



**HAL**  
open science

# Comment les nouvelles technologies influencent-elles la transformation des essais cliniques ?

James Atlan

► **To cite this version:**

James Atlan. Comment les nouvelles technologies influencent-elles la transformation des essais cliniques ?. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04539437

**HAL Id: dumas-04539437**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04539437>**

Submitted on 9 Apr 2024

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

# THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA  
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 5 avril 2024

PAR

M James ATLAN

Né(e) le 3 avril 1995 à La Seyne sur Mer

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

## TITRE :

**Comment les nouvelles technologies influencent-elles  
la transformation des essais cliniques ?**

## JURY :

Président : Professeur François Devred,

Directeur : Dr Charlene Verheyen

Membre : Jean-Christophe Veissier

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

## BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC  
M. François DEVRED

## GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

## ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

## A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFLUG
---------------------	---

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

## **MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Dujé BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDÉ Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

## **MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant  
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Mélanie FALZON, Pharmacie-Adjoint  
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire  
Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie  
Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint  
Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant  
Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier  
Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant  
Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier  
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023



# Sommaire

<b>Introduction</b>	<b>16</b>
<b>État des lieux des essais cliniques</b>	<b>18</b>
<b>A. Définition des essais cliniques</b>	<b>18</b>
1. Définition	18
2. Mise en place d'un essai et définition des différentes phases	18
a. Phase 1	19
b. Phase 2	19
c. Phase 3	20
d. Phase 4	20
e. Tableau comparatif des différentes phases d'essais cliniques standards	21
<b>B. Environnement des essais cliniques</b>	<b>22</b>
1. Acteurs et législations des essais cliniques en Europe et dans le monde	22
2. Acteurs et législations des essais cliniques en France	24
a. Entreprises privées des essais cliniques	24
i. Les laboratoires pharmaceutiques	24
ii. Les CROs	25
iii. Les éditeurs de logiciels d'essais cliniques	25
iv. Les Sociétés et plateformes de recrutement d'essais cliniques	26
v. Tableau comparatif récapitulatif des différents types d'entreprises intervenants dans les essais cliniques	27
vi. Start-ups de Santé Numérique	28
b. Institutions et régulateurs des essais cliniques	28
i. Autorités de Réglementation et de Surveillance	28
ii. Organes de Politiques de Santé et de Stratégie	30
iii. Organisme d'Évaluation et de Recommandation	31
iv. Gestion au Niveau Régional	31
v. Représentation et Intérêts Professionnels	32
vi. Protection Éthique et des participants	33
c. Centres et établissements des essais cliniques	34
i. Centres & Groupements Hospitaliers	35
ii. Organisations à but non Lucratif	36
iii. EPST	36
d. Essais cliniques : Acteurs directs & Association de Patients	37
i. Participants	37
ii. « Sponsor » ou Promoteur	38
iii. Investigateur Principal	38
iv. Coordinateur de l'étude	38
v. Autres acteurs	39
vi. Association de patients	40
e. Les législations en France	40
f. Les délais d'autorisations	41
<b>État de l'art des technologies contemporaines : impact sur les essais cliniques</b>	<b>44</b>
<b>A. Big data &amp; IA dans les essais cliniques</b>	<b>44</b>
1. Collecte de données	45
a. Introduction à la collecte de données	45
b. Types de données	45
c. Méthodes de collecte de données	45
d. L'Internet des Objets (IoT)	46

<b>2. Arbres Décisionnels</b>	<b>47</b>
a. Introduction aux arbres décisionnels	47
b. Fonctionnement des arbres décisionnels	47
c. Application dans les essais cliniques	48
i. Sélection des Patients	48
ii. Évaluation des Risques	48
iii. Autres Applications	49
d. Avantages et Inconvénients	49
<b>3. Machine Learning</b>	<b>49</b>
a. Introduction au Machine Learning	49
b. Types de Machine Learning	50
c. Applications spécifiques aux essais cliniques	50
i. Prédiction de Résultats	50
ii. Aide à la Découverte de Médicaments	51
iii. Optimisation du Design des Essais	51
iv. Autres Applications	51
d. Limitations et Défis	53
<b>4. Deep Learning dans le cadre des essais cliniques</b>	<b>53</b>
a. Introduction au Deep Learning	53
b. Les types de réseaux neuronaux en Deep Learning	53
c. Applications spécifiques aux essais cliniques	54
i. Analyse d'Images Médicales	54
ii. Génomique et Recherche de Médicaments	54
iii. Analyse de Données Textuelles	54
iv. Autres Applications Potentielles	55
d. Limitations et Défis	55
<b>5. L'Intelligence Artificielle Générative</b>	<b>55</b>
a. Introduction à l'IA Générative	55
b. Génération de Données Synthétiques	56
c. Applications dans les essais cliniques	57
i. Développement de Nouveaux Médicaments	57
ii. Amélioration de la Précision des Diagnostics	57
iii. Compréhension des Maladies	57
iv. Applications Spécifiques	58
d. Défis et Limitations	58
<b>6. Perspectives d'avenir</b>	<b>58</b>
<b>B. Blockchain</b>	<b>59</b>
1. Traçabilité des données	59
2. Ledger : grand livre numérique	60
3. Smart Contracts : Contrats Intelligents	61
4. Limitations et Défis	62
5. Perspectives	63
<b>C. Réalité Augmenté et Réalité Virtuelle</b>	<b>63</b>
1. Mécanismes de fonctionnement	64
2. Avantages et Opportunités	64
3. Applications dans les essais cliniques	65
a. Évaluation de la Sécurité et de l'Efficacité des Traitements	65
b. Recrutement et Rétention des Patients	65
c. Formation des Professionnels de Santé	65
d. Suivi des Patients	65
e. Applications Spécifiques	66
4. Limitations et Défis	66
5. Perspectives	67
<b>D. Technologies et Acteurs des essais cliniques</b>	<b>67</b>

<b>Acteurs impactés par les enjeux de ces technologies</b>	<b>68</b>
<b>A. Entreprises et organisations privées</b>	<b>68</b>
1. <b>Évolution des modèles d'affaires face aux nouvelles technologies.</b>	68
a. Laboratoires Pharmaceutiques	68
b. Les CROs	69
c. Les éditeurs de logiciels d'essais cliniques	69
d. Les Sociétés / plateformes de recrutement d'essais cliniques	70
e. Les Start-ups en santé numérique	71
2. <b>Analyse des partenariats entre laboratoires pharmaceutiques et startups de santé numérique : Interactions</b>	71
3. <b>Recommandations pour une intégration harmonieuse des technologies dans le secteur des essais cliniques</b>	73
<b>B. Institutions et régulateurs</b>	<b>74</b>
1. <b>Impact des Technologies sur la Réglementation et la Surveillance</b>	74
a. Analyse de l'influence du Big Data, de l'IA, de la Blockchain, et de la réalité virtuelle/augmentée sur les processus réglementaires	74
b. Évolution des méthodes de surveillance et de contrôle par les régulateurs (ANSM & CNIL)	75
2. <b>Défis en Matière de Confidentialité et de Sécurité des Données</b>	76
a. Examen de la manière dont les technologies affectent la gestion de la confidentialité et la sécurité des données.	76
b. Rôle de la CNIL et autres organismes dans l'adaptation des cadres de protection des données.	77
3. <b>Réponses Politiques et Gouvernementales aux Innovations Technologiques</b>	78
a. Analyse des politiques publiques et des initiatives du gouvernement français et de la DGS face aux avancées technologiques.	78
b. Impact des technologies sur la formulation des politiques de santé.	79
4. <b>Collaboration et Conflits entre Régulateurs et Industrie</b>	79
a. Exploration des dynamiques entre le LEEM et les entreprises du secteur de la santé.	79
b. Cas d'étude d'une collaboration réussie	80
5. <b>Éthique et Responsabilité dans l'Utilisation des Technologies</b>	80
a. Discussion approfondie sur les enjeux éthiques liés à l'utilisation des technologies dans les essais cliniques.	80
b. Rôle des institutions dans la promotion d'une utilisation responsable des technologies.	83
<b>C. Centres et établissements</b>	<b>84</b>
1. <b>Gestion et Analyse des Données Cliniques</b>	84
a. Impact des technologies sur la collecte, le stockage et l'analyse des données cliniques.	84
b. Défis associés à l'intégration des systèmes de données dans les institutions de recherche.	85
2. <b>Impact sur la Qualité des Soins et des Recherches</b>	85
3. <b>Défis en Matière de Formation et de Compétences</b>	86
<b>D. Acteurs directs &amp; Association de Patients</b>	<b>87</b>
1. <b>Impact des Nouvelles Technologies sur les Rôles et Interactions des Acteurs</b>	87
a. Comment ces technologies modifient-elles les rôles et responsabilités des acteurs ?	87
b. Impact sur la collaboration entre les différents acteurs	88
c. Gestion du consentement éclairé et implication pour les contrôleurs de consentement	89
d. Amélioration de la formation et de la préparation des acteurs	89
2. <b>Les Associations de Patients dans le Contexte des Nouvelles Technologies</b>	90
a. Participation accrue dans la conception et le suivi des essais grâce aux technologies	90
b. Rôle dans la validation et l'évaluation des technologies utilisées (retours d'expérience, enquêtes, etc.).	91
<b>Conclusion</b>	<b>92</b>

## **Remerciements**

*Tout d'abord à ma famille, qui m'a toujours soutenu pendant ces nombreuses années, Jeremy, Amandine, mais surtout ma maman. Merci pour ton soutien indéfectible, sans quoi je ne serai pas là aujourd'hui, je t'aime.*

*A mon jury, Charlène & Jean-Christophe pour vos précieux conseils tout au long de cette thèse, vous avez ma reconnaissance éternelle.  
En parlant de reconnaissance, je tiens également à remercier le Professeur Devred pour ses cours de qualité, sa grande pédagogie ainsi que son accompagnement tout au long de ma scolarité.*

*Fou vous dites ? ça serait le cas si je ne remerciais pas la femme de ma vie Gaëlle pour ses encouragements et son aide tout au long de la rédaction de cette thèse, tu as toujours cru en moi, je ne l'oublierai jamais.*

*Mais que serais-je sans mes amis d'enfance ?*

*William, les années passent et s'entrelacent et pourtant tu es toujours présent pour moi quoi qu'il arrive, un frère, un ange gardien pour l'éternité.*

*Seb ne change rien, tu es la personne avec le plus grand cœur que je connaisse, on peut difficilement trouver un ami aussi gentil et incroyable que toi.*

*Clo & Dje je n'oublie pas non plus ces années à nager ensemble, c'est toujours un plaisir de vous retrouver.*

*Il me semble que j'ai oublié un Gaël, on ne saura jamais qui est Tic ou Tac entre nous deux, néanmoins, une chose est sûre, tu es une personne formidable et la plus brillante que je connaisse. Merci pour tout.*

*Je n'oublie évidemment pas toutes les personnes qui m'entourent au quotidien, avec qui j'ai notamment grandi pendant ces études de pharmacies. Lorette, Clothilde, Margot, Mélanie, Lucille, Mathilde... Merci pour les rigolades les filles, et merci de m'avoir aidé dans mon style vestimentaire haha*

*Alex toujours la blague beauf qui remonte le moral, un véritable rayon de soleil ! ainsi que nos bizuths de toujours, du Hellcar, Greg, Jade, Titi, Gab, Antoine... c'est toujours un plaisir de partager des choses avec vous.*

*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à tous ceux qui ont contribué à cette étape de ma vie académique.*

*Une page se tourne, néanmoins j'aimerais rappeler que chaque fin marque le début d'une nouvelle aube de possibilités infinies.*

***NB : « L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »***

## **Lexique**

**AFCRO** : Association Française des « Contract Research Organization »  
**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament  
**AP-HM** : Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille  
**AP-HP** : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris  
**ARC** : Attachés de Recherche Clinique  
**ARS** : Agences Régionales de Santé  
**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral  
**BPC** : Bonnes Pratiques Cliniques  
**CDMO** : “Contract Development Manufacturing Organization”  
**CFR** : “Code of Federal Regulations”  
**CHMP** : “Committee for Medicinal Products for Human Use”  
**CNIL** : Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés  
**CNN** : « Convolutional Neural Networks »  
**CNRS** : Centre National de la Recherche Scientifique  
**CPP** : Comité de protection des Personnes  
**CRA** : “Clinical Research Associates”  
**CRN** : “Clinical Research Nurse”  
**CRO** : « Contract Research Organization »  
**CSP** : Code de la Santé Publique  
**CTR** : « Clinical Trial Regulation »  
**DGS** : Direction Générale de la Santé  
**DM** : Dispositifs Médicaux  
**DTx** : Digital Therapeutics  
**ECD** : Essais cliniques décentralisés  
**EI** : Événements Indésirables  
**EMA** : « European Medical Agency »  
**EPST** : Établissements Publics à Caractère Scientifique et Technologique  
**FDA** : « Food and Drug Administration »  
**FiDe** : Finance Décentralisée  
**GAN** : « Generative Adversarial Network »  
**HAS** : Haute Autorité de Santé  
**HCL** : Hospices Civils de Lyon  
**IA** : Intelligence Artificielle  
**IND** : « Investigational New Drug »  
**INSERM** : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale  
**IoT** : “Internet of Things”  
**KPI** : “Key Performance Indicator”  
**LEEM** : Les Entreprises du Médicament  
**LLM** : « Large Language Model »  
**MP** : Médecine de Précision  
**PDS** : Professionnels de Santé  
**PMDA** : « Pharmaceutical and Medical Devices Agency »  
**PME** : Petites et moyennes entreprises  
**R&D** : Recherche & Développement  
**RA** : Réalité Augmentée  
**RGPD** : Règlement Général sur la Protection des Données  
**RNN** : « Recurrent Neural Network »  
**RV** : Réalité Virtuelle

**SI** : Systèmes Informatiques

**TDAH** : Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

**UE** : Union Européenne

**VAE** : « Variational Autoencodeur »

## **Glossaire**

**Arbres Décisionnels** : Les arbres décisionnels sont des modèles prédictifs de prise de décision, représentant graphiquement des choix et leurs résultats possibles.

**Auto-encodeurs** : Les auto-encodeurs sont des réseaux de neurones utilisés pour l'apprentissage non supervisé, capables de compresser et de décompresser des données.

**Auto-encodeurs Variationnels** : Une variante des auto-encodeurs, ils permettent de générer de nouvelles données qui suivent la même distribution que les données d'entraînement.

« **Big Data** » : Le Big Data se réfère à des ensembles de données si volumineux et complexes qu'ils dépassent les capacités des logiciels traditionnels à les capturer, stocker, gérer et analyser.

**Bio-simulation** : La bio-simulation utilise des modèles informatiques pour simuler les processus biologiques.

« **Blockchain** » : La blockchain est une technologie de stockage et de transmission d'informations, sécurisée et transparente, fonctionnant sans organe central de contrôle.

« **Cloud Base** » : Les solutions basées sur le cloud font référence à l'utilisation de ressources informatiques (comme les serveurs, le stockage, les applications et les services) hébergées sur Internet, plutôt que sur des ordinateurs ou des serveurs locaux.

**Compression des données** : La compression des données réduit la taille des fichiers en utilisant des techniques spécifiques, ce qui permet d'économiser de l'espace de stockage et de réduire le temps de transmission des données sur le réseau.

**Consentement éclairé** : Processus où une personne accepte de participer à une recherche ou un traitement après avoir été informée des risques, bénéfices et alternatives, assurant une décision bien informée.

**Coût Computationnel** : Le coût computationnel se réfère à la quantité de ressources informatiques (comme le temps de calcul ou la mémoire) nécessaire pour exécuter une tâche.

**Cryptage** : Le cryptage est un processus qui utilise des algorithmes pour transformer des informations lisibles en un format codé qui ne peut être lu ou compris sans la clé de décryptage appropriée.

« **Deep Learning** » : Le Deep Learning est un sous-ensemble du ML basé sur des réseaux de neurones artificiels avec de nombreuses couches.

« **Double sourcing** » : Stratégie d'approvisionnement impliquant deux fournisseurs pour le même besoin, visant à réduire la dépendance et sécuriser l'approvisionnement.

« **Edge Computing** » : Technologie qui traite les données près de leur source, améliorant la rapidité et réduisant le besoin de transfert vers des centres distants.

**Essais Cliniques Décentralisés** : Les essais cliniques décentralisés permettent la réalisation d'études cliniques à distance, en s'appuyant sur des technologies numériques pour le suivi et la collecte des données auprès des participants.

**Indexation des données** : L'indexation des données est le processus d'organisation des données de manière à faciliter leur recherche et leur accès rapide.

**Intelligence Artificielle** : L'intelligence artificielle fait référence à des systèmes ou machines qui simulent l'intelligence humaine pour exécuter des tâches, allant de la prise de décision à l'apprentissage et à la reconnaissance de la parole.

**Intelligence Artificielle Générative** : L'IA générative désigne des systèmes d'intelligence artificielle capables de créer du contenu nouveau et original, comme des textes, des images, ou même de la musique.

« **Internet of Things** » : L'Internet des objets désigne le réseau d'objets physiques (« choses ») dotés de capteurs, de logiciels et d'autres technologies dans le but d'échanger des données avec d'autres dispositifs et systèmes via Internet.

**Interopérabilité** : L'interopérabilité fait référence à la capacité de différents systèmes et organisations à travailler ensemble (échanger et utiliser des informations).

« **Ledger** » : Un ledger est un registre de transactions. Dans le contexte de la blockchain, il est distribué et sécurisé, offrant une transparence et une fiabilité accrues.

« **Machine Learning** » : Le Machine Learning est une branche de l'IA qui permet aux systèmes d'apprendre et d'améliorer à partir de l'expérience sans être explicitement programmés.

**Marqueurs Génétiques** : Les marqueurs génétiques sont des séquences d'ADN associées à des traits spécifiques ou à des susceptibilités à certaines maladies.

**Pharmacovigilance** : La pharmacovigilance est la pratique de surveiller les effets des médicaments après leur commercialisation pour identifier et évaluer les événements indésirables.

**Registre Immuable** : Un registre immuable est une base de données dont les entrées ne peuvent être ni modifiées ni supprimées une fois enregistrées.

**Réalité Augmentée** : La réalité augmentée superpose des informations numériques (comme des images, des données) sur le monde réel.

**Réalité Virtuelle** : La réalité virtuelle est une simulation informatique interactive immersive qui peut simuler des environnements réels ou imaginaires.

**Réseaux Antagonistes Génératifs** : Les GAN sont un type d'IA générative où deux réseaux (un générateur et un discriminateur) sont entraînés simultanément pour produire des données très réalistes.

**Réseaux Neuronaux Convolutifs** : Les CNN sont un type de réseaux de neurones artificiels utilisés principalement pour traiter des données visuelles.

**Réseaux Neuronaux Récurrents** : Les RNN sont un type de réseaux de neurones artificiels conçus pour reconnaître les séquences de données, comme le langage parlé ou écrit.

« **Smart Contracts** » : Les smart contracts sont des contrats auto-exécutables codés sur la blockchain, s'exécutant automatiquement lorsque des conditions prédéfinies sont remplies.

« **Start-up** » : Une start-up est une jeune entreprise innovante dans le domaine de la technologie, souvent avec un modèle d'affaires prometteur.

« **Web3** » : La troisième génération d'Internet, marquée par la décentralisation via la blockchain et l'engagement utilisateur renforcé. La réalité virtuelle (RV) et la réalité augmentée (RA) jouent un rôle clé en offrant des expériences immersives et interactives, alignées sur les principes du Web3.



## **Introduction**

Quel rôle jouent les essais cliniques dans le secteur de la santé ? Ils font le pont entre les avancées de recherche biomédicale et leur mise en application concrète pour le traitement des maladies. Ces études rigoureuses et méthodiques sont indispensables si l'on souhaite évaluer l'efficacité et la sécurité des nouvelles thérapies. Cependant, ces essais connaissent une transformation à part entière, les avancées technologiques. Que ce soit le Big Data, l'intelligence artificielle (IA), la blockchain, ainsi que les réalités augmentée (RA) et virtuelle (RV), tous impactent à leur manière la façon dont ces essais sont conçus, conduits et analysés. Néanmoins, cette évolution soulève des questions concernant l'implication de l'ensemble des parties prenantes, leur collaboration et leur adaptation dans ce nouveau monde.

L'évolution numérique en cours offre des outils capables de surmonter certains défis des essais cliniques. L'optimisation du recrutement des participants, l'amélioration de la collecte, l'analyse des données, la transparence et traçabilité, tous ces aspects évoluent. L'intégration du Big Data et de l'IA promet une identification plus rapide des tendances ainsi que de certaines anomalies. Ces dernières sont potentiellement capables d'accélérer la mise sur le marché de traitements innovants. Parallèlement, la blockchain elle, se présente comme une solution prometteuse pour sécuriser les échanges de données et garantir leur intégrité, dans un contexte où la confidentialité et la protection des informations personnelles deviennent un enjeu de santé publique. Ces technologies que l'on pourrait qualifier à certains moments de disruptives ne se limitent pas à améliorer les processus opérationnels des essais cliniques, mais redéfinissent aussi le rôle et l'engagement des participants. La RA et la RV, par exemple, offrent des méthodes immersives pour informer les futurs participants sur les essais, leur permettant de mieux comprendre les procédures et les implications de leur participation. Nous allons voir que ces outils numériques favorisent ainsi une approche plus centrée sur eux, renforçant de ce fait l'adhésion et la motivation tout au long de l'étude.

Si cette thèse propose d'explorer l'impact des nouvelles technologies sur les essais cliniques, il existe une technologie qui pourrait révolutionner les sciences de la vie, il s'agit de l'informatique quantique. Cette technologie promet d'exploiter les propriétés quantiques des atomes pour accroître de manière exponentielle la vitesse de calculs de nos ordinateurs actuels.

Le calcul quantique, offrirait des solutions efficaces pour des tâches complexes telles que le pliage des protéines, la conception de médicaments et la découverte de biomarqueurs et bien plus encore.

Cependant, du fait de la grande immaturité à l'heure actuelle des travaux, nous avons fait le choix de ne pas développer le sujet lors de cette thèse n'ayant pas d'application concrète.

Néanmoins, l'adoption des autres technologies soulève évidemment son lot de défis. En termes d'éthique, de réglementation et d'acceptation par les différents acteurs, entreprises et organisations privées, tout comme les institutions régulatrices, tous doivent naviguer dans un paysage complexe et flou. En effet, l'évolution rapide peut parfois devancer les cadres législatifs existants. Il devient alors nécessaire d'acter pour une mise à jour des normes et des pratiques réglementaires.

Comment les nouvelles technologies influencent-elles la transformation des essais cliniques ? Nous tenterons de répondre à cette question en dressant un état des lieux des innovations actuelles.

Voilà pourquoi, pour faire face à ces enjeux, cette thèse se propose d'explorer l'impact de celles-ci, en se questionnant sur les transformations induites dans la gestion et la conduite de ces études.

En somme, cette thèse ambitionne de contribuer au débat sur l'avenir des essais cliniques à l'heure du numérique, en offrant des pistes de réflexion. L'harmonisation entre innovation technologique, exigences éthiques et réglementaires, est essentiel à l'avancement de la médecine et au bien-être des patients.

# État des lieux des essais cliniques

## A. Définition des essais cliniques

### 1. Définition

Lorsque nous prenons la définition des **hospices civils de Lyon**, nous avons la définition suivante :

« **Un essai clinique est une étude scientifique réalisée sur des êtres humains.** Il vise à évaluer la non-toxicité, la tolérance et l'efficacité d'une méthode diagnostique, d'un traitement ou d'une stratégie thérapeutique. Il peut s'agir d'un médicament ou d'un dispositif médical (comme une prothèse, par exemple). La fiabilité des essais cliniques repose sur une **méthode scientifique rigoureuse**. Les résultats sont publiés dans des revues médicales et présentés lors de congrès. Quand l'essai porte sur une molécule, il peut constituer une étape avant la validation auprès des autorités sanitaires puis mise sur le marché. » <sup>1</sup>

En amont de cette recherche clinique nous avons la **recherche fondamentale** avec la mise au point d'une molécule ou d'un dispositif au sein d'un laboratoire suivi des essais que l'on qualifie de **pré-clinique** sur des animaux (toujours en laboratoire).

### 2. Mise en place d'un essai et définition des différentes phases

La mise en place d'un essai clinique en France et en Europe est un processus complexe et rigoureux qui suit des étapes bien définies pour s'assurer de la conformité aux directives éthiques et réglementaires. Voici un aperçu des principales étapes : <sup>2</sup>

- **Recherche Préliminaire** : il faut d'abord établir une base scientifique solide. Des études précliniques sont réalisées, souvent sur des animaux, pour évaluer la sécurité et l'efficacité du traitement ou de l'intervention à étudier.
- **Rédaction du Protocole de l'Essai** : cette étape consiste à rédiger un document détaillé qui décrit les objectifs, la méthodologie, le calendrier et d'autres aspects clés de l'essai.
- **Comité d'Éthique** : avant de débiter l'essai, le protocole doit être approuvé par un Comité de Protection des Personnes (CPP) en France ou par un équivalent dans d'autres pays européens.
- **Autorisations Réglementaires** : il faut également obtenir l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) en France, ou de l'Agence européenne des médicaments (EMA) si l'essai est multinational.
- **Enregistrement** : l'essai doit être enregistré sur une base de données publiques, comme le registre européen des essais cliniques (EudraCT)<sup>3</sup>, avant son commencement.

- **Recrutement des Participants** : une fois toutes les approbations et autorisations obtenues, l'étape de recrutement peut commencer selon les critères définis dans le protocole.
- **Réalisation de l'Essai** : les participants sont soumis au traitement ou à l'intervention étudiée selon le protocole approuvé.
- **Collecte et Analyse des Données** : les données sont recueillies et analysées en continu ou à la fin de l'étude, selon les besoins.
- **Rapport d'Étude** : à l'issue de l'essai, un rapport détaillé est préparé, présentant les résultats, les conclusions et les éventuelles recommandations.
- **Surveillance « données de vie réels »** : une surveillance continue est mise en place pour détecter tout effet indésirable éventuellement non identifié pendant l'essai.

Il est à noter que ces étapes sont générales et peuvent varier en fonction des spécificités du produit étudié et des réglementations locales. Le respect des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) est impératif tout au long du processus.

Ces étapes s'inscrivent dans le cadre de réglementations européennes, notamment le règlement (UE) n° 536/2014, qui harmonise les conditions pour la conduite des essais cliniques dans l'Union européenne.<sup>4</sup>

L'évaluation clinique de la sécurité et de l'efficacité d'un nouveau médicament à proprement parlé, se déroule sur 4 phases distinctes et successives les unes des autres. Selon l'Inserm nous avons les définitions suivantes.

#### a. Phase 1

*« La **phase I** est menée sur un petit groupe de volontaires, sains ou malades en fonction de la molécule évaluée. Il s'agit de la tester pour la première fois chez l'homme, afin d'observer son devenir dans l'organisme en fonction du temps (cinétique) et d'évaluer sa **toxicité**. Les volontaires sont en général hébergés pendant quelques jours dans un centre spécialisé.*

*Une batterie d'examens est réalisée, permettant de vérifier de très nombreux paramètres (cardiaques, respiratoires, sanguins...). »<sup>2</sup>*

Il existe également ce qu'on appelle la **phase 1/2**, à savoir la combinaison de la phase 1 et 2. L'objectif étant de continuer à évaluer la sécurité du médicament ou du traitement sur un groupe plus important de personnes et cela tout en commençant à examiner son efficacité.

#### b. Phase 2

*« La **phase II** se déroule chez des volontaires malades. L'objectif est de déterminer la **tolérance et l'efficacité** de la molécule. Une première étape permet de déterminer la **dose minimale efficace**, pour laquelle les effets indésirables sont inobservables ou*

minimes. Dans un second temps cette dose sera administrée à 100 à 300 malades (dans la mesure du possible, selon la fréquence de la pathologie ciblée) pour rechercher un bénéfice thérapeutique. Ces essais se déroulent en milieu hospitalier. »<sup>2</sup>

c. Phase 3

« La **phase III** permet d'évaluer l'intérêt thérapeutique du médicament sur un nombre de patients beaucoup plus important : de quelques centaines, à des milliers pour des maladies très fréquentes comme l'hypertension. Les volontaires sont le plus souvent répartis en deux groupes afin de comparer l'efficacité du candidat médicament à un traitement de référence (s'il en existe un) ou à un placebo (substance neutre). »<sup>2</sup>

C'est à l'issue de ces différents essais que l'autorisation de mise sur le marché est donnée par les autorités sanitaires ou non.

d. Phase 4

« La **phase IV** intervient ensuite : elle permet de suivre l'utilisation du médicament à long terme, dans des conditions réelles d'utilisation, afin de détecter des effets indésirables rares, des complications tardives ou encore des biais de prescription ou un mauvais usage ». <sup>2</sup>

Ces essais de Phase 4 ont avant tout pour but de surveiller d'éventuelles complications étant passés au travers de la surveillance lors des essais cliniques de phase 3, et d'obtenir de plus amples informations notamment sur l'utilisation du médicament en vie réelle sur le long terme.

e. Tableau comparatif des différentes phases d'essais cliniques standards

Ci-dessous un tableau comparatif prenant en compte des critères standards. A noter que ces derniers peuvent être très variable en fonction du type de pathologie traité.<sup>2</sup>

<b>Critère</b>	<b>Phase 1</b>	<b>Phase 1/2</b>	<b>Phase 2</b>	<b>Phase 3</b>	<b>Phase 4</b>
<b>Objectif</b>	Évaluer la sécurité, déterminer la dose maximale, et identifier les effets secondaires.	Combiner les objectifs de la phase 1 et de la phase 2.	Évaluer l'efficacité, examiner les effets secondaires, et déterminer la posologie.	Comparer l'efficacité par rapport à un traitement standard ou un placebo.	Surveiller les effets à long terme après la mise sur le marché.
<b>Nombre de sujets</b>	Très petit nombre (20-80)	Petit nombre (Peut varier, généralement < 100)	Plusieurs centaines	Plusieurs centaines à plusieurs milliers	Plusieurs milliers à dizaines de milliers
<b>Durée</b>	Quelques mois	Quelques mois à 1 an	Quelques mois à 2 ans	1 à 4 ans	Plusieurs années
<b>Contrôle</b>	Pas généralement randomisé ou contrôlé	Parfois randomisé et contrôlé	Souvent randomisé et contrôlé	Randomisé et contrôlé	Souvent moins strict ; peut ne pas être contrôlé
<b>Critères de mesure</b>	Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques	Efficacité préliminaire et sécurité	Efficacité et effets secondaires	Efficacité, effets secondaires, et suivi à long terme	Efficacité à long terme, effets secondaires rares
<b>Approbation réglementaire</b>	Non	Non	Non	Souvent requis pour l'approbation du médicament	Après approbation du médicament
<b>Coût</b>	Faible à modéré	Modéré	Modéré à élevé	Très élevé	Variable

## B. Environnement des essais cliniques

### 1. Acteurs et législations des essais cliniques en Europe et dans le monde

Il existe plusieurs types d'acteurs et de législations qui encadrent les essais cliniques en Europe et dans le monde.

#### Europe

Les essais cliniques sont régis par le règlement européen relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain EU 536/2014, qui est entré en vigueur le 31 janvier 2022, dont l'European Medicines Agency (EMA) est en charge.<sup>4</sup>

Ce qui change principalement avec ce nouveau règlement ?

Il faut maintenant 2 décisions favorables nécessaires pour la mise en œuvre d'un essai clinique :

- La première par l'État membre concerné par la recherche
- La deuxième, européenne si l'essai est conduit dans plusieurs États membres européens.

De plus, le CTR (Clinical Trial Regulation)<sup>5</sup> source établit un ensemble unique de règles pour les essais cliniques de médicaments menés dans l'Union européenne (UE). Il s'applique à tous les essais cliniques de médicaments, qu'ils soient développés par des entreprises pharmaceutiques ou des institutions académiques.

Le CTR définit un certain nombre d'exigences pour la conduite des essais cliniques, notamment :

- La nécessité d'un avis du comité d'éthique : Tous les essais cliniques doivent être examinés et approuvés par un comité d'éthique indépendant avant de pouvoir commencer.
- La nécessité d'un consentement éclairé : Tous les participants aux essais cliniques doivent donner leur consentement éclairé avant de pouvoir participer.
- Nécessité de signaler les événements indésirables : Tous les événements indésirables survenant au cours d'un essai clinique doivent être signalés aux autorités compétentes.
- La nécessité de préserver l'intégrité des données : Toutes les données recueillies au cours d'un essai clinique doivent être exactes et complètes.

Le CTR établit également un certain nombre de procédures pour l'autorisation et la supervision des essais cliniques. L'Agence européenne des médicaments (EMA) est responsable de l'autorisation des essais cliniques dans l'UE.

L'EMA a également le pouvoir de suspendre ou d'interrompre les essais cliniques s'ils ne sont pas menés conformément au CTR.

Le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use)<sup>6</sup> est un comité scientifique de l'EMA chargé de l'évaluation scientifique des médicaments à usage humain. Le CHMP examine les données des essais cliniques et émet des avis scientifiques sur la sécurité, l'efficacité et la qualité des médicaments.

Les avis du CHMP sont utilisés par l'EMA pour décider d'autoriser ou non la commercialisation des médicaments dans l'UE. Le CHMP joue également un rôle dans la supervision des essais cliniques dans l'UE. Le CHMP surveille le déroulement des essais cliniques et prend des mesures en cas de doute sur la sécurité ou l'éthique d'un essai. Le CHMP peut suspendre un essai clinique ou y mettre fin s'il n'est pas mené conformément aux CTR.

## Etats-Unis

Les lois régissant les essais cliniques aux États-Unis sont complexes et varient en fonction du type d'essai mené. Le principal organe de réglementation est la Food and Drug Administration (FDA)<sup>7</sup>, créée en 1906 mais devenue plus influente avec l'adoption de divers amendements législatifs au cours du XXe siècle.<sup>8,9</sup>

**Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) de 1938** : cette loi fondamentale établit le cadre réglementaire initial pour la sécurité des médicaments, des aliments et des dispositifs médicaux.

**Kefauver Harris Amendment de 1962** : ce fut un tournant dans la réglementation des essais cliniques aux États-Unis. À la suite du scandale de la thalidomide en Europe, cette modification du FD&C Act a exigé que les fabricants prouvent non seulement l'innocuité, mais aussi l'efficacité de leurs produits avant la commercialisation. Elle a également introduit des exigences pour le consentement éclairé des participants et la déclaration des effets secondaires.

**Investigational New Drug (IND) application** : avant de commencer un essai clinique, un promoteur doit soumettre une IND auprès de la FDA, détaillant le plan d'essai, les protocoles et les données précliniques.

**Code of Federal Regulations (CFR) Title 21** : ce code détaille les règles et les directives spécifiques pour les essais cliniques, notamment en ce qui concerne le consentement éclairé, la surveillance et l'analyse des données.

**Good Clinical Practice (GCP) Guidelines** : lignes directrices qui sont harmonisées au niveau international. Elles permettent d'établir des normes éthiques et de qualité pour la conception, la conduite et la déclaration des essais.

**Human Subjects Protection Regulations** : ces réglementations fédérales, souvent connues sous le nom de "Common Rule", régissent la protection des sujets humains dans toute recherche financée ou soutenue par 16 agences fédérales des États-Unis.

**Le rapport Belmont** : le rapport Belmont est un ensemble de principes éthiques pour la protection des sujets humains dans la recherche. Il a été publié par la Commission nationale pour la protection des sujets humains dans la recherche biomédicale et comportementale en 1979. Le rapport Belmont énonce trois principes éthiques fondamentaux qui doivent être respectés dans la conduite des recherches impliquant des sujets humains : le respect des personnes, la bienfaisance et la justice.

Outre ces lois, il existe également un certain nombre d'autres réglementations qui



régissent les essais cliniques aux États-Unis. Ces réglementations sont émises par la FDA, le ministère de la santé et des services sociaux et d'autres agences fédérales.

**Biologics Price Competition and Innovation Act de 2009** : cette loi a facilité l'approbation de versions biosimilaires de produits biologiques licenciés, nécessitant des essais cliniques pour démontrer la similitude.

## Japon

Les essais cliniques sont régis par la **Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA)**<sup>10</sup>, qui édicte des règles similaires à celles de la FDA américaine.<sup>11</sup>

- La loi sur les produits pharmaceutiques et les dispositifs médicaux est la **principale loi** régissant la réglementation des médicaments et des dispositifs médicaux au Japon. Elle a été adoptée en 1960 et a été révisée à plusieurs reprises depuis lors. La loi PMD définit les exigences relatives à l'enregistrement et à l'approbation des médicaments et des dispositifs médicaux au Japon, y compris les essais cliniques.
- Les lignes directrices sur les BPC sont un ensemble de réglementations qui définissent les principes éthiques et scientifiques pour la conduite des essais cliniques au Japon. Elles ont été adoptées en 1997 et ont été révisées à plusieurs reprises depuis lors. Les lignes directrices des BPC sont basées sur la Déclaration d'Helsinki et d'autres directives éthiques internationales pour la recherche clinique. Le Règlement sur la conduite des essais cliniques de produits pharmaceutiques a été adopté en 2014. Il définit les procédures pour la conduite des essais cliniques au Japon, y compris l'enregistrement et leurs approbations, le processus de consentement éclairé et la notification des événements indésirables. Les lois régissant les essais cliniques au Japon sont conçues pour protéger la santé et la sécurité des sujets humains y participant. Elles contribuent également à garantir qu'ils sont menés dans le respect de l'éthique et des normes scientifiques.

Pour ce qui concerne les autres pays, les essais cliniques sont régis par des agences pouvant être nationales ou régionales. Elles édictent des règles spécifiques en matière d'éthique, de sécurité et de qualité des essais cliniques propres à leurs pays et recommandations en vigueur.

## **2. Acteurs et législations des essais cliniques en France**

### a. Entreprises privées des essais cliniques

#### i. Les laboratoires pharmaceutiques

Les laboratoires pharmaceutiques sont un élément incontournable du système de santé. En effet, spécialisés dans le développement, la fabrication et la commercialisation de médicaments, leur rôle est primordial pour prévenir et traiter les maladies, et cela avec plusieurs missions :

**Développement de nouveaux médicaments** : en investissant massivement dans la recherche et le développement. Cette étape est clé pour l'innovation et l'introduction de nouveaux traitements sur le marché.

**Fabrication de médicaments** : via des installations de fabrication avancées pour produire des médicaments de haute qualité, et conformes aux normes internationales. De plus en plus, ils vont collaborer avec des Contract Development Manufacturing Organizations (CDMOs) pour améliorer plusieurs aspects non négligeable (réduction des coûts, bénéficier d'une expertise spécialisée et gagner en flexibilité).

**Commercialisation des médicaments** : auprès des professionnels de santé et des patients. Ils emploient diverses méthodes de marketing, comme des conférences et des activités de relations publiques, afin de promouvoir leurs médicaments.

**Pharmacovigilance** : avec la surveillance des effets secondaires et sécurité des médicaments après leur mise sur le marché, pour garantir leur sûreté continue.

Dans le domaine des essais cliniques, les laboratoires pharmaceutiques sont responsables de la conception, de la mise en œuvre et du financement des essais cliniques, en particulier ceux étant menés dans le cadre de recherches privées.<sup>12</sup>

## ii. Les CROs

Les Contract Research Organizations (CROs) sont des sociétés spécialisées qui fournissent des services d'essais cliniques aux entreprises de l'industrie de la santé. Elles sont engagées par des promoteurs, tels que des entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques, pour gérer efficacement (gain économique) et en toute sécurité le cycle de vie d'un essai clinique. Cette gestion inclut la plupart du temps la planification, la coordination, l'exécution et pour terminer le suivi de l'essai.

Les CROs aident à réduire à la fois les coûts mais aussi les délais pour les sociétés qui les engagent. De par leur apport en expertise et leurs ressources spécialisées, elles sont réputées pour leur capacité à gérer des essais cliniques complexes, comme ceux concernant des maladies rares ou des populations spécifiques (Ex : les enfants). Leur travail, depuis la conception et la planification de l'étude, jusqu'à l'analyse des données et la rédaction de rapports, couvre de bout en bout les essais.

Avec un réseau mondial de sites d'essais cliniques et d'investigateurs, ces entreprises opèrent dans de nombreuses régions à travers le monde (IQVIA, Labcorp/Covance &PPD), offrant ainsi une portée et des capacités très importantes pour la recherche clinique.<sup>13,14</sup>

## iii. Les éditeurs de logiciels d'essais cliniques

Impliqué dans la gestion et le suivi des essais cliniques, couvrant tous les aspects, de la conception à l'analyse des données. Leur objectif principal est d'améliorer l'efficacité des essais cliniques tout en assurant la qualité et l'intégrité des données.

Voici quelques fonctionnalités de ces logiciels :

**Conception et planification de l'étude** : créer et gérer les protocoles d'essais cliniques. Permet de suivre l'évolution de l'essai afin d'identifier et de résoudre les éventuels problèmes.

**Collecte des données** : plus efficace auprès des participants. De plus, ces données seront stockées et gérées de manière sécurisée et organisée.

**Analyse des données** : par la génération de rapports résumant les résultats de l'essai (meilleure interprétation, lecture simplifiée...)

**Rapports de sécurité** : par le suivi rigoureux des EI (événements indésirables) et d'autres problèmes de sécurité pouvant survenir au cours d'un essai clinique.

**Conformité réglementaire** : avec les exigences réglementaires, essentiel pour l'approbation et légitimité de l'essai.

Au fil du temps, ces logiciels sont devenus indispensables du fait de leurs fonctionnalités essentiels dans la gestion des essais.<sup>15</sup>

#### iv. Les Sociétés et plateformes de recrutement d'essais cliniques

Ces sociétés s'occupent de l'identification et du recrutement des potentiels participants. Plusieurs méthodes sont utilisées :

**Réseaux sociaux** : par des plateformes en ligne

**Publipostage** : par l'envoi de lettres ciblées pour informer et inviter les personnes à participer aux essais.

**Bouche à oreille** : en encourageant les participants actuels à partager l'information avec d'autres, élargissant ainsi la portée du recrutement, et la vision des essais auprès du public.

Néanmoins, il est important de souligner que ces méthodes sont très encadrées en France et sont limitées en termes de portés contrairement aux Etats-Unis où ce type de méthode est beaucoup plus utilisé.

Une fois les candidats identifiés, leur éligibilité pour l'essai est évaluée. Les sociétés de recrutement organisent ensuite les rendez-vous nécessaires sur les sites d'essais cliniques.

Lors de ces rendez-vous, des informations détaillées sont fournies aux candidats, notamment sur les antécédents médicaux nécessaires et, surtout, le processus de consentement libre et éclairé est initié. Ce dernier est une étape essentielle, assurant que les participants comprennent pleinement ce que l'essai implique avant de donner leur accord.<sup>16,17</sup>

v. Tableau comparatif récapitulatif des différents types d'entreprises intervenants dans les essais cliniques

Afin de gagner du temps, réduire les coûts, et accéder à un éventail plus large de patients (entre autres), les laboratoires pharmaceutiques vont ainsi faire appel à certains acteurs privés spécialisés pour mener à bien des essais cliniques. Ci-dessous, un tableau comparatif de ces acteurs.

	<b>CRO</b>	<b>Éditeurs logiciels</b>	<b>Sociétés &amp; plateformes de recrutement</b>
<b>Spécialités</b>	Promoteurs d'essais cliniques et sites d'essais cliniques	Outils digitaux Essais cliniques	Sites d'essais cliniques et essais cliniques
<b>Services</b>	Conception de l'étude, élaboration du protocole, analyse des données, soumission réglementaire, etc.	Système de gestion des essais cliniques, système de gestion des données, système de saisie électronique des données (EDC), etc.	Recrutement des patients, sélection, programmation, etc.
<b>Expertise</b>	Essais cliniques, affaires réglementaires, gestion des données, etc.	Essais cliniques	Recrutement d'essais cliniques
<b>Coûts</b>	élevé	Varie en fonction du fournisseur	Varie en fonction du fournisseur et de la plateforme
<b>Avantages</b>	Peut fournir une gamme plus large de services, dispose généralement d'une plus grande expertise	Peut contribuer à rationaliser les essais cliniques et à améliorer l'efficacité	Peut aider à trouver rapidement et facilement des patients qualifiés
<b>Désavantages</b>	Peut s'avérer très chère	Ne propose pas le même accompagnement qu'un CRO	Peut ne pas disposer des ressources nécessaires pour mener à bien des essais cliniques de grande envergure

## vi. Start-ups de Santé Numérique

Elles peuvent se concentrer sur plusieurs missions clés comme la modernisation, l'accélération et l'efficacité des processus d'essais cliniques.

Nous allons retrouver :

**Recrutement, Engagement des Participants** : via l'utilisation d'outils numériques avancés, tels que les réseaux sociaux, le big data et l'analyse prédictive, pour cibler les candidats éligibles de manière plus efficace & rapide.

**Amélioration de la Collecte de Données** : en fournissant des plateformes et des applications mobiles (collecte de données en temps réel, plus précise...), pouvant inclure l'utilisation de dispositifs portables et d'applications afin de suivre les signes vitaux ou autres mesures du genre.

**Télésurveillance des Patients** : les patients seront suivis via des dispositifs connectés permettant une surveillance continue et réduisant la nécessité pour les participants de se rendre fréquemment sur les sites d'essais : amélioration de l'adhésion et du confort des participants.

**Analyse de Données, Intelligence Artificielle** : pour identifier plus rapidement les tendances, les effets secondaires potentiels ou encore l'efficacité des traitements testés.

**Gestion de la Logistique et de la Communication** : par exemple avec des plateformes en gérant plus efficacement la logistique des essais (planification des rendez-vous, distribution des médicaments, communication plus simple entre les chercheurs & les participants).

**Amélioration de l'Expérience Patient** : il devient primordial d'avoir des interfaces qui soient conviviales et qui facilitent l'accès à l'information. L'objectif étant avant tout d'améliorer l'expérience globale des participants aux essais cliniques.

Il existe actuellement une réelle volonté de la part de ces nouveaux acteurs de changer les modèles « classiques » de développement d'essais cliniques.<sup>18,19</sup>

### b. Institutions et régulateurs des essais cliniques

#### i. Autorités de Réglementation et de Surveillance

#### **ANSM**

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) est une agence française clé. En effet, elle opère dans le domaine de la réglementation des produits de santé, incluant à la fois les médicaments et les dispositifs médicaux. Elle a un rôle prépondérant dans le contexte des essais cliniques et de la recherche clinique, où elle assure la sécurité des participants et la conformité des produits testés.

Ces principales missions sont les suivantes :

- **Autorisation, Surveillance des Essais Cliniques** : l'organisme est responsable de l'autorisation des essais cliniques en France, en évaluant les dossiers de demande d'autorisation pour s'assurer que les essais conçus sont sûrs et éthiques.
- **Évaluation de la Sécurité et de l'Efficacité** : elle va évaluer plusieurs aspects avant la mise sur le marché des produits de santé (sécurité, efficacité et qualité)
- **Inspection, Contrôle** : assez courant pour vérifier le respect des bonnes pratiques cliniques et de fabrication dans les essais cliniques (également la production de médicaments).
- **Gestion des Risques** : une surveillance des risques associés sur l'ensemble du cycle de vie des différents produits, notamment pendant les essais cliniques (fonction de protection de la santé publique).
- **Communication, Information sur les Risques** : par une information transparente & accessible (communication active sur les risques)
- **Collaboration Internationale** : collabore principalement avec l'EMA mais aussi avec les autres instances mondiales (FDA...), dans le but d'harmoniser les différents standards.
- **Soutien à l'Innovation** : sur les nouveaux traitements et technologies médicales.<sup>20</sup>

## CNIL

La CNIL, ou Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, est une autorité administrative indépendante en France. Elle possède un champ d'action certes vaste, cependant son rôle dans le contexte des essais cliniques, recherche clinique est particulièrement important pour garantir la protection des données personnelles des participants. Dans ce contexte, ses missions sont centrées sur plusieurs points à savoir la surveillance, la régulation de la collecte, le traitement et l'utilisation des données de santé.

Cette autorité aura elle aussi plusieurs missions :

- **Contrôle de la Conformité des Traitements de Données** : conformément aux réglementations sur la protection des données, comme le RGPD (Règlement Général sur la Protection des Données).
- **Garantie du Respect de la Confidentialité** : protégeant ainsi les informations sensibles des participants, donc de leur sécurité.
- **Consentement Éclairé pour le Traitement des Données** : rôle de vérification d'obtention du consentement avant le traitement des données personnelles, en s'assurant que les participants sont pleinement informés et consentants.
- **Avis, Recommandations sur les Protocoles de Recherche** : notamment celles impliquant des données personnelles, en veillant à ce qu'ils respectent les normes (éthiques et légales).
- **Sensibilisation, Formation** : des acteurs de la recherche clinique sur les enjeux de la protection des données personnelles.
- **Réponse aux Réclamations et aux Incidents** : celles relatives à la protection de leurs données. Intervention en cas de violation de données.

- **Promotion de l'Innovation Responsable** : promotion de ces innovations tant qu'elles respectent la vie privée, droits des individus.

La CNIL s'assure que le traitement des données personnel des individus respectent à la fois leurs droits mais aussi les exigences de la recherche clinique.<sup>21</sup>

## ii. Organes de Politiques de Santé et de Stratégie

### Gouvernement Français

Le gouvernement français, à travers ses différents ministères et organes exécutifs, joue un rôle stratégique dans les essais. Il va établir les politiques, et fournir les ressources nécessaires pour soutenir/réguler le domaine.

En termes de missions/directives, nous retrouverons :

- **Élaboration des Politiques de Santé, Réglementation** : celles qui encadrent les essais cliniques, le but étant d'assurer la sécurité des participants avant toute chose (tout en prenant en compte l'intégrité de la recherche).
- **Financement de la Recherche** : en allouant des fonds pour la recherche clinique (programmes publics, subventions et partenariats avec des organismes de recherche).
- **Supervision des Agences Réglementaires** : comme l'ANSM, la HAS, et d'autres entités jouant un rôle direct dans la réglementation & l'évaluation des essais cliniques.
- **Collaboration Internationale** : pour harmoniser les pratiques des essais cliniques et promouvoir les échanges de connaissances et d'expertise.
- **Promotion de l'Innovation en Santé**
- **Sensibilisation, Information Publique** : il mène des campagnes d'information et de sensibilisation sur l'importance des essais cliniques pour le progrès médical et donc la santé publique.<sup>22</sup>

### DGS

La Direction Générale de la Santé (DGS) est un organe central du ministère des Solidarités et de la Santé. Il joue un rôle stratégique dans la politique de santé publique, y compris dans le domaine des essais cliniques. Ses missions se concentrent sur la régulation, la supervision, et l'orientation stratégique avec :

- **Élaboration, Mise en Œuvre de la Politique de Santé** : y compris celles relatives à la recherche clinique.
- **Supervision Réglementaire des Essais Cliniques** : veillant à ce qu'ils soient menés conformément aux normes de sécurité & d'éthique.
- **Coordination avec les Agences de Santé** : comme l'ANSM.
- **Gestion des Situations d'Urgence Sanitaire** : cela fonctionne aussi dans le cadre des essais cliniques.
- **Communication, Information sur les Essais Cliniques** : auprès du grand public et des professionnels de santé sur les essais cliniques, en s'assurant que l'information soit accessible & compréhensible.<sup>23</sup>

### iii. Organisme d'Évaluation et de Recommandation

#### **HAS**

La Haute Autorité de Santé (HAS) en France joue un rôle significatif dans le domaine de la santé et des essais. Bien que son action ne se limite pas à ce domaine, son implication est essentielle pour assurer la qualité et l'efficacité des soins et produits de santé. Pour ce qui concerne les essais, la HAS aura plutôt pour vocation l'évaluation, la recommandation et l'amélioration des pratiques.

On trouvera ainsi :

- **Évaluation des Technologies de Santé** : notamment les procédures de ces technologies, pour déterminer leur efficacité, leur sécurité et leur rapport coût-bénéfice.
- **Élaboration de Recommandations Cliniques** : des lignes directrices basées sur les preuves. Sert de guide pour les pratiques cliniques (également la qualité des soins).
- **Accréditation, Certification des Établissements de Santé** : en veillant toujours à la qualité et à la sécurité des soins fournis (fonctionne aussi dans le contexte des essais cliniques).
- **Participation à l'Élaboration des Politiques de Santé** : via des avis et des expertises aux décideurs & acteurs de santé.
- **Soutien à la Recherche Clinique** : du fait de son évaluation sur l'intérêt et la pertinence ou non des projets de recherche.<sup>23, 24</sup>

### iv. Gestion au Niveau Régional

#### **ARS**

Les Agences Régionales de Santé (ARS) en France exercent leur politique de santé au niveau régional. Bien que leur rôle principal ne soit pas directement centré sur la conduite des essais cliniques, elles possèdent des responsabilités et des fonctions qui impactent de manière indirecte le domaine.

- **Organisation des Soins dans la Région** : pour ce qui est de l'allocation des ressources aux hôpitaux, établissements de santé qui peuvent participer aux essais.
- **Coordination avec les Établissements de Santé** : incluant la gestion et le soutien des infrastructures nécessaires à leurs réalisations.
- **Soutien à la Recherche et à l'Innovation Régionales** : par des collaborations entre les établissements de santé et les unités de recherche.
- **Surveillance de la Santé Publique** : incluant la collecte et l'analyse de données pouvant être pertinentes pour les essais cliniques.
- **Promotion de la Qualité et Sécurité des Soins** : implications directes pour les sites qui mènent des essais cliniques.
- **Mise en Œuvre des Politiques de Santé Publique** : en appliquant celles définies au niveau national.



- **Liaison avec les Acteurs Locaux** : elles ont un rôle de facilitateur de liaisons entre les différents acteurs locaux de la santé comme les universités, centres de recherche, hôpitaux & professionnels de santé, favorisant ainsi un environnement propice aux essais cliniques.

C'est avant tout pour son rôle dans la création d'un environnement favorable à la recherche clinique que la structure est importante au niveau régional. <sup>25</sup>

#### v. Représentation et Intérêts Professionnels

### LEEM

Le LEEM, ou Les Entreprises du Médicament, est l'organisation représentative de l'industrie pharmaceutique en France. Le LEEM va agir comme intermédiaire entre les entreprises pharmaceutiques et les différentes parties prenantes, telles que les autorités de santé, les professionnels de santé et les patients.

Les missions du LEEM seront les suivantes :

- **Représentation, Défense des Intérêts** : surtout auprès des pouvoirs publics, des institutions, des organisations de santé mais aussi des médias.
- **Promotion de la Recherche & Développement** : des nouveaux médicaments, en particulier ceux soutenant l'innovation dans le secteur pharmaceutique.
- **Dialogue avec les Acteurs de Santé** : facilitateur de dialogue entre les entreprises du médicament, autres acteurs du système de santé, y compris les professionnels de santé et les associations de patients.
- **Information, Communication** : auprès de ses membres et du public sur les enjeux et les évolutions du secteur, notamment en matière de réglementation, d'accès au marché & de pratiques éthiques.
- **Formation, Éducation** : pour les professionnels du secteur, en contribuant au développement des compétences ainsi qu'à l'amélioration des pratiques.
- **Soutien à l'Accès aux Médicaments** : en œuvrant pour faciliter l'accès aux médicaments, sur les négociations concernant les questions de prix, ou bien leurs remboursements. De plus, elle axe également un pan de son travail et soutien sur l'accès aux innovations thérapeutiques.
- **Engagement Éthique et Responsable** : par le respect des normes et la promotion de la RSE (responsabilité sociale des entreprises). <sup>26</sup>

### AFCRO

L'AFCRO, ou Association Française des CROs (Contract Research Organizations), est une organisation professionnelle qui représente les entreprises de recherche sous contrat en France. Ces dernières offrent des services spécialisés de recherche et développement aux industries pharmaceutiques, biotechnologiques, et autres acteurs du domaine de la santé.

L'AFCRO aura pour missions :

- **Représentation des CROs** : de manière assez logique auprès des autorités réglementaires, des acteurs de l'industrie de la santé mais aussi du public.
- **Promotion de la Qualité** : notamment sur les normes de qualité qui se doivent d'être élevées dans la conduite des essais cliniques et des différentes études. L'accent est mis sur l'excellence opérationnelle et scientifique.
- **Dialogue avec les Autorités de Santé** : comme l'ANSM et la HAS
- **Formation et Éducation** : l'association s'engage dans la formation continue et l'éducation de ses membres. Elle offre des formations, des séminaires pour améliorer les compétences et les connaissances.
- **Soutien à l'Innovation** : en travaillant à l'amélioration des processus de recherche et de développement depuis de nombreuses années.
- **Développement de Partenariats et de Collaborations** : entre ses membres mais également avec d'autres acteurs du secteur de la santé.
- **Veille Réglementaire et Éthique** : sur les changements législatifs et réglementaires et en promouvant les pratiques éthiques dans la recherche.<sup>27</sup>

vi. Protection Éthique et des participants

## CPP

Les Comités de Protection des Personnes (CPP) est un acteur que l'on pourrait qualifier d'incontournable dans les essais cliniques, surtout en France. Ces comités sont chargés d'assurer la protection des droits, de la sécurité mais aussi du bien-être des participants. Leur mission est de veiller à ce que la recherche respecte les normes à la fois éthiques et légales, tout en mettant l'accent sur le respect de la dignité humaine. Les CPP agissent comme des gardiens de l'éthique dans la recherche biomédicale, en s'assurant que les bénéfices potentiels pour les participants ou la science l'emportent sur les risques. Voici un résumé de leurs missions principales :<sup>28</sup>

- **Évaluation Éthique, Scientifique** : de la pertinence scientifique des protocoles d'étude, leur valeur méthodologique et s'assurent que les questions de recherche sont éthiquement justifiables.
- **Consentement Éclairé** : qu'il soit conforme aux normes éthiques, en s'assurant que les participants reçoivent toutes les informations nécessaires pour prendre une décision que l'on qualifie d'éclairée.
- **Sécurité des Participants** : ils veillent à ce que les risques pour les participants soient minimisés et justifiés par les bénéfices potentiels de la recherche.
- **Confidentialité et Vie Privée** : des données des participants soit préservée. Que leur vie privée le soit également et cela tout au long de l'essai.
- **Respect des Règlements et Lois** : notamment en matière de protection des personnes.
- **Suivi Continu** : pouvant demander des modifications ou l'arrêt d'un essai si nécessaire pour protéger les participants.
- **Avis sur les Matériaux d'Information** : ils examinent les documents d'information et de consentement pour s'assurer de leur clarté et de leur adéquation.

« Les CPP sont chargés d'émettre un **avis préalable sur les conditions de validité de toute recherche** impliquant la personne humaine, au regard des critères définis par l'article L 1123-7 du Code de la Santé Publique (CSP). »

« Les termes de "**recherche impliquant la personne humaine**" désignent, tout essai ou expérimentation organisé et pratiqué sur l'être humain, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 introduit la notion de "recherche impliquant la personne humaine", celle-ci remplace le terme de "recherche biomédicale".<sup>28</sup>

Les CPP se prononcent sur

- « les conditions dans lesquelles le promoteur de la recherche assure la **protection des personnes** et notamment des participants,
- le bien-fondé et la pertinence du projet de recherche,
- sa qualité méthodologique. »

« **L'avis favorable d'un CPP est indispensable**, en plus de l'autorisation de l'Agence nationale du médicament et des produits de santé (ANSM), pour pouvoir commencer une recherche. »<sup>28</sup>

Les CPP sont composés de deux collèges

**Premier collège :**<sup>28</sup>

- « des personnes ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale (médecins notamment pédiatres, psychiatres) et des personnes qualifiées en biostatistique ou épidémiologie ;
- des médecins généralistes ;
- des pharmaciens hospitaliers ;
- des auxiliaires médicaux. »

**Deuxième collège :**<sup>28</sup>

- « des personnes qualifiées en matière éthique ;
- des personnes qualifiées en raison de leur compétence en sciences humaines et sociales ou de leur expérience dans le domaine de l'action sociale ;
- des personnes qualifiées en matière juridique ;
- des représentants d'associations agréées de malades et d'usagers du système de santé. »

c. Centres et établissements des essais cliniques

Les centres et établissements d'essais cliniques, qu'il s'agisse d'universités et hôpitaux ou d'organisations à but non lucratif, convergent vers des objectifs communs essentiels :

- Amélioration de la santé des patients et de la qualité des soins.
- Développement de nouveaux traitements et diagnostics.

- Accès élargi aux soins de santé.
- Formation et perfectionnement des professionnels de santé.

i. Centres & Groupements Hospitaliers

Dans les essais cliniques en France, les Centres et Groupements Hospitaliers sont au cœur de l'écosystème, offrant des plateformes pour la conduite d'essais cliniques, et fournissant des infrastructures, des compétences spécialisées et l'accès à une population patiente diverse. Ces centres facilitent la mise en œuvre d'essais cliniques, de la phase initiale de conception à la collecte de données et à l'analyse des résultats. Leur collaboration avec les chercheurs, les universités et l'industrie pharmaceutique est vitale pour le développement de nouveaux traitements et thérapies, contribuant ainsi à l'avancement de la médecine et à l'amélioration des soins de santé.<sup>29</sup>

### **AP-HP**

L'AP-HP (Assistance Publique - Hôpitaux de Paris) est une entité prépondérante dans le domaine de la santé en France, assurant des soins ininterrompus grâce à ses 38 hôpitaux et une équipe de 12 200 médecins, 4 000 internes, et 55 000 personnels soignants. Elle se distingue particulièrement dans la recherche clinique avec plus de 3 700 projets actifs, enrichissant le domaine médical avec près de 750 portefeuilles de brevets. En étroite collaboration avec sept facultés de médecine, l'AP-HP est « leader » dans l'éducation médicale, formant un médecin sur cinq en France et gérant 35 écoles.

Sa contribution aux essais cliniques est essentielle, favorisant l'innovation en soins de santé et le développement professionnel continu.<sup>30</sup>

### **HCL**

Les Hospices Civils de Lyon (HCL), établis en 1802, représentent le deuxième plus grand groupe hospitalier en France, situé au cœur de Lyon. Cette institution se compose de 13 hôpitaux, 11 centres de santé, ainsi que 11 instituts de formation et 7 centres de recherche dédiés. Les HCL ont également un rôle dans la réalisation d'essais cliniques, du fait de leurs contributions à l'avancement de la recherche médicale et à l'éducation des futurs professionnels de santé.<sup>31,32</sup>

### **AP-HM**

L'AP-HM (Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille), classé comme le troisième plus grand réseau hospitalier de France, a lui aussi son rôle dans le paysage médical. Avec un éventail de soins allant de la médecine générale à la chirurgie spécialisée, elle possède un service d'urgence traitant plus de 200 000 patients annuellement. De plus, l'AP-HM se consacre aussi à la prévention et à l'éducation pour la santé. En tant que centre de formation accueillant un peu plus de 2 000 étudiants, le réseau contribue lui aussi à la formation des professionnels de santé. L'AP-HM est également un acteur important de la recherche médicale, dirigeant plus de 1 285 programmes de recherche clinique, soulignant son engagement à deux niveaux : l'innovation & l'avancement des soins de santé.<sup>33,34</sup>

## ii. Organisations à but non Lucratif

En France, les organisations à but non lucratif que nous allons voir ont également un rôle à jouer dans les essais cliniques et pas des moindres. Elles fournissent la plupart du temps un soutien pour les essais :

- Financier
- Coordinateur
- Gestion

Ces organisations se concentrent généralement sur des domaines de recherche spécifiques, comme les maladies rares. C'est avec une collaboration étroite avec les institutions de recherche et les hôpitaux, qu'elles contribuent à l'innovation médicale et à l'avancement des connaissances scientifiques, avec pour objectif final que les intérêts des patients soient au cœur de la recherche clinique.<sup>35</sup>

### **Institut Pasteur**

Fondé en 1887 par Louis Pasteur et situé à Paris, l'Institut Pasteur est un établissement emblématique de recherche biologique et médicale. Reconnu mondialement, notamment pour ses multiples prix Nobel, l'Institut se spécialise tout naturellement dans l'étude des maladies infectieuses et le développement de vaccins. En tant qu'acteur majeur de la recherche internationale, il collabore avec des scientifiques du monde entier pour combattre ces maladies. L'Institut participe à la formation des scientifiques et professionnels de la santé à l'échelle internationale. Dédié à la promotion de la santé publique, il œuvre à l'amélioration de la santé humaine mais aussi animale à travers ses innovations.<sup>36</sup>

### **Institut Gustave Roussy**

Situé à Villejuif, en banlieue parisienne, Gustave Roussy est le premier centre de lutte contre le cancer en Europe et le troisième meilleur hôpital de cancérologie mondial. Traitant plus de 46 000 patients annuellement, dont 22 % sont inclus dans des essais cliniques, Gustave Roussy se distingue par sa recherche de pointe, avec à ce jour plus de 300 publications dans des revues prestigieuses. L'institut est toujours porté vers l'excellence dans le domaine oncologique.<sup>37</sup>

## iii. EPST

En France, les Établissements Publics à Caractère Scientifique et Technologique (EPST) comme le CNRS et l'INSERM, conduisent des recherches fondamentales et appliquées dans divers domaines, y compris la santé avec les essais cliniques. Ils vont conceptualiser la mise en œuvre d'essais cliniques, contribuant ainsi à l'élaboration de nouvelles thérapies et traitements. Leur collaboration avec l'industrie, et les institutions permet de transférer les découvertes scientifiques du laboratoire au patient, favorisant non seulement l'innovation médicale mais également l'amélioration des soins de santé.

## CNRS

Fondé en 1939, le CNRS (Centre national de la recherche scientifique) est le plus grand organisme public de recherche en France. Avec plus de 36 000 employés, dont plus de 10 000 chercheurs répartis dans 10 instituts et 100 laboratoires, le CNRS couvre une vaste gamme de disciplines, allant de la physique à la biologie, en passant par les sciences de l'ingénieur et les sciences humaines. Acteur majeur des essais cliniques, le CNRS participe à plus de 2 000 essais chaque année, y compris en phase III, abordant diverses pathologies telles que le cancer, les maladies cardiovasculaires et neurologiques, les infections, et les maladies rares.<sup>38,39</sup>

## INSERM

Créé en 1964, l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) est un organisme public français dédié à la recherche fondamentale et translationnelle en santé humaine. Avec plus de 15 000 agents, dont 5 000 chercheurs, répartis dans 104 unités mixtes de recherche (UMR) à travers la France, l'INSERM collabore étroitement avec des universités, des hôpitaux et des entreprises. Ses découvertes ont mené à de nouvelles technologies, médicaments et thérapies, renforçant son rôle de leader dans la recherche biomédicale, tant au niveau national qu'international, et contribuant à l'amélioration de la santé publique mondiale.<sup>40</sup>

### d. Essais cliniques : Acteurs directs & Association de Patients

#### i. Participants

Ce sont les personnes se portant volontaires pour participer à un essai clinique. En fonction de leur état de santé (bon ou mauvais) et de la pathologie traitée dans l'essai clinique, elles seront attribuées à différentes phases des essais (1, 2 ou 3). En effet, « *malade ou en bonne santé, toute personne peut être sollicitée pour participer à une recherche en santé* ». <sup>2</sup> Cette participation peut se faire de plusieurs manières que nous verrons par la suite, néanmoins de nombreux critères d'inclusion seront analysés (âge, sexe, stade de la maladie, antécédents médicaux...).

Les participants aux essais, ont de nombreux droits notamment les suivants :

- « **Prendre le temps de réfléchir**, avec leurs proches et leur médecin traitant s'ils le souhaitent, avant de décider de participer à l'étude »
- **Quitter l'essai à tout moment**, sans donner de raison, en le disant simplement au médecin de l'étude
- Connaître les informations relatives à leur santé
- Être tenu informé en cas d'évènement grave survenu chez un ou plusieurs participants pendant l'essai
- Être informé des résultats globaux de l'essai
- Vérifier et rectifier les données les concernant
- Refuser la transmission des données les concernant
- Obtenir des dédommagements en cas de préjudice »<sup>41</sup>

En France, une indemnisation pour les participants s'opère et est habituellement comprise entre 100 et 6000 euros par an. En effet, un volontaire ne peut pas recevoir plus de 6000 euros par an afin d'éviter toute possibilité de « métiers ».

ii. « Sponsor » ou Promoteur

**« Le promoteur est une personne physique ou morale (société ou institution) qui prend l'initiative de l'essai clinique. Il en assume les responsabilités et le financement.**

*Il peut être un laboratoire pharmaceutique (français ou étranger), une entreprise pharmaceutique, un fabricant de dispositif médical, un prestataire de service, une association, un établissement de soins, une personne physique (par exemple un médecin).*

*En pratique, le promoteur est responsable de toute l'organisation, de la mise en place, du suivi de l'essai clinique. Il doit :*

- Choisir l'investigateur,
- Recruter des attachés ou assistants de recherche clinique (ARC) chargés d'effectuer les contrôles de qualité pendant les essais,
- Obtenir l'avis favorable du comité de protection des personnes et l'autorisation de l'autorité compétente le cas échéant
- Contracter une assurance,
- Déclarer à l'autorité compétente les éventuels événements indésirables survenus au cours de la recherche. »<sup>42</sup>

iii. Investigateur Principal

**« L'investigateur d'un essai clinique est un professionnel de santé qui dirige et surveille sa réalisation, il doit justifier d'une expérience appropriée dans la conduite des essais cliniques. Pour les essais cliniques de médicaments c'est obligatoirement un médecin. Pour les essais cliniques concernant le domaine de l'odontologie, un chirurgien-dentiste conjointement à un médecin justifiant d'une expérience appropriée, peut exercer la direction et la surveillance de la recherche. Pour les autres essais cliniques dont les essais sur des dispositifs médicaux, l'investigateur est un professionnel de santé : médecin, infirmier, kinésithérapeute... »<sup>42</sup>**

iv. Coordinateur de l'étude

Lorsqu'il y a des essais cliniques multicentriques, ça sera le rôle du promoteur de confier l'étude et la réalisation d'un essai clinique à plusieurs investigateurs, il y aura parmi eux l'investigateur coordinateur.<sup>42</sup>

## v. Autres acteurs

Il existe de nombreux autres acteurs présents lors d'une étude clinique, en voici quelques-uns :

**Pharmaciens** : ils garantissent la sécurité et l'efficacité des médicaments testés. Ils travaillent en étroite collaboration avec l'équipe de recherche pour examiner le profil de sécurité du médicament, mettre au point les schémas posologiques et surveiller les potentiels effets indésirables chez les patients. Ils informent également ces derniers et les prestataires de soins de santé sur le médicament, ses risques et ses avantages.

**Biologistes** : ils effectuent les tests de laboratoire utilisés pour évaluer la sécurité et l'efficacité du médicament testé. Ils travaillent eux aussi avec l'équipe de recherche pour concevoir et réaliser ces tests afin d'en interpréter les résultats. Ils jouent également un rôle dans le développement de nouvelles méthodes d'évaluation (sécurité & efficacité).

**Médecins** : ils inscrivent les patients à l'essai, surveillent leur état de santé tout au long de l'essai et gèrent tout événement indésirable susceptible de se produire. Ils ont aussi le devoir d'informer les patients sur l'essai, ses risques et ses avantages.

**Gestionnaires de données** : responsables de la collecte, du stockage et de l'analyse des données issues des essais cliniques. Ils travaillent principalement avec l'investigateur principal pour s'assurer que les données sont exactes et complètes.

**Biostatisticiens** : chargés d'analyser les données des essais. Ils utilisent des méthodes statistiques pour évaluer la sécurité et l'efficacité du traitement étudié.

**Attachés de recherche clinique (ARC)** : chargés de superviser les opérations quotidiennes d'un essai clinique. Ils travaillent avec l'ensemble des parties prenantes pour s'assurer que l'essai est mené conformément au protocole.

**Infirmières de recherche** : fournissent des soins aux participants. Elles surveillent leur état de santé, leur administrent des médicaments et prélèvent des échantillons de sang ou autres substances.

**Contrôleurs du consentement éclairé** : chargés de veiller à ce que les participants à un essai clinique comprennent les risques et les avantages de l'étude. Ils rencontrent les participants avant qu'ils ne s'inscrivent à l'essai pour répondre à l'ensemble de leurs questions.

**Professionnels des affaires réglementaires** : chargés de veiller à ce que les essais cliniques soient menés conformément aux réglementations du ou des pays où ils sont réalisés.

**Responsables des publications** : sont chargés de préparer et de soumettre des articles sur les essais cliniques en vue de leur publication dans diverses revues scientifiques.



Les acteurs cités ci-dessus sont considérés comme les principaux lors d'organisations d'essais cliniques. Néanmoins, la liste n'est pas exhaustive, en effet, chaque essai est « différent » voilà pourquoi il existe beaucoup d'autres rôles et acteurs (Ex : au niveau des affaires réglementaires, légales, éthiques...).<sup>43</sup>

vi. Association de patients

Les associations de patients apportent des perspectives et solutions essentielles à toutes les étapes du processus de recherche, et cela à différents niveaux :

**Représentation des Patients** : en assurant que les intérêts, besoins des patients sont représentés. Comme la conception des études, les critères de sélection, ou encore les résultats mesurés. En effet, ils garantissent que les essais sont pertinents et centrés sur le patient.

**Recrutement et Référencement** : par la sensibilisation de leur communauté aux opportunités d'essais cliniques. Elles peuvent aussi servir de lien entre les chercheurs et les patients potentiels.

**Éducation et Sensibilisation** : sur les risques, bénéfices, et procédures. Aidant les patients à prendre des décisions éclairées sur leur participation.

**Soutien aux Patients** : en offrant un soutien moral aux participants. A les faire naviguer dans le processus des essais, en répondant à leurs questions et atténuant leurs inquiétudes.

**Plaidoyer pour les Droits des Patients** : en veillant particulièrement à ce que les essais soient conduits de manière éthique.

**Collecte de Fonds et Financement** : dans le cas des maladies rares par exemple.

**Amélioration de la Qualité des Essais** : du fait de leur point de vue, elles contribuent à améliorer la pertinence, la qualité et l'efficacité des essais cliniques au quotidien.

**Communication des Résultats** : après la conclusion des essais, elles aident dans la communication des résultats auprès des communautés de patients. Elles contribuent à une meilleure compréhension des nouvelles options de traitement.

Ainsi, les associations contribuent activement à la pertinence des recherches mais également à la protection et au soutien des participants.<sup>44</sup>

e. Les législations en France

En France, il existe plusieurs législations clés concernant les essais cliniques :

- **La Loi Jardé (2012)** : Cette loi définit les règles éthiques et juridiques applicables aux recherches impliquant la personne humaine. Elle a modernisé les essais en remplaçant la loi Huriot-Sérusclat de 1988. Elle a élargi notamment le cadre des recherches concernées et renforcé la protection des participants. De ce fait, elle catégorise les recherches en trois types

(interventionnelles, non-interventionnelles, et à risques et contraintes minimales) tout en précisant les modalités de consentement et de suivi éthique.<sup>45</sup>

- **Les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)** : Ces normes internationales, définissent les exigences de qualité pour la conception, la conduite, l'enregistrement et le rapport des essais cliniques impliquant des produits pharmaceutiques. En France, ces normes sont adoptées et appliquées conformément aux directives du ministère de la Santé.<sup>46</sup>
- **Le Code de la Santé Publique** : Il constitue la base législative des essais cliniques en France. Il comprendra les dispositions détaillées sur la protection des personnes participant aux essais, les conditions d'autorisation des essais, les obligations des promoteurs, et le rôle des différents acteurs réglementaires.<sup>47</sup>
- **Les Normes ISO 14155** : Spécifiques aux dispositifs médicaux, ces normes internationales définissent les exigences pour la conception, la réalisation, le suivi ainsi que la gestion des essais cliniques pour ces produits. Elles mettront l'accent sur la protection des droits, la sécurité et le bien-être des participants.<sup>48</sup>

En complément, il est important de noter l'influence croissante du cadre réglementaire européen :

- **Le Règlement (UE) n° 536/2014** : Ce règlement européen vise à harmoniser les règles régissant les essais cliniques de médicaments à usage humain au sein de l'UE. Il introduit des procédures simplifiées pour l'approbation et la surveillance des essais cliniques, tout en renforçant la transparence et la sécurité pour les participants.<sup>4</sup>

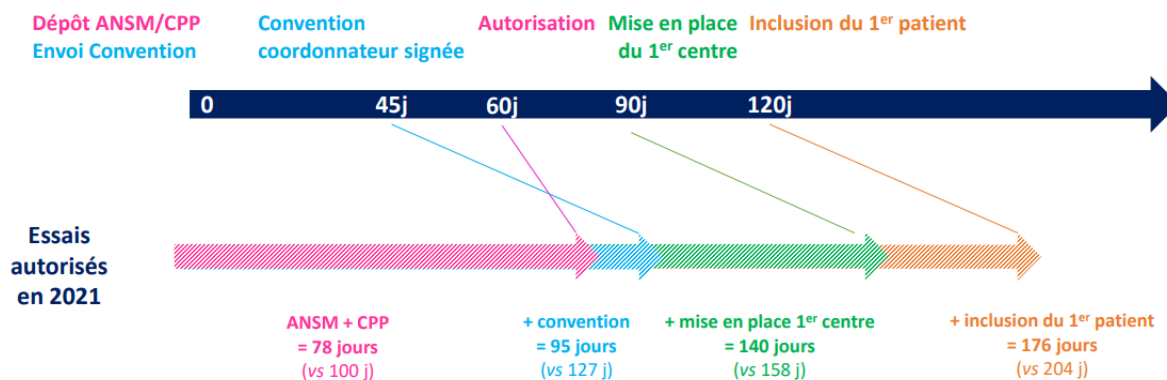
La législation française sur les essais cliniques est donc en constante évolution, s'adaptant aux avancées scientifiques, aux enjeux de santé publique, et aux exigences des patients. Cette évolution est également influencée par les développements législatifs européens, contribuant à une meilleure harmonisation et une plus grande efficacité dans la conduite des essais cliniques au sein de l'UE.

#### f. Les délais d'autorisations

Les essais cliniques, notamment en France, sont très encadrés par la loi. En effet, « *l'intérêt des personnes doit toujours primer sur ceux de la science et de la société* ».<sup>2</sup>

Avant de pouvoir démarrer un essai clinique en France, ce dernier doit recevoir :

- L'avis favorable d'un CPP (Comité de protection des personnes)
- L'autorisation de l'ANSM (Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé)
- La signature de la convention unique avec le centre coordinateur
- En termes de délais de démarrage des essais, la 12<sup>ème</sup> enquête du rapport du LEEM de l'attractivité de la France pour la recherche clinique nous montre les résultats suivants en 2021 :<sup>49</sup>



49

On note notamment une amélioration des délais de démarrage de 28 jours par rapport à 2019 (2020 ne pouvant pas être une année de référence du au Covid) entre le dépôt ANSM/ CPP & l'envoi de la convention et l'inclusion du 1<sup>er</sup> patient dans l'étude.

### **Concernant la convention unique**

La Convention Unique est un dispositif français destiné à simplifier les démarches administratives relatives aux essais cliniques. Dans le contexte des essais cliniques en France, chaque centre hospitalier impliqué dans l'essai doit habituellement conclure une convention avec le promoteur de l'essai. Ceci peut être un processus long et fastidieux, surtout lorsque plusieurs centres sont impliqués.

Pour pallier ce problème et accélérer la mise en place des essais cliniques, la Convention Unique a été instaurée. Elle permet au promoteur de l'essai clinique de ne signer qu'un seul contrat-cadre, ou "convention unique", avec tous les établissements de santé impliqués. Cela évite d'avoir à négocier et à signer une convention distincte avec chaque établissement, ce qui peut prendre beaucoup de temps et d'efforts.

La Convention Unique définit les obligations réciproques entre le promoteur et les établissements de santé en ce qui concerne la conduite de l'essai, y compris les aspects financiers, les responsabilités de chacun, le calendrier, et autres éléments cruciaux pour le bon déroulement de l'essai clinique.

Ce dispositif vise à accélérer la mise en œuvre des essais, à simplifier la gestion administrative et à harmoniser les pratiques entre les différents établissements impliqués. Il s'inscrit dans une démarche d'efficacité et de compétitivité pour faire de la France un lieu attractif pour la réalisation d'essais cliniques.

Il est à noter que la Convention Unique est particulièrement utile pour les essais multicentriques, c'est-à-dire les essais réalisés dans plusieurs centres de recherche. Elle contribue à une plus grande uniformité dans la mise en œuvre et le suivi des essais, ce qui est bénéfique aussi bien pour les promoteurs que pour les participants à l'étude.<sup>49</sup>

#### g. Essais cliniques : pour quels besoins ?

Dans le contexte de crise sanitaire récent, les essais cliniques ont été poussés vers de nouveaux modes d'exécution, soulignant la nécessité d'une plus grande rapidité et agilité. Cette transformation a mis en lumière plusieurs problématiques clés que doivent aujourd'hui affronter ces essais, et qui représentent autant de défis à relever pour l'avenir.

##### ⇒ **Réduction des Délais de Mise sur le Marché**

La pression pour raccourcir au maximum les temps de développement et de mise sur le marché est toujours plus intense. Chaque mois de retard peut représenter des coûts exorbitants, se chiffrant en millions, voire dizaines de millions d'euros. En effet, c'est avant tout des mois de gagné par rapport à la tombée du brevet. Soulignant l'importance de l'efficacité à chaque étape des essais, depuis la conception jusqu'à l'analyse des résultats.

##### ⇒ **Optimisation et Compréhension des Données Cliniques**

Cela inclut une meilleure compréhension des molécules testées, de leurs effets, et des potentiels effets secondaires. La gestion et l'analyse efficace des données deviennent ainsi centrales pour accélérer le processus tout en garantissant la sécurité des patients.

##### ⇒ **Coopération Multisectorielle**

L'accélération de l'innovation dans les essais cliniques passe par une coopération renforcée entre tous les acteurs impliqués, qu'ils soient publics ou privés, y compris les associations de patients. Le partage de données entre ces différents acteurs actuellement limité reste pour le moins essentiel afin d'améliorer tant l'efficacité, que l'impact des recherches.

##### ⇒ **Diversité et Recrutement des Participants**

L'objectif étant d'être le plus représentatif et proche de l'ensemble de la population cible. Néanmoins, le recrutement efficace et rapide de ces participants reste un obstacle conséquent, souvent lent et très onéreux.

Ces défis, en les identifiant clairement, permettent non seulement de comprendre les enjeux actuels des essais cliniques, mais ouvrent également la voie à l'exploration des solutions technologiques existantes pour y répondre. La deuxième partie de cette thèse se concentrera donc sur les innovations digitales et technologiques. De l'IA à la blockchain, en passant par la RV & RA, nous verrons comment elles peuvent répondre potentiellement à ces problématiques.

# **État de l'art des technologies contemporaines : impact sur les essais cliniques**

## **A. Big data & IA dans les essais cliniques**

Dans un contexte où l'évolution technologique s'accélère, la place qu'occupent les données ainsi que les innovations technologiques ne fait que s'élargir au fil du temps. L'avènement de l'intelligence artificielle (IA) et de l'exploitation massive de données (Big Data) souligne l'importance de comprendre leur impact sur les avancées technologiques, notre quotidien, le monde des affaires, mais surtout la société dans son ensemble. Cette section vise à approfondir notre compréhension de ces concepts étroitement liés, depuis le processus de collecte des données jusqu'à l'utilisation de modèles d'apprentissage profond appliqués au monde de la santé. Notre but est de clarifier les mécanismes derrière les innovations majeures de notre époque, en particulier dans le domaine des essais cliniques.<sup>50,51</sup>

### Définition du Big Data

Le terme "Big Data" est souvent employé pour décrire des ensembles de données si volumineux et complexes qu'ils nécessitent des méthodes spécifiques pour leur stockage, leur gestion et leur analyse. Ce n'est pas simplement une question de taille. En effet, le Big Data implique également une grande vitesse, une grande variété et souvent, une grande véracité. Alors que les données ont toujours joué un rôle clé dans les prises de décisions (notamment stratégiques), la dimension et la complexité de ces données qui sont aujourd'hui disponibles sont sans précédent. A cela, s'ajoute le segment de confidentialité des données de santé dont l'exploitation peut parfois poser problème.<sup>52</sup>

### Définition de l'Intelligence Artificielle (IA)

L'intelligence artificielle, quant à elle, est une branche de l'informatique. Elle vise à développer des algorithmes, des modèles et des techniques permettant aux machines d'apprendre des données et de réaliser des tâches qui, traditionnellement, nécessitent l'intelligence humaine.<sup>53</sup> Cela inclut, sans être exhaustif, la « *reconnaissance de la parole, la prise de décision, la traduction de langues et la résolution de problèmes complexes.* »<sup>54</sup>

### Importance dans le monde actuel

L'intersection entre le Big Data et l'IA est particulièrement intéressante. L'IA alimente sa capacité d'apprentissage et de prédiction grâce au Big Data, tandis que le Big Data bénéficie des méthodes d'analyse et de tri fournies par l'IA pour extraire des connaissances et des informations utiles.

Nous allons donc décomposer et expliquer les différents aspects techniques du Big Data et de l'IA et leur utilisation dans les essais cliniques. Nous explorerons d'abord les méthodes de collecte de données, y compris l'importance croissante de l'Internet des objets (IoT – « Internet of things »). Par la suite, nous examinerons les méthodes traditionnelles d'analyse de données et d'arbres décisionnels, avant de nous plonger

dans l'univers du Machine Learning, du Deep Learning et de l'IA générative. Chaque section cherchera à expliquer les fondements techniques de ces domaines et leurs relations avec les outils appliqués aux essais cliniques.<sup>55,56</sup>

## **1. Collecte de données**

### a. Introduction à la collecte de données

La collecte de données est souvent considérée comme la phase fondamentale dans le développement d'essais cliniques. Non seulement elle définit les métriques qui seront analysées, mais elle jette également les bases de la qualité de l'ensemble de l'étude. Dans ce contexte, l'émergence de technologies avancées a transformé la manière dont ces données sont collectées, stockées et interprétées. Le passage de la collecte de données manuelle et souvent « rudimentaire » à des systèmes automatisés, traitant l'information en temps réel a révolutionné le domaine, en offrant une augmentation substantielle de la quantité mais surtout de la qualité des données disponibles. Parallèlement, de nouveaux défis ont émergé : gestion des données, sécurité & éthique.

Ces aspects doivent être scrupuleusement pris en compte pour garantir l'intégrité de l'essai clinique.<sup>29</sup>

### b. Types de données

#### **Données Structurées**

Les données que l'on appelle structurées, sont souvent d'ordre numériques et organisées en tableaux ou en bases de données. Longtemps la pierre angulaire des essais cliniques, elles permettent une manipulation facile, adaptées aux analyses statistiques rigoureuses. Il peut s'agir de mesures de laboratoire, de paramètres physiologiques ou de scores générés par des questionnaires standardisés.<sup>57</sup>

#### **Données Non Structurées**

Les données non structurées, en revanche, posent des défis conséquents en termes de collecte et d'analyse. Cela peut inclure des dossiers textuels, des images médicales, des vidéos, des enregistrements audios, et même des données générées par des dispositifs portables.

Bien que difficiles à quantifier, ces types de données peuvent offrir des « insights » beaucoup plus nuancés au niveau de l'expérience du patient et la progression de sa maladie. Par exemple, l'analyse du langage naturel (NLP) est de plus en plus utilisée pour extraire des informations utiles à partir de notes médicales, de transcriptions d'entretiens et d'autres formes de données textuelles.<sup>58</sup>

### c. Méthodes de collecte de données

#### **Collecte Manuelle**

La méthode traditionnelle de collecte de données consiste en une saisie manuelle, souvent transmise par le personnel clinique ou même quelques fois par les patients eux-mêmes. Bien que cette méthode ait été efficace pendant de nombreuses années,

cette dernière reste coûteuse en temps et ressources. Elle est susceptible aux erreurs, omissions et incohérences. De plus, la collecte manuelle limite souvent la fréquence et le type de données qui peuvent être collectées, ce qui peut entraver une compréhension complète des réponses aux traitements.

### **Collecte Automatisée**

Avec l'avènement de la technologie, la collecte automatisée de données est devenue de plus en plus courante ces dernières années. Les dispositifs médicaux intelligents et les systèmes de gestion de données électroniques permettent une capture en temps réel des données, qui peut être téléchargée directement dans des bases de données centralisées. Ce processus réduit les erreurs humaines, permettant une analyse quasi en temps réel. Il va faciliter le partage de données entre les différentes parties prenantes, des chercheurs aux prestataires de soins de santé.

### **Capteurs et Dispositifs Portables**

La popularité croissante des dispositifs portables et des capteurs a ouvert un boulevard pour la collecte de données en temps réel. De la mesure du taux d'oxygène dans le sang à la surveillance du sommeil et de l'activité physique, ces dispositifs offrent une richesse de données qui étaient auparavant difficiles à obtenir. La capacité de suivre ces paramètres en dehors d'un cadre clinique fournit également un aperçu plus réaliste de l'état de santé et du comportement d'un patient dans son environnement naturel qui peut parfois manquer sur certaines études cliniques.<sup>59</sup>

#### **d. L'Internet des Objets (IoT)**

L'IoT a le potentiel de révolutionner la collecte de données dans les essais cliniques. Des dispositifs connectés comme des montres intelligentes, des glucomètres et des inhalateurs intelligents peuvent recueillir des données à distance et les transmettre pour analyse. Cela permet non seulement un suivi en temps réel, mais aussi la possibilité de recueillir des données sur de plus longues périodes. L'intégration de ces technologies dans les essais cliniques pourrait transformer notre compréhension de maladies chroniques comme le diabète, l'asthme ou les maladies cardiaques en fournissant un flux continu de données objectives.<sup>60</sup>

#### **e. Applications dans les essais cliniques**

**Surveillance du taux d'oxygène dans le sang :** des dispositifs portables comme les oxymètres de pouls peuvent être utilisés pour surveiller le taux d'oxygène dans le sang des participants et cela en temps réel. Particulièrement utile dans les essais cliniques, notamment pour les maladies respiratoires ou cardiaques, où l'oxygénation du sang est un facteur/indicateur clé de la santé du patient.

**Suivi du sommeil :** de nouveaux bracelets intelligents ou montres connectées peuvent surveiller la qualité et durée du sommeil. Ces données sont un enjeu clé dans les études sur les troubles du sommeil, la santé mentale ou l'effet des médicaments sur le repos du patient.

**Surveillance de l'activité physique** : les capteurs de mouvement intégrés dans des dispositifs comme les montres intelligentes et les trackers de fitness peuvent mesurer l'activité physique des participants. On pourra par exemple utiliser ces données dans des essais sur les maladies liées au mode de vie, comme l'obésité ou le diabète de type 2.

**Utilisation des glucomètres connectés** : pour les patients diabétiques, des glucomètres intelligents peuvent transmettre en continu les niveaux de glucose sanguin. Cela permet de suivre l'effet des traitements sur la glycémie sans interventions invasives fréquentes.

**Inhalateurs intelligents pour l'asthme** : des inhalateurs équipés de capteurs peuvent enregistrer la fréquence et l'efficacité de l'utilisation de médicaments pour l'asthme. Ils vont fournir d'importantes informations sur le contrôle de la maladie ainsi que l'adhésion au traitement.

**Moniteurs de tension artérielle connectés** : utilisés dans les essais cliniques pour les maladies cardiovasculaires, ces dispositifs permettent un suivi continu de la pression artérielle, offrant ainsi des données plus fiables que les mesures ponctuelles que l'on retrouvera en milieu clinique.

**Capteurs de température corporelle** : impliquant des maladies infectieuses ou des vaccins, les capteurs portables qui surveillent la température corporelle peuvent détecter de façon précoce des signes de fièvre ou d'infection, permettant une adaptation et prise en charge plus rapide d'éventuelles complications liées à l'essai.

Chacune de ces applications permet une collecte de données à la fois plus précise, continue & représentative du quotidien des participants. Ainsi la qualité et fiabilité des résultats des essais sera amélioré.<sup>59</sup>

## 2. Arbres Décisionnels

### a. Introduction aux arbres décisionnels

Les arbres décisionnels sont une méthodologie d'apprentissage automatique et de statistiques utilisée pour la classification et la régression. Ils sont particulièrement utiles pour simplifier des décisions complexes en fournissant une représentation visuelle des choix possibles et de leurs conséquences probables. Dans le domaine des essais cliniques, ils servent à optimiser le protocole d'étude, à cibler des populations spécifiques et même à personnaliser des plans de traitement pour les patients. Avec le développement des nouvelles technologies ces dernières années, leur utilisation est devenue plus sophistiquée, intégrant des données plus complexes et offrant des analyses plus précises.<sup>61</sup>

### b. Fonctionnement des arbres décisionnels

## Mécanismes Basiques

Un arbre décisionnel est composé de nœuds représentant des tests sur une ou plusieurs variables et de branches indiquant les résultats possibles de ces tests. Le



but est de diviser un ensemble de données en sous-groupes homogènes en fonction de la variable de résultat. Ce processus à la fois itératif et récursif se poursuit jusqu'à ce que les feuilles de l'arbre contiennent des sous-ensembles de données aussi purs que possible.<sup>61</sup>

## Complexité et Élagage

Toutefois, un arbre trop complexe peut sur-ajuster les données, ce qui limite sa capacité à généraliser à de nouveaux ensembles de données. L'élagage est une technique couramment utilisée pour contrôler la complexité de l'arbre en supprimant des branches qui ajoutent peu de valeur à la prédiction.<sup>61</sup>

### c. Application dans les essais cliniques

#### i. Sélection des Patients

**Stratification des Patients** : les arbres décisionnels aident à stratifier les patients selon divers facteurs comme l'âge, le sexe, l'état de santé, et les antécédents médicaux. Cette stratification permet de créer des sous-groupes de patients qui peuvent réagir différemment au traitement étudié.<sup>62</sup>

**Personnalisation du Traitement** : en identifiant des sous-groupes spécifiques, les arbres décisionnels facilitent la personnalisation du traitement, permettant ainsi une approche de médecine personnalisée. Cela est particulièrement important dans le cadre de maladies complexes comme le cancer, où les traitements peuvent varier grandement d'un individu à l'autre.

**Optimisation de la Sélection** : ils peuvent être utilisés pour identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement ou, inversement, ceux qui pourraient subir des effets secondaires graves. Cela optimise les ressources de l'essai clinique et améliore la sécurité des patients.<sup>62</sup>

#### ii. Évaluation des Risques

**Prédiction des Effets Secondaires** : ils peuvent prédire les risques d'effets secondaires en se basant sur les caractéristiques des patients et les antécédents des traitements similaires. Cela aide à anticiper et à gérer ces effets pour améliorer la sécurité du patient.

**Évaluation de la Faisabilité** : aident à évaluer la faisabilité de l'essai en prédisant des facteurs comme les taux d'adhésion au traitement, le taux d'abandon, et le succès probable de l'essai basé sur des données historiques et des variables démographiques.

**Gestion des Ressources** : en anticipant les risques et les résultats potentiels, les arbres décisionnels aident à une meilleure allocation des ressources, comme le personnel, le financement et le temps. Cela rend les essais cliniques plus efficaces et plus rentables.

### iii. Autres Applications

**Conception de l'Essai** : ils peuvent être utilisés dès la phase de conception pour déterminer les critères d'inclusion et d'exclusion, contribuant ainsi à une conception d'essai plus robuste, pertinente et pérenne dans le temps.<sup>63</sup>

**Analyse Intermédiaire** : pendant un essai, les arbres décisionnels peuvent être utilisés pour des analyses intermédiaires, permettant d'ajuster les paramètres de l'essai en cours de route en fonction des résultats observés.

**Prise de Décision Éthique** : ils peuvent aussi jouer un rôle dans la prise de décision éthique, en aidant les comités d'examen à peser les avantages potentiels d'un traitement contre les risques pour les participants.

#### d. Avantages et Inconvénients

##### **Interprétabilité**

L'un des avantages majeurs des arbres décisionnels est leur grande interprétabilité. Contrairement à d'autres modèles d'apprentissage automatique, ils peuvent être facilement compris et visualisés. Il s'agit ici d'un point très important pour gagner notamment la confiance des cliniciens et des décideurs dans un domaine aussi sensible que celui de la santé.<sup>61</sup>

##### **Limitations**

Cependant, ils possèdent comme tout modèle leurs limites. Par exemple, ils sont souvent moins précis que d'autres modèles pour certaines tâches, et ils peuvent être sensibles aux fluctuations dans les données, pouvant entraîner des arbres très différents pour de simples modifications dans l'ensemble de données.<sup>61</sup>

### **3. Machine Learning**

#### a. Introduction au Machine Learning

Le Machine Learning est un sous-domaine de l'intelligence artificielle qui se concentre sur le développement d'algorithmes qui permettent aux machines d'apprendre à partir de données. Cette méthode est devenue essentielle dans de nombreux domaines, y compris la médecine et, en particulier, les essais cliniques. Les techniques de Machine Learning offrent des moyens puissants de découvrir des modèles cachés dans les données, de prédire les résultats des patients et même d'aider à la découverte de nouveaux médicaments. Le potentiel de ces méthodes pour accélérer la recherche et améliorer la précision des essais cliniques est immense, mais elles posent aussi de nouveaux défis éthiques et réglementaires.<sup>63</sup>

## b. Types de Machine Learning

### **Apprentissage supervisé**

Dans l'apprentissage supervisé, l'algorithme est formé sur un ensemble de données étiqueté, et vise à faire des prédictions ou des décisions sans intervention humaine. Faisant référence au processus d'assignation de "labels" ou "étiquettes" aux données d'entrée. Ces dernières sont des informations prédéfinies qui indiquent la catégorie, la valeur ou toute autre caractéristique pertinente de chaque exemple dans l'ensemble de données. Le but de ces étiquettes est de fournir à l'algorithme d'apprentissage automatique une référence claire sur ce qu'il doit apprendre à prédire ou à décider. En essais cliniques, cette méthode peut être utilisée pour prédire par exemple la réponse d'un patient à un traitement donné en fonction de ses données médicales.<sup>64,65</sup>

### **Apprentissage non supervisé**

Contrairement à l'apprentissage supervisé, l'apprentissage non supervisé utilise des données non étiquetées pour déduire la structure des données d'entrée. Ces données, contrairement aux données étiquetées, sont des informations qui n'ont pas été assignées à une catégorie spécifique, à une valeur, ou à tout autre type d'annotation qui indiquerait leur signification ou leur classification dans un contexte particulier. Dans l'apprentissage non supervisé, elles sont utilisées pour identifier des structures, des motifs ou bien des groupements inhérents sans se baser sur des annotations préalablement définies. Dans le contexte clinique, il peut, par exemple, identifier des groupes de patients qui partagent des caractéristiques communes sans avoir à les étiqueter au préalable.<sup>64</sup>

### **Apprentissage par renforcement**

L'apprentissage par renforcement se concentre sur l'apprentissage optimal d'un agent (à savoir une entité qui va apprendre de ses expériences) en interaction avec son environnement pour atteindre un objectif donné. Le cœur de cette approche repose sur l'idée de récompense : l'agent reçoit des signaux de récompense ou de punition en fonction des actions qu'il va effectuer. Son objectif est de maximiser la somme des récompenses reçues au fil du temps. Bien que moins courant en essais cliniques, il a un potentiel dans des scénarios tels que la gestion personnalisée de régimes de traitement.<sup>64</sup>

## c. Applications spécifiques aux essais cliniques

### i. Prédiction de Résultats

**Prédiction des Réponses au Traitement** : le ML peut analyser des ensembles de données complexes pour prédire comment les patients vont réagir à certains médicaments. Cela inclut l'évaluation de la réponse au traitement, la durée de survie et le risque de récurrence.<sup>65</sup>

**Utilisation de Données Diverses** : en intégrant des données génétiques, des images médicales et des données de suivi en temps réel, les modèles de ML offrent des

prédictions plus précises et personnalisées. Cela est particulièrement utile dans le domaine de l'oncologie, où les réactions aux traitements peuvent être très variables.

**Surveillance et Prévention des Effets Secondaires** : il peut aider à identifier les patients susceptibles de subir des effets secondaires graves, permettant ainsi une meilleure gestion et prévention de ces risques.<sup>66</sup>

ii. Aide à la Découverte de Médicaments

**Screening de Composés** : les modèles de ML peuvent analyser rapidement de vastes bibliothèques de composés pour identifier ceux qui sont les plus susceptibles d'être efficaces contre des cibles spécifiques, réduisant ainsi le temps et les coûts de recherche. Des avancées sont faites notamment sur le VIH.<sup>67</sup>

iii. Optimisation du Design des Essais

**Définition des Critères d'Inclusion/Exclusion** : les algorithmes de ML peuvent aider à identifier les critères d'inclusion et d'exclusion les plus pertinents pour un essai, assurant ainsi une population d'étude plus appropriée et une meilleure qualité des données.<sup>68</sup>

**Planification des Points de Temps pour les Mesures** : il peut aussi suggérer les moments optimaux pour effectuer des mesures de résultats, améliorant ainsi la précision et la pertinence des données recueillies.<sup>63</sup>

**Allocation Adaptative des Ressources** : en prévoyant les besoins et les résultats, les modèles de ML peuvent contribuer à une meilleure allocation des ressources, comme le nombre de participants nécessaires, le personnel et le financement.<sup>63</sup>

iv. Autres Applications

**Analyse de Données en Temps Réel** : le ML permet une analyse en temps réel des données recueillies pendant les essais.<sup>63</sup>

**Intégration de Données Hétérogènes** : via l'analyse de différents types de données (cliniques, génomiques, comportementales), il offre une compréhension plus complète des processus pathologiques (également des réponses aux traitements).<sup>69</sup>

**Personnalisation des Traitements** : en fin de compte, son application dans les essais cliniques est un pas vers une médecine plus personnalisée, où les traitements seront adaptés aux caractéristiques individuelles des patients.<sup>70</sup>

## Définition et Fondements des Jumeaux Numériques

Le concept des jumeaux numériques dans le domaine de la médecine de précision, particulièrement dans les essais cliniques, représente une avancée technologique avec un potentiel considérable pour transformer la recherche clinique et le traitement des patients.

Qu'est-ce qu'un Jumeau Numérique ? : en médecine, c'est une « *représentation virtuelle d'un individu ou d'un système biologique.* » Cette modélisation informatique va simuler les processus physiologiques, mécanismes de santé ou bien maladie d'un individu réel.

Technologies Sous-Jacentes : ils s'appuient sur diverses technologies, notamment, l'IA avec le Machine Learning. Ces technologies permettent de traiter et d'analyser de grandes quantités de données de santé pour créer des modèles personnalisés.<sup>71</sup>

## **Applications dans les Essais Cliniques**

Personnalisation des Traitements : ils peuvent être utilisés pour simuler comment un patient spécifique pourrait répondre à un traitement donné. Cela permet d'optimiser les régimes de traitement sur base individuelle, réduisant ainsi les risques tout en augmentant logiquement l'efficacité.

Prévision et Prévention des Effets Secondaires : en simulant les réactions d'un patient à différents traitements, les jumeaux numériques peuvent aider à anticiper et à éviter les effets secondaires potentiellement nocifs, améliorant ainsi la sécurité des patients.

Amélioration des Protocoles d'Essai : utilisables pour tester virtuellement l'efficacité et la sécurité des médicaments en amont des essais cliniques réels, contribuant à affiner les protocoles d'essai tout en réduisant les coûts.

## **Avantages**

Personnalisation : les traitements peuvent être adaptés aux caractéristiques individuelles des patients.

Réduction des Risques et des Coûts : diminue le besoin d'essais cliniques longs et coûteux et réduit le risque d'effets indésirables.

Amélioration de la Compréhension des Maladies : permet une meilleure compréhension des mécanismes pathologiques grâce à la simulation.

## **Défis**

Complexité Technique et Coût : le développement de jumeaux numériques précis nécessite des technologies avancées et peut être coûteux, ainsi que l'interopérabilité demandé.

Problèmes de Confidentialité et de Sécurité des Données : la gestion des données de santé sensibles doit respecter des normes strictes de confidentialité et de sécurité.

Intégration dans les Pratiques Cliniques : l'adoption de cette technologie nécessite une formation et une adaptation des professionnels de la santé.

## **Futur et Perspectives**

L'utilisation des jumeaux numériques dans les essais cliniques est encore en phase de développement et d'intégration. Néanmoins, elle offre un potentiel considérable pour l'avenir de la MP et la recherche clinique.

Le développement continu de cette technologie peut conduire à des avancées significatives. En effet, les traitements sont conçus, testés et administrés, en se concentrant sur des soins plus efficaces, plus sûrs et adaptés aux besoins individuels des patients.<sup>71</sup>

#### d. Limitations et Défis

##### **Qualité des données**

La précision d'un modèle de Machine Learning est grandement influencée par la qualité des données sur lesquelles ce dernier est formé. Des données incomplètes, biaisées ou mal collectées peuvent entraîner des prédictions inexactes et potentiellement dangereuses.

##### **Interprétabilité**

Contrairement aux arbres décisionnels, de nombreux modèles de Machine Learning sont considérés comme des "boîtes noires" dont les décisions sont difficiles à interpréter, ce qui pose des problèmes éthiques et réglementaires, surtout dans un domaine aussi sensible que la santé.<sup>72</sup>

#### **4. Deep Learning dans le cadre des essais cliniques**

##### a. Introduction au Deep Learning

Le Deep Learning considéré comme une sous-catégorie du Machine Learning est quand à lui axé sur les algorithmes inspirés de la structure de notre cerveau, appelés réseaux neuronaux artificiels. Bien plus puissants que les méthodes de Machine Learning traditionnelles pour certaines tâches, les techniques de Deep Learning sont particulièrement adaptées à la gestion de grandes quantités de données non structurées ou semi-structurées, comme les images, le texte et les séquences génétiques. Dans le domaine des essais cliniques, le Deep Learning présente un potentiel de rupture pour accélérer la recherche, améliorer les prédictions cliniques et même révolutionner la manière dont les essais sont conçus et réalisés.<sup>73</sup>

##### b. Les types de réseaux neuronaux en Deep Learning

##### **Réseaux Neuronaux Convolutifs (CNN)**

Ces réseaux sont souvent utilisés pour le traitement d'images médicales en raison de leur efficacité à détecter des caractéristiques hiérarchiques et spatiales dans les images. Par exemple, ils peuvent être employés pour identifier des tumeurs sur des radiographies ou des images IRM, ou encore la prédiction du risque cardiovasculaire à partir de tomodensitométries, démontrant leur potentiel dans l'analyse automatisée et précise des calcifications coronariennes, un indicateur clé de ce risque.<sup>74</sup>

##### **Réseaux Neuronaux Récurrents (RNN)**

Idéaux pour traiter des séquences de données comme le texte ou les séries temporelles, les RNN pourraient être utilisés dans les essais cliniques pour analyser des données longitudinales, telles que les mesures vitales d'un patient pendant la durée d'un essai.<sup>75</sup>

## Auto-encodeurs

Ces réseaux sont capables de réduire la dimensionnalité des données, ce qui peut être utile pour analyser des jeux de données cliniques complexes et multidimensionnels.<sup>76</sup>

### c. Applications spécifiques aux essais cliniques

#### i. Analyse d'Images Médicales

**Amélioration du Diagnostic** : les modèles de Deep Learning peuvent analyser des images médicales, comme les IRM, pour détecter des signes précoces de maladies. Cela est particulièrement utile pour les maladies neurodégénératives, où les symptômes cliniques peuvent apparaître tardivement.

**Quantification des Pathologies** : au-delà de la simple détection, ils peuvent quantifier l'étendue des lésions ou des anomalies, fournissant ainsi une mesure objective de la progression de la maladie.<sup>77</sup>

**Réduction des Erreurs de Diagnostic** : en offrant une précision et une cohérence supérieures, le Deep Learning peut réduire les erreurs de diagnostic, améliorant ainsi la qualité des soins et les résultats des essais cliniques.<sup>77</sup>

#### ii. Génomique et Recherche de Médicaments

**Identification de Marqueurs Génétiques** : le DL peut identifier des marqueurs génétiques liés à des maladies, ce qui aide à comprendre les mécanismes sous-jacents et à cibler les thérapies de manière plus précise.<sup>77</sup>

**Analyse de Voies Métaboliques** : ces modèles peuvent analyser des voies métaboliques complexes, permettant d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour le développement de médicaments.<sup>78</sup>

**Personnalisation des Traitements** : en intégrant ces informations génomiques, il va permettre une personnalisation accrue des traitements dans les essais cliniques, augmentant ainsi les chances de succès du traitement.<sup>77</sup>

#### iii. Analyse de Données Textuelles

**Extraction d'Informations Médicales** : il peut traiter et analyser d'énormes volumes de données textuelles. Allant de notes médicales, d'informations pertinentes sur les symptômes, de diagnostics ou de réponses au traitement.<sup>79</sup>

**Amélioration de la Surveillance des Patients** : cette analyse peut aider à surveiller de manière plus efficace la progression de la maladie et la réponse des patients au traitement. En fournissant des données vitales pour les essais cliniques.<sup>80</sup>

**Identification de Modèles Complexes** : les modèles de DL sont particulièrement forts pour identifier des modèles et des tendances complexes dans les données textuelles. Pouvant révéler des « insights » non évidents pour nous humains.<sup>63</sup>

#### iv. Autres Applications Potentielles

**Modélisation Prédicative** : il peut également être utilisé pour construire des modèles prédictifs complexes prédisant les résultats des essais cliniques ou la probabilité de succès d'une intervention thérapeutique.

**Développement de Biomarqueurs** : enfin, le DL peut aider à identifier et à valider de nouveaux biomarqueurs pour le diagnostic, le pronostic ou encore le suivi thérapeutique.

#### d. Limitations et Défis

### **Besoins en Données et Puissance de Calcul**

Le Deep Learning nécessite souvent une grande quantité de données et une puissance de calcul substantielle, ce qui peut être coûteux et difficile à gérer. Particulièrement dans les configurations d'essais cliniques, qui sont souvent limitées en termes de ressources.

### **Explicabilité et Éthique**

Étant un sous-domaine du ML, ceux de DL rentrent d'autant plus dans la catégorie de "boîtes noires" insondables. « *Dans un contexte médical, où chaque décision peut avoir des conséquences graves* » cette absence d'explicabilité peut être problématique du point de vue éthique et réglementaire.<sup>81</sup>

## **5. L'Intelligence Artificielle Générative**

### a. Introduction à l'IA Générative

L'IA générative elle prend ses marques en tant que sous-domaine du deep learning. Elle se focalise sur la création de nouvelles données ou de contenus qui sont cohérents avec des distributions de données existantes. Les technologies sous-jacentes, telles que les Réseaux Antagonistes Génératifs (GANs) et les Autoencodeurs Variationnels (VAEs), ont des applications diverses allant de la génération d'images à la création de textes et de structures moléculaires.

### **Réseaux Antagonistes Génératifs (GANs)**

Les GANs fonctionnent sur le principe de deux réseaux neuronaux en compétition : le générateur et le discriminateur. Le générateur crée des données nouvelles, tandis que le discriminateur évalue ces données, les comparant à un ensemble de données réel pour déterminer si elles sont authentiques ou non. Au fil du temps, le générateur apprend à produire des données de plus en plus convaincantes, dans un effort pour "tromper" le discriminateur. Cette méthode a été largement utilisée pour créer des images ultra-réalistes, des vidéos, et même des œuvres d'art.<sup>82</sup>



## Autoencodeurs Variationnels (VAEs)

Les VAEs adoptent une approche légèrement différente. Ils apprennent à compresser des données en une représentation compacte (encodage), puis à reconstruire les données à partir de cet encodage. Ce processus de compression et de décompression permet au modèle de capturer l'essence des données. En ajustant légèrement l'encodage, les VAEs peuvent générer de nouvelles données qui partagent des caractéristiques similaires avec l'ensemble de données original.<sup>82</sup>

Dans le contexte des essais cliniques, l'IA générative a le potentiel de résoudre des problèmes que l'on pourrait qualifier « d'uniques ». Comme le manque de données, l'adaptation des soins aux besoins individuels voir la découverte de nouveaux médicaments.

## LLM et IA Générative

Les Modèles de Langage à Grande Échelle (LLM ou Large Language Model) représentent une forme spécialisée d'IA Générative. Au départ conçu pour créer du contenu textuel nouveau et pertinent, à partir de vastes quantités de données linguistiques. Tandis que l'IA générative s'étend à la production de ces types de contenus, comme les images, la musique, ou les vidéos, les LLM se concentrent sur le langage naturel, offrant plusieurs capacités (compréhension, dialogue, et génération de texte). Les deux s'appuient sur des réseaux neuronaux profonds pour apprendre des modèles dans les données, permettant la création de contenus innovants et la simulation d'une compréhension humaine du langage et de la créativité.

### b. Génération de Données Synthétiques

#### Complémentation des Jeux de Données

Les essais cliniques sont souvent limités par la quantité de données disponibles. L'IA générative peut créer des données synthétiques qui vont imiter les vraies données cliniques, permettant ainsi d'augmenter la taille et la diversité des ensembles de données.

Ainsi, elle peut créer des données synthétiques en apprenant les modèles et tendances existants dans de vraies données cliniques. En utilisant des techniques comme les réseaux de neurones profonds, elle peut générer de nouvelles données qui reflètent fidèlement les caractéristiques des données réelles. Ces données synthétiques peuvent alors être utilisées pour augmenter la taille et la diversité des ensembles de données pour les essais cliniques.<sup>83</sup>

Au-delà des distributions individuelles, elle maintient les relations entre différentes variables cliniques. Par exemple, si dans les données réelles, un certain marqueur biologique augmente avec l'âge, les données synthétiques générées **conserveront cette corrélation.**

Cela est particulièrement utile dans les cas où les données cliniques réelles sont limitées en raison de contraintes éthiques, de coût, ou de rareté (conditions médicales spécifiques, maladies rares). Les données synthétiques générées par l'IA peuvent

aider à simuler divers scénarios et populations de patients, permettant ainsi une analyse plus approfondie et une meilleure préparation des essais cliniques.

## **Validation et Vérification**

Néanmoins, la validation & vérification de la qualité et fiabilité des données générées est essentiel. En effet, avant de pouvoir les utiliser dans un contexte clinique, nous devons auparavant utiliser diverses techniques de validation statistique et vérification experte.<sup>83</sup>

### c. Applications dans les essais cliniques

#### i. Développement de Nouveaux Médicaments

**Génération de Nouvelles Molécules** : l'IA générative peut être utilisée pour créer des molécules de médicaments ciblant des maladies spécifiques, y compris les mutations cancéreuses. Cela se fait à travers des algorithmes capables de générer des molécules répondant à des critères prédéfinis comme la structure chimique et la spécificité de la cible.<sup>84</sup>

**Optimisation des Candidats Médicamenteux** : cette technologie aide à filtrer les candidats médicamenteux en évaluant des paramètres tels que l'efficacité et la toxicité, accélérant ainsi le processus de découverte de médicaments.<sup>84</sup>

#### ii. Amélioration de la Précision des Diagnostics

**Génération de Données de Santé Synthétiques** : des modèles d'IA générative peuvent créer des données de santé synthétiques, qui servent à former d'autres modèles d'apprentissage automatique. Comme vu précédemment, ces données synthétiques imitent les données réelles et sont particulièrement utiles pour les maladies rares ou complexes.<sup>85</sup>

**Amélioration des Modèles Diagnostiques** : ces données synthétiques peuvent entraîner des modèles capables de prédire le risque de maladie, identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, et évaluer l'efficacité des traitements.<sup>85</sup>

#### iii. Compréhension des Maladies

**Simulations de Processus Biologiques** : elle va aider à la modélisation de processus biologiques complexes, offrant de nouvelles perspectives pour comprendre des maladies encore méconnues. À cet effet, DeepMind a développé AlphaFold2, un algorithme d'apprentissage profond capable de prédire les structures 3D des protéines à partir de leurs séquences. Cette avancée s'inscrit dans une démarche plus large d'utilisation de l'IA pour générer et prédire des structures protéiques, permettant de concevoir des protéines synthétiques avec une précision inédite.

Les efforts de recherche, notamment ceux du MIT CSAIL avec l'outil "FrameDiff", visent à créer des structures protéiques novatrices qui dépassent les capacités de la nature. Cette approche repose sur la génération de "cadres" alignés sur les propriétés des structures protéiques, facilitant la construction de protéines inédites sans se baser

sur des designs préexistants. Ces travaux laissent la porte ouverte à une meilleure compréhension de certaines maladies qui pour le moment nous reste encore inconnues.<sup>86</sup>

#### iv. Applications Spécifiques

**Génération d'Images Médicales Synthétiques** : elle est également utilisée pour créer des images médicales synthétiques. Ces images, qui ressemblent fortement aux images réelles, peuvent améliorer la précision des diagnostics pour divers types de cancer, principalement pour celui de la peau (fonctionne aussi pour le cancer du sein et du poumon).

**Partenariats avec le Secteur de la Santé** : en collaboration avec des hôpitaux et des universités, cette technologie est mise en œuvre pour développer des diagnostics plus précis et découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques pour des maladies comme la maladie de Huntington et le syndrome de Rett.<sup>87</sup>

#### d. Défis et Limitations

##### **Authenticité des Données**

La capacité à générer des données réalistes peut également poser des problèmes éthiques et de véracité, surtout si les données générées sont mal utilisées et/ou mal interprétées.

##### **Coût Computationnel**

La génération de données synthétiques de haute qualité nécessite souvent une grande puissance de calcul, avec des coûts conséquents. Ces deux aspects pourraient être la future source d'un clivage entre les essais cliniques en capacités de s'offrir ce genre de dispositif/outils et ceux plus limités en termes de ressources.<sup>88</sup>

#### **6. Perspectives d'avenir**

La transformation des essais cliniques grâce au Big Data et à l'Intelligence Artificielle marque une nouvelle ère dans la recherche médicale et la découverte de médicaments. La capacité d'agréger et d'analyser de grandes quantités de données provenant de diverses sources, y compris les dispositifs IoT, offre un potentiel considérable pour accélérer la recherche et améliorer la précision des traitements. Des méthodes comme le ML et le DL permettent d'extraire des informations significatives de ces données complexes, améliorant ainsi le diagnostic, la surveillance en temps réel, et même la prédiction des résultats cliniques. Avec l'ajout de l'IA générative, nous avons désormais la capacité de créer des données synthétiques et de simuler des scénarios d'essais cliniques, ouvrant la voie à des traitements plus personnalisés et à la découverte de médicaments plus efficaces.

Cependant, cette transformation ne vient pas sans défis. Le coût computationnel de l'utilisation de techniques avancées d'IA peut être prohibitif. Ceci est sans compter les problèmes persistants liés à la qualité et à l'intégrité des données. De mauvaises données peuvent rapidement entraîner des conclusions erronées, en particulier

lorsque des algorithmes d'apprentissage automatique sont impliqués. En outre, l'adoption à grande échelle de ces technologies nécessite une intégration soignée avec les systèmes cliniques et de recherche existants, ce qui représente un défi considérable en soi.

Les enjeux éthiques se retrouvent également au premier plan. Le maniement de données cliniques et personnelles sensibles nécessite un cadre éthique et réglementaire strict pour assurer la vie privée et la sécurité des participants. Le consentement éclairé, en particulier dans un écosystème où les données peuvent être continuellement recueillies et analysées, devient un enjeu complexe. Enfin, alors que ces technologies ont le potentiel d'apporter des améliorations significatives dans la qualité des soins, il existe un risque réel qu'elles puissent également exacerber les inégalités existantes en matière de santé. Les questions de biais algorithmique et d'accès équitable aux technologies avancées doivent être adressées de front.

Si nous devons résumer cette partie, bien que le potentiel de transformation du Big Data et de l'IA dans le domaine des essais cliniques est immense, une mise en œuvre réfléchie et responsable devient incontournable. Cela nécessitera une collaboration interdisciplinaire étroite entre les diverses parties prenantes : experts IT, cliniciens, experts en éthique et droit pour avancer avec succès dans ce paysage complexe et en rapide évolution.<sup>88,86</sup>

## **B.Blockchain**

*« La blockchain est une technologie de stockage et de transmission d'informations, transparente, sécurisée, et fonctionnant sans organe central de contrôle ».*

Inventée en 2008 pour servir de registre public à la première monnaie numérique décentralisée, le Bitcoin, la blockchain s'est depuis révélée avoir des applications bien au-delà des crypto-monnaies.<sup>89</sup>

Dans le contexte des essais cliniques, sur les principes d'un domaine technologique plus global appelé Web3 la blockchain présente un potentiel certain pour révolutionner la manière dont les données sont collectées, stockées et partagées entre différentes parties prenantes, allant des chercheurs aux participants en passant par les organismes de réglementation. Cette innovation permet de créer un registre immuable et transparent de toutes les transactions et interactions, conférant ainsi une traçabilité sans précédent aux processus cliniques. Des études de cas récents illustrent déjà comment la blockchain peut être utilisée pour améliorer l'intégrité des données, faciliter le consentement éclairé, et même accélérer la découverte de nouveaux médicaments. Ce n'est qu'un début, et beaucoup de recherches sont en cours pour explorer toutes les applications potentielles de cette technologie dans le domaine des sciences de la vie et de la santé.<sup>89</sup>

### **1. Traçabilité des données**

#### **Chaîne de blocs comme registre immuable**

La blockchain permet de créer un registre immuable qui documente chaque transaction ou modification de données. Chaque bloc dans la chaîne contient une série de transactions, et une fois qu'un bloc est validé par les nœuds du réseau, il est

horodaté et ajouté à la chaîne de manière permanente. Cette immuabilité sert de garantie contre toute tentative de falsification ou de corruption des données. Si nous prenons le contexte des essais cliniques, cela élimine pratiquement le risque d'altération des résultats. Cela contribuera à deux aspects : l'intégrité de l'essai et la confiance des parties prenantes.<sup>89</sup>

## **Provenance et vérifiabilité des données cliniques**

L'un des avantages les plus importants de la blockchain dans les essais cliniques est la possibilité de suivre la provenance des données cliniques. Comme chaque transaction ou ajout de données à la blockchain est horodaté, elle sera automatiquement associée à une signature numérique unique. Cela permet non seulement de vérifier l'authenticité des données mais également de retracer tout leur historique. Par exemple, si un échantillon de sang a été prélevé pour une analyse, on peut suivre toutes les étapes depuis le prélèvement jusqu'à l'analyse et l'interprétation des résultats. La blockchain assure ainsi une transparence totale du processus.<sup>90</sup>

### **Cas d'utilisation : Suivi des échantillons de laboratoire et des données des patients**

Dans un essai clinique, le suivi précis des échantillons et des données est incontournable. Imaginons qu'un laboratoire soit chargé de traiter des échantillons de tissus pour une étude sur le cancer. La blockchain pourrait être utilisée pour suivre chaque échantillon dès sa réception, pendant son stockage, tout au long des différentes analyses, jusqu'à la publication des résultats. De même, dans le cas d'une étude longitudinale où les patients sont suivis sur plusieurs années, la blockchain pourrait servir à suivre la collecte et la mise à jour des données des patients. Ceci permettrait de garantir non seulement l'intégrité des données mais également leur cohérence sur la durée.<sup>89</sup>

## **2. Ledger : grand livre numérique**

### **Fonctionnement et structure du Ledger**

Le "Ledger" ou grand livre numérique est l'essence même de la blockchain. Il est constitué d'une série de blocs liés les uns aux autres en ordre chronologique. Chaque bloc contient des transactions qui sont vérifiées par les nœuds du réseau avant d'être ajoutées au ledger. Ce grand livre est distribué sur plusieurs machines, assurant ainsi sa résilience et sa disponibilité. Le mécanisme de consensus assure que tous les nœuds ont une copie identique du ledger, ce qui élimine les points de défaillance uniques et réduit les risques de fraude ou de manipulation.<sup>91</sup>

### **Transparence et accessibilité des données**

Le concept du ledger distribué rend les données transparentes pour toutes les parties autorisées. Dans un essai clinique, cela peut inclure des chercheurs, des participants, des régulateurs, et même le grand public, selon les paramètres de confidentialité établis. Cette transparence est fondamentale pour valider les procédures et les résultats de l'essai, et elle peut même servir à accélérer les revues réglementaires et à faciliter l'audit.<sup>91</sup>

## **Cas d'utilisation : Gestion de la chaîne d'approvisionnement des médicaments**

Dans le contexte des essais cliniques, la gestion de la chaîne d'approvisionnement est un aspect souvent négligé, néanmoins il revêt un aspect particulièrement stratégique à la bonne réalisation d'un essai. De la fabrication à la distribution, en passant par le stockage des médicaments ou des équipements médicaux, chaque étape doit être méticuleusement documentée pour garantir l'intégrité de ce dernier. Le ledger blockchain peut servir à suivre ces étapes de manière transparente et immuable, garantissant ainsi que les protocoles ont été suivis et que les produits sont arrivés dans l'état prévu.<sup>90</sup>

## **Collaboration et partage de données sécurisées**

La nature distribuée du ledger blockchain favorise également la collaboration entre différentes institutions ou chercheurs.

Au lieu de reposer sur un système centralisé, qui pourrait être sujet à des failles de sécurité, des erreurs ou des manipulations, une approche décentralisée comme la blockchain permet à toutes les parties impliquées dans un essai clinique (comme les chercheurs, participants ou régulateurs) d'avoir accès à une version constamment mise à jour et vérifiée du registre des données (ledger). Ce registre décentralisé assure que les informations sont stockées de manière transparente, sécurisée et immuable, rendant les données plus fiables et accessibles, tout en réduisant les risques de falsification ou de perte d'informations. Cette fonctionnalité a le potentiel de révolutionner la manière dont les données cliniques sont partagées et analysées, ouvrant la voie à des avancées plus rapides en médecine et en sciences de la vie.<sup>92</sup>

### **3. Smart Contracts : Contrats Intelligents**

#### **Définition et mécanisme des Smart Contracts**

Les Smart Contracts, ou contrats intelligents, sont des programmes autonomes qui s'exécutent lorsque certaines conditions prédéfinies sont remplies.

Stockés sur la blockchain, ces contrats garantissent que les accords entre parties sont exécutés de manière transparente et sécurisée, sans nécessiter d'intermédiaires.<sup>91</sup>

#### **Automatisation des processus cliniques**

L'un des avantages majeurs des Smart Contracts dans les essais cliniques est leur capacité à automatiser des processus qui sont souvent sujets à erreurs humaines ou à retard. Par exemple, un Smart Contract pourrait être programmé pour libérer des fonds pour une phase spécifique de l'essai une fois que certains critères ont été remplis. Cela pourrait être l'achèvement réussi d'une étape précédente ou l'obtention des approbations réglementaires nécessaires.<sup>93</sup>

#### **Cas d'utilisation : Gestion du consentement des participants**

Un Smart Contract peut simplifier ce processus en automatisant la collecte des formulaires de consentement éclairé. Une fois qu'un participant a lu et compris toutes les informations pertinentes, il peut numériquement signer le formulaire, déclenchant ainsi le Smart Contract qui enregistre cette action sur la blockchain. Ceci assure que

le consentement a été donné en toute connaissance de cause et est stocké de manière sécurisée et transparente.<sup>94</sup>

### **Conformité réglementaire et audits**

La conformité aux diverses réglementations en vigueur est une préoccupation de premier ordre dans les essais cliniques. Les Smart Contracts peuvent aussi être utilisés pour garantir que l'ensemble des critères de conformité sont respectés à chacune des étapes.

Par exemple, un Smart Contract pourrait être programmé pour vérifier que toutes les licences nécessaires ont été obtenues avant de passer à la phase suivante de l'essai. Cette automatisation non seulement réduit les risques de non-conformité mais facilite également le processus d'audit, puisque toutes les transactions sont une nouvelle fois enregistrées de manière transparente sur la blockchain.<sup>93</sup>

## **4. Limitations et Défis**

### **Complexité technique et barrières à l'entrée**

L'une des principales limitations de la blockchain est sa complexité technique. L'adoption à grande échelle nécessite une compréhension approfondie de la technologie, tant du point de vue de l'infrastructure que du développement de Smart Contracts. Cela peut constituer tout simplement une barrière à l'entrée parfois « infranchissable » pour les institutions de recherche médicale qui ne possèdent pas les compétences techniques requises en interne.

### **Coût et efficacité énergétique**

Les mécanismes de consensus comme la preuve de travail (utilisée dans Bitcoin) ou la preuve d'enjeu (utilisée dans certaines versions d'Ethereum) peuvent être coûteux en termes de calcul et d'énergie. Cela peut poser des problèmes d'efficacité et de durabilité, surtout si la blockchain devient un élément standard des essais cliniques à grande échelle.

### **Évolutivité et performance**

La blockchain, en particulier les chaînes publiques comme Ethereum, peut avoir des limitations en termes de débit et de temps de transaction. Dans un essai clinique où des milliers ou des dizaines de milliers de transactions pourraient avoir besoin d'être vérifiées en temps réel, cette limitation peut très rapidement bloquer son utilisation.<sup>93</sup>

### **Interopérabilité**

L'interopérabilité avec d'autres bases de données et systèmes de gestion est un autre défi à prendre en compte. La blockchain est souvent présentée comme une solution autonome, mais dans un écosystème complexe comme celui des essais cliniques, elle doit pouvoir interagir avec d'autres systèmes tout en conservant sa transparence.<sup>94</sup>

## **Aspects réglementaires et de conformité**

Bien que la blockchain puisse aider dans la conformité réglementaire, son adoption elle-même est soumise à une réglementation stricte, surtout en ce qui concerne les données de santé. Les réglementations telles que le RGPD en Europe posent de nombreuses questions notamment en termes de stockage et de gestion des données sensibles.<sup>90</sup>

## **Questions éthiques et de gouvernance**

La transparence et l'immutabilité de la blockchain peuvent également poser des questions éthiques, surtout en ce qui concerne la vie privée des participants. Qui a accès aux données ? Comment sont-elles utilisées ? Comment les erreurs sont-elles corrigées dans une base de données censée être immuable ? Ce sont des questions qui nécessitent une réflexion approfondie et laisse place au débat.<sup>94</sup>

## **5. Perspectives**

L'incorporation de la technologie de la blockchain dans les essais cliniques offre un éventail d'opportunités pour améliorer la traçabilité, la sécurité et l'automatisation des processus. Par le biais de ses caractéristiques comme les "ledgers" immuables et les Smart Contracts, la blockchain peut potentiellement transformer la manière dont les essais cliniques sont conduits, en apportant plus de transparence et de confiance à l'ensemble du système. Cependant, plusieurs défis et limitations restent à adresser. La complexité technique peut être un obstacle à l'adoption généralisée, tandis que les questions de coût, d'efficacité énergétique et d'évolutivité doivent être soigneusement examinées. De plus, les implications réglementaires et éthiques, notamment en ce qui concerne la conformité aux lois sur la protection des données et la vie privée, sont encore des domaines qui requièrent une attention particulière. En somme, bien que la blockchain possède un potentiel significatif pour améliorer les essais cliniques, une évaluation soignée et une mise en œuvre prudente sont essentielles pour réaliser son plein potentiel.<sup>90,92,94</sup>

## **C.Réalité Augmenté et Réalité Virtuelle**

La réalité augmentée (RA) et la réalité virtuelle (RV) sont des technologies qui ont considérablement évolué ces dernières années étant fortement associées aux principes du Web3. Elles suscitent un intérêt croissant dans de nombreux domaines, y compris celui des essais cliniques. La RA superpose des informations numériques sur le monde réel, enrichissant ainsi notre perception des environnements physiques. La RV, quant à elle, nous plonge dans un monde entièrement simulé, offrant une expérience immersive qui peut être exploitée à des fins thérapeutiques, éducatives ou de recherche. Bien que ces concepts soient relativement nouveaux dans le domaine médical, ils trouvent leurs origines dans des applications plus anciennes, notamment dans le divertissement, le design et la formation professionnelle. Les premiers systèmes étaient souvent coûteux et encombrants, mais les progrès en matière de matériel et de logiciel ont rendu ces technologies plus accessibles et plus performantes. Aujourd'hui, intégrées au paradigme du Web3 la RA et la RV sont utilisées dans une variété d'applications allant des jeux vidéo à l'architecture, et commencent à prendre leur marque dans les essais cliniques, offrant des méthodes



innovantes pour la formation des professionnels de la santé, la collecte de données et le suivi des patients.<sup>95</sup>

## **1. Mécanismes de fonctionnement**

### **Dispositifs d'Affichage**

Les dispositifs d'affichage, tels que les lunettes de réalité augmentée et les casques de réalité virtuelle, sont les interfaces primaires pour interagir avec les environnements virtuels. Ils offrent différents niveaux de sophistication, de capacités, et d'immersion, ce qui les rend variés dans leur applicabilité. Dans le contexte des essais cliniques, le choix du dispositif d'affichage présente un réel enjeu. Certains peuvent être plus adaptés à certains types de tâches ou d'interventions, comme les casques de RV pour des simulations chirurgicales immersives, tandis que d'autres, comme les lunettes de RA, peuvent être plus pratiques pour le suivi à long terme des patients.<sup>96</sup>

### **Interfaces Utilisateur**

Les interfaces utilisateur dans les environnements de RA et de RV comprennent des commandes gestuelles, des interfaces tactiles, et d'autres méthodes de contrôle. Ces systèmes permettent une interaction naturelle avec le contenu virtuel, ce qui peut rendre l'expérience plus intuitive et engageante. Dans les essais, une interface utilisateur intuitive permettra aux participants, y compris ceux qui ne sont pas familiers avec ces technologies, d'interagir facilement avec le système. Une bonne interface peut donc contribuer à minimiser les erreurs et à améliorer la qualité des données collectées.<sup>95</sup>

### **Plateformes Logicielles**

Les plateformes logicielles pour la RA et la RV varient en fonction des besoins spécifiques de chaque projet, qu'il s'agisse de simulation médicale, de formation ou de visualisation de données. Elles sont le fondement sur lequel les applications spécifiques aux essais cliniques sont construites. Le choix de la plateforme logicielle peut donc jouer sur les capacités de l'essai à collecter et à analyser des données, à fournir des formations et à réaliser bien entendu des simulations. Ainsi, choisir une plateforme adaptée aux objectifs de l'essai clinique est essentiel pour son succès.<sup>97</sup>

## **2. Avantages et Opportunités**

### **Précision et Efficacité Accrues**

L'un des principaux avantages de l'intégration de la RA et de la RV dans les essais cliniques est l'amélioration de la précision et de l'efficacité des traitements ainsi que des protocoles de recherche. Ces technologies permettent la simulation d'environnements et de situations très spécifiques qui peuvent être contrôlés en temps réel. Dans les essais cliniques, cela signifie que les équipes de recherche peuvent ajuster les variables de l'étude de manière plus précise, pouvant entraîner des résultats plus fiables.<sup>97</sup>

## Personnalisation du Traitement

La RA et la RV offrent des boulevards pour un traitement plus personnalisé. Les médecins et les chercheurs peuvent créer des environnements ou des scénarios spécifiquement adaptés aux besoins individuels des patients dans le cadre d'un essai clinique. Cette personnalisation peut augmenter l'efficacité des traitements testés, contribuant ainsi à des résultats qui seront beaucoup plus significatifs.<sup>96</sup>

## Réduction des Coûts et du Temps

L'utilisation de ces technologies peut souvent réduire les coûts associés. Par exemple, les simulations RV peuvent remplacer des équipements coûteux ou des installations spécifiques. De plus, la capacité de mener des consultations à distance ou de surveiller les patients en temps réel peut réduire la nécessité de visites fréquentes en clinique, économisant du temps et des ressources pour toutes les parties impliquées.

## Augmentation de la Portée Géographique des Essais

La RA et la RV permettent des interactions à distance plus sophistiquées, ce qui peut étendre la portée géographique de certains essais cliniques. Les patients dans des régions éloignées ou mal desservies peuvent participer plus facilement à des essais, ce qui élargit la base de données et peut rendre les résultats plus généralisables.<sup>95</sup>

### 3. Applications dans les essais cliniques

#### a. Évaluation de la Sécurité et de l'Efficacité des Traitements

**Simulation d'Environnements Cliniques** : la RV/AR permet de simuler des environnements cliniques, tels que des interventions chirurgicales ou des soins intensifs, pour évaluer la sécurité et l'efficacité de nouveaux traitements sans exposer les patients à des risques réels.<sup>96</sup>

#### b. Recrutement et Rétention des Patients

**Création d'Expériences Immersives** : la RV/AR peut aider à recruter et à retenir des patients pour les essais cliniques en offrant des expériences immersives et interactives afin de fournir des informations sur les essais.

#### c. Formation des Professionnels de Santé

**Familiarisation avec les Nouvelles Technologies** : ces outils sont utiles pour familiariser les professionnels de santé avec les nouvelles technologies et techniques médicales, notamment en simulant des procédures médicales.<sup>98</sup>

#### d. Suivi des Patients

**Collecte de Données sur les Symptômes** : elle permet de suivre l'état des patients pendant et après un essai clinique, en collectant des données sur les symptômes ou en fournissant des exercices de rééducation.

#### e. Applications Spécifiques

**Traitement des Troubles Neurologiques** : des jeux vidéo de réalité virtuelle approuvés par les autorités réglementaires peuvent être utilisés pour traiter des troubles comme le TDAH, en améliorant l'attention et la fonction exécutive des patients.

Les AVC peuvent également être traités via ces technologies en aidant à simuler le fonctionnement des parties du corps touchés.<sup>97</sup>

**Création d'Environnements Virtuels Personnalisés** : des plateformes de RV permettent aux chercheurs de créer des environnements virtuels personnalisés pour étudier l'efficacité de nouveaux traitements pour divers troubles.

**Accès aux Informations Médicales en Temps Réel** : des solutions de RA offrent aux médecins un accès en temps réel à des informations importantes pendant les consultations, comme les dossiers médicaux des patients et les résultats des tests.<sup>99</sup>

### 4. Limitations et Défis

#### **Coût Initial Élevé et Accès Limité**

Malgré le potentiel de réduction des coûts à long terme, le coût initial des technologies de RA et de RV reste conséquent. En particulier pour les petites équipes de recherche ou les projets avec des budgets limités. Cela peut être un obstacle majeur à l'adoption généralisée de ces technologies dans les essais cliniques. De plus, l'accès à des équipements de haute qualité peut être limité, particulièrement dans les régions moins développées, ce qui compromet l'équité et l'inclusivité des essais.<sup>100</sup>

#### **Problèmes Techniques et de Compatibilité**

Les systèmes de RA et de RV ne sont pas toujours au point et peuvent être confrontés à des problèmes techniques, allant des bugs logiciels aux problèmes d'interopérabilité avec d'autres systèmes de données cliniques. Ces problèmes peuvent tout simplement compromettre l'intégrité des données collectées durant un essai, posant ainsi des défis importants pour les chercheurs.<sup>101</sup>

#### **Risques pour la Vie Privée et la Sécurité des Données**

La collecte et l'analyse des données via la RA et la RV posent des questions éthiques et légales sur la confidentialité et la sécurité des informations des patients. En effet, les processus de collectes et de sécurisations de ces données peuvent être encore flou sur certains aspects.<sup>101</sup>

#### **Acceptabilité et Adoption par les Utilisateurs**

L'acceptation des technologies de RA et de RV par les patients et les professionnels de la santé peut varier considérablement. Certaines personnes peuvent trouver ces technologies intrusives ou inconfortables, ce qui peut affecter leur volonté de participer à des essais cliniques les utilisant. Cela pourrait introduire un biais dans les résultats et limiter l'applicabilité des découvertes.<sup>102</sup>

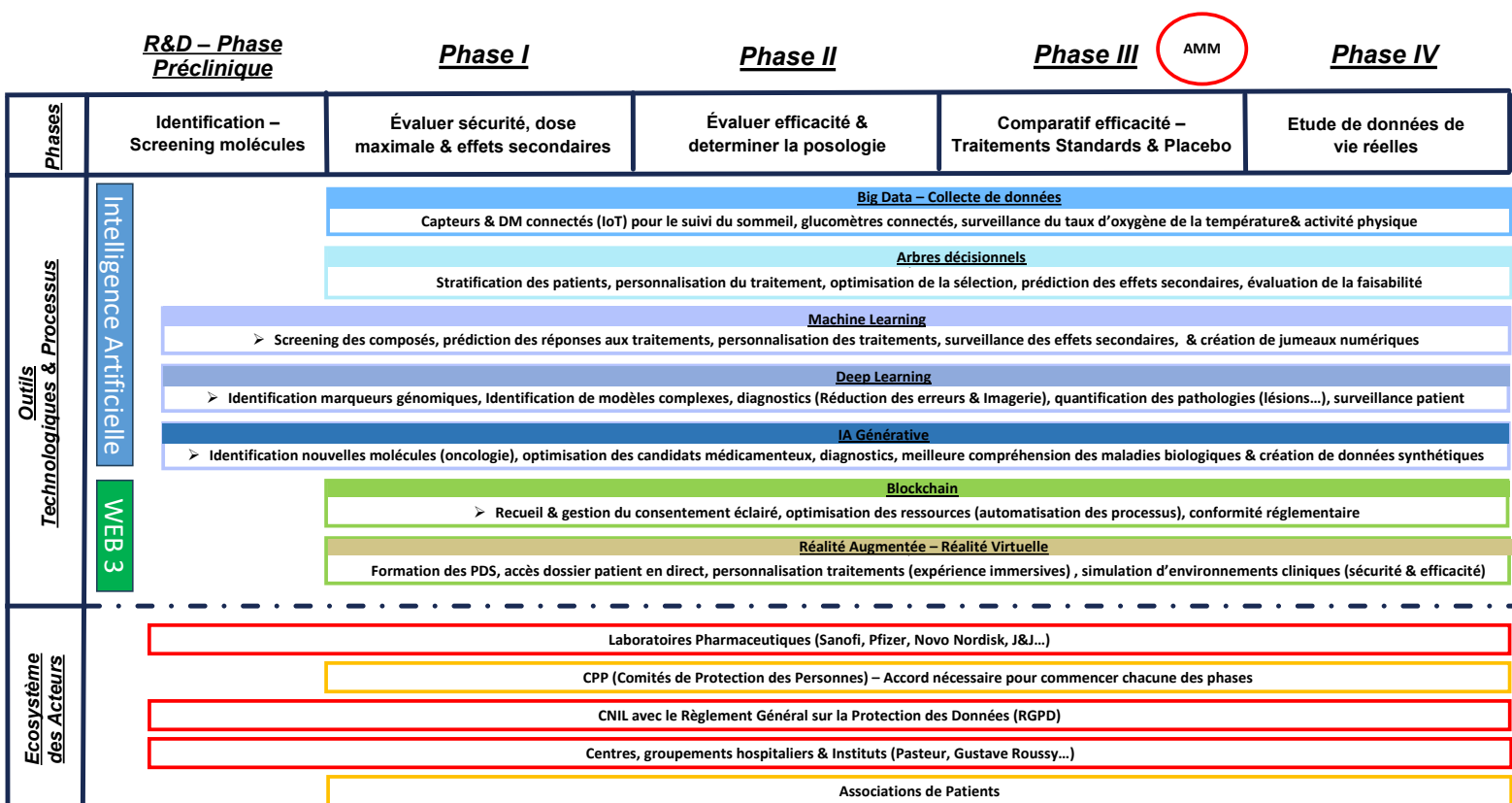
## 5. Perspectives

Dans le contexte des essais cliniques, la réalité augmentée et la réalité virtuelle présentent une série de défis et de limitations qui nécessitent une attention soignée. D'une part, le coût initial élevé et les contraintes d'accès peuvent limiter l'utilisation de ces technologies, surtout dans les environnements de recherche avec des ressources limitées ou dans les régions moins développées. En outre, des défis techniques, notamment des problèmes de compatibilité et des erreurs de logiciel, peuvent compromettre l'intégrité des données, ce qui souligne la nécessité d'un développement technique plus robuste.

Les questions éthiques et légales liées à la confidentialité et à la sécurité des données des patients sont également une préoccupation majeure, et elles nécessitent des lignes directrices et des réglementations rigoureuses pour assurer une utilisation éthique et sûre. De plus, l'acceptabilité variable des technologies par les patients et les professionnels de la santé peut introduire un biais dans les essais et limiter l'adoption généralisée des innovations. Cependant, malgré ces défis, les avantages potentiels en termes d'efficacité, de personnalisation du traitement et de portée géographique des essais sont considérables.

Du point de vue des perspectives d'avenir, l'accent doit être mis sur le développement de solutions plus abordables et accessibles, l'amélioration de la compatibilité et de la robustesse des systèmes, et l'établissement de cadres éthiques solides pour réglementer leur utilisation. À mesure que ces problèmes seront abordés, il est probable que la RA et la RV deviennent des outils références dans la réalisation et l'optimisation de certains essais cliniques, contribuant ainsi à l'accélération des innovations médicales.<sup>95,98</sup>

## D. Technologies et Acteurs des essais cliniques



# Acteurs impactés par les enjeux de ces technologies

## A. Entreprises et organisations privées

### 1. Évolution des modèles d'affaires face aux nouvelles technologies.

#### a. Laboratoires Pharmaceutiques

Face à ces nouvelles technologies, les laboratoires pharmaceutiques doivent s'adapter et cela sur différents niveaux.

**Adoption accrue des outils numériques et analytiques** : via la baisse des coûts et l'accessibilité accrue des outils numériques, des robots et des capteurs facilitent la capture de données brutes. L'analytique en temps réel, grâce à des technologies comme « l'edge computing » et le cloud, offre une optimisation et une transparence accrues. Cela conduit les laboratoires à exploiter la puissance des données pour gagner en agilité et en résilience, bien que jusqu'à présent, aucun laboratoire n'ait émergé en tant que leader mondial dans ce domaine. Néanmoins, la course est lancée...<sup>103</sup>

**Planification et gestion de la résilience et de la fiabilité futures** : les perturbations récentes de la chaîne d'approvisionnement ont mis en évidence la nécessité d'une plus grande résilience. Les laboratoires pharmaceutiques peuvent intégrer cette résilience dans leur stratégie opérationnelle à travers des actions à long terme telles que la conception de réseaux et le « double sourcing. »<sup>103</sup>

**Adoption à grande échelle du numérique et de l'automatisation** : la transition vers une suite complète de solutions numériques est en cours. Johnson & Johnson, par exemple, a lancé plusieurs projets pilotes dans l'industrie 4.0, y compris ceux axés sur la connectivité patiente de bout en bout et l'exécution des commandes.<sup>103</sup>

**Développement de partenariats stratégiques** : l'industrie pharmaceutique voit une augmentation des modèles de collaboration, comme en témoignent les partenariats stratégiques entre Pfizer et BioNTech, ou encore AstraZeneca et Huma. Plus de 50 % des entreprises s'attendent à intensifier leurs modèles de collaboration avec d'autres acteurs de l'industrie.<sup>103</sup>

**Stratégie de talent intégrée dans la stratégie opérationnelle** : face à des pénuries de talents, des entreprises comme Roche et Novartis mettent en place des politiques pour attirer et retenir des talents hautement qualifiés, notamment par des programmes de rotation opérationnelle et des politiques visant à améliorer l'expérience globale des employés.<sup>103</sup>

## b. Les CROs

Eux aussi, n'ont pas d'autres choix que d'être proactif vis-à-vis de ces changements.

**Partenariats Stratégiques et Services Complets** : les CRO sont de plus en plus considérés comme des partenaires offrant un soutien technique et scientifique stratégique. Elles sont attendues pour fournir des services complets tout au long du développement de médicaments. Cela les amène à investir dans de nouvelles capacités scientifiques, comme le développement d'une expertise approfondie en immuno-oncologie, culture de tissus...<sup>104</sup>

**Adaptation aux Nouvelles Thérapies Biologiques et Avancées** : l'évolution des biologiques émergents et des avancées en thérapie cellulaire et génique entraîne un changement évolutif dans l'industrie des CRO. Voilà pourquoi, les CRO investissent dans des sciences de pointe tout en élargissant leurs offres de services.<sup>104</sup>

**Collaboration avec de Petites Entreprises de Biotechnologie Virtuelles** : le nombre de petites entreprises de biotechnologie virtuelles est en augmentation, externalisant de plus en plus tôt leurs travaux de manière intégrative. Les CRO s'adaptent à ces besoins en offrant des solutions « novatrices » pour la découverte et l'évaluation de la sécurité.<sup>104</sup>

**Intégration de l'Intelligence Artificielle et de la Biosimulation** : l'IA, notamment dans le domaine de la biosimulation, permet de mener des essais sur ordinateur avant de les réaliser dans le monde réel. Cette technologie rend ces derniers ainsi que les opérations des CRO plus efficaces, marquant une transition d'un modèle axé sur le travail à un modèle axé sur la technologie.<sup>105</sup>

**Flexibilité Accrue grâce aux Technologies Émergentes** : la pandémie de COVID-19 et la pénurie de main-d'œuvre qualifiée ont poussé les CRO à modifier leur manière de conduire les études. Les technologies émergentes, comme l'IA, l'apprentissage automatique et les essais cliniques décentralisés (ECD), rendent la recherche plus flexible et peuvent être sources de solutions.<sup>105</sup>

**Demande Croissante pour les Services Externalisés** : malgré diverses problématiques, la demande pour les services de R&D externalisés continue de croître. Soutenue notamment par l'externalisation accrue des sociétés « Big Pharma », le financement des startups en biotechnologie, ou encore les exigences réglementaires de plus en plus strictes pour des données plus complètes et des protocoles rigoureux.<sup>105</sup>

## c. Les éditeurs de logiciels d'essais cliniques

La transformation numérique et l'essor des soins à distance ont influencé les essais cliniques, favorisant des méthodes décentralisées qui promettent d'améliorer l'engagement des participants ainsi que la précision des analyses.

**Essais Cliniques Décentralisés** : ils ont été rendus possible par l'augmentation des soins à distance et à domicile. Cette transition vers des modèles d'essais cliniques plus flexibles, incluant des essais entièrement décentralisés, centralisés ou hybrides,

offre une plus grande variété d'options d'exécution d'essais. L'adoption de ces modèles décentralisés devrait se poursuivre, augmentant ainsi les options de conception d'essais cliniques.<sup>106</sup>

**Technologies de Soutien à la Recherche Clinique :** les solutions qui soutiennent le démarrage des études cliniques, facilitent l'engagement et la gestion des patients, en automatisant les processus. Les technologies comme les dispositifs intelligents et les applications mobiles permettent aux patients de s'auto-déclarer ou de répondre à des enquêtes en temps réel, améliorant ainsi les résultats rapportés par les patients.<sup>107</sup>

**Engagement des Participants :** en trouvant des moyens d'améliorer l'expérience des participants, de réduire les barrières à la participation mais aussi de réduire les taux d'abandon sera incontournable au succès des essais cliniques.<sup>107</sup>

**Adoption de l'Intelligence Artificielle (IA) :** l'intégration de l'IA peut avoir son rôle à jouer dans la lutte contre les disparités démographiques dans les essais cliniques. L'IA a le potentiel d'identifier les lacunes dans la représentation et d'offrir des stratégies pour promouvoir une participation diversifiée.<sup>108</sup>

**Gestion et Analyse des Données :** la numérisation et l'IA peuvent considérablement améliorer la gestion et l'analyse des données dans les essais cliniques. Les systèmes de capture de données électroniques peuvent rationaliser la collecte, réduire les erreurs tout en permettant un suivi en temps réel des progrès des essais.<sup>108</sup>

**Utilisation Complète des Données pour des Décisions Plus Précises :** en combinant divers types de données, y compris des données cliniques, génomiques, des appareils portables et des dossiers de santé électroniques, les chercheurs peuvent maintenant créer des profils complets de patients participant aux essais cliniques. Cela permet de prendre des décisions mieux informées concernant le rapport bénéfice/risque des traitements.<sup>108</sup>

#### d. Les Sociétés / plateformes de recrutement d'essais cliniques

Les défis actuels de recrutement dans les essais cliniques, marqués par d'importants retards et un faible taux de rétention, soulignent la nécessité d'adopter des stratégies novatrices, afin d'optimiser le recrutement et la gestion des essais.

**Difficultés et Échecs des Recrutements Actuels :** il a été constaté que de nombreux essais cliniques rencontrent des difficultés dans le recrutement et la rétention des participants, avec environ 80% des essais ne respectant pas les délais de recrutement prévus. Ce phénomène peut retarder l'introduction de thérapies plus efficaces dans la pratique clinique courante et nécessiter des extensions de la période de recrutement, réaffectant ainsi les ressources et prolongeant les études.<sup>109,110,111</sup>

**Approche Basée sur les Modèles d'Affaires :** cette approche implique l'utilisation de techniques de marketing et de gestion pour structurer et conduire les essais cliniques. Par exemple, le modèle de Francis et al. propose d'utiliser des techniques de marketing pour améliorer les processus d'essais cliniques, augmentant potentiellement le recrutement.<sup>112</sup>

**Utilisation des Médias Numériques pour le Recrutement** : les stratégies de recrutement s'orientent de plus en plus vers les médias numériques. L'analyse des campagnes de recrutement est importante si l'on souhaite garantir des essais cliniques restant sur la « bonne voie » d'un point de vue commercial. Comprendre et exploiter de nouvelles plateformes et outils de recrutement : l'objectif numéro 1 des responsables d'essais cliniques chargés de recrutements.<sup>112</sup>

**Trois Principaux Domaines de Gestion** : à savoir la gestion du programme, la gestion de l'essai clinique et la gestion financière. Comprendre ces domaines de gestion peut mieux équiper les entreprises pour un essai clinique réussi.<sup>111</sup>

**Cas Pratiques et Solutions Innovantes** : Des études de cas, telles que le CRASH-2, le TXT2STOP et le LIFELAX, ont illustré l'utilisation de modèles d'affaires dans le recrutement pour les essais cliniques. Ces études montrent comment la conceptualisation du recrutement peut être à la fois repensée et mais aussi adaptée pour répondre aux défis spécifiques de chaque essai.<sup>111</sup>

#### e. Les Start-ups en santé numérique

Les changements numériques en santé transforment la prestation des soins. Ils mettent l'accent sur le patient et exploitent les données pour améliorer diagnostics et traitements.

**Impact sur les Modèles Commerciaux, les Processus** : les indicateurs clés de performance (KPI) et les canaux de communication ont un impact dans l'évaluation et l'optimisation de ces modèles (notamment pour les applications de santé, la télémédecine et les services basés sur la VR).<sup>113</sup>

**Révolution dans la Prestation des Soins de Santé** : la santé numérique fait évoluer la manière dont les soins sont dispensés, influençant le diagnostic, traitement, gestion et la prévention des maladies.<sup>114</sup>

**Centrage sur le Patient** : avec les technologies numériques, les dispositifs portables et certaines applications comme mHealth. Elles vont recentrer les soins de santé sur le patient, lui donnant un rôle plus actif dans la gestion de sa santé.<sup>114</sup>

**Défis de l'Inégalité Numérique** : l'expansion rapide des technologies de santé numérique soulève la question de l'inégalité numérique, avec des obstacles comme le faible accès à Internet et des niveaux de connaissances insuffisantes chez certains groupes sociaux.<sup>114</sup>

## 2. Analyse des partenariats entre laboratoires pharmaceutiques et startups de santé numérique : Interactions

L'analyse des collaborations entre les laboratoires pharmaceutiques et les startups en santé numérique révèle plusieurs tendances :

**Complémentarité des Compétences** : les laboratoires pharmaceutiques reconnaissent le potentiel des thérapies numériques (DTx) pour améliorer la conformité des patients et les résultats des traitements. Cependant, ils manquent



souvent des compétences numériques et de l'agilité caractéristique des startups technologiques, ce qui favorise les collaborations. Ces partenariats se distinguent des collaborations biotech-pharma traditionnelles de par la nature unique des technologies de santé numérique, les exigences réglementaires différentes et les cultures organisationnelles contrastées des deux industries.<sup>115</sup>

**Gestion des Données de Santé** : la collaboration entre les laboratoires pharmaceutiques et les startups DTx soulève de nouveaux défis, en particulier concernant l'utilisation des données de santé. Ces données s'étendent désormais au-delà du développement clinique traditionnel, englobant l'ensemble du cycle de vie du produit, depuis la recherche et le développement jusqu'à la commercialisation, et incluant les données de vie réelles. Cela conduit à des projets divers en matière de santé numérique nécessitant une attention particulière à l'expertise des partenaires et au type de données impliquées.<sup>115</sup>

**Modèles d'Affaires et Mécanismes de Revenus** : un défi critique dans le paysage des DTx et de la santé numérique en général est l'identification de modèles d'affaires robustes qui génèrent des revenus suffisants. Contrairement aux produits pharmaceutiques traditionnels, les solutions DTx opèrent souvent avec des concepts de tarification différents et des mécanismes de remboursement variés. Les laboratoires pharmaceutiques, habitués aux modèles de revenus basés sur la vente de produits physiques, peuvent avoir du mal à comprendre les spécificités des DTx et les modèles de revenus potentiels. D'un autre côté, les startups DTx peuvent avoir des concepts vagues concernant leurs flux de revenus réels. Les collaborations doivent donc prioriser l'exploration et l'identification de modèles d'affaires viables.<sup>115</sup>

**Tendance à l'Adoption des Technologies de Santé Numérique** : les partenariats stratégiques entre les entreprises pharmaceutiques et les sociétés de santé numérique définissent probablement l'année 2023, aidant les entreprises pharmaceutiques à atteindre leurs ambitions en matière de santé numérique et à stimuler l'innovation significative parmi les entreprises technologiques.<sup>116</sup>

**Transition vers un Modèle Centré sur le Consommateur** : les laboratoires pharmaceutiques comme Sanofi reconnaissent la nécessité d'utiliser la santé numérique pour apporter une valeur ajoutée aux patients. Cependant, le passage à un modèle plus axé sur le consommateur, qui ajoute de la valeur, représente un défi majeur. Beaucoup d'entreprises vont lutter pour effectuer cette transition sans cannibaliser leurs activités existantes, tout en collectant des données pertinentes et en menant des études en temps réel pour fournir des soins de santé plus efficaces.<sup>117</sup>

### Cas d'étude

Le partenariat entre Sanofi et Owkin, initié en 2021, est un cas d'étude remarquable dans le domaine de la médecine de précision et de l'intelligence artificielle (IA) appliquée à la santé. Ce partenariat illustre l'engagement croissant des entreprises pharmaceutiques dans les technologies numériques pour transformer la recherche et le développement de médicaments. Voici les détails clés de cette collaboration :

- 1) **Investissement et Objectifs du Partenariat** : sanofi a annoncé un investissement de 180 millions de dollars en actions dans Owkin, ainsi qu'une collaboration stratégique comprenant des programmes de découverte et de développement dans quatre types exclusifs de cancer. Cette collaboration, d'une durée de trois ans avec un paiement total de 90 millions de dollars plus des paiements supplémentaires basés sur les jalons de la recherche, vise à soutenir le portefeuille croissant d'oncologie de Sanofi dans des domaines clés tels que le cancer du poumon, le cancer du sein et le myélome multiple.<sup>118</sup>
- 2) **Utilisation de l'IA dans la Médecine de Précision** : l'objectif principal de cette collaboration est d'optimiser la conception des essais cliniques et de détecter des biomarqueurs prédictifs pour les maladies et les résultats des traitements. Owkin utilise une méthodologie unique, appliquant l'IA sur les données des patients issues de partenariats avec plusieurs centres médicaux universitaires, pour soutenir l'ambition de Sanofi d'exploiter les données de manière innovante dans la recherche et le développement.<sup>118,119</sup>
- 3) **Federated Learning pour la Protection des Données** : Owkin aborde les préoccupations de sécurité des données grâce à son modèle de « federated machine learning ». Cette méthode de formation décentralisée permet de préserver la confidentialité des données des patients, car elle extrait des algorithmes plutôt que des données patients réelles ou identifiables.  
  
L'implémentation réussie de cet apprentissage fédéré pourrait jouer un rôle significatif pour permettre la médecine de précision à grande échelle, en aidant à associer le bon traitement au bon patient au bon moment.<sup>119</sup>
- 4) **Implications pour les Patients** : cette collaboration entre dans ce que Sanofi, appelle « l'ère dorée » de la médecine de précision. L'IA a le potentiel d'améliorer la qualité des molécules, la sécurité des traitements et de raccourcir les cycles de développement. L'idée est de personnaliser spécifiquement les médicaments pour les patients individuels, ce qui représente l'objectif ultime de la médecine de précision.<sup>119</sup>

En résumé, le partenariat Sanofi-Owkin est un exemple éminent de la façon dont les entreprises pharmaceutiques et les startups en IA peuvent collaborer pour faire progresser la médecine de précision. En combinant l'expertise en IA d'Owkin avec la force de recherche de Sanofi, ce partenariat vise à transformer la recherche en oncologie, tout en abordant les défis de confidentialité des données et en favorisant des traitements plus personnalisés et efficaces pour les patients.

### **3. Recommandations pour une intégration harmonieuse des technologies dans le secteur des essais cliniques**

L'Europe cherche à harmoniser la « confiance numérique » dans le secteur de la santé, face à des défis réglementaires spécifiques aux essais cliniques numérisés, incluant l'éthique du consentement électronique et la sécurité des données. En France, des initiatives visent à adapter la réglementation aux essais décentralisés, améliorant ainsi l'accessibilité pour certains patients.

**Contexte européen et réglementation** : en Europe, des efforts sont en cours pour harmoniser les interactions électroniques dans divers domaines, y compris la santé. Le Règlement européen Eidas, appliqué depuis 2018, vise à développer un marché de la confiance numérique. Cependant, les réglementations européennes actuelles ne sont pas toujours adaptées à la digitalisation des essais cliniques, ce qui nécessite à certains moments l'identification et le déblocage des verrous réglementaires.<sup>120</sup>

**Défis** : nombre d'entre eux se présentent dans l'intégration des technologies numériques. C'est le cas notamment les modalités éthiques de l'e-information et du e-consentement, la sécurité de la signature électronique, et les responsabilités des investigateurs dans les essais décentralisés. Par exemple, il est proposé de prévoir un entretien face-à-face (physique ou en visio) avant la mise en place d'un e-consentement. De plus, le monitoring à distance par le promoteur est possible en France, mais sa mise en œuvre nécessite des autorisations supplémentaires, compliquant les procédures et allongeant les délais.<sup>120</sup>

**Travaux en France** : depuis février 2023, le ministère de la santé français, à travers la Commission Nationale des Recherches portant sur la Personne Humaine, coordonne un groupe de travail pour établir des recommandations nationales précises et concrètes sur six composantes des essais décentralisés. Ces recommandations couvriront des aspects comme le lieu décentralisé, la responsabilité de l'investigateur, l'information et le consentement digital, ainsi que le monitoring à distance.<sup>120</sup>

**Impact sur les patients** : l'utilisation des nouvelles technologies dans les essais cliniques offre des avantages potentiels aux patients, comme la réduction des déplacements nécessaires pour participer aux essais. Environ 70% des patients inclus dans un essai clinique habitent à plus de deux heures d'un centre investigateur. La digitalisation peut faciliter la participation des patients grâce à des outils multimédias pour expliquer l'essai, le recueil de la signature électronique, et la possibilité de téléconsultations.<sup>121</sup>

## B. Institutions et régulateurs

### 1. Impact des Technologies sur la Réglementation et la Surveillance

#### a. Analyse de l'influence du Big Data, de l'IA, de la Blockchain, et de la réalité virtuelle/augmentée sur les processus réglementaires

Chacune de ces technologies introduit des changements significatifs dans la manière dont les industries, y compris le secteur de la santé, abordent la réglementation et la surveillance.

Cependant, l'adoption de ces technologies soulève également des défis éthiques, légaux et de gouvernance. Par exemple, il existe une tension entre la rapidité de déploiement des technologies et la nécessité de s'attaquer aux questions éthiques et légales qu'elles soulèvent.

Cette tension est particulièrement évidente dans les modèles de gouvernance centrés sur le marché, où les entreprises technologiques tendent à prioriser les affaires avant l'éthique. Aux États-Unis, par exemple, l'industrie de la technologie a historiquement adopté une auto-régulation ou une régulation légère, ce qui soulève des inquiétudes concernant les risques potentiels pour les utilisateurs.<sup>122</sup>

En outre, la transformation numérique dans les petites et moyennes entreprises (PME), facilitée par l'intégration de l'IA, de la blockchain et de l'Internet industriel des objets (IoT), illustre comment ces technologies peuvent améliorer la production, la fabrication et la durabilité. Cependant, cette transformation s'accompagne de défis, notamment en matière de mise en œuvre et de déploiement en temps réel, soulignant la nécessité d'une maturité technologique future.<sup>123</sup>

Il est nécessaire de reconnaître que ces technologies émergentes ne sont pas isolées dans leur impact sur les processus réglementaires. Leur intégration et leur interaction, notamment dans des domaines comme la finance décentralisée (FiDe), montrent comment l'IA peut améliorer l'analyse des données, la détection de fraude, la vérification d'identité et la gouvernance des FiDe, tout en relevant des défis tels que les préoccupations de confidentialité des données et la dépendance excessive aux données historiques.<sup>124</sup>

L'impact de ces technologies étant grand, il offre des opportunités pour une gestion et une analyse des données plus efficaces, tout en ayant une transparence et une sécurité accrues dans les transactions. Toutefois, cet impact s'accompagne de défis significatifs en matière de gouvernance, d'éthique et de légalité, nécessitant une approche équilibrée pour exploiter pleinement les avantages de ces technologies tout en minimisant les risques.

#### b. Évolution des méthodes de surveillance et de contrôle par les régulateurs (ANSM & CNIL)

Les récentes évolutions dans les méthodes de surveillance et de contrôle par l'ANSM et la CNIL en France sont principalement axées sur l'adaptation aux défis posés par la pandémie de COVID-19 et l'intégration des exigences du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD).

**CNIL et Contrôle à Distance des Essais Cliniques** : en réponse aux défis de la pandémie, la CNIL a émis des recommandations provisoires pour le contrôle à distance des essais cliniques. Ces recommandations visent à assurer la protection des données personnelles conformément aux exigences du RGPD. Les contrôles à distance sont considérés comme une modification substantielle de l'essai et doivent être traités avec une vigilance accrue, en consultation avec les délégués à la protection des données des sponsors et des centres d'investigation. La CNIL conseille également de prendre des mesures spécifiques pour assurer la confidentialité et la sécurité des données, y compris l'utilisation d'hébergement de données de santé certifié et l'accès en lecture seule pour les CRAs (Clinical Research Associates).<sup>125</sup>

**ANSM et Adaptation des Essais Cliniques pendant la COVID-19** : l'ANSM a publié des directives sur les exigences de protection des données pour les essais cliniques en cours pendant la pandémie. Ces directives incluent l'autorisation d'ajustements dans les essais cliniques, à condition qu'ils respectent les règles de protection des données. Par exemple, pour la livraison à domicile de médicaments, les exigences de la méthodologie de référence MR-001 de la CNIL doivent être respectées. L'ANSM souligne également l'importance d'informer les patients sur le traitement de leurs données personnelles par les sous-traitants dans le cadre de ces livraisons.<sup>126</sup>

**Mise à jour de la Convention Unique pour les Essais Cliniques** : Une nouvelle version du modèle de convention pour les essais cliniques en France, connue sous le nom de "Convention Unique", (mentionné dans la partie 1 de cette thèse) a été publiée en avril 2022. Cette version mise à jour intègre des dispositions relatives à la protection des données, clarifiant la relation entre les sites et les sponsors en termes de traitement des données. Cette mise à jour vise à simplifier et accélérer le processus de lancement d'essais cliniques notamment pour les sponsors. Elle inclut un accord de traitement des données reflétant les dispositions du RGPD et aborde le rôle du contrôleur et du processeur dans le contexte des essais cliniques.<sup>127</sup>

**Révision des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (BPP) par l'ANSM** : En 2022, l'ANSM a publié une version révisée des BPP françaises. Cette révision apporte plusieurs changements importants, notamment en ce qui concerne la Personne Responsable Locale de la Pharmacovigilance, le Pharmacovigilance System Master File (PSMF), le traitement des cas, la gestion des signaux, et le contrôle qualité dans le système de qualité de la pharmacovigilance. Ces changements reflètent une adaptation aux exigences actuelles et aux meilleures pratiques dans le domaine de la pharmacovigilance.<sup>128</sup>

Ces évolutions montrent comment l'ANSM et la CNIL s'adaptent aux nouvelles réalités, telles que la pandémie de COVID-19, et intègrent par exemple les exigences du RGPD dans leurs processus de surveillance et de contrôle. Ces changements visent à garantir la sécurité et la confidentialité des données dans le cadre des essais cliniques et des activités de pharmacovigilance, tout en facilitant la conduite de ces essais en respectant les standards internationaux.

## **2. Défis en Matière de Confidentialité et de Sécurité des Données**

### **a. Examen de la manière dont les technologies affectent la gestion de la confidentialité et la sécurité des données.**

L'impact des technologies sur la gestion de la confidentialité et de la sécurité des données dans les essais cliniques est un domaine en constante évolution, influencé par divers facteurs technologiques et réglementaires.

**Avancements en Sécurité des Données et Confidentialité des Patients** : les progrès technologiques dans la sécurité des données de santé peuvent avoir un impact significatif sur la recherche clinique. Par exemple, les essais cliniques décentralisés, facilités par certains types de DM connectés, permettent une participation plus large sans être limitée par la géographie. Cependant, cela soulève des défis en termes de transmission des données tout en maintenant la confidentialité et l'intégrité des données des patients.<sup>129</sup>

**Technologie Blockchain** : la technologie blockchain nous l'avons vu, peut jouer un rôle majeur dans l'amélioration de la qualité de la recherche clinique en assurant la transparence, la sécurité et l'intégrité des données. Par exemple, elle peut être utilisée pour collecter de manière sécurisée le consentement des participants et pour assurer une méthodologie transparente dans les essais cliniques.<sup>129</sup>

**Implications de la Confidentialité des Patients dans les Essais Cliniques à Distance** : avec l'augmentation des essais cliniques à distance, les chercheurs doivent reconsidérer les règles de confidentialité des patients. La pandémie de COVID-19 et l'expansion de la télésanté ont conduit à l'examen la nécessité d'adapter les réglementations de confidentialité pour mieux répondre aux besoins des patients et aux réalités des essais cliniques modernes. Il est suggéré que les réglementations actuelles, telles que la loi américaine HIPAA de 1996 (Health Insurance Portability and Accountability Act) pourraient nécessiter des ajustements pour permettre aux patients de partager plus facilement leurs informations de santé avec les cliniciens qui en ont besoin.

**Cryptage des Données de Santé** : méthode la plus sûre pour garantir la confidentialité des données des patients dans les essais cliniques. Utiliser une technologie de cryptage adéquate peut protéger les informations sensibles des patients contre les cyberattaques et autres risques de sécurité. L'utilisation de logiciels de capture de données électroniques peut également contribuer à sécuriser les données des patients en offrant une plateforme cryptée pour la saisie et le stockage des données.<sup>130</sup>

b. Rôle de la CNIL et autres organismes dans l'adaptation des cadres de protection des données.

Concernant le rôle de la CNIL et d'autres organismes dans l'adaptation des cadres de protection des données face à l'évolution de l'IA, plusieurs développements récents sont à prendre en compte.

La CNIL a mis en place un plan d'action axé sur l'IA, qui se concentre sur la compréhension du fonctionnement des systèmes d'IA et leurs impacts, l'encadrement du développement d'IA respectueuse des données personnelles, la fédération et le soutien des acteurs innovants dans l'écosystème de l'IA en France et en Europe, et l'audit ainsi que le contrôle des systèmes d'IA pour protéger les individus. Ce plan s'inscrit dans le cadre plus large des réglementations de l'UE sur l'IA, visant à assurer la sécurité, le respect des droits fondamentaux et de la démocratie, tout en favorisant l'innovation et la compétitivité européenne, il s'agit de « l'IA Act ».<sup>131</sup>

Parallèlement, la CNIL offre des avis sur la conformité des déploiements de l'IA par rapport au RGPD de l'UE. Elle met en avant que le RGPD offre un cadre "innovant et protecteur" pour l'IA, tout en soulignant la spécificité des défis posés par ces technologies, notamment en ce qui concerne la réutilisation des données et la protection contre les biais et les discriminations.<sup>132</sup>

En outre, l'adoption de la loi sur l'IA par le Parlement européen a débouché sur un accord provisoire sur la loi relative à l'intelligence artificielle. Cette réglementation a pour but de protéger les droits fondamentaux, la démocratie, l'état de droit et la durabilité environnementale contre les risques posés par les systèmes d'IA à haut risque.

Elle prévoit des interdictions pour certaines applications d'IA jugées menaçantes, des obligations pour les systèmes d'IA à haut risque, et des mesures pour soutenir l'innovation et les PME.<sup>133</sup>

Enfin, la CNIL a publié des directives pour le développement conforme au RGPD des systèmes d'IA, mettant l'accent sur l'équilibre entre les intérêts commerciaux légitimes et les droits à la vie privée des individus, la limitation des finalités, les évaluations d'impact sur la protection des données, et les principes de minimisation et de limitation de la conservation des données.<sup>134</sup>

Ces développements indiquent une volonté réglementaire active d'encadrer l'innovation en IA tout en préservant la protection des données et les droits des individus. La CNIL, en collaboration avec d'autres organismes européens, joue un rôle prépondérant dans l'élaboration de ces cadres réglementaires, en se concentrant sur la compréhension, l'encadrement, et le contrôle des systèmes d'IA, ainsi que sur le soutien des acteurs innovants dans ce domaine. Ces efforts sont alignés avec les récentes réglementations de l'UE sur ces technologies, qui visent à équilibrer la protection des droits individuels et la promotion de l'innovation technologique, et cela d'autant plus dans les essais cliniques et ses données hautement critiques.<sup>131</sup>

### **3. Réponses Politiques et Gouvernementales aux Innovations Technologiques**

#### **a. Analyse des politiques publiques et des initiatives du gouvernement français et de la DGS face aux avancées technologiques.**

La "Stratégie Nationale pour l'Intelligence Artificielle" de la France, élaborée dans le cadre du plan "France 2030", illustre l'engagement du gouvernement dans le développement et l'intégration des nouvelles technologies. Cette stratégie, qui met l'accent sur l'amélioration des compétences nationales en IA et l'intégration de l'IA dans l'économie, peut avoir des implications directes sur les essais cliniques. En renforçant l'écosystème d'IA, cette stratégie pourrait faciliter l'adoption de technologies avancées dans la recherche clinique, améliorant ainsi l'efficacité et la précision des essais cliniques.<sup>135</sup>

Le programme "Digital and Education", lancé en 2021, favorise la transformation numérique du système éducatif, notamment la formation de professionnels de santé mieux équipés pour intégrer les technologies avancées dans leurs pratiques, y compris dans les essais cliniques.<sup>136</sup>

Enfin, l'investissement de 500 millions d'euros dans les startups deeptech, pourrait catalyser l'innovation dans le domaine de la santé. Ces startups pourraient développer de nouvelles technologies, telles que des outils d'intelligence artificielle avancée, qui pourraient être appliquées dans les essais cliniques pour améliorer la collecte et l'analyse des données, ou pour développer de nouveaux traitements et médicaments

<sup>137</sup>

Ces politiques et initiatives illustrent l'engagement du gouvernement français à intégrer les technologies avancées dans divers secteurs, y compris la santé et l'éducation, et à soutenir l'innovation dans le domaine de l'IA et des technologies de pointe. Ces efforts visent à positionner la France comme un leader dans le domaine de l'IA et des technologies numériques, tout en répondant aux défis sociétaux et en renforçant les compétences numériques au sein de la population.

b. Impact des technologies sur la formulation des politiques de santé.

L'évaluation des technologies de santé (ETS) fait partie intégrante de ce processus de formulation. L'ETS est une forme de recherche politique qui examine les conséquences à court et à long terme de l'utilisation d'une technologie de santé. Ce processus vise à synthétiser des informations sur divers aspects (médicaux, sociaux, économiques et autres : tous liés à une technologie de santé donnée). Le compte rendu de ces résultats va influencer la formulation des politiques de santé, aidant à déterminer l'efficacité, la rentabilité, et l'impact global des technologies sur les systèmes de santé.<sup>138</sup>

#### **4. Collaboration et Conflits entre Régulateurs et Industrie**

a. Exploration des dynamiques entre le LEEM et les entreprises du secteur de la santé.

L'exploration des dynamiques entre le LEEM et les entreprises du secteur de la santé révèle plusieurs tendances et développements clés.

D'abord, il est important de noter que l'interaction entre les entreprises de santé et les régulateurs comme le LEEM est fortement influencée par les évolutions dans le domaine de la santé digitale et de la technologie. La transformation numérique des pratiques industrielles dans le secteur de la santé, grâce à une utilisation large et approfondie de la technologie de l'information en santé (HIT), a rendu les services et les processus plus efficaces. Ceci a permis aux systèmes de santé nationaux et aux médecins d'offrir une meilleure qualité et de réduire les coûts ainsi que les temps de réponse pour les médicaments et les dispositifs médicaux, bénéficiant ainsi aux patients et aux utilisateurs des pratiques industrielles de santé en général.<sup>139</sup>

Les compagnies biopharmaceutiques et de technologie médicale (medtech) ont besoin de comprendre les implications de ces changements pour la conception de produits, la R&D, et la commercialisation. Les médecins eux recherchent de nouveaux modèles de coopération avec l'industrie pharmaceutique, favorisant ainsi des engagements virtuels efficaces avec les représentants pharmaceutiques. Les entreprises de medtech ont l'opportunité de définir plus clairement leurs stratégies et leur rôle dans le parcours du patient, optimisant ainsi leur production et leur distribution. Ces entreprises doivent également investir dans la culture, la formation et la technologie pour soutenir de nouveaux modèles de vente et de marketing multicanal.<sup>140</sup>

Par ailleurs, la pandémie de COVID-19 a été un point d'inflexion, révélant l'importance de la coopération entre les différents acteurs du secteur de la santé, y compris les régulateurs et les entreprises. L'accent est mis sur le passage de stratégies orientées volume à des stratégies orientées valeur, et de démarches basées sur les résultats à des approches basées sur le système. L'innovation thérapeutique rapide nécessite une adaptation des pratiques pour tous les acteurs du secteur, y compris dans la conception et le déploiement des essais cliniques.<sup>140</sup>

Voilà pourquoi, les relations entre le LEEM et les entreprises du secteur de la santé tendent vers une plus grande efficacité, une coopération renforcée, et une intégration



de la technologie numérique, reflétant les exigences changeantes de la prestation de soins de santé et de l'innovation médicale.

#### b. Cas d'étude d'une collaboration réussie

La collaboration entre Pfizer et les régulateurs lors du développement de son vaccin contre la COVID-19 est un exemple emblématique de l'impact positif des technologies numériques dans les essais cliniques. Cette collaboration s'est caractérisée par plusieurs éléments clés :

- **Adoption précoce de stratégies numériques** : Pfizer avait déjà intégré des stratégies numériques dans ses opérations bien avant la pandémie. Cela a inclus la gestion des connaissances, l'analyse de données, et l'utilisation de l'intelligence artificielle (IA). Cette préparation a permis à l'entreprise d'être agile et réactive face à l'urgence sanitaire mondiale.
- **Utilisation efficace de la gestion des connaissances** : Pfizer a transformé des documents historiques, tels que les journaux de laboratoire, en actifs exploitables sur une plateforme de gestion des connaissances connectée. Cela a permis une meilleure accessibilité et utilisation des données au sein de l'organisation, facilitant ainsi la recherche et le développement.
- **Analyse de données et IA** : l'entreprise a utilisé des algorithmes basés sur l'IA pour concevoir et superviser des essais cliniques de grande ampleur. Cela comprenait l'utilisation de modèles prédictifs en temps réel, ce qui a permis d'accélérer le processus de développement du vaccin.
- **Collaboration avec les régulateurs** : Pfizer a travaillé étroitement avec les autorités réglementaires pour assurer que le développement du vaccin respectait les normes de sécurité et d'efficacité. Cette collaboration a été essentielle pour accélérer l'approbation réglementaire et la distribution du vaccin.
- **Réduction des délais de mise sur le marché** : grâce à ces stratégies numériques et à la collaboration efficace avec les régulateurs, Pfizer a pu développer, tester, et obtenir l'approbation pour son vaccin en moins d'un an, un délai sans précédent pour un vaccin.

Cette approche a non seulement permis au groupe de répondre rapidement à la crise sanitaire, mais elle a également montré comment les nouvelles technologies peuvent transformer le processus de développement de médicaments et de conduite des essais cliniques. L'exemple de Pfizer démontre l'importance d'une préparation et d'une adaptation technologique avancées dans l'industrie pharmaceutique, ainsi que les bénéfices d'une collaboration ouverte et efficace avec les organismes régulateurs.<sup>141</sup>

## 5. Éthique et Responsabilité dans l'Utilisation des Technologies

### a. Discussion approfondie sur les enjeux éthiques liés à l'utilisation des technologies dans les essais cliniques.

Il existe nombre d'enjeux éthiques liés à l'utilisation des technologies dans les essais cliniques.

**Perspectives des Patients et des Professionnels** : une étude a examiné les perspectives, attentes, préoccupations, valeurs et attitudes des patients et des professionnels à l'égard de la médecine de précision, un domaine étroitement lié à l'utilisation des technologies dans les essais cliniques. Cette approche intégrée a combiné des données quantitatives et qualitatives pour mieux comprendre les différentes positions des personnes interrogées sur ces questions éthiques.

- Attentes et Préoccupations des Patients et des Professionnels : elles peuvent être liées à leur compréhension des risques et des bénéfices des interventions de MP. Il est important de comprendre ces perspectives pour s'assurer que les interventions de MP sont alignées avec les valeurs et les besoins des patients et des professionnels.
- Inclusion et Exclusion dans l'Étude des Perspectives : ceux d'inclusion se concentraient sur les publications suivantes : attentes, préoccupations, valeurs et attitudes (des patients & professionnels à l'égard de la MP). Ils avaient pour objectif d'être pertinents pour le discours éthique de la MP. Les critères d'exclusion eux, éliminaient les articles où les perspectives des patients ou des professionnels qui n'étaient pas étudiées de manière dite « empirique » avec des méthodes scientifiques.
- Méthodologie de Synthèse de Recherche Mixte : la méthodologie utilisée pour cette étude était une synthèse de recherche mixte, intégrant des études quantitatives et qualitatives. Cette approche permet de transformer les résultats pour les combiner dans une synthèse unique, donnant ainsi plus de signification aux données quantitatives grâce aux données qualitatives et vice versa.
- Résultats et Implications Éthiques : comprendre les perspectives variées des patients et des professionnels permet de mieux cerner les enjeux éthiques liés à l'utilisation des technologies dans les essais cliniques. Cela inclut la manière dont les risques et les bénéfices sont perçus et évalués, ainsi que la façon dont ces perceptions influencent l'acceptabilité et la mise en œuvre des interventions de MP.

Cette approche souligne la nécessité d'une communication et d'une prise de décision éthique qui tiennent compte de ces perspectives dans le cadre des essais cliniques utilisant des technologies avancées.<sup>142</sup>

**Consentement Éclairé** : un autre aspect est celui du consentement éclairé dans les essais cliniques pragmatiques. La plupart des auteurs s'accordent sur le fait que des informations détaillées sur l'essai ne doivent être divulguées que lorsqu'il y a des risques supplémentaires par rapport à la pratique clinique habituelle. Cela inclut la divulgation du but de l'étude, des risques et bénéfices, et de la nature volontaire de la participation. Cependant, il existe un désaccord sur la nécessité de divulguer la randomisation.

- Importance du Consentement Éclairé : le consentement éclairé est un principe fondamental dans la conduite éthique des essais cliniques. Il s'agit d'assurer que les participants sont pleinement informés sur le but de l'étude, les risques et bénéfices potentiels, ainsi que sur leur participation volontaire. Cela reflète le

respect de l'autonomie des participants et leur droit à prendre des décisions éclairées concernant leur participation à la recherche.

- Divulgarion des Informations : un point de consensus parmi les experts est que des informations détaillées sur l'essai ne doivent être divulguées que si la participation à la recherche comporte des risques supplémentaires par rapport à la pratique clinique habituelle. Cela soulève des questions sur ce qui doit être inclus dans l'information donnée aux participants, en particulier concernant la randomisation dans l'essai, un sujet sur lequel les opinions divergent.
- Rôle des Comités d'Éthique de la Recherche : les comités d'éthique de la recherche jouent un rôle clé dans la supervision des essais cliniques pour assurer le respect des normes éthiques. Cependant, il existe un consensus sur le fait que la supervision par ces comités peut être chronophage, coûteuse et complexe. Certains auteurs suggèrent que les procédures de surveillance actuelles devraient être simplifiées, tandis que d'autres plaident pour un système entièrement nouveau de surveillance pour les essais cliniques pragmatiques.

Ces aspects mettent en évidence la complexité du consentement éclairé dans les essais cliniques pragmatiques et soulignent l'importance d'une communication claire et d'une prise de décision éthique qui respecte à la fois l'autonomie des participants tout en tenant compte des spécificités de chaque essai.<sup>143</sup>

**Distinction entre Recherche et Pratique Clinique** : une question centrale dans les essais cliniques pragmatiques est la distinction entre la recherche et la pratique clinique. Certains auteurs remettent en question la pertinence de cette distinction, notamment parce que ces essais comparent souvent des traitements déjà utilisés en pratique clinique et présentent peu de risques supplémentaires pour les participants. D'autres soutiennent cependant que cette distinction reste pertinente pour distinguer les risques moralement admissibles de ceux qui ne le sont pas.

- Objectif des Essais Cliniques Pragmatiques : les essais cliniques pragmatiques visent à combler les lacunes dans les preuves pour fournir aux patients les meilleurs soins possibles. Ils jouent un rôle pivot pour surmonter les défis liés au manque de recherches soutenant la prise de décision clinique avec des preuves de haute qualité ou à la non-implémentation des pratiques basées sur des preuves.
- Question de la Distinction entre Recherche et Pratique : la recherche vise à tester une hypothèse et contribuer à la connaissance généralisable, tandis que la pratique clinique concerne les interventions destinées uniquement à améliorer le bien-être d'un patient individuel. Cependant, cette distinction est remise en question dans le contexte des essais cliniques pragmatiques.
- Pertinence de la Distinction : la pertinence de la distinction entre recherche et pratique pour les essais cliniques pragmatiques est critiquée par la majorité des auteurs. Ces essais comparent souvent des traitements utilisés couramment en pratique clinique et posent peu de risques supplémentaires aux participants. Certains auteurs proposent un nouveau cadre éthique pour les essais cliniques

pragmatiques, selon lequel les études à faible risque devraient être régies par des règles similaires à celles de la pratique clinique.

- Arguments pour le Maintien de la Distinction : une minorité d'auteurs soutient la nécessité de maintenir la distinction entre la recherche et la pratique clinique. Ils arguent que cette distinction aide à choisir entre les risques moralement admissibles et ceux qui ne le sont pas : dans la recherche, les risques sont justifiés par les bénéfices potentiels pour les patients futurs, tandis qu'en pratique, les risques doivent être compensés par des bénéfices directs pour les patients.

Cette discussion met en évidence les défis éthiques associés à la détermination des limites appropriées et des protections nécessaires dans les essais cliniques pragmatiques, en particulier en ce qui concerne la protection des participants et le respect de leur autonomie.<sup>143</sup>

b. Rôle des institutions dans la promotion d'une utilisation responsable des technologies.

Le rôle des institutions dans la promotion d'une utilisation responsable des technologies dans les essais cliniques est un sujet comprenant différents points :

**Transformation de la main-d'œuvre de la recherche clinique** : l'utilisation accrue de la technologie dans les essais cliniques, notamment les essais cliniques décentralisés, nécessite une transformation significative de la main-d'œuvre dans ce domaine. Cela inclut l'évolution des rôles existants et la création de nouveaux rôles tels que les formateurs en technologie et le support technique sur site. Il est également important que la formation technologique soit une pratique standard et intégrée dans chaque manuel de site et journal de délégation.<sup>144</sup>

**Surveillance basée sur le risque** : la surveillance basée sur le risque est une approche qui se concentre sur la prévention ou l'atténuation des risques pour la qualité des données et les processus critiques pour la protection des sujets humains et l'intégrité de l'essai. Elle permet une surveillance plus ciblée des données de l'essai clinique et peut prendre la forme d'une vérification partielle des données source et d'algorithmes basés sur le risque statistique.<sup>145</sup>

**Inclusion dans les essais cliniques** : la représentation diversifiée dans les essais cliniques est essentielle pour renforcer la confiance dans la recherche médicale et les institutions, promouvoir l'équité pour les participants potentiels et générer des connaissances biomédicales sur l'efficacité des traitements pour tous les patients. Cela est particulièrement important car la recherche clinique n'inclut généralement pas de manière adéquate les groupes minoritaires raciaux et ethniques, ainsi que d'autres populations confrontées à des disparités en matière de santé.<sup>146</sup>

**Manque de confiance et accès aux essais** : la méfiance envers la recherche, les médecins, les enquêteurs et l'industrie médicale est un obstacle récurrent à la participation aux essais cliniques. De plus, un manque d'accès aux essais cliniques pertinents est un autre obstacle majeur, qui peut se manifester de différentes manières, comme le manque d'information sur les essais disponibles, l'incapacité

d'accéder aux centres de recherche et les critères d'éligibilité qui excluent souvent de manière disproportionnée les personnes de groupes sous-représentés.<sup>147</sup>

Ces points soulignent l'importance d'une approche à la fois holistique mais aussi inclusive dans la conduite des essais cliniques. En tenant notamment compte de l'impact de la technologie sur la main-d'œuvre, l'efficacité de la surveillance des essais, ainsi que la nécessité d'une représentation équitable des participants.

## C. Centres et établissements

### 1. Gestion et Analyse des Données Cliniques

#### a. Impact des technologies sur la collecte, le stockage et l'analyse des données cliniques.

L'impact des technologies sur la collecte, le stockage et l'analyse des données cliniques présente plusieurs aspects, c'est le cas notamment :

- **Techniques de Compression et d'Indexation des Données** : les avancées dans la compression des données permettent de réduire le coût de stockage en éliminant les données superflues, rendant le stockage plus efficace. L'indexation des données facilite leur récupération, améliorant la recherche et l'accès aux données. Ces technologies améliorent les performances et réduisent les coûts de stockage. Point important concernant la gestion des données cliniques où le volume de données est énorme.<sup>148</sup>
- **Utilisation des Bases de Données NoSQL et du « cloud base »** : les bases de données NoSQL sont adaptées pour gérer de grandes quantités de données non structurées, typiques dans le domaine clinique. Le « cloud base » joue un rôle majeur dans le stockage, le traitement et l'analyse des données cliniques, offrant une flexibilité et une accessibilité accrues. Le cloud permet de stocker de grands ensembles de données et de les rendre accessibles de n'importe où, ce qui est particulièrement utile pour les analyses en temps réel.<sup>149</sup>
- **Analytique des Données et Visualisation** : l'analytique des données, y compris les types descriptifs, prédictifs et prescriptifs, permet d'extraire des modèles, des tendances et des corrélations des données cliniques. Cela aide dans la prise de décision éclairée, l'optimisation de l'efficacité opérationnelle, l'amélioration de la satisfaction des clients (patients dans ce cas), et la détection précoce des problèmes. La visualisation des données est également un aspect clé, car elle transforme les données complexes en formats graphiques plus compréhensibles, ce qui facilite la communication des idées et des modèles dans les données.<sup>150</sup>

b. Défis associés à l'intégration des systèmes de données dans les institutions de recherche.

L'intégration des systèmes de données dans les institutions de recherche médicale présente plusieurs défis spécifiques, notamment en ce qui concerne les essais cliniques et les registres de patients.

**Hétérogénéité et Complexité des Données** : par exemple, dans le cadre de recherches sur le lupus érythémateux systémique, l'intégration et l'harmonisation des données ont nécessité un temps considérable et une évaluation manuelle approfondie par des analystes de données expérimentés. La standardisation des mesures de réponse à la maladie et des formats de variables est un élément important pour faciliter l'intégration des données et leur comparaison entre différentes études. Cependant, de nombreuses ressources de données, en particulier les anciens ensembles de données, restent non standardisées, ce qui nécessite souvent des compromis dans l'approche d'intégration de ces dernières.<sup>151</sup>

**Collecte et Utilisation des Données Démographiques** : les centres de santé communautaires et les hôpitaux doivent s'afférer à la collecte de données démographiques (formation du personnel, modification des SI de santé existante, tout en assurant l'interopérabilité entre les systèmes). La collecte de données démographiques peut également augmenter la charge de travail du personnel, en particulier dans les centres qui utilisent encore des formulaires papier pour recueillir ces données auprès des patients.<sup>152</sup>

**Défis de l'Intégration des Données EMR et Administratives** : l'intégration des données des dossiers médicaux électroniques (EMR) et des données administratives pour améliorer la qualité des soins dans des domaines tels que le diabète est un processus que l'on pourrait qualifier « d'itératif et non linéaire ». Les principaux défis comprennent la collecte et la synthétisation de données souvent non structurées (une nouvelle fois) et dispersées sur plusieurs bases de données, ainsi que l'analyse des limitations de données disponibles. Ce processus soulève des questions sur la qualité et la fiabilité des données stockées dans ces systèmes, nécessitant des améliorations considérables pour les utiliser efficacement comme sources d'information.<sup>153</sup>

Voilà pourquoi, les défis liés à l'intégration des systèmes de données dans les institutions de recherche médicale sont nombreux et variés. Ils nécessitent une approche multidisciplinaire impliquant à la fois des experts en données mais également des PDS pour assurer une intégration efficace et utile de ces données dans la recherche médicale.

## 2. Impact sur la Qualité des Soins et des Recherches

L'impact des technologies sur l'amélioration des soins aux patients et de la qualité de la recherche dans le cadre des essais cliniques comprend plusieurs points.

Elles permettent la collecte de données en temps réel et dans des contextes non traditionnels, améliorant ainsi la précision et la pertinence des résultats de recherche. De plus, l'intégration de dispositifs médicaux portables pour la collecte de données, comme dans l'étude de cas de la dystrophie musculaire de Duchenne où un appareil

basé sur la technologie magnéto-inertielle a été utilisé pour mesurer la vitesse de marche des patients, montre comment les technologies peuvent fournir des mesures objectives et fiables dans un environnement non contrôlé.<sup>154</sup>

Néanmoins, leur intégration soulève des questions d'ordre socio-économiques. L'une des principales préoccupations est la « pauvreté technologique », un terme qui décrit le manque d'accès aux technologies numériques. Ces groupes, qui comprennent souvent des familles à faible revenu, des communautés rurales et des personnes âgées, sont déjà susceptibles de connaître de moins bons résultats de santé. L'exclusion numérique peut exacerber ces disparités, car elle limite l'accès aux essais cliniques qui utilisent des technologies de pointe et peut restreindre la participation à des études qui pourraient offrir des avantages en termes de soins de santé.

Pour remédier à ce problème, les concepteurs d'essais cliniques envisagent des modèles hybrides. Ces modèles permettent une plus grande flexibilité et offrent d'autres options pour que les patients puissent choisir la manière dont ils souhaitent participer aux essais. En combinant des méthodes traditionnelles avec des approches technologiques, ces modèles hybrides peuvent aider à réduire les barrières à l'entrée pour les personnes qui n'ont pas un accès facile à la technologie. De plus, en adoptant une approche inclusive et en tenant compte des divers besoins et capacités des participants, les essais cliniques peuvent être plus représentatifs de la population globale et donc plus généralisables.

Parallèlement, maintenir une approche centrée sur le patient lors de l'utilisation de la technologie dans les essais cliniques peut être un atout indéniable. Bien que les technologies puissent améliorer l'efficacité et l'accessibilité des essais cliniques, elles ne devraient pas se substituer aux interactions humaines et à la compassion. L'engagement des patients doit rester au cœur de toute mise en œuvre technologique. Les patients ne sont pas seulement des participants passifs dans les essais cliniques, ils sont des partenaires actifs dont les expériences et les opinions sont essentielles pour façonner la recherche et les soins de santé. Une approche hybride qui allie technologie et interaction humaine peut renforcer la relation patient-soignant, en améliorant la communication, en augmentant la confiance et en garantissant que les soins restent personnalisés et sensibles à leurs besoins.<sup>154</sup>

### **3. Défis en Matière de Formation et de Compétences**

L'importance de former le personnel des centres et établissements aux nouvelles technologies dans le cadre des essais cliniques va devenir le nouveau défi des années à venir.

#### **Adoption et Gestion du Changement pour les Nouvelles Technologies**

Les responsables de sites d'essais cliniques doivent se concentrer sur divers aspects lors de l'adoption de nouvelles technologies. Ces aspects incluent l'évaluation de la performance, la fiabilité, la compatibilité, la conformité et la **formation nécessaire** pour utiliser ces technologies. Il est important d'évaluer comment ces technologies s'intègrent dans les flux de travail existants pour pouvoir anticiper la formation nécessaire du personnel.<sup>155</sup>

## Défis de la Formation du Personnel

Sans formation du personnel, pas d'implémentation efficace des nouvelles technologies. Cela implique non seulement d'appréhender comment installer et utiliser la solution, mais également de comprendre qui doit être formé et le temps nécessaire pour cette formation. Un support continu de la part des fournisseurs de technologie et des sponsors est également de mise pour faciliter cette transition.<sup>155</sup>

## Évolution de l'Adoption des Technologies

Bien que l'adoption de diverses technologies dans les essais ait été accélérée par la pandémie de COVID-19, il semble que le taux d'adoption commence à se stabiliser. En effet, en 2020, 43 % des sites n'utilisaient aucun outil numérique pour la planification ou l'exécution des essais, tandis qu'en 2023, ce chiffre est tombé à 20 % (l'adoption continue de progresser mais beaucoup moins rapidement qu'avant la pandémie). Cependant, il est intéressant de noter que l'adoption de systèmes comme « Electronic Data Capture » (EDC) est devenue courante, soulignant l'importance de la formation du personnel sur ces outils pour optimiser leur utilisation dans les essais cliniques.<sup>156</sup>

## Réponses aux Besoins en Formation et en Développement

Face à des taux de rotation élevés et à des processus dégradés dus à des systèmes obsolètes, il existe un besoin aigu de formation et de développement du personnel dans le domaine des essais cliniques. Des services comme ceux offerts par Vitalief (société de consulting – praticien de recherche et d'essais cliniques) visent à répondre à ces besoins, en se concentrant sur les fonctions essentielles des bureaux d'essais cliniques et sur l'activation des études. Ces services sont conçus pour gérer les complexités administratives et opérationnelles des essais cliniques, permettant ainsi aux organisations de recherche de se concentrer sur leurs objectifs de recherche principaux.<sup>157</sup>

# D.Acteurs directs & Association de Patients

## 1. Impact des Nouvelles Technologies sur les Rôles et Interactions des Acteurs

### a. Comment ces technologies modifient-elles les rôles et responsabilités des acteurs ?

L'intégration des technologies numériques dans les essais cliniques redéfinit les méthodes traditionnelles de la recherche, entraînant une révolution dans les rôles et responsabilités de chacun. Cette transformation favorise une collaboration plus étroite entre les parties prenantes.

Les participants se voient offrir des possibilités de participer activement à leur traitement grâce à des dispositifs portables et des applications mobiles qui facilitent l'autosurveillance et la transmission de données en temps réel. Cette évolution vers une participation à distance, réduit la nécessité pour eux de se déplacer, rendant les essais plus accessibles et moins contraignants.



Pour les professionnels de la recherche, notamment les investigateurs et les coordinateurs d'étude, la numérisation exige une maîtrise des outils digitaux pour une gestion efficace de ces essais. Ils doivent naviguer dans un paysage où la collecte de données, le suivi des participants, et la communication avec l'équipe d'essai se font principalement à travers des plateformes numériques. Cette dépendance accrue aux technologies soulève également des questions de confidentialité et de sécurité des données, nécessitant une vigilance constante de la part des promoteurs et des gestionnaires pour assurer la protection des informations sensibles des participants.

Les pharmaciens et biologistes, de leur côté, exploitent les avantages des systèmes numériques pour la gestion des médicaments et l'analyse des échantillons, impliquant une attention particulière à la traçabilité et à la sécurité. Le rôle des bio statisticiens quant à eux s'en trouve également transformé, ces derniers ayant accès à des volumes plus importants de données nécessitant des compétences avancées pour leur analyse et interprétation.

La mise en œuvre du e-consentement introduit des modifications non négligeables dans les pratiques des attachés de recherche clinique (ARC) et des contrôleurs du consentement éclairé. En effet, ces changements demandent non seulement une familiarité avec les technologies d'information, mais aussi une compréhension approfondie des considérations éthiques et légales qui les accompagnent.

Enfin, les infirmières de recherche et les professionnels des affaires réglementaires doivent s'adapter à ces nouvelles méthodes, s'assurant que les essais cliniques restent conformes aux réglementations en constante évolution et que les participants reçoivent des soins de qualité et respectueux de leur vie privée.

Cette révolution numérique encourage donc à une redéfinition des méthodes de travail de l'intégralité des acteurs.<sup>158,159,160</sup>

#### b. Impact sur la collaboration entre les différents acteurs

L'évolution technologique dans les essais cliniques impacte directement la manière dont les différents acteurs collaborent. Avec l'avènement de plateformes de gestion de données et d'outils numériques, la communication entre chercheurs, médecins, et pharmaciens s'est nettement améliorée, permettant un partage d'informations plus rapide et précis.

L'accent mis sur les données probantes transforme la prise de décision des essais. La capacité d'analyser des ensembles de données volumineux et complexes permet de tirer des conclusions plus fiables sur l'efficacité et la sécurité des interventions testées. Cette approche améliore la qualité des essais cliniques et contribue à une médecine plus personnalisée, où les traitements peuvent être ajustés en fonction des caractéristiques spécifiques des patients.<sup>161</sup>

Cette ère de digitalisation encourage également une collaboration plus étroite entre des domaines auparavant séparés. Les PDS s'allient désormais avec des spécialistes des données, en informatique, et en IA pour exploiter pleinement le potentiel des technologies disponibles. Cette synergie des acteurs sera le point central des essais cliniques modernes.<sup>162</sup>

### c. Gestion du consentement éclairé et implication pour les contrôleurs de consentement

La gestion du consentement éclairé dans les essais cliniques, notamment avec l'implication des contrôleurs de consentement, est un élément crucial. L'introduction de la blockchain, comme mentionné dans la partie 2, peut améliorer ce processus en augmentant la transparence et la sécurité des données.

Le consentement éclairé implique bien plus que la simple signature d'un formulaire par les participants à la recherche. Cela inclut la facilitation de la compréhension de ces informations par les participants potentiels, leur offrant le temps nécessaire pour poser des questions et discuter avec leur famille, leurs amis du protocole de recherche et de leur participation éventuelle. En outre, des informations continuent d'être données au fur et à mesure de la progression de l'enquête clinique (en fonction des besoins du sujet et de la situation).<sup>163</sup>

Cependant, des défis restent palpables dans les pratiques actuelles dû au manque d'information. Ce problème est particulièrement répandu parmi les patients souffrant de maladies aiguës ou de troubles neurologiques (Alzheimer, Parkinson...), qui peuvent entraver leur capacité à donner leur consentement.<sup>164</sup>

Les infirmières de recherche clinique (CRNs ou Clinical Research Nurses), se voient alors attribuer un rôle très délicat dans la mise en œuvre du consentement éclairé, se heurtant à divers défis éthiques, notamment la garantie de la **volonté réelle** des patients dans leur décision de participer. Les situations telles que la prise de décision précipitée et l'excès d'informations peuvent compromettre cette volonté.

Sommes-nous certains que la compréhension est complète ? Dans de telles situations, les CRNs se sentent souvent mal à l'aise, craignant que des décisions hâtives ne compromettent la nature volontaire de la participation des patients à la recherche.<sup>165</sup>

L'adoption de la blockchain dans ce contexte pourrait offrir certaines réponses et solutions au problème. Comme indiqué précédemment, la blockchain a la capacité de créer un enregistrement immuable et transparent du processus de consentement, ce qui peut dans une certaine mesure renforcer à minima la confiance dans l'intégrité des essais et assurer une meilleure protection des droits des participants.

### d. Amélioration de la formation et de la préparation des acteurs

L'utilisation de RV et RA dans la formation et la préparation des acteurs des essais cliniques, comme les médecins et le personnel de recherche, nous propose des résultats prometteurs. Ces technologies offrent des applications cliniques et pédagogiques novatrices, particulièrement en pédiatrie, où elles ont été utilisées pour former des professionnels médicaux. La VR et l'AR permettent aux PDS de surmonter les limitations de temps et d'espace avec des programmes personnalisés destinés à l'éducation et aux services médicaux.<sup>166</sup>

D'autre part, une revue systématique et une méta-analyse axées sur l'utilisation de la RV, de la RA dans la formation pour la chirurgie de la hanche totale ont révélé que ces technologies peuvent améliorer la précision des chirurgiens. L'étude a inclus des

essais cliniques randomisés et des études prospectives contrôlées, montrant que les méthodes de formation XR (réalités étendues) avaient une meilleure précision d'inclinaison que les méthodes conventionnelles. Cela nous suggère donc que la RV et la RA peuvent être des outils efficaces pour améliorer les compétences chirurgicales et médicales.<sup>167</sup>

Cependant, il est important de reconnaître que, pour l'instant et probablement encore pour un bon moment, ces technologies pourraient être considérées comme des "gadgets".

## **2. Les Associations de Patients dans le Contexte des Nouvelles Technologies**

### **a. Participation accrue dans la conception et le suivi des essais grâce aux technologies**

L'implication accrue des associations de patients dans la conception et le suivi des essais cliniques, grâce aux nouvelles technologies, est un domaine en pleine expansion. Les patients et le public peuvent s'impliquer à chaque étape du cycle de recherche, allant du développement des propositions à la diffusion de la recherche. Cette implication peut inclure des conseils sur la conception des essais cliniques, la formulation de questions de recherche pertinentes, et l'élaboration de matériaux de recrutement, tels que des fiches d'information et des formulaires de consentement rédigés dans un langage clair et accessible.

Un exemple d'implication patient est le procès CONNECT-HF, un essai clinique pragmatique sur l'insuffisance cardiaque. Dans ce cas, une équipe de conseillers patients a été formée pour fournir des retours sur les critères d'éligibilité, le calendrier des appels de suivi, mais aussi pour contribuer à la conception d'un essai utile pour les patients et facile à suivre. Cette approche permet de s'assurer que les résultats des essais sont pertinents pour les individus, en particulier dans des domaines où les résultats sont difficiles à interpréter.

L'implication des patients dans des environnements numériques, où les participants contribuent à distance, est également reconnue comme précieuse. Cette approche relativement nouvelle a permis de recueillir des retours d'expérience importants des participants, qui ont influencé les stratégies de recrutement et de rétention, en assurant leur sécurisation depuis leur domicile.

Néanmoins, cette implication des patients présente à certains moments des biais, notamment en matière de diversité et d'inclusion. Historiquement, il y avait tendance à recruter un petit nombre de conseillers patients, souvent orienté vers des individus blancs, bien éduqués et financièrement aisés. Pourtant des groupes plus larges et plus diversifiés permettant de capturer une gamme complète de vues, de préoccupations et d'aspirations serait sans aucun doute bien plus bénéfique.

Néanmoins, l'engagement des associations de patients dans les essais cliniques améliore non seulement la pertinence et la qualité des recherches, mais favorise également une meilleure compréhension et acceptation des résultats par les patients et le public.<sup>168,169</sup>

b. Rôle dans la validation et l'évaluation des technologies utilisées (retours d'expérience, enquêtes, etc.).

Les associations de patients jouent un rôle de plus en plus important dans la validation et l'évaluation des technologies de santé, notamment à travers le feedback et les enquêtes. Leur implication dans les évaluations de la technologie de santé (ETS) permet d'apporter une perspective patient essentielle, contribuant à orienter les décisions vers des résultats qui correspondent mieux aux besoins et attentes des patients.

Dans une étude observationnelle, les groupes de défense des patients ont été invités à participer à un sondage pour fournir leur point de vue sur l'ETS. Ce sondage a permis de recueillir nombre d'informations sur l'expérience des patients dans le processus d'évaluation des traitements contre le cancer, rendant leur implication nécessaire dans les processus d'évaluation futurs.

D'autre part, une revue a examiné l'impact de la participation des patients dans l'ETS, en mettant en lumière la nécessité d'utiliser à la fois des stratégies qualitatives et quantitatives pour évaluer de manière complète l'impact de cette participation sur les recommandations de l'ETS. Même si une approche quantitative axée sur les décisions de financement pourrait s'avérer difficile à mettre en œuvre ou insuffisante pour saisir intégralement l'impact significatif de l'engagement des patients, l'adoption d'une méthode mixte, associant des techniques qualitatives et quantitatives, offrirait une évaluation plus exhaustive.

Enfin, l'implication des organisations de patients est analysée à travers une perspective systémique et de "monde de vie" de Habermas, soulignant la nécessité de considérer les connaissances et expériences des patients comme égales à celles des professionnels de santé pour une évaluation efficace et équitable des technologies de santé.

Le débat sur ce dernier point reste ouvert.<sup>170,171,172</sup>

## **Conclusion**

Au terme de cet état des lieux explorant l'impact des nouvelles technologies sur les essais cliniques, il est indéniable que l'innovation technologique est et restera un pilier central dans la transformation des méthodologies et des pratiques en recherche clinique. Big Data, intelligence artificielle, blockchain, ainsi que les réalités augmentée et virtuelle, sont identifiées comme des catalyseurs potentiels pouvant redéfinir de manière radicale notre approche de la conception, de la réalisation, et de l'analyse des essais cliniques. Ces technologies ont avant tout le mérite d'offrir des perspectives inédites. En promouvant notamment une efficacité, précision, et sécurités accrues dans ces derniers.

Toutefois, l'adoption et l'intégration de ces avancées technologiques ne sont pas sans rencontrer de défis et d'obstacles. Les cadres réglementaires, en constante évolution, doivent jongler entre soutien à l'innovation et préservation des principes éthiques fondamentaux. Sommes-nous dans la mise en place d'une véritable sécurité ou bien le risque éthique est-il sans précédent. L'UE se veut novatrice en termes de régulation de l'IA, néanmoins elle se retrouve prise en étau entre cette volonté et sa peur de l'insécurité de nos données.

Tétanisés, notre plus grand risque ne serait-il pas d'être si distancé en matière d'IA par les puissances externes (US & Chine) que nous ne pourrions tout simplement plus rien contrôler ?

Également, la question de choisir entre une décentralisation totale et une approche classique pour les essais cliniques illustre le dilemme entre pousser les frontières de l'innovation et adopter une attitude pragmatique face aux réalités opérationnelles. La période post-pandémie a vu certaines entreprises réintégrer les sites d'essais cliniques traditionnels, principalement pour des raisons de coûts. Néanmoins, tout comme l'expérience du télétravail l'a démontré à son niveau avec l'attractivité et la rétention des employés, le modèle hybride lui, combinant interactions en personne et à distance pourrait significativement élargir le « pool » de participants. C'est à travers cette flexibilité que les essais cliniques seront tournés vers l'avenir.

De plus, la question du rapport coût/utilité de ces innovations technologiques est également primordiale. Est-ce que ces technologies sont en fin de compte des gadgets beaucoup trop coûteux, ou bien sont-elles de réelles avancées inévitables ?

L'essor des jumeaux numériques avec l'IA ainsi que la sécurisation des procédures par la blockchain sont perçus comme des avancées incontournables, mais leur coût et leur impact sur la consommation d'énergie posent des questions pertinentes pour l'avenir de la santé publique. Dans un contexte d'inflation intense, jusqu'où sommes-nous prêts à investir dans ces technologies, et quelles seront les limites de nos systèmes de santé, particulièrement en Europe ? Existe-t-il un point de rupture où l'énergie et la matière grise nécessaire à leur utilisation et conception, seront les principaux facteurs limitants de nos innovations ? Les politiques publiques futures joueront un rôle déterminant dans la résolution de ces questions.

En définitive, bien que cette thèse ait cherché à cerner l'influence des nouvelles technologies sur les essais cliniques, elle ouvre surtout la voie à des discussions futures. L'innovation continue, tout comme notre quête de compréhension, voilà pourquoi nous devons canaliser son potentiel au service de la santé. Dans cette exploration vers l'avenir des essais cliniques, rester humble et ouvert aux innombrables possibilités sera sans nul doute la tâche la plus difficile à relever.

# **Bibliographie :**

1. Qu'est-ce qu'un essai clinique ? | Hospices Civils de Lyon - CHU de Lyon. Accessed March 15, 2024. <https://www.chu-lyon.fr/essai-clinique>
2. Les essais cliniques (Recherches interventionnelles portant sur un produit de santé) · Inserm, La science pour la santé. Inserm. Accessed March 15, 2024. <https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-clinique/essais-cliniques-recherches-interventionnelles-portant-sur-produit-sante/>
3. EudraCT Public website - Home page. Accessed March 15, 2024. <https://eudract.ema.europa.eu/>
4. Joly V. Règlement EU N°536/2014, quelles nouveautés pour les essais cliniques ? Caduceum. Published July 22, 2022. Accessed March 15, 2024. <https://www.caduceum.fr/2022/07/22/reglement-eu-n536-2014-queelles-nouveautes-pour-les-essais-cliniques/>
5. Clinical trials - Regulation EU No 536/2014 - European Commission. Published March 12, 2024. Accessed March 15, 2024. [https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/clinical-trials/clinical-trials-regulation-eu-no-5362014\\_en](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/clinical-trials/clinical-trials-regulation-eu-no-5362014_en)
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) | European Medicines Agency. Accessed March 15, 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp>
7. Commissioner O of the. U.S. Food and Drug Administration. FDA. Published March 15, 2024. Accessed March 15, 2024. <https://www.fda.gov/>
8. History of Federal Regulation: 1902–Present | FDAREview.org. Accessed March 15, 2024. <https://www.fdareview.org/issues/history-of-federal-regulation-1902-present/>
9. Commissioner O of the. The History of Drug Regulation. FDA. Published online March 30, 2023. Accessed March 15, 2024. <https://www.fda.gov/about-fda/histories-fda-regulated-products/history-drug-regulation>
10. About PMDA | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Accessed March 15, 2024. <https://www.pmda.go.jp/english/about-pmda/index.html>
11. Japan Clinical Trials Regulations. Global Regulatory Partners, Inc. Accessed March 15, 2024. <https://globalregulatorypartners.com/resource-center/regulatory-intelligence-platform/japan-regulatory-intelligence/japan-clinical-trials-regulations/>
12. Kurata H, Ishino T, Ohshima Y, Yohda M. CDMOs Play a Critical Role in the Biopharmaceutical Ecosystem. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10. doi:10.3389/fbioe.2022.841420
13. adil. What is a Contract Research Organization (CRO)? Role of a CRO. Vision Lifesciences. Published September 26, 2023. Accessed March 15, 2024. <https://visionlifesciences.com/what-is-a-contract-research-organization/>
14. What is a Contract Research Organization? Plus, Top 5 CROs to Check Out in 2022. Accessed March 15, 2024. <https://www.withpower.com/guides/what-is-a-contract-research-organization>
15. Benefits of a Clinical Trial Management System (CTMS). AI-Enabled & Integrated eClinical Platform | Clinion. Accessed March 15, 2024. <https://www.clinion.com/insight/benefits-of-a-clinical-trial-management-system/>

16. Ledesma P. Conducting Clinical Trials in France: A Comprehensive Guide. Sofpromed. Published August 19, 2023. Accessed March 15, 2024. <https://www.sofpromed.com/conducting-clinical-trials-in-france-a-comprehensive-guide>
17. Clinical Trial Recruitment 101: How to Recruit Participants for a Study. Accessed March 15, 2024. <https://www.withpower.com/guides/clinical-trial-recruitment-101-how-to-recruit-participants-for-a-study>
18. Iviu. Leveraging digital technology to transform clinical trials and therapeutics. Stefanini. Published December 7, 2022. Accessed March 15, 2024. <https://stefanini.com/en/insights/articles/leveraging-digital-technology-to-transform-clinical-trials-and-therapeutics>
19. Mittermaier M, Venkatesh KP, Kvedar JC. Digital health technology in clinical trials. *Npj Digit Med.* 2023;6(1):1-2. doi:10.1038/s41746-023-00841-8
20. En bref. ANSM. Accessed March 15, 2024. <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/>
21. Question | CNIL. Accessed March 15, 2024. <https://www.cnil.fr/fr/cnil-direct/question/la-cnil-cest-quoi>
22. The Future of Clinical Research Delivery: 2022 to 2025 implementation plan. GOV.UK. Accessed March 15, 2024. <https://www.gov.uk/government/publications/the-future-of-uk-clinical-research-delivery-2022-to-2025-implementation-plan/the-future-of-clinical-research-delivery-2022-to-2025-implementation-plan>
23. travail M du, solidarités de la santé et des, travail M du, solidarités de la santé et des. Organisation de la direction générale de la santé (DGS). Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Published March 15, 2024. Accessed March 15, 2024. <https://sante.gouv.fr/ministere/organisation/organisation-des-directions-et-services/article/organisation-de-la-direction-generale-de-la-sante-dgs>
24. base-nationale-des-essais-cliniques-rapport-de-consultation-janvier-2023.pdf. Accessed March 15, 2024. <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/base-nationale-des-essais-cliniques-rapport-de-consultation-janvier-2023.pdf>
25. Agence régionale de santé | Agir pour la santé de tous. Accessed March 15, 2024. <https://www.ars.sante.fr/>
26. Structures et missions du Leem. Accessed March 15, 2024. <https://www.leem.org/structures-et-missions-du-leem>
27. AFCROs - Les entreprises de la recherche clinique. Accessed March 15, 2024. <https://www.afcros.com/>
28. Comités de protection des personnes (CPP). Published March 13, 2024. Accessed March 16, 2024. <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/comites-de-protection-des-personnes-cpp>
29. Goussard C. Éthique dans les essais cliniques - Principes fondateurs, lignes directrices internationales, rôles et responsabilités des comités d'éthique. *médecine/sciences.* 2007;23(8-9):777-781. doi:10.1051/medsci/20072389777
30. Organisation de l'AP-HP. Published August 23, 2022. Accessed March 16, 2024. <https://www.aphp.fr/organisation-de-lap-hp>
31. Essais cliniques en cancérologie | Hospices Civils de Lyon - CHU de Lyon. Accessed March 16, 2024. <https://www.chu-lyon.fr/essais-cliniques-en-cancerologie>
32. Hospices Civils de Lyon - CHU de Lyon. Accessed March 16, 2024. <https://www.chu-lyon.fr/>
33. Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (AP-HM) | FHF. Accessed March 16, 2024. <https://etablisements.fhf.fr/annuaire/structure/structure264>

34. L'AP-HM : Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille. Published July 7, 2022. Accessed March 16, 2024. <https://www.quali-sante.com/ap-hm/>
35. Coetzee T, Ball MP, Boutin M, et al. Data Sharing Goals for Nonprofit Funders of Clinical Trials. *J Particip Med*. 2021;13(1):e23011. doi:10.2196/23011
36. Nos missions. Institut Pasteur. Published August 16, 2016. Accessed March 17, 2024. <https://www.pasteur.fr/fr/nos-missions>
37. Gustave Roussy | 1er centre de lutte contre le cancer en Europe. Gustave Roussy | 1er centre de lutte contre le cancer en Europe. Accessed March 17, 2024. <http://gustaveroussy.fr/>
38. Our research | CNRS. Published December 20, 2023. Accessed March 17, 2024. <https://www.cnrs.fr/en/our-research>
39. The CNRS | CNRS. Published January 10, 2024. Accessed March 17, 2024. <https://www.cnrs.fr/en/the-cnrs>
40. Inserm and Clinical Research · Inserm. Inserm. Accessed March 17, 2024. <https://www.inserm.fr/en/our-research/clinical/inserm-and-clinical-research/>
41. Être volontaire à un essai clinique · Inserm, La science pour la santé. Inserm. Accessed March 17, 2024. <https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-clinique/etre-volontaire-essai-clinique/>
42. Les intervenants dans un essai clinique. Une multiplicité d'acteurs au service de la recherche | Santé.fr. Published June 10, 2020. Accessed March 17, 2024. <https://www.sante.fr/les-intervenants-dans-un-essai-clinique-une-multiplicite-dacteurs-au-service-de-la-recherche>
43. Recherche clinique : Transformer l'essai... Innov'Asso. Accessed March 17, 2024. <https://www.innovasso.fr/dossier/recherche-clinique-transformer-lessai/>
44. nawelrc. Droits des patients dans les essais cliniques : éthique et RGPD en France. Larechercheclinique. Published January 6, 2024. Accessed March 17, 2024. <https://www.larechercheclinique.com/post/les-droits-des-patients-en-recherche-clinique-en-france>
45. *LOI N° 2012-300 Du 5 Mars 2012 Relative Aux Recherches Impliquant La Personne Humaine (1)*.; 2012.
46. LIGNE DIRECTRICE Bonnes pratiques cliniques E6(R2), Addenda intégré de l'E6(R1) ICH. ICHGCP. Accessed March 17, 2024. <https://ichgcp.net/fr/home>
47. Code de la santé publique - Légifrance. Accessed March 17, 2024. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/texte\\_lc/LEGITEXT000006072665/2023-12-01](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/texte_lc/LEGITEXT000006072665/2023-12-01)
48. 14:00-17:00. ISO 14155:2020. ISO. Accessed March 17, 2024. <https://www.iso.org/fr/standard/71690.html>
49. Enquete-RC\_complete\_NOV22\_Leem.pdf. Accessed March 17, 2024. [https://www.leem.org/sites/default/files/2022-11/Enquete-RC\\_complete\\_NOV22\\_Leem.pdf](https://www.leem.org/sites/default/files/2022-11/Enquete-RC_complete_NOV22_Leem.pdf)
50. Comprendre l'impact de l'intelligence artificielle sur le développement des compétences - UNESCO Bibliothèque Numérique. Accessed March 19, 2024. <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000378935#>
51. Comment l'intelligence artificielle va changer nos vies | Tableau. Accessed March 19, 2024. <https://www.tableau.com/data-insights/ai/impact>



52. Big data en santé · Inserm, La science pour la santé. Inserm. Accessed March 19, 2024. <https://www.inserm.fr/dossier/big-data-en-sante/>
53. Former un CNN : Comprendre les neurones et les méthodes d'apprentissage – Commentouvrir. Published April 19, 2023. Accessed March 19, 2024. <https://commentouvrir.com/info/former-un-cnn-comprendre-les-neurones-et-les-methodes-dapprentissage/>
54. Rioual E. Guide complet du master intelligence artificielle (MSc et mastère). Études Tech. Published May 13, 2023. Accessed March 19, 2024. <https://etudestech.com/decryptage/master-intelligence-artificielle-ia-msc-mastere/>
55. Comment le Big data révolutionne la recherche en santé. Institut Pasteur. Published September 13, 2018. Accessed March 19, 2024. <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/dossiers/comment-big-data-revolutionne-recherche-sante>
56. Essais cliniques 2030 : la révolution des nouvelles technologies. Accessed March 19, 2024. <https://www.leem.org/essais-cliniques-2030-la-revolution-des-nouvelles-technologies>
57. Admin. Plan d'Analyse Statistique en essai clinique, éléments à développer. Analyse statistique. Published March 25, 2023. Accessed March 19, 2024. <https://statinferentielle.fr/plan-danalyse-statistique/>
58. Qu'est-ce que l'analyse de données non structurées ? Un guide complet. Astera. Published October 7, 2022. Accessed March 19, 2024. <https://www.astera.com/fr/type/blog/unstructured-data-analytics-a-complete-guide/>
59. Negi R. L'IoT dans les soins de santé en 2023 : entreprises, dispositifs médicaux et cas d'utilisation. Cynoteck. Accessed March 19, 2024. <https://cynoteck.com/fr/blog-post/iot-in-healthcare/>
60. Rôle de l'IoT dans l'automatisation des chambres d'hôpital pour améliorer le confort et la sécurité des patients. Webmedy. Accessed March 19, 2024. <https://webmedy.com/blog/fr/iot-hospital-room-automation/>
61. sara. Les Arbres de décision : Introduction. Accessed March 19, 2024. <https://datasciencetoday.net/index.php/fr/machine-learning/109-ml-sup/178-les-arbres-de-decision-introduction>
62. Mellem MS, Kollada M, Tiller J, Lauritzen T. Explainable AI enables clinical trial patient selection to retrospectively improve treatment effects in schizophrenia. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2021;21(1):162. doi:10.1186/s12911-021-01510-0
63. Weissler EH, Naumann T, Andersson T, et al. The role of machine learning in clinical research: transforming the future of evidence generation. *Trials.* 2021;22(1):537. doi:10.1186/s13063-021-05489-x
64. France LC. Comment l'Apprentissage Automatique Transforme les Industries. ChatGPT France. Published October 15, 2023. Accessed March 19, 2024. <https://chat-gpt-francais.fr/apprentissage-automatique/>
65. Ljubic B, Pavlovski M, Gillespie A, Rubin D, Collier G, Obradovic Z. Systematic Review of Supervised Machine Learning Models in Prediction of Medical Conditions. Published online April 27, 2022:2022.04.22.22274183. doi:10.1101/2022.04.22.22274183
66. Pilipiec P, Liwicki M, Bota A. Using Machine Learning for Pharmacovigilance: A Systematic Review. *Pharmaceutics.* 2022;14(2). doi:10.3390/pharmaceutics14020266
67. Machado LA, Krempser E, Guimarães ACR. A machine learning-based virtual screening for natural compounds capable of inhibiting the HIV-1 integrase. *Front Drug Discov.* 2022;2. doi:10.3389/fddsv.2022.954911

68. Liu T, Lawlor P, Ungar L, Kording K. Data-driven exclusion criteria for instrumental variable studies. In: *Proceedings of the First Conference on Causal Learning and Reasoning*. PMLR; 2022:485-508. Accessed March 19, 2024. <https://proceedings.mlr.press/v177/liu22a.html>
69. Seneviratne MG, Kahn MG, Hernandez-Boussard T. Merging heterogeneous clinical data to enable knowledge discovery. *Pac Symp Biocomput Pac Symp Biocomput*. 2019;24:439-443.
70. Sebastiani M, Vacchi C, Manfredi A, Cassone G. Personalized Medicine and Machine Learning: A Roadmap for the Future. *J Clin Med*. 2022;11(14):4110. doi:10.3390/jcm11144110
71. Digital health technology in clinical trials | npj Digital Medicine. Accessed March 24, 2024. <https://www.nature.com/articles/s41746-023-00841-8>
72. Stiglic G, Kocbek P, Fijacko N, Zitnik M, Verbert K, Cilar L. Interpretability of machine learning based prediction models in healthcare. *WIREs Data Min Knowl Discov*. 2020;10(5):e1379. doi:10.1002/widm.1379
73. Subbiah V. The next generation of evidence-based medicine. *Nat Med*. 2023;29(1):49-58. doi:10.1038/s41591-022-02160-z
74. Zeleznik R, Foldyna B, Eslami P, et al. Deep convolutional neural networks to predict cardiovascular risk from computed tomography. *Nat Commun*. 2021;12(1):715. doi:10.1038/s41467-021-20966-2
75. Deep Learning : les réseaux de neurones récurrents (RNN). Published August 25, 2021. Accessed March 19, 2024. <https://datavalue-consulting.com/deep-learning-reseaux-neurones-recurrents-rnn/>
76. Qu'est-ce qu'un auto-encodeur ? | IBM. Accessed March 19, 2024. <https://www.ibm.com/fr-fr/topics/autoencoder>
77. Kumar Y, Koul A, Singla R, Ijaz MF. Artificial intelligence in disease diagnosis: a systematic literature review, synthesizing framework and future research agenda. *J Ambient Intell Humaniz Comput*. 2023;14(7):8459-8486. doi:10.1007/s12652-021-03612-z
78. Shah HA, Liu J, Yang Z, Zhang X, Feng J. DeepRF: A deep learning method for predicting metabolic pathways in organisms based on annotated genomes. *Comput Biol Med*. 2022;147:105756. doi:10.1016/j.combiomed.2022.105756
79. Hahn U, Oleynik M. Medical Information Extraction in the Age of Deep Learning. *Yearb Med Inform*. 2020;29(1):208-220. doi:10.1055/s-0040-1702001
80. Zhang B, Zhang L, Chen Q, Jin Z, Liu S, Zhang S. Harnessing artificial intelligence to improve clinical trial design. *Commun Med*. 2023;3:191. doi:10.1038/s43856-023-00425-3
81. Interview de Alkéos Michail : JDH Éditions. Accessed March 23, 2024. <https://jdheditions.fr/revues/interview-de-alkeos-michail/>
82. Avadhani C. 15 Powerful Applications of Generative AI in Healthcare. Published April 4, 2023. Accessed March 23, 2024. <https://arkenea.com/blog/generative-ai-in-healthcare/>
83. Leveraging Generative AI Models for Synthetic Data Generation in Healthcare: Balancing Research and Privacy. ar5iv. Accessed March 23, 2024. <https://ar5iv.labs.arxiv.org/html/2305.05247>
84. Generative AI In Life Sciences: An In-Depth Look At Use Cases & Examples In 2023 - ExpertBeacon. Published November 7, 2023. Accessed March 23, 2024. <https://expertbeacon.com/generative-ai-in-life-sciences/>

85. Goncalves A, Ray P, Soper B, Stevens J, Coyle L, Sales AP. Generation and evaluation of synthetic patient data. *BMC Med Res Methodol*. 2020;20(1):108. doi:10.1186/s12874-020-00977-1
86. Generative AI imagines new protein structures. MIT News | Massachusetts Institute of Technology. Published July 12, 2023. Accessed March 23, 2024. <https://news.mit.edu/2023/generative-ai-imagines-new-protein-structures-0712>
87. Aljohani A, Alharbe N. Generating Synthetic Images for Healthcare with Novel Deep Pix2Pix GAN. *Electronics*. 2022;11(21):3470. doi:10.3390/electronics11213470
88. Gonzales A, Guruswamy G, Smith SR. Synthetic data in health care: A narrative review. *PLOS Digit Health*. 2023;2(1):e0000082. doi:10.1371/journal.pdig.0000082
89. Magazine n°18 - CPF.pdf. Accessed March 23, 2024. <https://professionsfinancieres.com/system/tdf/Magazine%20n%C2%B018%20-%20CPF.pdf?file=1&type=node&force=>
90. Petitgand C. La blockchain appliquée aux données de santé. Data Lama. Published February 21, 2024. Accessed March 23, 2024. <https://datalama.ca/la-blockchain-appliquee-aux-donnees-de-sante/>
91. vzhuk. How does blockchain work? Published June 30, 2022. Accessed March 23, 2024. <https://online.stanford.edu/how-does-blockchain-work>
92. Benchoufi M, Ravaud P. Blockchain technology for improving clinical research quality. *Trials*. 2017;18(1):335. doi:10.1186/s13063-017-2035-z
93. Huh KY, Jeong S un, Moon SJ, et al. METORY: Development of a Demand-Driven Blockchain-Based Dynamic Consent Platform Tailored for Clinical Trials. *Front Med*. 2022;9. doi:10.3389/fmed.2022.837197
94. Leu F. Blockchain enables machine learning and AI to drive a hyper-efficient trial. Clinical Trials Arena. Published June 16, 2020. Accessed March 23, 2024. <https://www.clinicaltrialsarena.com/features/blockchain-clinical-trials/>
95. Kanschik D, Bruno RR, Wolff G, Kelm M, Jung C. Virtual and augmented reality in intensive care medicine: a systematic review. *Ann Intensive Care*. 2023;13(1):81. doi:10.1186/s13613-023-01176-z
96. Halabi O, Balakrishnan S, Dakua S, Navab N, Warfa M. Virtual and Augmented Reality in Surgery. In: ; 2020:257-285. doi:10.1007/978-3-030-48230-5\_11
97. Leong SC, Tang YM, Toh FM, Fong KNK. Examining the effectiveness of virtual, augmented, and mixed reality (VAMR) therapy for upper limb recovery and activities of daily living in stroke patients: a systematic review and meta-analysis. *J NeuroEngineering Rehabil*. 2022;19(1):93. doi:10.1186/s12984-022-01071-x
98. Xu X, Mangina E, Campbell AG. HMD-Based Virtual and Augmented Reality in Medical Education: A Systematic Review. *Front Virtual Real*. 2021;2. doi:10.3389/frvir.2021.692103
99. Dinh A, Yin AL, Estrin D, Greenwald P, Fortenko A. Augmented Reality in Real-time Telemedicine and Telementoring: Scoping Review. *JMIR MHealth UHealth*. 2023;11:e45464. doi:10.2196/45464
100. Authors, Farrell K, MacDougall D. *An Overview of Clinical Applications of Virtual and Augmented Reality: CADTH Horizon Scan*. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023. Accessed March 23, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK596298/>

101. What are the Security and Privacy Risks of VR and AR. *usa.kaspersky.com*. Published July 5, 2023. Accessed March 23, 2024. <https://usa.kaspersky.com/resource-center/threats/security-and-privacy-risks-of-ar-and-vr>
102. Sagnier C, Loup-Escande E, Lourdeaux D, Thouvenin I, Valléry G. User Acceptance of Virtual Reality: An Extended Technology Acceptance Model. *Int J Hum-Comput Interact*. 2020;36:1-15. doi:10.1080/10447318.2019.1708612
103. Six new pharmaceutical industry trends | McKinsey. Accessed March 23, 2024. <https://www.mckinsey.com/capabilities/operations/our-insights/emerging-from-disruption-the-future-of-pharma-operations-strategy>
104. Labant M. As Needs Change, the CRO Industry Adapts. *GEN - Genetic Engineering and Biotechnology News*. Published April 1, 2020. Accessed March 23, 2024. <https://www.genengnews.com/insights/as-needs-change-the-cro-industry-adapts/>
105. CRO Update: Where are Contract Research Organizations Headed? Accessed March 23, 2024. <https://www.appliedclinicaltrials.com/view/cro-update-where-are-contract-research-organizations-headed>
106. Rahimi LB PMP, Rod. The Ever-Changing Business Model of Clinical Trials. Halloran Consulting Group. Published December 16, 2021. Accessed March 23, 2024. <https://www.hallorancg.com/2021/12/16/the-ever-changing-business-model-of-clinical-trials/>
107. How Technology Companies are Driving the Decentralization of Clinical Trials. LLR Partners. Accessed March 23, 2024. <https://www.llrpartners.com/growth-bit/how-clinical-trial-technology-companies-are-driving-the-hybridization-of-clinical-trials/>
108. Digitalisation of the clinical trial landscape. *Eur Pharm Rev*. Accessed March 23, 2024. <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/183625/digitalisation-of-the-clinical-trial-landscape/>
109. Willard JO. Optimizing clinical trial site performance: A focus on three AI capabilities. *IBM Blog*. Published August 7, 2023. Accessed March 23, 2024. <https://www.ibm.com/blog/optimizing-clinical-trial-site-performance-a-focus-on-three-ai-capabilities/>
110. Overcoming inefficiencies of clinical trials with technology. Accessed March 23, 2024. <https://www.pharmaceutical-technology.com/features/future-inefficiencies-of-clinical-trials/#?cf-view>
111. McDonald AM, Treweek S, Shakur H, et al. Using a business model approach and marketing techniques for recruitment to clinical trials. *Trials*. 2011;12(1):74. doi:10.1186/1745-6215-12-74
112. PharmaNewsIntelligence. Effectively Managing Clinical Trials, Recruitment, and Adaptive Trials. PharmaNewsIntelligence. Published February 13, 2023. Accessed March 23, 2024. <https://pharmanewsintel.com/features/effectively-managing-clinical-trials-recruitment-and-adaptive-trials>
113. Hoppe N, Häfner F, Härting R. Digital Business Models in the Healthcare Industry. In: Lim CP, Chen YW, Vaidya A, Mahorkar C, Jain LC, eds. *Handbook of Artificial Intelligence in Healthcare: Vol 2: Practicalities and Prospects*. Springer International Publishing; 2022:331-356. doi:10.1007/978-3-030-83620-7\_14
114. Cuff A. The evolution of digital health and its continuing challenges. *BMC Digit Health*. 2023;1(1):3. doi:10.1186/s44247-022-00004-x
115. Unraveling the complexities of collaborations between pharma companies and digital therapeutic start-ups. Accessed March 23, 2024. <https://www.engage.hoganlovells.com/knowledgeservices/news/unraveling-the-complexities-of-collaborations-between-pharma-companies-and-digital-therapeutic-start-ups>

116. Pharma & Digital Health: How Strategic Partnerships Will Drive Pharma's Ambitions in 2023. Accessed March 23, 2024. <https://www.smartpatient.eu/blog/how-strategic-partnerships-will-shape-pharmas-digital-health-ambitions-in-2023>
117. HealthLeaders. Growing Partnerships With Digital Health Companies Signal Shift in Strategy. Accessed March 23, 2024. <https://www.healthleadersmedia.com/pharma/growing-partnerships-digital-health-companies-signal-shift-strategy>
118. Sanofi invests \$180 million equity in Owkin's artificial intelligence and federated learning to advance oncology pipeline. Accessed March 23, 2024. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2021/2021-11-18-06-30-00-2336966>
119. Partner Spotlight: Owkin and Sanofi embrace the "golden era" of precision medicine with AI. Accessed March 23, 2024. <https://www.sanofi.com/en/magazine/our-science/partner-spotlight-owkin-and-sanofi-embrace-the-golden-era-of-precision-medicine-with-ai>
120. La digitalisation des essais cliniques - CNCR. Published July 20, 2023. Accessed March 23, 2024. <https://cncr.fr/2023/07/20/la-digitalisation-des-essais-cliniques/>
121. Essais cliniques 2030 : la révolution digitale au bénéfice des patients. — Notre Recherche Clinique. Accessed March 23, 2024. <https://notre-recherche-clinique.fr/essais-cliniques-2030-la-revolution-digitale-au-benefice-des-patients/>
122. Kalenzi C. Artificial Intelligence and Blockchain: How Should Emerging Technologies Be Governed? *Front Res Metr Anal.* 2022;7. doi:10.3389/frma.2022.801549
123. Khan AA, Laghari AA, Li P, Dootio MA, Karim S. The collaborative role of blockchain, artificial intelligence, and industrial internet of things in digitalization of small and medium-size enterprises. *Sci Rep.* 2023;13(1):1656. doi:10.1038/s41598-023-28707-9
124. The Transformative Influence of AI on Decentralized Finance: Exploring the Impact - Blockchain Council. Accessed March 24, 2024. <https://www.blockchain-council.org/ai/the-transformative-influence-of-ai-on-decentralized-finance-exploring-the-impact/>
125. CNIL Issues Provisional Recommendations for Remote Quality Control of Clinical Trials During the Health Crisis. McDermott Will & Emery. Accessed March 24, 2024. <https://www.mwe.com/insights/cnil-issues-provisional-recommendations-for-remote-quality-control-of-clinical-trials-during-the-health-crisis/>
126. COVID-19: ANSM guidance on Data Protection requirements for on-going trials. Accessed March 24, 2024. <https://www.twobirds.com/en/insights/2020/france/covid-19-anism-guidance-on-data-protection-requirements-for-on-going-trials-in-france>
127. Long-awaited update of the French "Convention Unique" for clinical trials finally published. Accessed March 24, 2024. <https://www.engage.hoganlovells.com/knowledgeservices/news/long-awaited-update-of-the-french-convention-unique-for-clinical-trials-finally-published>
128. Thierry-hamard. ANSM issues revised French GVPs. Safety Observer. Published June 6, 2022. Accessed March 24, 2024. <https://safetyobserver.com/2022/06/06/anism-issues-revised-french-gvps/>
129. Harris J. Data Privacy in Clinical Trials | Cybersecurity in Research. Clinical EDC Software Management & Patient Registry Software. Published February 21, 2023. Accessed March 24, 2024. <https://clinicalpursuit.com/a-comprehensive-guide-to-ensuring-data-privacy-in-clinical-trials/>
130. Patient Privacy and Data Security in Clinical Research. KarlsGate. Accessed March 24, 2024. <https://karlsgate.com/articles/patient-privacy-and-data-security-in-clinical-research>

131. Artificial intelligence: the action plan of the CNIL. Accessed March 24, 2024. <https://www.cnil.fr/en/artificial-intelligence-action-plan-cnil>
132. CNIL offers opinions on AI's data protection compliance. Accessed March 24, 2024. <https://iapp.org/news/a/cnil-offers-opinions-on-ais-data-protection-compliance/>
133. Artificial Intelligence Act: deal on comprehensive rules for trustworthy AI | News | European Parliament. Published December 9, 2023. Accessed March 24, 2024. <https://www.europarl.europa.eu/news/en/press-room/20231206IPR15699/artificial-intelligence-act-deal-on-comprehensive-rules-for-trustworthy-ai>
134. Pujari R. EU - AI Insights: Public Consultation Period Closes For French CNIL Guidance On GDPR-Compliant Development Of AI Systems. Conventus Law. Published November 24, 2023. Accessed March 24, 2024. <https://conventuslaw.com/report/eu-ai-insights-public-consultation-period-closes-for-french-cnil-guidance-on-gdpr-compliant-development-of-ai-systems/>
135. France - National Strategy for AI | Digital Skills and Jobs Platform. Accessed March 24, 2024. <https://digital-skills-jobs.europa.eu/en/actions/national-initiatives/national-strategies/france-national-strategy-ai>
136. Digital and Education Programme | Inria. Accessed March 24, 2024. <https://www.inria.fr/en/digital-education-programme-france-2030>
137. Pelé AF. France to Invest €500M in Deeptech Startups by 2030. EE Times Europe. Published January 17, 2023. Accessed March 24, 2024. <https://www.eetimes.eu/france-to-invest-e500m-in-deeptech-startups-by-2030/>
138. EUPATI Toolbox. EUPATI Toolbox. Accessed March 24, 2024. <https://toolbox.eupati.eu/>
139. Ying S, Leone D, Cicchiello AF, Cicchiello AF, Kazemikhasragh A. Industrial dynamics and economic growth in health-care context. Evidence from selected OECD countries. *J Bus Ind Mark.* 2021;37(8):1706-1716. doi:10.1108/JBIM-11-2020-0513
140. Health Care's New Reality Is Dynamic, Digital—and Here to Stay | BCG. Accessed March 24, 2024. <https://www.bcg.com/publications/2021/dynamic-and-digital-new-reality-for-health-care>
141. La transformation numérique dans le secteur pharmaceutique : Améliorer la R&D grâce à des solutions numériques | CAS. Published September 5, 2023. Accessed March 24, 2024. <https://www.cas.org/fr/resources/cas-insights/digital-rd/digital-transformation-pharma>
142. Erdmann A, Rehmann-Sutter C, Bozzaro C. Patients' and professionals' views related to ethical issues in precision medicine: a mixed research synthesis. *BMC Med Ethics.* 2021;22(1):116. doi:10.1186/s12910-021-00682-8
143. Goldstein CE, Weijer C, Brehaut JC, et al. Ethical issues in pragmatic randomized controlled trials: a review of the recent literature identifies gaps in ethical argumentation. *BMC Med Ethics.* 2018;19(1):14. doi:10.1186/s12910-018-0253-x
144. The Impact of Increased Technology Use on the Clinical Research Workforce. ACRP. Accessed March 24, 2024. <https://acrpnet.org/the-impact-of-increased-technology-use-on-the-clinical-research-workforce/>
145. Technology's Role in Clinical Trials. Applied Clinical Trials. Published March 5, 2015. Accessed March 24, 2024. <https://www.appliedclinicaltrials.com/view/technology-s-role-clinical-trials>
146. Broadening research participation through community engagement. Deloitte Insights. Accessed March 24, 2024. <https://www2.deloitte.com/us/en/insights/industry/health-care/community-based-inclusive-and-equitable-clinical-trials.html>

147. Bodicoat DH, Routen AC, Willis A, et al. Promoting inclusion in clinical trials—a rapid review of the literature and recommendations for action. *Trials*. 2021;22(1):880. doi:10.1186/s13063-021-05849-7
148. Le stockage de données, un accélérateur dans la révolution de l'IA générative. Published January 22, 2024. Accessed March 24, 2024. <https://www.journaldunet.com/intelligence-artificielle/1527671-le-stockage-de-donnees-un-accelerateur-dans-la-revolution-de-l-ia-generative/>
149. Le point sur les technologies d'analyse des données | AppMaster. Accessed March 24, 2024. <https://appmaster.io/fr/blog/la-technologie-danalyse-des-donnees>
150. Qu'est-ce que l'analytique des données ? Talend - A Leader in Data Integration & Data Integrity. Accessed March 24, 2024. <https://www.talend.com/fr/resources/what-is-data-analytics/>
151. Le Sueur H, Bruce IN, Geifman N, on behalf of the MASTERPLANS Consortium. The challenges in data integration – heterogeneity and complexity in clinical trials and patient registries of Systemic Lupus Erythematosus. *BMC Med Res Methodol*. 2020;20(1):164. doi:10.1186/s12874-020-01057-0
152. 5. Improving Data Collection across the Health Care System. Accessed March 24, 2024. <https://www.ahrq.gov/research/findings/final-reports/iomracereport/reldata5.html>
153. Swaleh R, McGuckin T, Campbell-Scherer D, Setchell B, Senior P, Yeung RO. Real world challenges in integrating electronic medical record and administrative health data for regional quality improvement in diabetes: a retrospective cross-sectional analysis. *BMC Health Serv Res*. 2023;23(1):1. doi:10.1186/s12913-022-08882-7
154. All C 4. mdgroup - The ultimate guide to the impact of technology in clinical trials. mdgroup. Published September 18, 2023. Accessed March 24, 2024. <https://mdgroup.com/blog/the-ultimate-guide-to-the-impact-of-technology-in-clinical-trials/>
155. Cramer G. An Adoption and Change Management Guide for Sites Implementing New Study Technologies. ACRP. Published August 15, 2023. Accessed March 24, 2024. <https://acrpnet.org/2023/08/an-adoption-and-change-management-guide-for-sites-implementing-new-study-technologies/>
156. Baumann B. Technology Adoption in Clinical Trials: Trends & Plateaus in 2023. OpenClinica. Published October 31, 2023. Accessed March 24, 2024. <https://www.openclinica.com/blog/technology-adoption-in-clinical-trials-trends-plateaus-in-2023/>
157. Vitalief Announces New Clinical Trials Office and Study Activation Services (1). Accessed March 24, 2024. <https://vitalief.com/press/vitalief-announces-new-clinical-trials-office-and-study-activation-services-1/>
158. AI and Machine Learning's Role in Clinical Data Management. Syneos Health. Accessed March 24, 2024. <https://www.syneoshealth.com/insights-hub/ai-and-machine-learning%E2%80%99s-role-clinical-data-management>
159. Clinical trials are better, faster, cheaper with big data. MIT Technology Review. Accessed March 24, 2024. <https://www.technologyreview.com/2021/06/10/1025897/clinical-trials-are-better-faster-cheaper-with-big-data/>
160. Accelerating AI in clinical trials and research | McKinsey. Accessed March 24, 2024. <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/how-artificial-intelligence-can-power-clinical-development>
161. Accelerating Clinical Trials With Big Data Analytics. Accessed March 24, 2024. <https://techchannel.com/Trends/04/2021/clinical-trials-big-data-analytics>

162. Chopra H, . A, Shin D, et al. Revolutionizing clinical trials: the role of AI in accelerating medical breakthroughs. *Int J Surg.* 2023;2023:In Press. doi:10.1097/JS9.0000000000000705
163. Commissioner O of the. Informed Consent for Clinical Trials. FDA. Published August 2, 2019. Accessed March 24, 2024. <https://www.fda.gov/patients/clinical-trials-what-patients-need-know/informed-consent-clinical-trials>
164. Jawa NA, Boyd JG, Maslove DM, Scott SH, Silver SA. Informed consent practices in clinical research: present and future. *Postgrad Med J.* 2023;99(1175):1033-1042. doi:10.1093/postmj/qgad039
165. Godskesen T, Björk J, Juth N. Challenges regarding informed consent in recruitment to clinical research: a qualitative study of clinical research nurses' experiences. *Trials.* 2023;24(1):801. doi:10.1186/s13063-023-07844-6
166. Yoo S, Son MH. Virtual, augmented, and mixed reality: potential clinical and training applications in pediatrics. *Clin Exp Pediatr.* 2024;67(2):92-103. doi:10.3345/cep.2022.00731
167. Su S, Wang R, Zhou R, Chen Z, Zhou F. The effectiveness of virtual reality, augmented reality, and mixed reality training in total hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg.* 2023;18(1):121. doi:10.1186/s13018-023-03604-z
168. Geißler J, Isham E, Hickey G, Ballard C, Corbett A, Lubbert C. Patient involvement in clinical trials. *Commun Med.* 2022;2(1):1-5. doi:10.1038/s43856-022-00156-x
169. Models of Engagement: Patients as Partners in Clinical Research. Applied Clinical Trials. Published February 8, 2018. Accessed March 24, 2024. <https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/models-engagement-patients-partners-clinical-research>
170. Single A, Cabrera A, Fifer S, Tsai J, Paik JY, Hope P. Patient advocacy group involvement in health technology assessments: an observational study. *Res Involv Engagem.* 2021;7(1):83. doi:10.1186/s40900-021-00327-5
171. Mason RJ, Searle KM, Bombard Y, et al. Evaluation of the impact of patient involvement in health technology assessments: A scoping review. *Int J Technol Assess Health Care.* 2020;36(3):217-223. doi:10.1017/S0266462320000239
172. Milevska-Kostova N, Duddi SRD, Cooper RJ. Role of patients' organizations in Health Technology Assessment: a Habermasian system and lifeworld perspective. *Int J Technol Assess Health Care.* 2021;37(1):e6. doi:10.1017/S0266462320002147



## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes 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, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ 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, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*