse

Liste des études cliniques

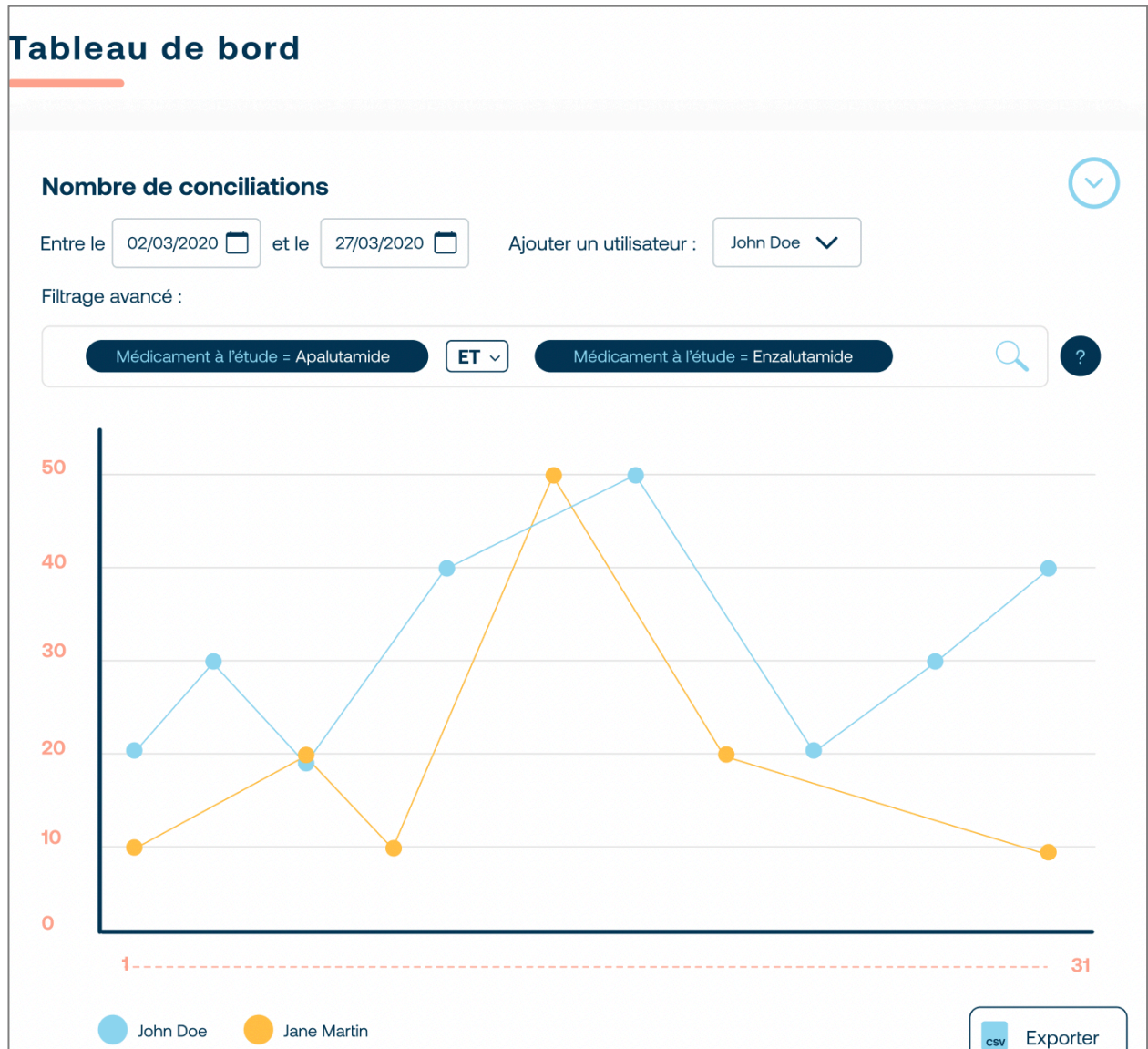
+ Créer une étude clinique

Rechercher par nom d'étude clinique :

Etudes cliniques ↓	Cloturées Actives ↑	Plus récente moins récente ↓		
Isam	Cloturée	1/28/17	Voir en détails	Dupliquer
Coverage	Cloturée	6/19/14	Voir en détails	Dupliquer
RoHs	Cloturée	4/21/12	Voir en détails	Dupliquer
Liyama	Cloturée	1/15/12	Voir en détails	Dupliquer
Isam		8/15/17	Voir en détails	Dupliquer
Coverage		9/18/16	Voir en détails	Dupliquer
RoHs		3/4/16	Voir en détails	Dupliquer
Liyama		8/30/14	Voir en détails	Dupliquer
Isam		5/19/12	Voir en détails	Dupliquer
Coverage		1/31/14	Voir en détails	Dupliquer
RoHs		8/21/15	Voir en détails	Dupliquer
Liyama		5/27/15	Voir en détails	Dupliquer
Isam		2/11/12	Voir en détails	Dupliquer
Coverage		12/4/17	Voir en détails	Dupliquer
RoHs		11/7/16	Voir en détails	Dupliquer
Liyama		10/6/13	Voir en détails	Dupliquer

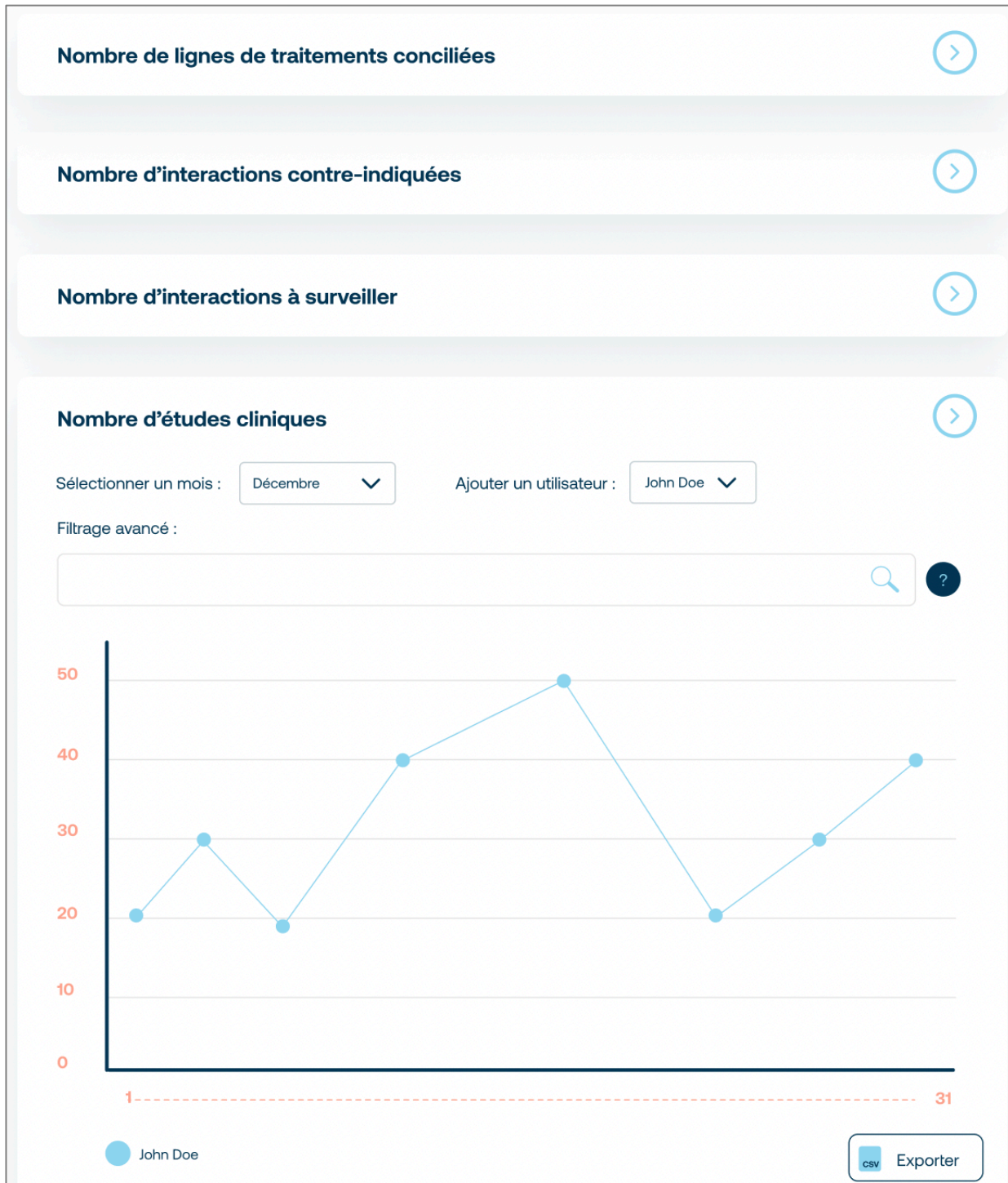
ANNEXE 14

Maquette du tableau de bord du module Essai Clinique de la Plateforme Synapse Pro (1/2)



ANNEXE 14

Maquette du tableau de bord du module Essai Clinique de la Plateforme Synapse Pro (2/2)



ANNEXE 15

















Maquette de la gestion des utilisateurs du module Essai Clinique de la Plateforme Synapse Pro


Gestion des utilisateurs

[+ Ajouter un utilisateur](#)

Rechercher un utilisateur :

Total (28) **Super Admin (6)** Admin (10) Users (12)

Nom	Email	Statut
Guy Hawkins	alma.lawson@example.com	Super Admin  
Ralph Edwards	georgia.young@example.com	Super Admin  
Floyd Miles	tim.jennings@example.com	Super Admin  
Annette Black	georgia.young@example.com	Super Admin  
Bessie Cooper	willie.jennings@example.com	Super Admin  
Jerome Bell	willie.jennings@example.com	Super Admin  
Savannah Nguyen	debra.holt@example.com	Super Admin  
Robert Fox	kenzi.lawson@example.com	Super Admin  

Satut modifié 

ANNEXE 16

Questionnaire de satisfaction sur l'utilisation de l'outil Synapse pour la conciliation
médicamenteuse des essais cliniques, auprès des pharmaciens hospitaliers

	0	1	2	3	4
OPTIMISATION DU TEMPS					
Utilisation ergonomique (facile, intuitive, agréable...)					
Gain de temps sur la réalisation du bilan médicamenteux					
Gain de temps sur l'analyse pharmaceutique					
FIABILITE, SECURITE					
Sécurisation des ordonnances des patients en essai clinique					
Amélioration de la qualité des données recueillies pour le promoteur					
Traçabilité des informations					
REPRODUCTIBILITE					
Reproductibilité des résultats de l'analyse pharmaceutique					
ORGANISATION					
Gestion des études cliniques intégrées dans l'outil					
Gestion des utilisateurs et de leurs droits					
Tableau de bord (indicateurs, requêtes précises, etc.)					

En fonction de votre ressenti, merci de noter chaque proposition de 0 à 4 (avec 0 comme note la plus basse)

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

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

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

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

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

Titre : Processus de conception et de validation d'un outil d'intelligence artificielle pour la conciliation médicamenteuse dans les essais cliniques.

Résumé : Afin de sécuriser le parcours thérapeutique des patients en essais cliniques et d'assurer la qualité des données recueillies, le pharmacien hospitalier réalise une conciliation médicamenteuse (CM) pour chaque nouveau patient inclus dans un protocole d'essai clinique émettant des listes de médicaments interdits ou à surveiller (MIS), à risque d'interaction avec le médicament expérimental. La réalisation du bilan médicamenteux et l'analyse pharmaceutique avec recherche de MIS doivent être réalisées rapidement avant l'inclusion des patients et selon les informations émises par les promoteurs. D'autres problématiques concernant la reproductibilité inter-pharmaciens et la multitude des sources utilisées pour l'analyse pharmaceutique ont soulevé le besoin de créer un outil numérique capable d'agrèger ces multiples sources et d'harmoniser les pratiques.

A travers une collaboration entre les pharmaciens d'un Centre de Lutte Contre le Cancer et les pharmaciens d'une startup spécialisée dans le domaine de l'intelligence artificielle (IA) appliquée à la santé, les processus de conception et de validation d'un outil d'IA pour la CM dans les essais cliniques ont été mis en place.

Le pharmacien responsable du processus de conception a rédigé des spécifications pour la construction d'algorithmes de données permettant aux pharmaciens de construire des groupes de médicaments intégrant les MIS de chaque essai clinique, automatiquement détectés lors de l'analyse pharmaceutique. Il a également été spécifié la création d'un module de recherche rapide pour les demandes d'avis pharmaceutiques, la constitution d'un tableau de bord avec différents indicateurs de suivi (ex. : nombre de conciliations, nombre de MIS) et d'autres fonctionnalités.

Devant ce projet de généralisation de la CM aux essais cliniques, deux protocoles de recherche ont été élaborés pour valider la méthode de détection automatisée des MIS et pour évaluer les performances de l'outil en vie réelle auprès de plusieurs centres.

Mots-clés : essais cliniques, conciliation médicamenteuse, interaction médicamenteuse, intelligence artificielle, e-santé, outil numérique

Title: Development and validation process of an artificial intelligence tool for medication reconciliation in clinical trials.

Abstract: In order to secure the therapeutic pathway of patients in clinical trials and to ensure the quality of the data collected, the hospital pharmacist performs a medication reconciliation (MR) for each new patient included in a clinical trial protocol that issues list of Prohibited Drugs or drugs to be Monitored (PDM), with a risk of interaction with the experimental drug.

The realization of the medication review and the pharmaceutical analysis with the search for PDM must be carried out rapidly before the inclusion of patients and according to the information issued by the sponsors. Other issues concerning inter-pharmacist reproducibility and the multitude of sources used for pharmaceutical analysis have raised the need to create a digital tool capable of aggregating these multiple sources and harmonizing practices.

Through a collaboration between pharmacists from a Cancer Center and pharmacists from a startup specialized in the field of artificial intelligence (AI) applied to health, the development and validation processes of an AI tool for MR in clinical trials were set up.

The pharmacist responsible for the development process wrote specifications for building data algorithms that would allow pharmacists to construct drug groups incorporating the PDM of each clinical trial, automatically detected during pharmaceutical analysis. It was also specified the creation of a quick search module for pharmaceutical advice requests, the constitution of a dashboard with different monitoring indicators (e.g.: number of conciliations, number of PDM) and other functionalities.

In view of this project to generalize MR to clinical trials, two research protocols were developed to validate the automated PDM detection method and to evaluate the tool's performance in real life in several centers.

Keywords: clinical trials, medication reconciliation, drug-drug interaction, artificial intelligence, e-health, digital tool