

POMPILI Dorian

Recherche clinique :

L'implication des objets connectés (ePRO) en oncologie en France

Sous la direction de Mr WALLARD Alexandre

Mémoire de fin d'études de la 2^{ème} année de Master

2022 – 2023

Parcours Recherche clinique

Composition du jury :

Mr LOGIER Régis, Président de jury

Mr WALLARD Alexandre, Directeur de mémoire

Mme BAUMGARTNER Laura, Project Manager à IQVIA

Date de la soutenance : Lundi 26 juin 2023

Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé – ILIS

42 rue Ambroise Paré

59120 LOOS

Remerciements

Avant de débiter ce travail, je tiens personnellement à remercier M. Alexandre Wallard, enseignant à la Faculté d'Ingénierie et de Management de la santé (ILIS), de m'avoir aidé au tout long de la rédaction de ce mémoire. Sa disponibilité et ses retours ont permis de m'aiguiller lorsque j'en avais besoin.

Par la même occasion, je remercie l'ILIS, de m'offrir l'opportunité de pouvoir exercer un métier qui me passionne grâce aux enseignements dispensés durant ces deux années de Master qui fût riches en épreuves malgré les difficultés rencontrées.

Je souhaiterais également remercier tout particulièrement ma tutrice au sein de la société IQVIA, Mme BAUMGARTNER Laura. Travailler à ses côtés a été un réel plaisir et m'a permis d'apprendre de nouvelles facettes du métier grâce à sa bienveillance et ses conseils. Merci de me faire l'honneur d'être membre de mon jury de soutenance et de m'avoir accompagné durant toute mon alternance.

Je remercie également les différents professionnels, qui m'ont accordé de leur temps pour répondre à mes questions.

Papa, maman, je ne saurais comment vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour que je réussisse. Votre soutien sans faille m'aura permis de rester toujours rester motivé tout le long des mes études malgré les difficultés rencontrés. Ce travail est également le vôtre, qui je l'espère sera à la hauteur de tous vos sacrifices.

Mon amour, je souhaiterais te remercier énormément pour ton soutien à toute épreuve durant ces deux années de Master.

Pour finir, je remercie mes camarades Ameline, Maryeim, Sophie et Yasmina de m'avoir accompagné durant ces deux derniers années études. Les moments passés à vos côtés resteront gravés.

SOMMAIRE

1	INTRODUCTION	1
2	L'IMPLANTATION DES OBJETS CONNECTÉS EN RECHERCHE CLINIQUE	3
2.1	L'OMNIPRÉSENCE DU NUMÉRIQUE DANS LA SANTÉ	3
2.1.1	<i>Les objets connectés.....</i>	<i>5</i>
2.1.2	<i>Smartphones et tablettes.....</i>	<i>6</i>
2.1.3	<i>Applications mobiles en santé.....</i>	<i>8</i>
2.2	L'EMPLOI DES TÉLÉPHONES MOBILES EN RECHERCHE CLINIQUE	10
2.2.1	<i>Essais cliniques</i>	<i>11</i>
2.2.2	<i>Études en vie réelle</i>	<i>12</i>
3	LE PATIENT : ACTEUR MAJEUR DANS LA MESURE DES SOINS PERÇUES	13
3.1	LES ELECTRONIC PATIENT REPORTED OUTCOMES	13
3.1.1	<i>Avènement des ePRO dans le paysage de la santé</i>	<i>14</i>
3.1.2	<i>Les différentes catégories de ePRO selon leurs usages.....</i>	<i>18</i>
3.1.3	<i>Cadre réglementaire.....</i>	<i>25</i>
4	MÉTHODE.....	30
4.1	CONTEXTE ET INTÉRÊT DE L'ENQUÊTE DE TERRAIN	30
4.2	POPULATION ÉTUDIÉE	31
4.3	DÉROULEMENT DES ENTRETIENS.....	31
5	RÉSULTATS	33
6	DISCUSSION	40
7	CONCLUSION.....	47
	BIBLIOGRAPHIE	I
	TABLE DES ANNEXES	IV

Liste des figures et tableaux

Figure 1 : L'histoire de la e-santé en France (3)	4
Figure 2 : Exemples de plusieurs types d'objets connectés utilisés en santé (6)	6
Figure 3 : Taux d'équipement en téléphone mobile et smartphone de la population française en 2020 (7)	7
Figure 4 : Comparaison du taux d'équipement en tablette selon la classe d'âge chez les français entre 2019 et 2020 (7)	7
Figure 5 : Nombre d'applications de santé mis sur le marché mondiale en 2017 (6)	9
Figure 6 : Résumé de la gestion des ePRO d'un point de vue réglementaire en France	29
Figure 7 : Proposition d'actions à mener à l'avenir	46
Tableau 1 : Les principales différences entre les PRO génériques et spécifiques (36).....	21
Tableau 2 : Récapitulatif des différents entretiens réalisés	32

GLOSSAIRE

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

ARC : Attaché de Recherche Clinique

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRO: *Contract Research Organization*

CTCAE: *Common Terminology Criteria of Adverse Event*

DPI : Dossier Patient Informatisé

ECG : ElectroCardioGramme

EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

ePRO / PRO: *electronic Patient-Reported Outcomes / Patient-Reported Outcomes*

EQ-5D : *EuroQol 5 Dimensions Self-Reported Questionnaire*

FAQ : Foire aux Questions

FDA : *Food and Drug Administration*

HAS : Haute Autorité de Santé

HDS : Hébergeur de Données de Santé

IoT : *Internet of Things*

MR : Méthodologie de Référence

NHS: *National Health Service*

NICE: *National Institute for Clinical Excellence*

PIA: *Privacy Impact Assessment*

PROM: *Patient-Reported Outcomes Measures*

QALY: *Quality Adjusted Life Year*

QLQ: *Quality of Life Questionnaire*

RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données

SF-36: *36-item Short Form General Health Survey*

1 Introduction

Depuis quelques années, les nouvelles technologies permettent aux personnes de pouvoir consulter des informations et communiquer entre elles à tout instant et sans limites géographiques. Si autrefois, leur accès était vu comme un luxe, elles sont dorénavant entrées dans les mœurs de la plupart des foyers. La manière de vivre des individus a donc complètement changé à tous les points de vue.

Le téléphone portable peut être considéré comme la plus grande avancée technologique en termes d'impact sur la société mondiale tant bien au niveau relationnel qu'économique. Étant donné son utilisation universelle, de nombreux chercheurs s'appuient dessus afin de mener des recherches scientifiques chez l'Homme et donc d'améliorer la médecine.

La recherche clinique est un domaine connaissant un fort développement depuis de nombreuses années. Cela est dû à l'essor de multiples maladies causé par le vieillissement de la population et à une augmentation de l'espérance de vie. En parallèle cela est également dû à la pandémie de la COVID-19, qui a impacté le monde entier. Toutefois, actuellement la recherche clinique est un secteur encore mal connu par le grand public.

C'est un domaine qui possède un champ d'application important. En effet, les essais cliniques peuvent porter notamment sur de nouveaux médicaments ou associations de médicaments dans le but de découvrir de nouveaux types de traitements, faire de la prévention et développer de nouveaux produits de santé innovants tels que les dispositifs médicaux. Ainsi, l'accès à de nouveaux traitements permet de convenir à une meilleure prise en charge et confort de vie pour les patients.

L'oncologie fait partie des spécialités médicales qui bénéficient le plus de la mise en œuvre d'essais cliniques dans le but d'améliorer perpétuellement la prise en charge des patients. Toutefois, pour ces individus souffrant d'une maladie chronique, l'accès à des traitements innovants est un processus qui est assez long au vu du temps requis pour qu'ils soient développés et commercialisés.

La médecine personnalisée devient une solution incontournable pour proposer un traitement adapté aux caractéristiques tumorales du patient. Dans ce sens, le ressenti du patient face à son traitement est une option qui est de plus en plus considérée. L'*electronic Patient Reported Outcomes* (ePRO) est un outil électronique qui pourrait permettre de mieux adapter le traitement anticancéreux en recueillant le point de vue du patient.

Ainsi, nous traiterons dans ce mémoire la problématique suivante : Quels sont les enjeux pour le patient de l'intégration d'un ePRO, dans les études cliniques en oncologie en France du point de vue des acteurs de la recherche clinique ?

Pour répondre à cette question, nous nous intéresserons dans un premier temps à la présence grandissante des objets connectés dans le secteur de la santé, puis nous ferons un focus sur les applications mobiles de santé, connaissant une forte croissance pour gérer le bien être des individus. Par la suite, nous nous efforcerons de comparer l'utilisation des applications mobiles dans les différentes études cliniques en oncologie. Cela nous permettra de comprendre la manière dont ces dernières peuvent être utilisés dans le cadre d'un projet de recherche pour collecter l'opinion du patient.

Dans un second temps, nous évoquerons la place centrale du patient en s'intéressant aux ePRO et plus particulièrement à leur histoire puis aux différentes catégories qui peuvent exister à l'heure actuelle. Le cadre réglementaire qui régit l'utilisation de ces outils sera également abordé dans ce travail.

Ainsi, pour conclure ce devoir, nous essayerons de comprendre quels sont les enjeux pour le patient d'utiliser ce type d'outil lors de sa prise en charge thérapeutique. Pour cela, nous nous appuierons sur une enquête de terrain réalisée auprès de plusieurs professionnels de la recherche clinique dans le but de confronter la littérature et la pratique sur le terrain.

2 L'implantation des objets connectés en recherche clinique

2.1 L'omniprésence du numérique dans la santé

La santé et le numérique sont peut-être deux secteurs bien distincts mais cela fait de nombreuses années qu'ils collaborent dans le but de révolutionner les croyances de la population. En effet, les premières utilisations du numérique en santé datent des années 1970 avec la création des premiers systèmes d'information hospitaliers ou encore des premières ébauches de dossiers informatisés qui deviendront plus tard le Dossier Patient Informatisé (DPI).

Les potentiels de la collaboration entre la santé et le numérique sont déjà apparus afin de refonder un système de santé, vieillissant depuis quelques années. Cependant, il faudra attendre l'avènement d'internet au cours des années 1990 où le concept de "e-santé" fera son apparition pour permettre un accès instantané à des informations de santé par le biais de forums. C'est également durant cette période que des interrogations émergent concernant l'usage du numérique à des fins de recherches. A cet instant, il n'existe encore aucune loi ou réglementations pour encadrer cette utilisation. Ainsi des organismes, des lois et des directives vont être créés pour établir un cadre réglementaire afin de garantir la protection des droits des personnes (1).

Le véritable impact du numérique dans le domaine de la santé se fait ressentir au cours des années 2000 où tout le monde peut enfin avoir accès à des informations à tout moment et gratuitement. Cela a permis de renforcer la relation entre le soignant et son patient grâce à des échanges virtuels mais également de créer des échanges entre patients par le biais de communautés de patients ou à travers des blogs. Chaque personne peut donc partager son expérience personnelle par rapport à sa santé en aidant certains à comprendre le ressenti face à une maladie précise et ainsi enrichir ses connaissances médicales.

La France fait partie des pays à avoir mis du temps avant de franchir le pas vers le numérique pour son système de santé. Ce retard est notamment causé par un manque de budgets entrant, un retard au niveau de l'informatisation des établissements de santé ou par manque de croyance envers la transition numérique dans les structures de santé. Mais les années 2010 marquent un véritable tournant dans ce changement avec l'apparition du DPI et du dossier pharmaceutique (1).

Le gouvernement français a mis en place des mesures avec le plan "innovation santé 2030" et la stratégie "santé numérique" dans le but de favoriser l'émergence de nouvelles solutions innovantes numérique en France. L'objectif de ces mesures est de pouvoir améliorer le secteur de la santé en intégrant et profitant pleinement du marché du numérique qui connaît un essor de plus en plus important à l'échelle mondiale. Cette stratégie cherche à adopter un renouveau dans la manière d'aborder la médecine en pratiquant une prise en charge plus personnalisée, préventive et prédictive. (2)

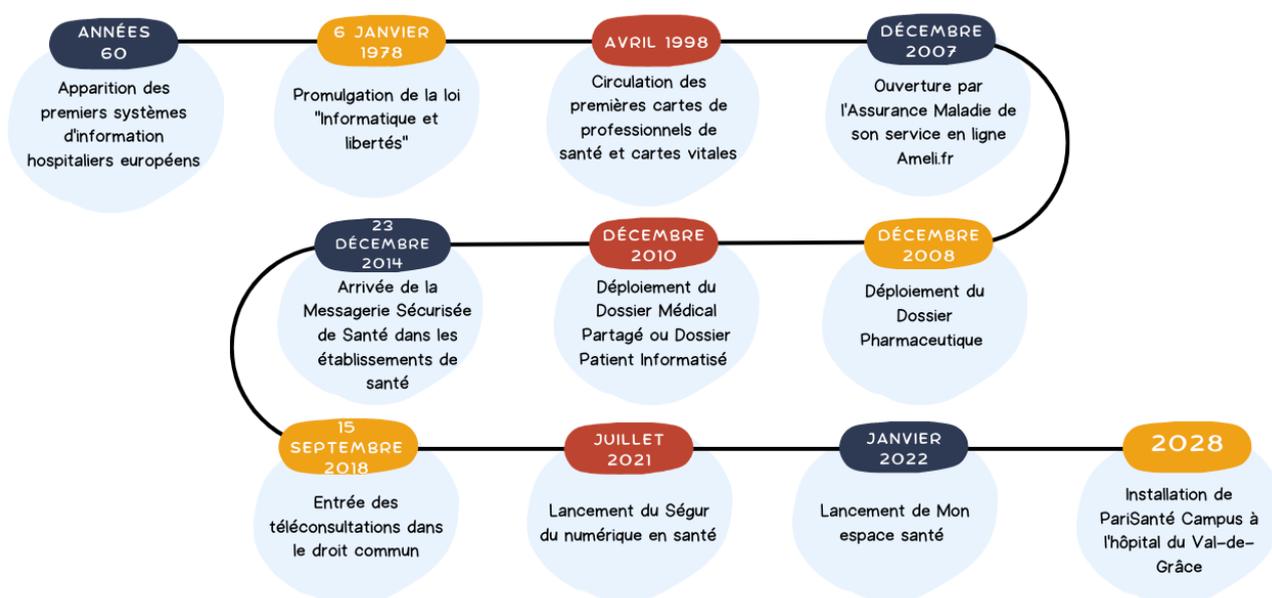


Figure 1 : L'histoire de la e-santé en France (3)

Dans l'optique de développer davantage une médecine de précision, la digitalisation du parcours de soin des patients constitue une véritable opportunité pour le secteur de la santé. En effet, l'expérience patient est de plus en plus prise en considération pour améliorer le parcours de soin via la collecte et l'utilisation des données des patients qui s'appuie sur un cadre réglementaire. L'obtention de données de façon électronique devient de plus en plus courante, permettant ainsi de bénéficier de l'expertise des professionnels de santé ou de renforcer la relation médecin/patient. Pour cela, il existe de multiples technologies numériques, utilisant une connexion internet, mis à disposition des soignants et des patients. (4)

L'Internet des objets, ou encore appelé en anglais *Internet of Things* (IoT), est un terme générique désignant des technologies mises en place pour faire fonctionner des objets connectés via une connexion Internet dans le but de générer des données. Il prend en compte tous les objets connectés qui sont composés de capteurs afin de collecter des données physiologiques. Un téléphone portable, une tablette ou un ordinateur pour ne citer

qu'eux, sont des objets connectés présents dans beaucoup de foyers, permettant de transmettre et recevoir des informations sur divers sujets mais également en rapport avec notre santé. La croissance permanente et la variété de ces objets nous permet d'observer les signes vitaux du corps humain, de transmettre et de stocker des données directement à des emplacements sécurisés, d'alerter les usagers ou encore d'optimiser l'administration d'un traitement.

Nous allons nous intéresser à des objets connectés qui sont actuellement présents dans la vie quotidienne de beaucoup d'utilisateurs. Ces derniers nous permettent de communiquer avec nos proches mais aussi de gérer notre santé chez nous et pouvant accompagner les patients durant leur parcours de soin. En effet, les outils de collecte et de traitement de données connaissent une évolution constante depuis de nombreuses années passant de version papier à une version électronique grâce aux avancées technologiques.

2.1.1 Les objets connectés

Un objet connecté peut être défini comme un instrument possédant la capacité de se connecter à un réseau de communication internet comme la WiFi, le Bluetooth ou encore un réseau mobile internet comme la 5G. Cette capacité lui confère donc la possibilité de transmettre des données et également de pouvoir les recevoir, les traiter et les stocker dans des espaces dédiés au stockage de données ou le *cloud*. La transmission de ces informations permet aussi aux objets connectés d'interagir avec un vaste environnement et surtout d'alimenter une application présente sur un smartphone ou une tablette. (5)

Les objets connectés spécifiques à la santé, ou encore appelés capteurs connectés, peuvent être répartis en deux catégories distinctes. En premier lieu, nous pouvons citer les traqueurs d'activités qui ont pour objectif de suivre la santé des individus en assurant le bien-être au quotidien, de réaliser des activités physiques en les enregistrant, d'améliorer son alimentation tout en surveillant son poids et optimiser son sommeil. A titre d'exemple, les traqueurs d'activité représentent la majorité des objets connectés présents sur le marché et dans la plupart des foyers.

Dans un second temps, les capteurs à usage médical sont de plus en plus commercialisés afin de collecter davantage les données physiologiques du patient comme le rythme cardiaque, le poids, la glycémie, la tension artérielle (exemples : ECG portable, balance connectée, stylo autopiqueur ...).



Figure 2 : Exemples de plusieurs types d'objets connectés utilisés en santé (6)

De nos jours, l'utilisation de ce type d'objet connecté permet au patient de suivre et surveiller sa santé en temps réel tout en étant en dehors d'un cadre hospitalier ou cabinet médical. Les patients peuvent décider d'utiliser quotidiennement ou très ponctuellement ce type d'outil en fonction de leur besoin. Ceci représente une réelle opportunité pour la recherche médicale notamment grâce à la collecte et au partage de données pouvant se réaliser à partir de nombreux outils. Les objets connectés dédiés à la santé constituent une part importante des outils mis à disposition des patients afin d'être concerné par cette dernière. Toutefois, nous allons également nous intéresser à d'autres types d'objets connectés ayant une place de plus en plus grandissante dans la gestion de la santé et intégrés dans la recherche clinique avec des recherches portant sur l'humain.

2.1.2 Smartphones et tablettes

Les smartphones ainsi que les tablettes sont des objets connectés dont beaucoup de foyers sont équipés : en 2020, 94% de la population française possède un téléphone mobile contre 4% en 1997. Les smartphones s'imposent donc de plus en plus comme le téléphone mobile de référence avec un taux d'équipement des usagers à hauteur de 84% en 2020 alors qu'en 2011, ce taux n'était que seulement de 17%.

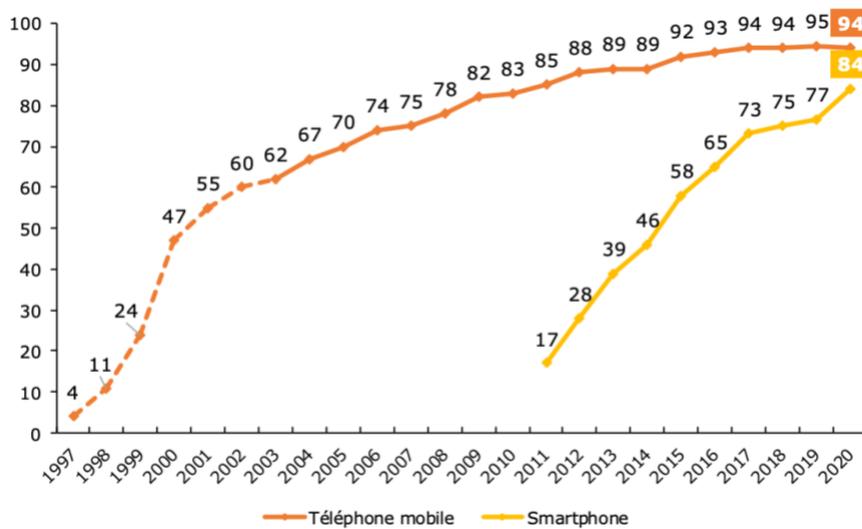


Figure 3 : Taux d'équipement en téléphone mobile et smartphone de la population française en 2020 (7)

A côté de cela, les foyers français s'équipent de plus en plus de tablettes avec un taux d'équipement qui varie selon selon l'âge des individus. Nous pouvons constater qu'en l'espace d'une année (2019 versus 2020), le taux d'équipement est en hausse pour toutes les tranches d'âges. A titre d'exemple, les 18-24 ans ont presque doublé ce taux, passant de 36% à 60% entre 2019 et 2020. En parallèle, la tablette est un objet connecté qui connaît un intérêt croissant chez les personnes de plus de 60 ans (8).

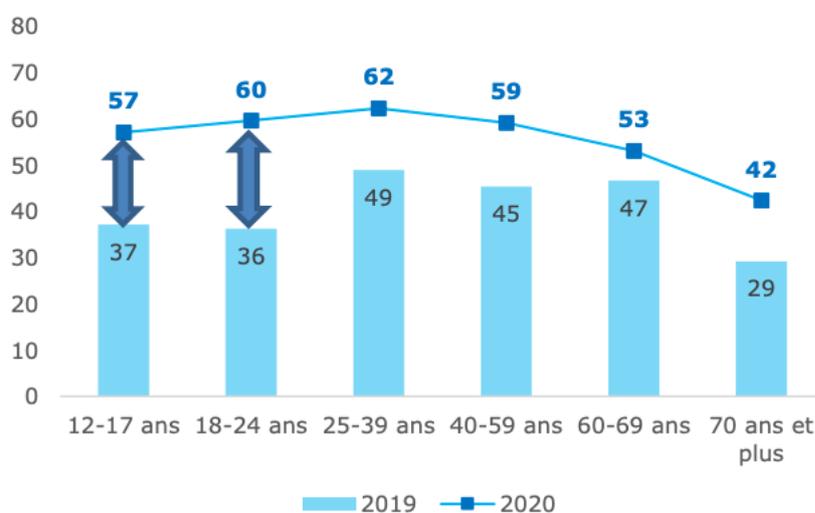


Figure 4 : Comparaison du taux d'équipement en tablette selon la classe d'âge chez les français entre 2019 et 2020 (7)

Désormais, le smartphone est l'outil téléphonique le plus utilisé par la population globale et cela se fait ressentir notamment par rapport au temps passé sur l'écran qui ne cesse d'augmenter avec une moyenne de 3 heures et quarante minutes par jour. Toutefois, ce chiffre peut être contesté à cause des divergences entre les pays développés et les pays émergents. En effet, dans un pays développé comme la France, les utilisateurs ne passaient "que" seulement deux heures et demie en 2019 comparativement à un pays comme l'Indonésie où le temps d'écran est proche des cinq heures. Il est important de noter que ces chiffres continuent d'évoluer en permanence (9).

Selon l'Ipsos, 78% des Français s'informent au moins une fois par mois sur la santé via la majeure partie du temps sur internet et non directement auprès de leur médecin. En termes de santé, Internet est réellement devenue la première source d'information au détriment de professionnels de santé comme les médecins ou les pharmaciens (10). L'usage d'un smartphone ou d'une tablette dotée d'une connexion internet permet donc aux patients de s'informer sur leur santé dès qu'ils le souhaitent et à toute localisation.

Pouvoir consulter des informations médicales à tout instant permet aux patients de s'intéresser davantage à leur santé et comprendre les enjeux d'une prise en charge complète. En effet, ils peuvent assimiler différentes informations à différents moments plutôt que lors d'une consultation avec un médecin à un instant donné où beaucoup d'informations peuvent être facilement oubliées dû à un stress supplémentaire. Cependant, les informations provenant d'internet ne sont pas toujours vraies ou alors peuvent être mal interprétées par le patient, c'est pourquoi il faut comprendre qu'une consultation avec un docteur est obligatoire afin de poser un diagnostic.

2.1.3 Applications mobiles en santé

Les applications mobiles en santé, ou encore dénommé "Appli" ou "App" par certains utilisateurs, correspondent à des logiciels disponibles en téléchargement gratuit ou payants via des stores présents sur les différents smartphones et tablettes comme Apple App store ou Google Play. Comme nous avons pu aborder précédemment, les smartphones sont les objets connectés les plus utilisés, par conséquent les applications de santé seront majoritairement développées et donc téléchargeables sur ce type d'outil.

En 2017, l'IQVIA Institute publiait le rapport "The Growing Value of Digital Health" qui a démontré l'impact de l'utilisation des objets connectés dans le secteur de la santé d'un point de vue de l'innovation et de l'adoption des personnes. Il a également mis en évidence les perspectives d'avenir pour le digital en santé mais aussi les potentiels obstacles pour tous les partis concernés. Ce rapport recense approximativement plus de 318 000 applications de santé sur le marché mondial au cours de l'année 2017. À titre d'exemple, 42 000 applications de santé étaient officiellement traduites en français durant cette même année (6).

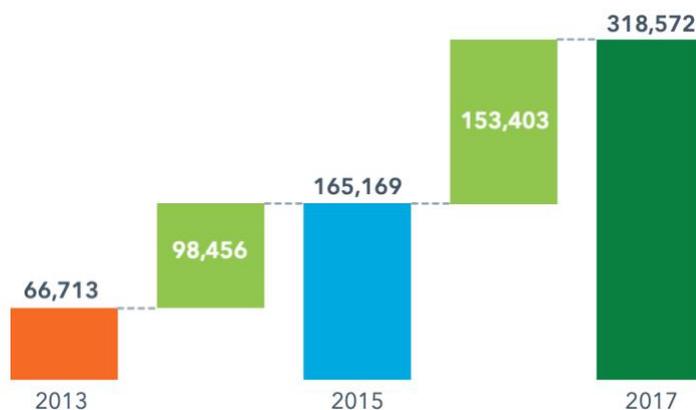


Figure 5 : Nombre d'applications de santé mis sur le marché mondiale en 2017 (6)

Il est possible de différencier les applications de santé selon leur finalité d'utilisation c'est-à-dire les applications dédiées davantage au bien-être des individus et les applications centrées sur l'état de santé. Toutefois, aucune véritable classification n'a été réalisée par un organisme ou une personne référente. Cette distinction permet simplement d'avoir un meilleur aperçu sur l'ensemble des applications mises à disposition pour les consommateurs.

Les applications dédiées au bien-être constituent plus de la moitié des apps de santé puisqu'elles permettent de suivre en temps réel la santé des personnes généralement en bonne santé. Ce type d'application est utilisé par de nombreux consommateurs dans le but d'améliorer leur mode de vie et d'en suivre l'évolution, notamment en passant par l'enregistrement des activités physiques, du sommeil ou encore la gestion du régime alimentaire.

En parallèle, les applications centrées sur l'état de santé s'adressent principalement à des patients / groupes de patients souffrant d'un certain type de pathologie. Au travers de cette catégorie d'application, les patients peuvent suivre la prise en charge d'une maladie chronique comme un cancer en s'assurant par exemple de la bonne administration d'un traitement selon un calendrier établi avec un médecin ou même de comprendre les effets indésirables d'un traitement ressenti du point de vue du patient via la participation à un essai clinique.

Le marché des objets connectés n'est qu'au début de sa croissance dans le domaine de la santé. Chaque jour représente une nouvelle opportunité pour innover, développer, créer une nouvelle option qui permettra de renforcer leur utilisation pour surveiller notre santé et faire du patient un acteur central dans sa prise en charge. Les smartphones sont les objets connectés les plus dominants sur le marché, il serait donc intéressant d'observer leur utilisation actuelle au sein des études cliniques.

2.2 L'emploi des téléphones mobiles en recherche clinique

Dans cette partie, nous allons mentionner des exemples concrets d'études cliniques où des applications qui ont été développées ou utilisées afin de recueillir des données à partir de l'utilisation de smartphones et / ou d'une tablette. Ce chapitre n'a pas pour objectif principal de restituer une liste exhaustive d'une multitude d'études sans en expliquer la raison de cette recherche. L'objectif est simplement de citer quelques cas concrets d'études où l'utilisation d'applications mobiles permet d'avoir un retour du patient quant à sa prise en charge et la gestion de sa pathologie.

Avant toute chose, il est important de garder à l'esprit les différentes études cliniques où des objets connectés peuvent être impliqués :

- Essais cliniques randomisés en insu où uniquement un groupe de patient à la possibilité d'utiliser de nouvelles technologies pour suivre la maladie
- Essais cliniques randomisés en double insu où les deux groupes peuvent avoir accès aux objets connectés
- Études observationnelles, ou encore études en vie réelle réalisées à une plus grande échelle, où tous les participants ont à disposition les nouvelles technologies ou applications de santé pour évaluer les pratiques courantes, la prise d'un traitement spécifique à une maladie ou recenser les effets indésirables non détectés.

2.2.1 Essais cliniques

Les essais cliniques randomisés en simple aveugle permettent à un groupe de patient d'accéder à une application de santé via un smartphone / tablette, pouvant être distribué et configuré par le promoteur de l'étude. Ces études s'intéressent davantage au suivi d'une pathologie et la prise en charge du patient, comme le plus souvent à des maladies chroniques telles qu'un cancer. Le second groupe de patients poursuit un suivi de la maladie comme réalisé dans les pratiques courantes sans pour autant ajouter une application pouvant apporter un "plus" afin de donner son point de vue par rapport à la maladie et au traitement.

Dans cette démarche, Denis et *al.* (2017) ont publié les résultats d'une étude clinique de phase III qui s'intéressait à l'amélioration de la survie globale grâce à l'utilisation d'une application web comparé à un suivi de routine faisant intervenir des tomodensitogrammes chez des patients souffrant d'un cancer du poumon à un stade avancé en France. Une application web a donc été utilisée pour détecter les éventuelles rechutes du cancer en se basant sur des symptômes complétés par le patient lui-même. Au total, 133 patients dont la progression d'un cancer du poumon à un stade avancé n'a pas été prouvée scientifiquement ont été inclus dans l'étude. Parmi les 133 patients, 67 d'entre eux ont pu bénéficier de l'accès à l'application durant l'étude. La possibilité de suivre les patients souffrant d'un cancer du poumon par le biais d'une application a permis de prévenir plus précocement les rechutes après l'arrêt du traitement anticancéreux et de favoriser une prise en charge plus individualisée pour les patients (11).

Toutefois, avec cette étude nous pouvons constater que les essais cliniques font peu intervenir de smartphone / tablette afin de recueillir l'opinion du patient quant à son suivi médical. Or, des maladies chroniques comme le cancer font face à des enjeux importants du fait du manque de traitements innovants depuis de nombreuses années. Il serait donc intéressant de savoir si les études en vie réelle ont davantage intégré ce type d'outils dans leur fonctionnement.

2.2.2 Études en vie réelle

Les études en vie réelle sont réalisées sur une cohorte bien plus grande que lors des essais cliniques. Elles interviennent donc suite à la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) où tous les participants ont le traitement expérimental à disposition. Ce type d'études cliniques permettent donc d'évaluer différents paramètres qui n'ont pas pu être fait durant les phases d'un essai clinique. En effet, cela concerne l'évaluation des prises en charges habituelles pour évaluer l'utilisation du médicament en pratique courante, déterminer son bénéfice clinique et recenser les effets indésirables non détectés.

Ainsi, les nouvelles technologies ou applications de santé ont une réelle opportunité à exploiter du fait de l'intérêt grandissant envers le point de vue du patient ou "patient-centric" en anglais.

Nous pouvons citer l'exemple d'une étude clinique américaine qui s'intéressait aux résultats rapportés via une application mobile par les patientes souffrant d'un cancer du sein avancé ou métastatique. Les caractéristiques lui ont permis de pouvoir analyser des données de suivis provenant directement des patients. En effet, c'était une étude longitudinale prospective, non interventionnelle et multicentrique. L'objectif est donc de pouvoir suivre quotidiennement des patientes souffrant d'un cancer du sein par rapport à l'impact de la qualité de vie suite à l'initiation d'un nouveau traitement tel que le palbociclib. L'évaluation de la qualité de vie a été réalisée grâce à la mise à disposition d'une application mobile à l'ensemble des patientes inclus dans l'étude. La qualité de vie a été mesuré par le biais de plusieurs questionnaires qui s'intéressent à plusieurs dimensions que peuvent ressortir les patientes lors de leur prise en charge comme notamment la douleur, l'humeur, la fatigue, la dépression ou encore l'impact du traitement sur la vie personnelle (12).

L'étude a notamment démontré que les patientes qui avaient reçu un traitement par palbociclib, ont recensé des niveaux de douleur et de fatigue plutôt faible ainsi qu'un bon niveau de qualité de vie. Les résultats de ce type d'étude clinique mettent donc en avant de nombreux avantages comme la possibilité de connaître l'expérience du patient par rapport au traitement et sa vie quotidienne, et surtout de pouvoir échanger entre patients et professionnels de santé quant à la prise de décision concernant les soins pour gérer une maladie.

L'oncologie est une aire thérapeutique avec une multitude de traitements et de molécules thérapeutiques disponibles sur le marché. Lors du diagnostic d'un cancer, les stratégies suivantes peuvent être proposées au patient : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, thérapie ciblée, hormonothérapie et immunothérapie. Cependant, il est à souligner un manque important de traitement innovant ces dernières années.

L'avis du patient a longtemps été mis au second plan lors des projets de recherche en santé. Dorénavant, la tendance à changer, et le patient est mis au centre de la recherche. Le recueil du point de vue du patient pourrait représenter une véritable opportunité de personnaliser la médecine.

3 Le patient : acteur majeur dans la mesure des soins perçus

3.1 Les electronic Patient Reported Outcomes

L'obtention des résultats de soins reçus par le patient en recherche clinique se fait principalement via le *Patient-Reported Outcomes* (PRO), un concept que l'on pourrait traduire comme les résultats rapportés par le patient. En effet, ce type d'outil renseigne "une ou plusieurs caractéristiques de l'état de santé du patient exprimée directement par lui-même" (13). En d'autres termes, cela sous-entend que les résultats rapportés et décrits par le patient ne sont pas interprétés par un professionnel de santé ou encore un proche, pour éviter d'interférer et biaiser les réponses de ce dernier. Généralement, le patient indique des informations sur les symptômes qu'il ressent comme la douleur, la fatigue ; ses capacités fonctionnelles (exemples : gestes du quotidien, activité physique ...) et la qualité de vie. Ces résultats permettent donc aux patients d'exprimer leur ressenti face à la maladie et aux traitements associés dans le cadre de recherches.

Ce sont des outils innovants et émergents dans le paysage de la recherche pour évaluer l'efficacité, la sécurité des pratiques médicales mais surtout mesurer le point de vue du patient (14). Il est donc possible d'intégrer rapidement ce type d'outil dans les études en oncologie pour comparer les différents choix thérapeutiques possibles (15). Les autorités compétentes considèrent de plus en plus les données issues des ePRO lors de l'évaluation du dossier d'un médicament (16).

Le passage en version électronique des questionnaires de qualité de vie pourrait permettre d'obtenir des résultats plus robustes avec moins d'erreur de saisie et de données manquantes (17), de réduire la charge administrative (18) et également la taille de la population étudiée (19). De ce fait, le nombre d'entreprises qui développent des ePRO ne cesse d'augmenter ces dernières années (20).

3.1.1 Avènement des ePRO dans le paysage de la santé

D'un point de vue historique, les PRO possèdent deux origines bien distinctes : premièrement suites aux actions mises en place en termes de politiques de santé à l'échelle mondiale, et deuxièmement une origine qui prend en compte l'évaluation de l'efficacité des nouveaux médicaments lors des essais cliniques et de la mise sur le marché de ces derniers. L'évaluation de la qualité des soins courants effectués est un paramètre médical que beaucoup de pays considèrent dorénavant comme un pilier économique pour maîtriser les dépenses de santé et adapter la médecine pratiquée.

Depuis de nombreuses années, le mode de vie des individus a drastiquement évolué en comparaison au début du siècle dernier. L'espérance de vie est un des paramètres qui a le plus changé au fil des années. A présent les individus vivent plus longtemps grâce à de meilleures connaissances scientifiques et médicales, mais également grâce à un renforcement des systèmes de santé à travers le monde. L'amélioration de la qualité de vie est également un paramètre à prendre en compte. Ce changement de mode de vie, aboutissant au vieillissement de la population, s'accompagne par l'apparition de plusieurs maladies chroniques. Les origines de ces maladies dépendent de plusieurs facteurs environnementaux et comportementaux tels que le tabagisme, la consommation d'alcool ou la malnutrition aboutissant à l'obésité (21,22).

Pour pallier, les pays ont dû gérer leurs dépenses en termes de santé, passant par la mise en place de nombreuses réformes pour assurer à la fois des soins de qualité, efficaces et indispensables.

Selon Benamouzig (2010), il existe différentes périodes historiques importantes qui ont conduit à des changements concernant la politique de santé selon plusieurs pays. En effet, si nous prenons l'exemple de la France ou encore d'autres pays développés, les outils utilisés pour mesurer la qualité de vie des patients, furent développés par le biais de plans

de santé nationaux après la Seconde Guerre mondiale. Toutefois, ces premiers outils ne prennent en considération que les avis des experts scientifiques et du personnel médical. Durant les années 1980, cette démarche va complètement changer avec la prise en compte du point de vue des patients pour permettre la rationalisation des dépenses en santé. Dès à présent la qualité de vie des personnes est jugée comme le critère primordial afin de conduire une politique de santé optimale.

En effet, le ressenti du patient permettrait de réduire les coûts en termes de soins prodigués grâce à l'établissement d'une médecine de précision en fonction des différents groupes de patients. En parallèle au Royaume-Uni, l'économiste Alan Williams et la psychiatre Rachel Rosser créent l'indicateur QALY (Quality Adjusted Life Year), qui permet notamment de mesurer les nouvelles innovations thérapeutiques gérées par la *National Health Service (NHS)*. A titre d'exemple, en 1999 l'agence *National Institute for Clinical Excellence (NICE)* élabore un système d'évaluation multidisciplinaire que l'on nomme *Health Technology Assessment*, se basant sur l'indicateur de l'utilité pour la prise en charge des patients tout en prenant en compte l'avis et les préférences de ces derniers (23).

Le développement des PRO d'un point de vue des politiques de santé permet de distinguer deux types de caractéristiques. La première s'intéresse davantage à l'émergence de la nécessité d'utiliser de nouveaux traitements innovants pour les patients. La deuxième initiative mise en place en termes de politiques de santé, est le fait de s'intéresser plus particulièrement au point de vue du patient via la réalisation d'enquêtes grâce à des questionnaires.

Il est intéressant de savoir que le premier questionnaire réalisé auprès des patients, est le **EQ-5D** qui a été constitué dans les années 1987 - 1991 par EuroQol Group, rassemblant des chercheurs internationaux. Ce questionnaire comprend au total cinq questions portés respectivement sur une dimension différente. Les patients peuvent ainsi être acteur à part entière de leur prise en charge médicale en évaluant leurs activités habituelles, la douleur, l'anxiété, la dépression, leur mobilité ainsi que les soins auto-administrés sur une échelle d'un à cinq, et également leur état de santé globale sur une échelle de 0 (santé la plus délétère) à 100 (meilleure santé possible). Il est utilisé par la *NICE* dans le but d'aider à prendre la meilleure décision à propos des produits et des technologies de santé (24).

Lors des études sur la qualité de vie liée à la santé, le questionnaire SF-36 est fréquemment utilisé pour s'intéresser à des paramètres physiologiques tels que les capacités physiques du patient, la qualité de sommeil, la vie sexuelle ainsi que la santé mentale de ce dernier. Une fois ce questionnaire fini, les patients obtiennent un score à propos de la santé physique et un autre score sur la santé mentale.

Ces deux questionnaires possèdent des points en commun qui sont toujours d'actualité. Ils prennent en compte à la fois la mesure de la qualité de vie par les patients via des questions standardisées ; et convertissent les évaluations en plusieurs scores pour essayer de confronter les différentes stratégies de soins.

Le développement des PRO est dû à l'évaluation de l'efficacité des nouveaux traitements ou thérapies innovantes lors des essais cliniques et études pharmaco-épidémiologiques. Au travers de ce type d'initiative, l'avis du patient peut dorénavant être pris en considération en exprimant clairement les avantages mais aussi les éventuels inconvénients lors de la prise de nouveaux traitements avant qu'ils ne soient mis sur le marché ou une fois l'AMM reçu. Le patient se sent donc acteur de sa santé puisqu'il peut renseigner des informations concernant son état de santé en temps réel à partir de son smartphone (25,26). Il pourrait donc aussi contribuer à améliorer le suivi des patients à distance (27) , pouvant également réduire le nombre de visites à l'hôpital (28).

C'est au cours des années 1980 que la communauté scientifique va réellement prendre en compte la qualité de vie des patients comme un indicateur primordial dans l'approbation de nouvelles innovations thérapeutiques. En effet, la *Food and Drug Administration* (FDA) va dorénavant convier les promoteurs d'essais cliniques spécialisés en oncologie à considérer la qualité de vie des patients lors de l'implémentation de nouveaux produits. Afin d'établir un cadre réglementaire et surtout éthique pour le respect du bien être des patients, la FDA met en place des recommandations pour évaluer les critères de validation du produit, et des groupes de travail sont disponibles (29). Ces derniers regroupent des professionnels de santé ainsi que des associations de patients afin d'échanger sur la nécessité d'utiliser des PRO lors des études réalisées par les laboratoires pharmaceutiques. L'agence américaine va donc établir des instructions bien précises concernant les PRO en 2000, qui seront par la suite modifiées afin d'affiner ces dernières. Ceci amène donc à définir les concepts clés des PRO :

“A PRO is any report of the status of a patient’s health condition that comes directly from the patient, without interpretation of the patient’s response by a clinician or anyone else. The outcome can be measured in absolute terms (e.g, severity of a symptom, sign, or state of a disease) or as a change from a previous measure. In clinical trials, a PRO instrument can be used to measure the effect of a medical intervention on one or more concepts (i.e, the thing being measured, such as a symptom or group of symptoms, effects on a particular function or group of functions, or a group of symptoms of functions shown to measure the severity of a health condition).” (FDA, 2009) (29)

A partir de cette première définition donnée par la FDA, nous pouvons tirer quelques informations intéressantes quant à la création et surtout à l’usage des PRO dans le secteur de la recherche clinique. Effectivement avec l’utilisation de ce type d’outil, les points de vue des patients vont permettre aux promoteurs d’extraire les avantages thérapeutiques des produits innovants qu’ils essayent de commercialiser. Cela a pour but d’améliorer la prise en charge des patients en apportant des modifications à certaines pratiques courantes par exemple. La possibilité que les patients puissent exprimer clairement leurs maux pour témoigner de leur ressenti personnel est également une avancée en termes de recherche. En effet, un état de santé est subjectif et propre à chaque individu selon sa maladie, le traitement qui lui est prescrit etc.

Les PRO ont donc officiellement vu le jour au cours des années 2000 avec l’essor de la mesure de la qualité de vie qui est un concept multidimensionnel, reposant à la fois sur l’évaluation de la santé physique et mentale du patient. Le point de vue du professionnel de santé n’est plus le seul pris en compte du fait de sa singularité, puisque l’avis du patient permet d’obtenir plus de renseignements sur les effets du traitement et les évolutions de la maladie chez les patients. Cependant, ces outils permettraient de renforcer la relation entre les médecins et leurs patients car chacun joue un rôle primordial (30). Désormais, il serait donc pertinent de s’intéresser à ces outils de mesure de la qualité des soins perçue par le patient.

3.1.2 Les différentes catégories de ePRO selon leurs usages

La multiplicité des ePRO nous permet de réaliser une certaine catégorisation en fonction de leur usage et de leur intérêt lors des études cliniques. Tout d'abord, il est important de comprendre que ces instruments vont permettre de collecter et d'établir des résultats qui seront par la suite analysés à partir des données remplies par le patient. Ce sont des questionnaires standardisés et validés scientifiquement par des professionnels de santé et nous pouvons également les qualifier de *Patient-Reported Outcomes Measures* (PROMs) pour être plus précis (31). Et la plupart du temps, une documentation est ajoutée dans le but de présenter l'outil, de comprendre l'utilité et l'objectif de le confier au patient lors de sa participation à une étude clinique. Cela lui permet donc de le compléter de manière plus efficace.

Il existe différentes façons pour compléter ces outils, notamment soit par le biais de questionnaires auto-administrés au patient, se présentant sous format papier ou électronique (par l'intermédiaire d'une application de santé téléchargeable sur des objets connectés comme un smartphone ou une tablette), ou soit lors d'entretiens entre le patient et un professionnel de santé (ou de recherche clinique) en face à face ou par téléphone. L'entretien permet d'avoir un moment d'échange entre le patient et le professionnel en fonction des réponses données aux questions tandis que l'auto-administration présente l'avantage de responsabiliser le patient puisque c'est à ce dernier de le compléter entièrement avec l'aide d'instructions et en ayant la possibilité de le compléter à tout moment et dans un lieu le plus agréable possible. Une personne de confiance peut également remplir le questionnaire à la place du patient s'il en est incapable (dû à l'âge de la personne ou à une situation de handicap).

Les PRO possède également l'avantage d'être recueillis à certains temps donnés dans le but de pouvoir observer et comparer les niveaux d'état de santé du patient tout au long de sa prise en charge. Ce recueil peut se faire grâce à différentes technologies comme les smartphones, les ordinateurs ou tablettes (32). Si l'objectif de l'étude est d'évaluer la pratique courante des soins prodigués, l'utilisation de PRO nécessitera d'obtenir les résultats des questionnaires plusieurs fois et à certains moments précis. Dans le cas où un patient souffre d'une maladie chronique tel qu'un cancer, il sera demandé au patient de remplir plusieurs questionnaires tout au cours de sa maladie afin de comprendre l'évolution de cette dernière.

Pour que l'expérience patient soit la plus agréable possible et diversifiée, il existe des conseils et recommandations pour la création de l'interface utilisateur, qui doit être la plus simple d'utilisation possible pour tout type de patient et notamment les personnes âgées et non familiers avec ces outils (33–35).

Il est possible de distinguer deux types de PRO selon leur degré de généralité : les PRO génériques et les PRO spécifiques (36).

Les PRO génériques, ou encore *generic PRO* en anglais, sont les questionnaires standardisés qui s'intéressent de manière générale à toutes les situations cliniques. Son caractère généraliste lui confère l'avantage de pouvoir être administré à toutes les populations de patients. Lorsque nous avons recours à ce type d'outil, l'objectif est d'évaluer la qualité de vie liée à la santé des patients de manière globale et non spécifique à une maladie. Le but principal des PRO génériques est donc de comparer l'état de santé entre les patients ou encore entre des populations de patients malades et de non-malades. Toutefois, ces nombreuses comparaisons mettent en évidence aussi certaines limites notables, pouvant freiner son utilisation lors d'études cliniques :

- Des biais peuvent être détectés à causes des caractéristiques psychométriques qui varient selon les groupes d'individus comparés
- Il semblerait que les PRO génériques soient peu sensibles pour cibler des problèmes spécifiques de certaines sous-populations. Cela est causé notamment par des questions trop génériques qui ne prennent pas en compte toutes les spécificités de chaque individu, et engendrent un taux de données manquantes ou fausses plus élevées. Il est donc difficile de s'intéresser aux résultats obtenus dans le temps
- Les premiers questionnaires génériques utilisés ont été le *36-item Short Form General Health Survey* (SF-36) et le *EuroQol Group 5-Dimension Self-Reported Questionnaire* (EQ-5D). Toutefois, nous pouvons considérer qu'ils sont "figés" dans le temps car aucune amélioration n'est apportée par les auteurs pour prendre en compte l'évolution des problématiques liées à la santé.

Les PRO génériques sont donc des instruments mis à disposition des patients afin d'essayer de comprendre et surtout de comparer l'état de santé des individus ou groupes d'individus entre eux sans prendre en considération leurs antécédents médicaux. Cependant, ce caractère généraliste confère plusieurs limites en termes d'adaptabilité, de sensibilité et d'évolution. Ainsi, il serait intéressant de cibler davantage des outils plus adaptés pour mesurer les spécificités propres à chaque sous-groupe d'individus. Les PRO spécifiques sont donc apparus grâce à la mise en avant de ces limites.

Les PRO spécifiques, ou également en anglais *condition-specific measures PRO*, sont des outils permettant d'évaluer des résultats portant sur des populations cibles ou des dimensions particulières. En effet, ce type de questionnaire s'intéresse plus particulièrement à une maladie ou un ensemble de maladies comme le cancer, à un groupe de patients distincts (exemple : personnes âgées, enfants ...) ou à une dimension liée au soin comme la douleur. Le caractère spécifique de ce type d'outils lui confère la propriété d'être sensible. Les PRO spécifiques mesurent de manière très précise des dimensions. Les PRO spécifiques contiennent des questions ciblées pour une population précise, ce qui lui permet après avoir réalisé différents tests avec des patients, d'affiner et ajuster les questions en fonction des dimensions que les auteurs souhaitent évaluer. Cependant, ils ne permettent pas de réaliser des comparaisons entre différents groupes de patients atteints de pathologies différentes à cause notamment de la variabilité des questions d'un PRO spécifique à un autre, qui sont unique d'une maladie à une autre (36).

Nous avons pu constater que les PRO génériques et les PRO spécifiques sont des outils qui possèdent leurs propres caractéristiques en fonction de l'utilisation que l'on souhaite en faire pour recueillir l'état de santé ainsi que le point de vue du patient. Toutefois, il ne serait pas pertinent d'utiliser un seul type de PRO pour une étude clinique car les résultats obtenus seraient soit trop généraux ou soit trop spécifiques à une population, une maladie ou une dimension. Lors d'une étude clinique, il est donc intéressant et plus avantageux d'utiliser ces outils en même temps dans le but d'obtenir à la fois des résultats généraux et précis de l'état de santé perçu par le patient (36).

Tableau 1 : Les principales différences entre les PRO génériques et spécifiques (36)

	PRO Générique	PRO Spécifique
Population cible	Toutes les populations (malades et non-malades)	Destiné à des groupes spécifiques de malades
Dimension	<ul style="list-style-type: none"> - Dimensions générales - Questions peu pertinentes pour certains groupes de malades 	<ul style="list-style-type: none"> - Dimensions spécifiques - Questions pertinentes pour les malades concernés
Comparaison	Possibilité de comparer plusieurs groupes de malades	Comparaison limitée entre d'autres groupes de malades ou avec la population générale
Sensibilité	Peu sensibles pour déceler des problèmes précis	Sensibles pour détecter et surveiller des problèmes précis

Il est également possible de différencier les PRO en fonction des objectifs pour lesquels ils ont été conçus. En effet, ils peuvent être des outils qui possèdent un large panel de possibilités d'emploi selon les objectifs de l'étude. Comme nous avons pu constater précédemment, de nombreux promoteurs d'études cliniques ont eu recours aux PRO pour comparer différentes pratiques de soins chez des personnes malades, en tant que critère de jugement secondaire. Cependant, l'évolution constante du secteur de la recherche clinique permet aux industriels d'intégrer en permanence de nouveaux outils pour améliorer la prise en charge des patients ou essayer de comprendre comment il serait possible de le faire. Les PRO font donc dorénavant partie intégrante des essais cliniques en étant l'un des critères de jugements principaux.

Évaluation de la toxicité des traitements

Les PRO peuvent prendre part dans une étude clinique afin de constituer une certaine forme de source d'information concernant la toxicité des traitements déjà commercialisés ou médicaments candidats, permettant de déceler les effets indésirables qui ne seraient pas déclarés (37).

L'usage de ce type d'outil pour recueillir les effets indésirables des traitements, est principalement dû à plusieurs travaux réalisés par des équipes de chercheurs reconnus internationalement. Ils ont constaté une divergence de rapport et d'évaluation des effets indésirables entre celle que les professionnels de santé peuvent réaliser et celle que les patients déclarent eux-mêmes (38).

Di Maio et *al.* (2015) ont effectué des recherches sur 3 essais cliniques coordonnés par l'unité de recherche clinique de l'Institut National du Cancer situé à Naples en Italie. L'équipe de chercheurs s'est notamment intéressée à la comparaison entre les données rapportées par les médecins contre celles rapportées par le patient. Ces données portaient sur 6 effets secondaires comme l'anorexie, les nausées, les vomissements, la constipation, les diarrhées et la perte de cheveux.

Ces différents essais ont été réalisés chez plus de 1000 patients souffrant de cancers avec notamment un essai s'intéressait à la tolérabilité de l'ajout d'une chimiothérapie adjuvante chez des patients atteints d'un cancer du sein. Et les deux autres essais ont été effectués pour comprendre la tolérabilité de patients recevant une première ligne de traitement dans le cas d'un cancer du poumon non à petites cellules. Il est important de comprendre que les effets secondaires de chaque traitement expérimental ont été recueillis de façon prospective par les médecins avec l'utilisation d'une grille de gradation des effets secondaires, *Common Terminology Criteria of Adverse Events* (CTCAE). A chaque fin de cycle de traitement, les patients complétaient un questionnaire de qualité de vie, le *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) QoL questionnaires (QLQ).

Cette étude a donc démontré une inadéquation entre les évaluations faites par les médecins et les patients. En effet, les médecins ont eu tendance à sous-estimer les effets secondaires des traitements et à déclarer uniquement les effets impliquant le pronostic vital du patient, tout en omettant les potentiels effets qui impactent la qualité de vie (39).

La sous-estimation des effets secondaires de traitements en oncologie engendre de nombreux problèmes notamment d'un point de vue réglementaire. En effet, les essais cliniques de phase III doivent clairement démontrer l'efficacité thérapeutique du traitement expérimental, identifier les effets indésirables les plus fréquemment observés et surtout évaluer le rapport bénéfice risque de la prise du médicament expérimental. Toutes ces informations sont primordiales pour les autorités compétentes afin de délivrer une autorisation de mise sur le marché pour le traitement concerné. Si les médecins sous-estiment les effets indésirables, de nombreux problèmes de toxicités vont se poser lorsque le médicament sera utilisé en vie réelle sur de plus grosses cohortes et par conséquent entraîner le retrait du médicament si la toxicité s'avère trop importante.

Ainsi, l'utilisation de PRO lors des essais de phase III devrait être de plus en plus répandue dans les années à venir afin de recueillir le maximum d'informations sur les effets liés à la prise d'un traitement grâce au point de vue du patient. Dans ce sens, Reeve et al. (2014) recommandent qu'un certain nombre de symptômes liés à la prise d'un traitement anticancéreux soient pris en compte lors de la mise en place d'un essai clinique faisant intervenir un PRO pour obtenir l'avis des patients. Ces recommandations permettraient donc une harmonisation des symptômes à collecter lors d'essais (40).

Amélioration de la qualité des soins et observance thérapeutique

Les PRO peuvent être nécessaires pour améliorer la qualité des soins reçus par les patients et également évaluer l'observance thérapeutique de ces derniers. Lorsque les patients sont atteints de maladies chroniques, l'observance fait partie intégrante de la prise en charge de la pathologie. En effet, si une prescription médicale n'est pas suffisante dans la durée ceci peut expliquer un risque d'aggravation de la maladie et conduire à une escalade thérapeutique avec plusieurs traitements pour essayer de compenser la non-efficacité de certains.

Comme vu précédemment, la sous-estimation des effets indésirables à un effet direct sur la qualité des soins prodigués aux patients puisqu'il est difficile de traiter des symptômes sans en connaître la cause. C'est la raison pour laquelle l'organisation britannique, National Health Service (NHS), a instauré le recueil de PRO suite à certains actes de chirurgie à volume élevé, pour que le patient puisse justement exprimer son ressenti par rapport aux différents qu'il a reçus avant, pendant et après son intervention chirurgicale. Cette possibilité offerte par l'utilisation de PRO, permet à la fois aux professionnels de santé de comprendre les axes d'amélioration des pratiques courantes et de conserver ceux considérées comme optimales, et aux patients de bénéficier d'une meilleure prise en charge globale (41).

La prescription médicale pour soigner des maladies chroniques ne se limite pas uniquement à la prise d'un traitement médicamenteux. En effet, le suivi de patient souffrant de ce type de pathologie comprend aussi les conseils et consignes délivrés par les professionnels de santé notamment en termes d'hygiène de vie, de régime alimentaire ou de suivi biologique. Toutefois, lors de ses consultations, le patient peut recevoir beaucoup d'informations dans un laps de temps très court ce qui peut aboutir à des confusions. Les PRO ne sont pas uniquement des questions auxquelles nous répondons puisque des

recommandations sur le régime alimentaire ou encore des astuces sur le bien-être sont intégrées dans les versions électroniques dans le but d'améliorer l'observance de la prise en charge.

Améliorer la relation médecin / patient pour garantir de meilleures prises de décisions thérapeutiques

Ces outils peuvent être indispensables afin de renforcer la communication entre les médecins et leurs patients. En effet, dans certaines situations les patients ne sont peut-être pas en mesure de tout entendre et de s'exprimer face à une maladie comme le cancer. A côté de cela, des médecins peuvent omettre d'informer le patient sur certains aspects de la maladie ou de la prise en charge, par crainte de la réaction du patient.

Or comme nous l'avons abordé, la sous-estimation de la toxicité d'un traitement par le praticien peut conduire à la rupture de la communication avec son patient. Ce dernier peut se sentir abandonné du fait de la non prise en considération de son point de vue par rapport à sa prise en charge. Il a été démontré dans une étude anglaise réalisée dans la clinique d'oncologie médicale de l'hôpital St James à Leeds, que le recueil régulier de la qualité de vie des individus souffrant de maladies chroniques telles que le cancer, de la part des médecins permettaient de renforcer la relation entre ce dernier et le patient. En effet, la mesure de la qualité de vie en routine permettrait aux praticiens de déceler de façon plus efficace les problèmes physiques mais aussi psychologiques, pouvant ne pas être liés directement à la maladie (42).

La guérison d'une maladie chronique comme un cancer est une résultante multidisciplinaire qui dépend à la fois de la prise de décisions thérapeutiques optimales et également d'un suivi psychosocial, pouvant jouer un rôle crucial dans l'acceptation de la maladie au quotidien. C'est dans son contexte que l'intégration d'un PRO peut avoir un réel impact sur la relation médecin / patient puisque des chercheurs ont rapporté qu'une importante communication entre un médecin et son patient permettait de réduire la détresse émotionnelle de ces derniers qui pouvait être dû à la non-acceptation de la maladie au quotidien ou encore à l'apparition d'effets secondaires avec la prise d'un traitement (43).

Le point de vue du patient est donc une donnée qui permet de renforcer la qualité de la relation entre un professionnel de santé et son patient. Cependant, cette relation n'est parfois pas tout le temps si solide dû à un manque de communication entre les 2 parties et certainement un manque d'informations. Un PRO permet donc de rétablir la confiance que les patients peuvent avoir en leur médecin spécialisés car ils se sentent écoutés afin que leur prise en charge soit la plus personnalisée possible. Cet outil permet une évaluation permanente de toutes les pratiques réalisées.

Nous venons d'aborder les possibilités en termes d'usage que l'ePRO peut offrir grâce à ses caractéristiques intrinsèques. Il serait donc intéressant de comprendre le cadre juridique qui est appliqué. La réglementation des études cliniques est bien définie, mais qu'en est-il concernant les ePRO.

3.1.3 Cadre réglementaire

Pour encadrer un essai clinique, il existe différentes autorités tant bien au niveau national et local qu'au niveau international. Nous allons donc nous intéresser dès à présent au cadre réglementaire qui régit la recherche clinique. Mais nous allons également comprendre comment la validation et le suivi de l'usage de PRO est-il effectué d'un point de vue légal. Une brève présentation de chaque autorité intervenant dans le panorama de la recherche clinique, sera faite afin de comprendre à quel niveau elle intervient.

La Haute Autorité de Santé (HAS) est une autorité publique indépendante, déployée par la loi du 13 août 2004 relative à l'Assurance Maladie, dans le but d'assurer la qualité des services sanitaires, sociaux et médico-sociaux, dispensés à toute personne résidant sur le territoire français. Elle travaille en étroite collaboration avec tous les corps de métier du secteur médical afin de les guider dans leurs pratiques professionnelles mais aussi en termes d'organisation des établissements de santé. La HAS possède 3 principales missions que sont :

- Évaluation des médicaments, des dispositifs médicaux et des actes médicaux pratiqués
- Contrôler et enrichir les pratiques professionnelles en publiant régulièrement tous types de recommandations
- Analyser les performances de soins des établissements de santé (44)

Elle œuvre également depuis un certain temps dans l'amélioration du système de soins en France grâce à la participation active du patient dans sa prise en charge. Cela s'applique au travers de la constitution de plusieurs indicateurs de qualité et de sécurité des soins qui sont déclarés par les patients. La qualité de vie du patient est donc prise de plus en plus en considération dans l'amélioration du système de santé. Les PRO sont encore des outils qui ne sont pas assez déployés dans les essais en France, l'une des futures missions de la HAS sera de comprendre si l'utilisation des PRO pourra être possible de manière courante, en réalisant des études pilotes.

Malgré son souhait d'intégrer les PRO de manière plus courante, la HAS ne s'occupe en aucun cas de la validation de ces instruments en leur délivrant une autorisation pour être publiée ou encore être utilisée pour la recherche. Lors de l'utilisation de ces outils, il n'est pas nécessaire non plus que cette autorité soit informée afin d'émettre un avis par rapport à l'usage de ces derniers en fonction du type d'étude et de ses objectifs. Toutefois, son rôle est plus important concernant l'analyse des données issues des études post-commercialisation ou encore les études dites de "vie réelles" puisque c'est à cette étape que les produits de santé sont évalués dans la pratique courante. Plusieurs guides pratiques sont mis à disposition pour que l'ensemble des individus puissent se documenter et ainsi s'informer sur ces nouveaux instruments.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est une structure nationale majeure en France, qui veille à la sécurité et à l'accès des produits de santé durant leur cycle de vie. Elle veille à l'évaluation et délivre une autorisation pour la réalisation d'un essai clinique. Toutefois, il n'est pas demandé d'obtenir l'autorisation de cette autorité lorsqu'un ePRO est impliqué dans l'étude. Une notification n'est également pas nécessaire (45).

Depuis l'émergence des nouvelles technologies ; la collecte, le partage et l'utilisation des données est encadré par une autorité spécifique, en l'occurrence la **Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL)**. Elle a été créée suite à la promulgation de la loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978 qui fut modifiée par la loi du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles.

La CNIL veille au respect des droits des citoyens concernant la gestion de leurs données personnelles issues de fichiers et traitements informatiques, tant dans le public que dans le privé (46). Le traitement de données ne doit pas porter atteinte à la vie privée et aux libertés des individus. Pour assurer une conformité dans le cadre d'une recherche, la CNIL accompagne les professionnels de santé et aide les personnes à contrôler la gestion de leurs données personnelles ainsi qu'exercer leurs droits à tout moment.

Afin d'alléger les formalités administratives liées aux traitements de données pour mettre en place un projet de recherche en santé, la CNIL a établi des méthodologies de référence (MR). Les MR permettent donc aux personnes favorables à la recherche, de se sentir protégées d'un point de vue légal.

Il est donc nécessaire pour un promoteur d'études cliniques d'être en conformité avec la MR qui correspondra le mieux aux caractéristiques de l'étude. En effet, l'intégration d'un ePRO de l'étude implique un traitement et une gestion sécurisée des données personnelles des individus se prêtant à la recherche.

Depuis quelques années, un cadre réglementaire concernant la protection des données personnelles au niveau européen a été adopté pour permettre un respect total des données de chacun. Il s'agit du **Règlement Général sur la Protection des Données** (RGPD) qui est entré en application le 25 mai 2018 dans tous les États membres de l'UE. Le RGPD concerne le traitement des données personnelles, entièrement ou partiellement automatisé et également les traitements non automatisés de données issues d'un fichier.

Ce texte permet de garantir une meilleure protection des données personnelles des personnes se prêtant à une recherche. Il s'applique à toutes les organisations, privées et publiques, dont le responsable du traitement des données personnelles est établi sur le territoire européen ou dont l'activité civile concerne des résidents européens. Le RGPD est complémentaire de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés puisqu'il permet aux utilisateurs d'être acteur dans la gestion de leurs données. En effet, il est possible de contrôler les données à tout instant en établissant une base légale unique au niveau européen. Il a également pour objectif de créer de nouvelles opportunités en matière de numérique (47).

Avant qu'un traitement de données ne puisse avoir lieu, dans le cadre d'une recherche à des fins scientifiques, il est nécessaire d'entreprendre une analyse d'impact sur la protection des données, ou **Privacy Impact Assessment** (PIA). Il s'agit d'une étude mise en place par la CNIL dans le but de déterminer les risques encourus par le traitement de données personnelles. Il est question ici d'identifier les risques élevés pour les droits et libertés des personnes se prêtant à cette recherche.

Cette évaluation est effectuée avant la mise en place d'un traitement de données par le responsable du traitement. Cette étude permet donc aux organismes de démontrer leur conformité par rapport au RGPD et donc au respect de la vie privée des personnes. Elle se divise en 3 parties : une description précise du projet, une évaluation sur la nécessité et la finalité de réaliser ce traitement de données et enfin une évaluation sur la sécurité des données (48).

Nous pouvons donc nous apercevoir que depuis la mise en application du RGPD, la CNIL ne cesse d'accompagner les organismes souhaitant être conformes aux exigences en termes de confidentialité. L'intégration d'un ePRO dans une étude peut donc être évaluée en amont du projet afin d'avoir des arguments en faveur de son utilisation si les risques ne sont pas jugés trop élevés.

Le Comité de Protection des Personnes (CPP) est un comité éthique désigné pour surveiller et émettre un avis sur différents protocoles de recherches impliquant la personne humaine. En France, les CPP sont repartis sur tout le territoire national. Ils sont composés de personnes issues du domaine médical (médecins, infirmiers, pharmaciens, psychologues ...) et de personnes issues de la société (juristes, éthiciens, représentants des associations des usagers ...).

Le CPP rend un avis délibératif concernant les nouveaux projets de recherche impliquant la personne humaine et surveille le respect des règles d'éthique médicale. Il est tout à fait possible qu'un CPP émette de nouveau un avis à propos d'un projet suite à un premier avis défavorable. De manière générale, le CPP s'assure avant tout que chaque essai soit en accord avec la protection des personnes grâce à une évaluation de plusieurs critères. Ils peuvent être également sollicités pour rendre un avis concernant l'utilisation d'éléments et de produits du corps humain à des fins scientifiques. Un avis favorable du CPP est donc indispensable pour la conduite d'une étude clinique faisant intervenir des objets connectés à destination des patients.

Dans le cas d'un ePRO, il est obligatoire que le CPP puisse aussi évaluer l'ergonomie de l'application utilisée, d'autant plus lorsqu'il s'agit de patients souffrant d'un cancer. Cette évaluation permet d'estimer la balance bénéfices / risques pour les patients de manipuler ces outils. Il est souvent requis d'établir un dossier avec un ensemble de screenshots, permettant d'avoir un aperçu global sur l'outil (49).

Cadre réglementaire des ePRO en France

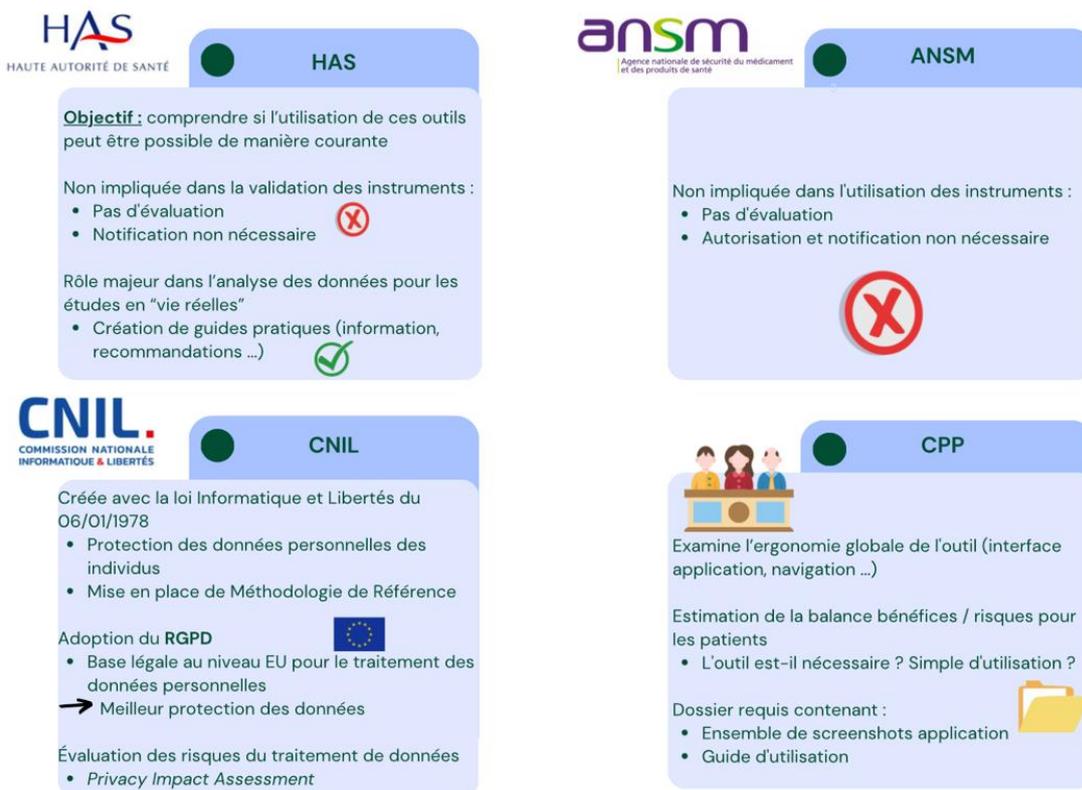


Figure 6 : Résumé de la gestion des ePRO d'un point de vue réglementaire en France

4 Méthode

Afin de mieux comprendre comment cet outil peut être intégré de façon correcte dans les études cliniques, plusieurs entretiens individuels ont été réalisés.

L'objectif principal de cette enquête de terrain était donc d'obtenir différents avis de professionnels de la recherche clinique ayant déjà eu l'opportunité de prendre part à une étude clinique en oncologie impliquant l'usage d'un ePRO.

4.1 Contexte et intérêt de l'enquête de terrain

L'ePRO est un outil innovant et novateur qui n'est pas encore bien connu de tous les spécialistes de la recherche clinique. Il se pourrait même que la majorité des personnes de ce secteur, ne soit même pas au courant de l'existence de ce type d'instrument mis à disposition pour les patients.

A l'heure actuelle, que ce soit à l'échelle européenne ou française, il n'existe pas réellement d'autorités ou organismes chargés d'évaluer et de délivrer une autorisation pour que ces outils puissent être utilisés par les patients. Hormis la HAS qui publie des guides d'utilisation, il n'existe pas vraiment un cadre réglementaire défini qui permettrait d'harmoniser les pratiques. Il serait donc intéressant d'entrevoir un aperçu de la réalité du terrain.

Ce travail se base sur une enquête qualitative de terrain via la réalisation d'entretiens semi-directifs afin d'obtenir les informations qui pourront permettre éventuellement de répondre à la problématique posée. Les personnes interrogées peuvent donc s'exprimer clairement en donnant leur avis sur le sujet sans être potentiellement influencées. En amont, un guide d'entretien a été rédigé pour faciliter le recueil des données avec des questions de plus en plus spécifiques selon l'avancée de l'entretien (**Annexe I**).

En effet, cela a permis d'aborder les thèmes suivants tels que l'utilité principale de cet outil, l'ergonomie, les systèmes de sécurité mis en place, le suivi apporté tout au long d'une étude ainsi que les éventuelles craintes des patients face à ces nouveaux outils.

L'intérêt de ces entretiens était donc de mieux connaître les pratiques actuelles de la conception à l'utilisation finale par le patient. En effet, il était question de s'intéresser aux freins mais également aux bénéfices qui pourraient permettre de convaincre le patient d'utiliser un ePRO.

4.2 Population étudiée

Les professionnels de la recherche clinique ont été la population étudiée lors de ces entretiens semi-directifs. Pour pouvoir participer à cette étude, le seul critère requis pour chacun d'entre eux était d'avoir une première expérience au préalable avec les ePRO de préférence en oncologie.

Cette enquête de terrain a permis d'interroger différents profils comme des data manager, biostatisticien, Attaché de Recherche Clinique (ARC) investigation, ARC moniteur et même encore un représentant de promoteur d'étude. La possibilité de pouvoir interroger de multiples profils, permet d'assurer une parité dans les résultats mais aussi d'obtenir des informations complémentaires. Le choix de cette cible repose entièrement sur la méconnaissance encore d'actualité chez la plupart des individus ne travaillant pas en recherche clinique.

Pour certains intervenants, la prise de contact a été facilitée par l'opportunité d'avoir pu effectuer une alternance au sein de la société IQVIA. En parallèle, une mise en relation a pu avoir lieu via la publication d'un message sur le réseau social *LinkedIn*. Au total, huit personnes ont accepté de participer à cette enquête de terrain (**Tableau 2**).

4.3 Déroulement des entretiens

Les entretiens se sont déroulés tout au long du mois de février 2023 par appel téléphonique ou visioconférence d'une durée de 25 à 30 minutes. Avant le début des entrevues, chaque intervenant a donné son accord pour être enregistré via un dictaphone, permettant de créer une véritable conversation.

Il est à noter que les questions présentées dans le guide d'entretien, sont adaptées en fonction du profil de la personne interrogée. En effet, le fait de cibler des questions qui sont spécifiques à un corps de métier, a permis de collecter des informations précises et pertinentes.

Il en convient qu'au début des entretiens, un rappel du sujet, de l'intérêt ainsi que le déroulement de cette enquête a été effectué afin d'établir une ligne directrice. Les premières questions étaient plus orientées sur l'expérience de l'individu afin de répondre au seul critère d'inclusion, qui est d'avoir été impliqué dans un projet de recherche avec un ePRO. Ensuite, nous avons discuté de thèmes plus spécifiques selon le profil du sujet interrogé.

De manière générale, les intervenants ont pu détailler leur réponse en fonction des différentes questions qui leur étaient posées. Aucune difficulté majeure n'a donc été relevée pendant cette étape

Tableau 2 : Récapitulatif des différents entretiens réalisés

Nom, Prénom	Profession	Date et durée de l'entretien
BARBE Guillaume	Data manager et Biostatisticien au sein d'IQVIA France	2 février 2023 / 19min06
COSTA Adeline	Data manager au sein d'IQVIA France	13 février 2023 / 18min09
DUPLOUY Émeline	Technicienne d'étude clinique au sein du service d'oncologie médicale du CHU de Lille	22 février 2023 / 25min58
MEQUIGNON Antoine	Clinical Affairs Manager à Hemerion Therapeutics	22 février 2023 / 11min02
PEQUIGNOT Julie	Biostatisticien au sein d'IQVIA France	13 février 2023 / 24min24
SERVY Hervé	Directeur de Sanoïa – Real World Digital CRO	16 février 2023 / 45min46
TERRIER Fabien	Attaché de Recherche Clinique à PSI CRO	14 février 2023 / 31min10
TISON Léna	Attaché de Recherche Clinique à IQVIA	14 février 2023 / 13min42

5 Résultats

Les différents entretiens semi-directifs réalisés avec des professionnels de la recherche clinique ont permis de mettre en évidence certains points communs quant aux enjeux d'intégrer des outils comme les ePRO dans les essais cliniques. Ils ont également contribué à souligner l'importance de prendre en compte plusieurs paramètres afin que l'outil soit avant tout une opportunité pour le patient.

Utilité primaire d'un ePRO

Avant de commencer toute analyse, il est intéressant d'assimiler et de comprendre l'utilité et / ou la nécessité primaire d'un ePRO, une notion encore méconnue par le grand public et certains professionnels de recherche clinique.

L'ePRO est donc un questionnaire de qualité de vie destiné et complété par voie électronique seulement par le patient sans l'intervention d'un intermédiaire. Selon les professionnels interrogés, la possibilité d'effectuer ce type de questionnaire via une application grâce à des objets connectés comme un smartphone / une tablette, permet de générer et recueillir directement les données du patient à tout moment dans le cadre de l'étude.

Le passage en version électronique de ce type de questionnaire a pour but de limiter la perte et la fuite de données liée à l'envoi de questionnaire papier par voie postale. Une fois les données perdues, celles-ci ne pourront pas être récupérées et seront donc définitivement inutilisables pour la recherche. Le gain de temps pour répondre aux questions est également un paramètre mis en évidence par les promoteurs.

Conception de l'outil

Le processus de création d'un ePRO est réalisé en collaboration entre plusieurs corps de métier pour obtenir une version finale la plus optimale possible. Cette phase du projet est menée par des Data manager qui travaillent directement avec des développeurs afin de mettre à disposition une application. Il existe donc certaines étapes primordiales à respecter lorsqu'un promoteur d'étude clinique souhaite intégrer ce type d'outil afin de collecter des données patients.

L'une des premières démarches consiste à mener des recherches bibliographiques dans le but de savoir si des questionnaires de qualité de vie sont disponibles en version libre ou non mais surtout s'ils ont été validés et approuvés scientifiquement par des experts. Si les objectifs de l'étude clinique suggèrent d'utiliser un questionnaire validé, la difficulté majeure va être d'obtenir les licences nécessaires pour disposer des questionnaires appartenant à des auteurs. Ces derniers participent indirectement à l'étude car en échange de l'emploi de leur questionnaire, les auteurs peuvent en retour exiger de mettre en avant certains aspects précis du questionnaire, pouvant ainsi complexifier la conception de l'outil.

Cependant, il est tout à fait possible d'utiliser des questionnaires qui ne sont pas validés scientifiquement, tout en créant les questions avec une échelle de 0 à 10. Il est recommandé d'utiliser des questionnaires validés car ils permettent d'obtenir des scores généraux qui sont calculés automatiquement grâce à des algorithmes, prouvant ainsi la fiabilité, la véracité et la robustesse des données collectées. A noter que le choix d'utiliser seulement un questionnaire en particulier ou plusieurs dépendent entièrement du promoteur de l'étude. Il est impossible de mélanger des questions provenant d'un questionnaire A avec des questions issues d'un questionnaire B à cause des droits d'auteurs.

Dès lors que la sélection du questionnaire est actée, la création de la base de données peut avoir lieu, passant de questionnaire en version papier à un modèle électronique où chaque question correspond à une variable. C'est une étape cruciale car elle conditionne le développement de l'application par des développeurs spécifiques. Si la base de données n'est pas bien configurée, en retour l'application ne sera pas bien paramétrée pour que les patients puissent l'utiliser complètement et de la manière la plus simple.

Ergonomie

L'une des difficultés majeures d'intégrer ce type d'outil dans une étude clinique demeure la facilité d'utilisation pour tous les profils de patients et plus particulièrement pour ceux qui ne sont pas familiers avec des objets connectés comme des smartphones et/ ou tablettes. Il peut donc être assez perturbant pour des personnes néophytes de s'approprier correctement ces outils.

D'autant plus s'il s'agit de patients souffrant de maladies chroniques tel qu'un cancer avec un âge avancé, l'ajout de nouvelles choses à gérer en plus de l'annonce de la maladie et l'hospitalisation peut s'avérer être une contrainte. C'est ici tout l'enjeu de pouvoir mettre à disposition des outils accessibles à tous. Si l'ePRO n'est pas ergonomique, non fonctionnel à tout instant et si le temps de réponse aux différentes questions est trop long, les patients peuvent changer rapidement d'avis en n'utilisant plus l'outil et finalement ne plus exprimer leur ressenti.

L'intérêt d'utiliser les questionnaires de qualité de vie en version électronique est donc d'avoir la possibilité de télécharger une application directement sur nos appareils connectés personnels, ce qui permet de se sentir plus à l'aise. Avant que l'application soit disponible en version finale sur les systèmes d'exploitation comme iOS ou Android, les promoteurs d'études cliniques réalisent des sessions de tests patient notamment avec des associations de patients comme la Ligue contre le Cancer.

Les tests patients sont une réelle opportunité pour chaque partie. D'un côté le promoteur peut recueillir en direct les avis afin de perfectionner l'outil en termes d'ergonomie. D'un autre côté, le patient peut contribuer à améliorer la recherche mais surtout de peut-être susciter leur intérêt à participer à ce type d'étude si cela est possible. En parallèle, il se peut que des professionnels de recherche clinique comme les Data Manager ou encore des Attachés de Recherche Clinique moniteur puissent également tester l'ePRO en amont afin de s'assurer de la facilité et la rapidité d'utilisation.

Des guides d'utilisation sont également disponibles afin que le patient puisse obtenir le maximum d'informations possibles en cas de nécessité. Ces guides comprennent toutes les démarches et une *Foire aux Questions* (FAQ) pour s'identifier lors de la première connexion, comment modifier son mot de passe ou encore comment remplir les questionnaires. Ce sont donc des documents qui permettent à tout type de profil patient, de pouvoir prendre en main l'application pour répondre aux questionnaires.

Il persiste un paramètre non négligeable à garder à l'esprit lors de l'utilisation d'ePRO et cela concerne notamment la connexion à un réseau internet. En effet, une connexion internet est primordiale pour accéder à l'application et répondre aux questionnaires. Une mauvaise connexion pourrait à terme pousser le patient à renoncer à utiliser l'outil et donc ne plus prendre part correctement à la recherche dont il a accepté de participer.

Confidentialité et sécurité des données

La transparence envers la manière dont les données patients seront utilisées et conservées, conditionne l'état d'esprit des individus qui ne sont pas familiers avec la recherche. En effet, la plupart de la population, notamment les personnes âgées ou non familières avec des objets connectés, ne connaissent pas toutes les mesures mises en place afin d'assurer la sécurité de leurs données. Cette ignorance peut donc mener à une réticence voire un refus catégorique de la part des patients âgés à participer à des études où ils doivent utiliser un objet connecté par peur d'une utilisation illégale de leurs données.

Or dès qu'un patient se connecte à l'application pour répondre aux questions, une double authentification est nécessaire afin de s'assurer de l'identité de la personne. Seuls les numéros d'identifications à l'étude ainsi que leur date de naissance seront demandés dans le cadre de l'étude. En recherche clinique, il est strictement interdit de collecter des informations personnelles telles que le prénom, nom ou encore l'adresse email.

De plus la sécurité des données est de plus en plus renforcée ces dernières années grâce à des mesures réglementaires comme le fait de devoir obtenir une certification Hébergeur de Données de Santé (HDS), attestant bien qu'un organisme est en conformité pour héberger et exploiter des données de santé. Une fois l'obtention de la certification, des audits annuels sont coordonnés afin de surveiller le respect aux conformités exigées de l'exploitation de ce type de données. A noter que les organismes directement impliqués dans l'étude clinique comme le promoteur ou une société prestataire, *Contract Research Organization (CRO)*, peuvent faire appel à des sociétés extérieures pour stocker les données patients sur des serveurs hautement protégés et ainsi garantir un niveau de sécurité élevé.

Mise en place des études avec ePRO

Lorsqu'un Sponsor souhaite élaborer un projet avec un ePRO, certains aspects techniques et financiers vont être déterminant quant à la mise en place de l'étude. En effet, s'il s'agit d'une étude de phase I où le médicament est administré pour la première fois chez l'Homme, l'utilisation peut se révéler être assez coûteux dû fait du petit échantillon de patients inclus et de la durée de l'étude. Cependant, si cela concerne une étude de phase II ou III, un ePRO peut être un outil que l'on peut envisager afin d'obtenir des réponses par rapport à la prise en charge d'une maladie et également le ressenti du patient. Une étude

de phase IV ou observationnelle est certainement la plus optimale pour un promoteur au vu du nombre de patients participants et de la quantité de données générées sur un laps de temps plus important.

La visite de mise en place est une étape clé pour un centre investigateur. C'est lors de cette visite que le centre va réellement pouvoir obtenir une formation en recevant toutes les informations utiles par rapport à l'outil à l'ePRO. Toutefois, le centre investigateur peut avoir certaines réticences concernant l'utilisation d'un questionnaire en version électronique dû à l'ajout d'un nouvel outil avec de nouvelles procédures à respecter. Une harmonisation quasi inexistante dans l'utilisation des ePRO peut amener les centres investigateurs à préférer la version papier.

Une fois l'activation d'un centre, si un patient est potentiellement éligible à prendre part à une étude clinique, un médecin investigateur peut lui proposer d'y participer lors de la consultation en expliquant les différentes modalités de l'étude. Dans le cas où une étude implique l'usage de ePRO, il est indispensable que le patient ait bien assimilé le fait de devoir répondre tout seul à des questions sur sa qualité de vie à l'aide d'un appareil mobile.

Il est également capital que ce dernier sache que ses données seront collectées et analysées uniquement dans le cadre de la recherche. A cet instant, le patient peut refuser de participer à l'étude à cause de son manque d'intérêt et sa méfiance envers les objets connectés, pouvant être expliqué par différents facteurs (âge, état de santé, compétences techniques).

Suivi, collecte et interprétation des données

Du point de vue du promoteur, le suivi de l'étude peut se faire en temps réel avec un accès aux données collectées. Le remplissage ou non d'un questionnaire par le patient est visible à tout instant, ce qui permet de détecter des anomalies pouvant être corrigées plus rapidement en fonction des problématiques rencontrées par le patient.

A contrario, le centre investigateur n'a pas accès à ces informations alors qu'avec un PRO papier, ils peuvent savoir précisément si l'ensemble des questions ont bien été répondu ou non. Au travers d'un PRO papier, l'équipe investigatrice peut déceler une détresse de la part du patient qui peut être discuté ou résolu, qu'elle ne peut malheureusement plus faire avec l'utilisation d'un ePRO.

Ce suivi en temps réel permet aussi d'apprécier le taux de réponses aux questions. La compliance est nettement améliorée avec un ePRO puisque les patients doivent obligatoirement répondre à une question pour passer à la suivante mais aussi grâce aux notifications de rappels envoyées. Les patients répondent uniquement aux questions utiles pour l'étude tandis que la version papier peut contenir des informations non requises. En termes de données, les informations proviennent directement du patient, contribue à une amélioration de la qualité de ce dernier surtout s'il s'agit d'évaluer la qualité de vie.

Enjeux et freins de l'utilisation des ePRO par le patient

L'ePRO est un outil qui offre de multiples perspectives pour tous les parties prenantes mais l'intérêt pour le patient d'utiliser ce type d'innovation est d'autant plus intéressant au vu de son rôle central. Les répondants aux entretiens ont permis de mettre en lumière certains enjeux pour le patient mais aussi les freins pouvant bloquer la participation à une étude clinique impliquant des questionnaires électroniques.

En effet, les ePRO font dorénavant partie de la catégorie des produits innovants mis sur le marché pour permettre au patient d'être au centre du projet de recherche. Dans un sens, ils sont créés uniquement pour recueillir l'avis du patient quant à sa qualité de vie face à au cancer. Par le biais de ses réponses, il peut ressentir le sentiment d'être écouté selon sa propre expérience, incitant à être plus impliqué dans la recherche.

De plus en plus de patients s'investissent dans la recherche dans le but de perfectionner les soins prodigués et la prise en charge thérapeutique avec l'objectif final de guérir complètement le cancer. Cet investissement s'inscrit aussi dans une perspective de développer et accentuer une médecine personnalisée en fonction des profils patients.

Le retour positif des patients quant à l'usage de questionnaire électronique, encourage de plus en plus les promoteurs d'études cliniques à les intégrer dans les protocoles. Depuis quelque temps, cette demande est en constante augmentation suite aux résultats positifs des études précédentes.

Cependant, certains freins persistent si l'on se met à la place du patient. Effectivement, l'âge du patient peut représenter l'obstacle majeur pour l'utilisation de smartphones / tablettes dû fait de leur questionnement concernant l'utilité et l'efficacité des nouvelles technologies. Les personnes âgées sont également réticentes par rapport à

l'utilisation et au stockage de leurs données personnelles pouvant porter atteinte à leur vie privée en cas de mauvaise gestion. Cette réticence peut être accentuée également par l'ajout d'une nouvelle chose à gérer pour des patients souffrant d'un cancer qui impose déjà la prise d'un traitement assez lourd et contraignant au quotidien. Les patients peuvent aussi présenter tout simplement un désintérêt pour la recherche.

Si une étude clinique nécessite de remplir régulièrement plusieurs questionnaires sur une période assez longue, cela peut être clairement un critère réfractaire pour le patient. De la même manière, si le temps de remplissage ainsi que le nombre des questionnaires est trop long, le patient pourra rapidement se lasser et abandonner l'étude. Les questions doivent donc être simples et courtes afin d'éviter que cela ne soit une contrainte.

Une autre problématique de l'utilisation d'ePRO pour le patient concerne les problèmes techniques des nouvelles technologies. Les patients souffrant d'un cancer n'ont que très peu de temps à consacrer à la recherche malgré leur souhait d'être impliqués dans le progrès. Il est donc impératif que les problèmes techniques soient minimales et corrigés au plus vite pour éviter que les patients perdent patience et motivation. L'impossibilité de déverrouiller le smartphone / tablette, un accès difficile à l'application ou encore l'incapacité à se connecter à internet représenteront les contraintes les plus fréquemment observées. Ces trois contraintes techniques doivent donc être particulièrement surveillées en continu pour prévenir l'abdication du patient.

6 Discussion

Après avoir exposé les résultats obtenus lors des entretiens semi-directifs avec des professionnels de recherche clinique. Nous allons dorénavant nous concentrer sur l'analyse de ces derniers afin d'émettre une critique quant à l'enquête de terrain. Nous aborderons également les points clés qui sont ressortis à l'issue des entretiens et le cadre réglementaire mis en place à l'heure actuelle. Pour terminer, nous proposerons des actions à mettre en place pour garantir une meilleure utilisation des outils.

Difficultés rencontrées et critique générale

Lors de la réalisation de ce mémoire, l'une des principales difficultés rencontrées a été de trouver des informations fiables et pertinentes concernant les ePRO. En effet, les articles abordant ce sujet sont davantage publiés afin d'essayer d'obtenir des réponses à des questions encore non élucidés. Cependant, ils décrivent les outils de manière générale et non de façon précise dans leur utilisation par les patients. Il est difficile de dénicher des informations par rapport à la conception de l'outil en lui-même, qui peut se révéler être intéressant afin de comprendre le travail réalisé en amont.

L'oncologie est une aire thérapeutique encore peu exploitée par cet outil, certainement causée par différents points que nous verrons un peu plus tard. Finalement, très peu de recherches s'intéressent directement à l'avis du patient quant à leur ressenti face à l'usage de cet outil électronique

Il est également important de souligner que l'ePRO est encore un outil peu répandu dans les études cliniques en oncologie et d'autant plus dans les essais cliniques. Il a donc été contraignant de trouver des professionnels pour réaliser les entretiens. Malgré l'opportunité de s'entretenir avec des personnes issues de la même entreprise, cela peut se révéler être un biais pour ce travail puisque les pratiques et les points de vue peuvent être similaires. Ainsi, il aurait été captivant d'avoir une diversification plus importante au niveau de la population étudiée pour obtenir des réponses plus hétérogènes.

En parallèle, ce mémoire aura contribué, à son échelle, à signaler plusieurs axes d'amélioration au sujet des ePRO.

Le passage à la version électronique ...

Bien que l'informatisation des outils, encore disponible en version papier il y a peu, conduit à améliorer les pratiques pour certains professionnels, il demeure toujours des inconvénients notables. En effet, les documents / outils utilisés dans le secteur de la recherche clinique sont de plus en plus développés et utilisés en version électronique. Derrière cette démarche, l'objectif est d'accélérer la transmission des informations pour optimiser le temps dans la mise en place, le suivi et la fin d'une étude clinique.

A contrario, le passage en version électronique peut dans certains cas être un frein à la bonne conduite d'une étude. En premier lieu, cela peut s'expliquer au niveau des centres investigateurs qui participent à la recherche. Il existe encore certains centres investigateurs dépourvus de système informatique complet et récent, pouvant représenter un frein important quant à la compréhension et l'appropriation d'un outil tel qu'un ePRO.

En effet, l'intérêt des professionnels envers les nouvelles technologies peut être un aspect limitant. Lorsqu'il s'agira de proposer et d'expliquer le principe de l'étude, le patient pourra potentiellement ressentir ces doutes.

Dans un second temps, l'utilisation d'un outil en version électronique peut être source de refus chez les patients qui ne sont pas familiers avec des objets connectés. Effectivement, différents facteurs ont pu être mis en évidence comme étant des obstacles pour le patient.

Parmi ces facteurs, nous pouvons citer l'âge des patients qui peut être un réel frein dans le cas d'étude clinique en oncologie. Les patients souffrant d'un cancer sont souvent des personnes avec un âge avancé, n'ayant potentiellement pas un attrait pour les nouvelles technologies. Cela peut donc être aussi une contrainte pour eux de devoir comprendre le fonctionnement d'une chose dont ils n'ont jamais eu l'habitude de côtoyer et d'autant plus dans le contexte d'une maladie. Les compétences techniques des patients sont une donnée importante à prendre en compte dans l'acceptation de cet outil (50).

L'état de santé du patient est aussi l'un des facteurs à prendre en compte. En effet, ce facteur détermine clairement si un patient pourra ou non compléter les questionnaires. S'il est dans un état de santé mauvais, le patient ne voudra en aucun cas répondre à des questions suite à une détresse émotionnelle, malgré son intérêt à première abord. Il est

donc indispensable d'élaborer l'outil selon l'état de santé générale dans lequel les participants pourront se retrouver en fonction de l'avancement de la maladie.

Il est également question de sécurité des données. De nos jours, la sécurité des données de santé est particulièrement renforcée afin d'éviter toute fuite ou perte de données, pouvant être utilisées à des fins mal intentionnées. Cependant, il est courant que nous puissions entendre à la télévision qu'un établissement de santé a subi une cyberattaque. Cela peut entraîner une réticence de la part des patients concernant le traitement de leurs données confidentielles.

Notons également que des problèmes techniques sont facilement observés lors de l'usage d'objets électroniques. En effet, à première vue l'ePRO est un outil décrit comme étant simple d'utilisation et ergonomique pour des patients non familiers avec les nouvelles technologies telles qu'un smartphone ou tablette. Néanmoins, dans la pratique il s'avère être un autre discours puisque des problèmes au niveau du matériel / logiciel peuvent facilement apparaître. Paradoxalement, cela est en partie dû à la sécurité d'authentification qui peut rendre l'accès à l'outil impossible. A l'inverse, une version papier ne requiert pas une maintenance permanente pour pouvoir se servir de l'outil.

Réglementation

A propos de l'aspect réglementaire, le RGPD est le seul véritable règlement qui s'applique aux ePRO, dû à la gestion et au traitement des données sur le territoire européen. Autrement, il n'existe aucune directive ou texte sur lesquels les promoteurs d'étude pourraient s'appuyer afin de respecter certaines pratiques nécessaires.

Au niveau européen et de la France, aucune autorité n'est réellement impliquée dans les étapes d'évaluation, de validation et de surveillance pour ce type d'outil malgré le fait qu'ils soient utilisés par les patients.

La HAS publie de plus en plus de recommandations par rapport à l'usage des ePRO comme des indicateurs de qualité et sécurité concernant les soins reçus par le patient. Des guides d'utilisation sont également mis à disposition pour élargir leur domaine d'application. Mais cela reste encore minime, surtout quand on sait que la demande est en constante augmentation depuis quelques années.

Hormis, un CPP qui peut exiger de consulter les screenshots des onglets de l'application utilisée pour l'ePRO, il n'est pas nécessaire d'obtenir une validation officielle pour les intégrer dans une étude. Or, en recherche clinique, plusieurs autorités encadrent les études cliniques dans le but d'assurer le respect de l'intégrité, du bien-être et des droits des patients. Cela peut donc devenir problématique à l'avenir et provoquer d'éventuels débordements.

Il serait donc judicieux qu'une autorité soit clairement désignée comme étant la référente en matière d'outils électroniques à destination des patients. Ainsi, il serait possible d'harmoniser les pratiques en termes de conception, d'évaluation et de surveillance. Les acteurs impliqués dans ce type de projet pourraient se sentir plus à l'aise notamment dû au fait que les outils ne soient plus aussi différents.

Bien que nous ayons exposé les défauts notables, les ePRO restent des outils innovants pouvant rapidement devenir indispensables pour des patients souffrant d'un manque de traitement original. Ce sont des outils qui ont prouvé leur utilité dans une démarche de médecine personnalisée selon les caractéristiques du patient. Dès à présent, il est impératif que la réglementation soit même définie pour encadrer et harmoniser leur utilisation auprès des patients.

Recommandations

La digitalisation du système de santé et plus particulièrement de la recherche clinique demeure toujours une étape en pleine évolution mais qui ne cesse de prouver son efficacité sur de nombreux points lors d'une étude. En effet, cela permet de fluidifier la communication entre les différentes parties prenantes du projet, de réduire les coûts et de mieux optimiser les données obtenues de l'étude. A côté de cela, l'oncologie est l'une des aires thérapeutiques avec le plus d'études cliniques en cours afin de trouver de nouvelles solutions pour les patients. Dans ce sens, la médecine de précision se démocratise de plus en plus pour que chaque prise en charge d'une maladie chronique comme un cancer soit dépendant des caractéristiques propres à chaque patient. Pour adapter une prise en charge thérapeutique, le patient semble être la personne la plus apte à consulter.

De ce fait, plusieurs solutions peuvent envisageables afin d'améliorer la considération du point de vue du patient dans son combat contre une maladie chronique. La première solution pouvant nous venir à l'esprit serait d'élaborer une directive européenne ayant pour objectif de généraliser la collecte du ressenti du patient dans le cas où ce dernier souffrirait d'une maladie chronique et nécessitant une prise en charge assez lourde. Ainsi, tous les pays européens pourraient formaliser l'utilisation d'outils ePRO dans les études cliniques car seules la Suède et les Pays-Bas utilisent ces indicateurs pour améliorer la prise de traitements. L'implantation de ces outils au travers des études internationales permettrait de récolter davantage de données et donc d'obtenir de meilleur résultat quant au ressenti du patient.

Une autre solution majeure et qui aurait déjà dû être mis en place, serait de clairement désigner voire créer une autorité compétente pour assurer l'évaluation, la sécurité et la surveillance de tous les outils numériques qui ont pour objectif final d'être utilisé par les patients. En effet, cette autorité serait en mesure de standardiser les pratiques en termes de conception et de l'utilisation de l'outil puisqu'à l'heure actuelle il n'existe aucune obligation légale concernant les ePRO mis à part le respect du RGPD. Elle aurait donc la capacité de délivrer une autorisation pour que l'instrument soit mis ou non à disposition des patients, puis de garantir un bon usage durant tout le cycle du projet grâce à un système de surveillance élaboré.

De plus, il persiste des solutions accessibles pouvant être mis rapidement en place pour les professionnels de recherche clinique qui n'ont jamais eu la possibilité de travailler sur des projets de recherche faisant intervenir ces outils. La possibilité d'effectuer des formations serait une option intéressante pour s'appropriier l'outil, comprendre le fonctionnement de l'outil, d'être plus à l'aise lors de la manipulation et surtout se mettre à la place du patient car nous pourrions tous être amenés soit à travailler avec un ePRO ou répondre à un questionnaire pour axer sa prise en charge thérapeutique.

Dans le même contexte, la création de groupes de travail directement avec les patients pourrait représenter une des meilleures perspectives pour que ces derniers puissent se familiariser avec l'outil avant sa forme finalisée. Généralement, les patients souffrant d'un cancer sont âgés et novices avec les nouvelles technologies. L'avantage que les patients puissent participer à l'élaboration de l'outil, permet non seulement pour le développeur de remarquer les axes d'amélioration mais aussi de suscité l'intérêt des patients.

Ses ateliers seraient donc un moment d'échanges pour que le patient puisse se sentir écouté et impliqué dans la recherche. Il serait possible de discuter des éventuels contenus pouvant intéresser les patients afin de ne pas penser uniquement à remplir des informations liées à leur maladie.

Une fois la standardisation réalisée, il serait intéressant d'étendre de façon systématique l'usage des ePRO sur tous les types d'études cliniques, de phase II à V en passant par les études observationnelles. La plupart de ces études se prêtent bien à l'utilisation des ePRO notamment du fait que la population de l'étude correspond à des personnes malades. Il en convient que la décision revient au promoteur de l'étude, d'utiliser ou non cet outil selon le budget alloué à l'étude. Cette solution permettrait aussi à tous les professionnels de travailler plus souvent avec le patient.

Il semble donc nécessaire qu'un cadre réglementaire soit établi pour encadrer et accompagner l'usage d'ePRO durant toute une étude clinique. Cette réglementation permettrait d'augmenter davantage le taux d'utilisation de ces outils quotidiennement en recherche clinique. Leur efficacité n'est presque plus à prouver au vu des résultats obtenus précédemment.

Catégorie	Problématique actuelle	Recommandations	Résultats attendus	Priorité	Délai de réalisation
Réglementation	Pas nécessaire d'obtenir une autorisation de la part d'une autorité compétente pour intégrer ces outils dans une étude clinique pour collecter des données patients	Déterminer une autorité compétente qui serait en charge de l'évaluation et de la surveillance des ePRO. Intégrer des « patients experts » dans le comité d'évaluation pour validation	<ul style="list-style-type: none"> Cadre réglementaire mieux défini avec la possibilité de consulter des experts en cas de nécessité Inclure des patients experts permettrait de : <ul style="list-style-type: none"> Favoriser l'adaptation des questionnaires en fonction des caractéristiques des maladies chroniques Sélectionner des questionnaires de qualité Augmenter la compliance des résultats et assurer une meilleure qualité des données 		
	Sur le plan légale, l'utilisation des ePRO n'est régie par aucune loi, directive au niveau européen	Amender le règlement UE 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016, dit RGPD Proposer une nouvelle directive EU pour le recueil des données patients à destination de tous les États Membres	Généraliser l'utilisation de l'outil dans tous types d'études cliniques pour recueillir le point de vue du patient en vue du médecine de précision.		
Aspect Technique	Tous les ePRO sont différents en termes de fonctionnalité (ergonomie, intuitivité, expérience utilisateur ...)	Attribuer la création et la maintenance des ePRO à une seule entreprise au niveau national.	<ul style="list-style-type: none"> Permettre d'avoir une seule et unique solution pour toutes les personnes impliquées dans l'étude. Faciliter l'expérience utilisateur : transmission des instructions plus facile (Promoteur → Centre → Patient) 		
Compliance & accès à la donnée	L'accès aux données des études cliniques persiste encore restreints concernant le ressenti du patient	Création d'une bibliothèque / banque de données universelle pour les résultats ePRO	<ul style="list-style-type: none"> Recenser et centraliser l'ensemble des résultats obtenus des études suite aux remplissages des questionnaires de qualité de vie : <ul style="list-style-type: none"> Répertorier les données de chaque étude selon le promoteur, le type d'étude et l'aire thérapeutique Accès aux résultats à tout instant et plus rapidement pour les promoteurs d'études / laboratoires pour mettre en place de nouveaux projets 		

Figure 7 : Proposition d'actions à mener à l'avenir

Légende :

	Priorité importante		Court terme
	Priorité moyennement importante		Moyen terme
	Priorité moins importante		Long terme

7 Conclusion

Au cours de ce mémoire, nous avons pu nous apercevoir que les *eletronic Patient Reported Outcomes* sont des instruments qui connaissent une croissance importante ces dernières années grâce à l'informatisation des procédés. Ils sont encore méconnus du grand public mais également de la plupart des professionnels travaillant dans le domaine. Cette croissance s'inscrit dans la démarche du *patient-centric* où le patient est dorénavant l'acteur principal du projet de recherche.

L'objectif de ce travail était donc de comprendre les enjeux pour le patient de se servir d'un outil électronique tel qu'un ePRO selon des spécialistes qui les mettent au point et manipulent quotidiennement. De manière générale, nous avons pu aborder l'importation des objets connectés et plus particulièrement des smartphones / tablettes dans la gestion de notre santé. Ensuite, nous nous sommes intéressés à leur utilisation dans les études cliniques.

Subséquemment, nous avons présenté les caractéristiques propres aux ePRO, pouvant varier en fonction de l'objectif final de leur utilisation pour recueillir des données cohérentes.

Du point de vue de la réglementation, le RGPD est le seul règlement qui s'applique à l'heure actuelle sur le territoire européen. Cependant, aucune instance réglementaire n'est encore impliquée dans la gestion de la surveillance des ePRO. La HAS propose des guides d'utilisations mais cela ne peut être considéré comme un cadre légal. Nous retiendrons donc que ces outils ne sont pas réellement encadrés en Europe et en France, malgré leur forte croissance.

Pour les patients avec un cancer, il persiste encore des contraintes quant à l'utilisation d'un ePRO. Cela concerne notamment l'âge des individus, leur état de santé générale selon l'avancé de la maladie et également les compétences techniques envers les nouvelles technologies. Cependant, c'est un outil qui présente plusieurs avantages pour ce profil de patient. Il est possible de faire valoir son ressenti concernant la prise en charge dans le but de personnaliser son parcours de soin. Le patient peut donc se sentir entendu et écouté dans une situation si particulière. Et participer aux progrès de la recherche médicale, peut être gratifiant.

De nos jours, la collecte des données issues du patient est considérée comme indispensable afin d'adapter et améliorer les soins et pratiques déjà existants. L'implantation d'ePRO de manière plus courante dans la gestion d'une maladie chronique comme un cancer, représente un challenge intéressant dans les années à venir.

Ce travail aura donc permis de révéler les obstacles qui persistent quant à l'utilisation d'un tel outil informatique par un patient vivant avec un cancer. L'âge, les compétences techniques et l'état de santé limitent encore leur acceptation auprès de la majorité des patients. La principale crainte réside dans la confidentialité des données.

De par l'opinion des professionnels, les perspectives d'avenir sont nombreuses et seront à explorer au travers de nouvelles études afin de mieux connaître l'acceptabilité. A présent, les patients sont acteurs de la gestion de leur santé, il est donc important de mettre en place des outils leur permettant de s'exprimer sans retenue.

Bibliographie

1. Les 50 ans d'histoire de la e-santé [Internet]. Agence du Numérique en Santé. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <http://esante.gouv.fr/les-50-ans-dhistoire-de-la-e-sante>
2. Stratégie d'accélération « Santé numérique » | entreprises.gouv.fr [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.entreprises.gouv.fr/fr/strategies-d-acceleration/strategie-d-acceleration-sante-numerique>
3. La petite histoire de la e-santé [Internet]. Agence du Numérique en Santé. [cité 5 juin 2023]. Disponible sur: <http://esante.gouv.fr/la-petite-histoire-de-la-e-sante>
4. La digitalisation du système de santé français [Internet]. 2021 [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.journaldunet.com/economie/sante/1497963-digitalisation-du-systeme-de-sante-francais/>
5. Objets connectés: les risques à connaître [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/objets-connectes-the-growing-value-of-digital-health.pdf> [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/the-growing-value-of-digital-health.pdf>
7. Baromètre du numérique 2021, Enquête sur la diffusion des technologies de l'information et de la communication dans la société française [Internet]. 2021. Disponible sur: <file:///Users/pompilidorian/Downloads/Sou2021-4787.pdf>
8. Baromètre du numérique 2019.
9. Les quatre chiffres fous du mobile en 2019 [Internet]. Les Echos. 2020 [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/tech-medias/hightech/les-quatre-chiffres-fous-du-mobile-en-2019-1163621>
10. Quels enjeux pour les Français sur une labellisation dans la santé connectée ? [Internet]. Ipsos. 2016 [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ipsos.com/fr-fr/quels-enjeux-pour-les-francais-sur-une-labellisation-dans-la-sante-connectee>
11. Denis F, Lethrosne C, Pourel N, Molinier O, Pointreau Y, Domont J, et al. Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 1 sept 2017 [cité 23 mai 2023];109(9):djx029. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/jnci/djx029>
12. Richardson D, Zhan L, Mahtani R, McRoy L, Mitra D, Reynolds M, et al. A prospective observational study of patient-reported functioning and quality of life in advanced and metastatic breast cancer utilizing a novel mobile application. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2021 [cité 23 mai 2023];187(1):113-24. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8062359/>
13. Guidance for Industry. 2009;
14. Kyte D, Bishop J, Brettell E, Calvert M, Cockwell P, Dutton M, et al. Use of an electronic patient-reported outcome measure in the management of patients with advanced chronic kidney disease: the RePROM pilot trial protocol. *BMJ Open* [Internet]. 28 oct 2018 [cité 6 juin 2023];8(10):e026080. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6224762/>
15. Abernethy AP, Ahmad A, Zafar SY, Wheeler JL, Reese JB, Lyerly HK. Electronic Patient-Reported Data Capture as a Foundation of Rapid Learning Cancer Care. *Medical Care* [Internet]. juin 2010 [cité 6 juin 2023];48(6):S32. Disponible sur: https://journals.lww.com/lww-medicalcare/Fulltext/2010/06001/Electronic_Patient_Reported_Data_Capture_as_a.7.aspx
16. Basch E, Geoghegan C, Coons SJ, Gnanasakthy A, Slagle AF, Papadopoulos EJ, et al. Patient-Reported Outcomes in Cancer Drug Development and US Regulatory Review: Perspectives From Industry, the Food and Drug Administration, and the Patient. *JAMA Oncol*. juin 2015;1(3):375-9.
17. Vidal-Fisher L, Vidal Boixader L, Andrianov V, Curtis KK, Shepshelovich D, Moss KR. Reporting of patient reported outcome (PRO) in clinical trials: A systematic review of clinical trials. *JCO* [Internet]. 20 mai 2019 [cité 6 juin 2023];37(15_suppl):6590-6590. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.6590
18. Dale O, Hagen KB. Despite technical problems personal digital assistants outperform pen and paper when collecting patient diary data. *Journal of Clinical Epidemiology* [Internet]. 1 janv 2007 [cité 6 juin 2023];60(1):8-17. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435606001934>

19. Byrom B, Tiplady B. EPro: Electronic Solutions for Patient-reported Data. Gower Publishing, Ltd.; 2010. 304 p.
20. Steele Gray C, Gill A, Khan AI, Hans PK, Kuluski K, Cott C. The Electronic Patient Reported Outcome Tool: Testing Usability and Feasibility of a Mobile App and Portal to Support Care for Patients With Complex Chronic Disease and Disability in Primary Care Settings. *JMIR Mhealth Uhealth* [Internet]. 2 juin 2016 [cité 6 juin 2023];4(2):e58. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4911509/>
21. Trends in life expectancy in EU and other OECD countries: Why are improvements slowing? [Internet]. 2019 févr [cité 23 mai 2023]. (OECD Health Working Papers; vol. 108). Report No.: 108. Disponible sur: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/trends-in-life-expectancy-in-eu-and-other-oecd-countries_223159ab-en
22. OCDE. Panorama de la santé 2021: Les indicateurs de l'OCDE [Internet]. OECD; 2021 [cité 23 mai 2023]. (Panorama de la santé). Disponible sur: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/panorama-de-la-sante-2021_fea50730-fr
23. Akrich M, Paterson F, Rabeharisoa V. Synthèse de la littérature sur les Patient-Reported Outcomes (2010-2019).
24. Haywood KL, Wilson R, Staniszewska S, Salek S. Using PROMs in Healthcare: Who Should Be in the Driving Seat-Policy Makers, Health Professionals, Methodologists or Patients? *Patient*. déc 2016;9(6):495-8.
25. Krawczyk M, Sawatzky R. Relational use of an electronic quality of life and practice support system in hospital palliative consult care: A pilot study. *Palliative & Supportive Care* [Internet]. avr 2019 [cité 6 juin 2023];17(2):208-13. Disponible sur: <https://www.cambridge.org/core/journals/palliative-and-supportive-care/article/abs/relational-use-of-an-electronic-quality-of-life-and-practice-support-system-in-hospital-palliative-consult-care-a-pilot-study/0E587BC690FCB593E0C6B300DDA5BB8F>
26. Ginsberg JS, Zhan M, Diamantidis CJ, Woods C, Chen J, Fink JC. Patient-Reported and Actionable Safety Events in CKD. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. juill 2014 [cité 6 juin 2023];25(7):1564-73. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4073439/>
27. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 févr 2016 [cité 6 juin 2023];34(6):557-65. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4872028/>
28. Schougaard LMV, Larsen LP, Jessen A, Sidenius P, Dorflinger L, de Thurah A, et al. AmbuFlex: tele-patient-reported outcomes (telePRO) as the basis for follow-up in chronic and malignant diseases. *Qual Life Res* [Internet]. 2016 [cité 6 juin 2023];25:525-34. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4759231/>
29. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 11 oct 2006 [cité 23 mai 2023];4:79. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1629006/>
30. Rotenstein LS, Huckman RS, Wagle NW. Making Patients and Doctors Happier — The Potential of Patient-Reported Outcomes. *N Engl J Med* [Internet]. 5 oct 2017 [cité 6 juin 2023];377(14):1309-12. Disponible sur: <https://www-nejm-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/10.1056/NEJMp1707537>
31. Rothrock N, Kaiser K, Cella D. Developing a Valid Patient-Reported Outcome Measure. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. nov 2011 [cité 6 juin 2023];90(5):737-42. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3753201/>
32. Coons SJ, Eremenco S, Lundy JJ, O'Donohoe P, O'Gorman H, Malizia W. Capturing Patient-Reported Outcome (PRO) Data Electronically: The Past, Present, and Promise of ePRO Measurement in Clinical Trials. *Patient* [Internet]. 2015 [cité 6 juin 2023];8(4):301-9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4529477/>
33. Zbrozek A, Hebert J, Gogates G, Thorell R, Dell C, Molsen E, et al. Validation of Electronic Systems to Collect Patient-Reported Outcome (PRO) Data—Recommendations for Clinical Trial Teams: Report of the ISPOR ePRO Systems Validation Good Research Practices Task Force. *Value in Health* [Internet]. 1 juin 2013 [cité 6 juin 2023];16(4):480-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S109830151301797X>
34. Czaja SJ, Boot WR, Charness N, Rogers WA. *Designing for Older Adults: Principles and Creative Human Factors Approaches*, Third Edition. CRC Press; 2019. 297 p.
35. Coons SJ, Gwaltney CJ, Hays RD, Lundy JJ, Sloan JA, Revicki DA, et al. Recommendations on Evidence Needed to Support Measurement Equivalence between Electronic and Paper-Based Patient-

- Reported Outcome (PRO) Measures: ISPOR ePRO Good Research Practices Task Force Report. Value in Health [Internet]. 2009 [cité 6 juin 2023];12(4):419-29. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1524-4733.2008.00470.x>
36. Cong-Tri T. Qualité des soins perçue par le patient – Indicateurs PROMs et PREMs. 2021;
 37. Basch E. The Missing Patient Voice in Drug-Safety Reporting. N Engl J Med [Internet]. 11 mars 2010 [cité 23 mai 2023];362(10):865-9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3031980/>
 38. Montemurro F, Mittica G, Cagnazzo C, Longo V, Berchiolla P, Solinas G, et al. Self-evaluation of Adjuvant Chemotherapy-Related Adverse Effects by Patients With Breast Cancer. JAMA Oncology [Internet]. 1 avr 2016 [cité 23 mai 2023];2(4):445-52. Disponible sur: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.4720>
 39. Symptomatic Toxicities Experienced During Anticancer Treatment: Agreement Between Patient and Physician Reporting in Three Randomized Trials | Journal of Clinical Oncology [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.57.9334?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
 40. Reeve BB, Mitchell SA, Dueck AC, Basch E, Cella D, Reilly CM, et al. Recommended Patient-Reported Core Set of Symptoms to Measure in Adult Cancer Treatment Trials. J Natl Cancer Inst [Internet]. 8 juill 2014 [cité 23 mai 2023];106(7):dju129. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4110472/>
 41. Object object. Patient reported outcome measures could help transform healthcare. [cité 23 mai 2023]; Disponible sur: https://core.ac.uk/reader/13116393?utm_source=linkout
 42. Velikova G, Booth L, Smith AB, Brown PM, Lynch P, Brown JM, et al. Measuring Quality of Life in Routine Oncology Practice Improves Communication and Patient Well-Being: A Randomized Controlled Trial. JCO [Internet]. 15 févr 2004 [cité 23 mai 2023];22(4):714-24. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2004.06.078>
 43. Neumann M, Wirtz M, Bollschweiler E, Mercer SW, Warm M, Wolf J, et al. Determinants and patient-reported long-term outcomes of physician empathy in oncology: A structural equation modelling approach. Patient Education and Counseling [Internet]. 1 déc 2007 [cité 23 mai 2023];69(1):63-75. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738399107002728>
 44. La HAS en bref [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_452559/fr/la-has-en-bref
 45. En bref - ANSM [Internet]. [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/>
 46. La CNIL, c'est quoi ? | Besoin d'aide | CNIL [Internet]. [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/cnil-direct/question/la-cnil-cest-quoi>
 47. Règlement européen sur la protection des données : ce qui change pour les professionnels | CNIL [Internet]. [cité 11 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-sur-la-protection-des-donnees-ce-qui-change-pour-les-professionnels>
 48. Ce qu'il faut savoir sur l'analyse d'impact relative à la protection des données (AIPD) | CNIL [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/ce-quil-faut-savoir-sur-lanalyse-dimpact-relative-la-protection-des-donnees-aipd>
 49. Comités de protection des personnes (CPP) [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/comites-de-protection-des-personnes-cpp>
 50. Hartkopf AD, Graf J, Simoes E, Keilmann L, Sickenberger N, Gass P, et al. Electronic-Based Patient-Reported Outcomes: Willingness, Needs, and Barriers in Adjuvant and Metastatic Breast Cancer Patients. JMIR Cancer [Internet]. 7 août 2017 [cité 23 mai 2023];3(2):e11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5565790/>

Table des annexes

Annexe I : Guide des entretiens semi-directif en fonction des profils du professionnel.....	V
Annexe II : Retranscription des entretiens de deux professionnels de recherche clinique.....	VIII

Contexte :

Bonjour,

Je m'appelle Dorian Pompili, actuellement étudiant en deuxième année de Master Healthcare business et Recherche clinique au sein de la Faculté Ingénierie et Management de la Santé (ILIS), située à Lille. Dans le cadre de mes études, je réalise mon mémoire de fin d'étude sur l'implication des objets connectés tels que les ePRO dans les études cliniques en oncologie en France. Ce travail s'intéressera notamment aux enjeux en faveur de la santé du patient liés à l'émergence et à l'utilisation d'objets connectés permettant de contribuer à sa prise en charge médicale.

Je tiens à vous remercier d'avance pour le temps que vous consacrerez à réaliser cet entretien.

Data Manager / Data Scientist

- Pouvez-vous vous présenter et expliquer vos missions au sein de votre entreprise ?
- Depuis combien de temps travaillez-vous dans la recherche clinique ?
- Avez-vous pu participer à des études cliniques faisant intervenir des objets connectés en oncologie comme les *electronic Patient Reported Outcomes* ?
- Quelle est l'utilité / la nécessité d'un ePRO selon vous ?

Conception ePRO :

- Quelles sont les étapes primordiales pour la création d'un ePRO avant que les patients puissent l'utiliser ?
- A quel niveau intervenez-vous dans la conception et le maintien de cet outil ?
- Comment sont assurées la confidentialité et la sécurité des données ?
- Cet outil est-il facile d'utilisation pour les patients n'étant pas familiers avec les objets connectés ?
- Comment l'accès à l'outil est-il intuitif ? (tests patients, guidelines de PRO papier ...)

Collecte de données

- Constatez-vous une croissance pour l'utilisation de ce type d'outil ?
- L'usage de ePRO favorise-t-il une amélioration de la qualité de données collectées par rapport à la version papier ?
- Selon vous, quels sont les enjeux pour le patient de l'intégration des objets connectés comme les ePRO dans les études cliniques en oncologie ?
- Quels sont les freins / limites à l'utilisation des ePRO par le patient ?

Biostatisticien / Épidémiologiste

- Pouvez-vous vous présenter et expliquer vos missions au sein de votre entreprise ?
- Depuis combien de temps travaillez-vous dans la recherche clinique ?
- Avez-vous pu participer à des études cliniques faisant intervenir des objets connectés en oncologie comme les *electronic Patient Reported Outcomes* ?
- Quelle est l'utilité / la nécessité d'un ePRO selon vous ?

Mise en œuvre des études

- Comment sont sélectionnés les questionnaires à intégrer dans un ePRO ? Sur la base de quels critères ?

Interprétation des données

- Estimez-vous que la valeur des données collectées par le patient soit supérieure à celles collectées par les professionnels de santé ?
- Comment l'analyse statistique est-elle mise en place pour ce type d'outil ?
- Selon vous, quels sont les enjeux pour le patient de l'intégration des objets connectés comme les ePRO dans les études cliniques en oncologie ?
- Quels sont les freins / limites à l'utilisation des ePRO par le patient ?

Attaché de Recherche clinique

- Pouvez-vous vous présenter et expliquer vos missions au sein de votre entreprise ?
- Depuis combien de temps travaillez-vous dans la recherche clinique ?
- Avez-vous pu participer à des études cliniques faisant intervenir des objets connectés en oncologie comme les *electronic Patient Reported Outcomes* ?
- Quelle est l'utilité / la nécessité d'un ePRO selon vous ?

Mise en place de l'étude au niveau des centres investigateurs

- Avec votre expérience, avez-vous eu l'opportunité de participer à la conception et / ou au test de ce type de questionnaire avant sa validation ?
- Comment trouvez-vous l'ergonomie des ePRO pour les patients ?
- Lors de la visite d'initiation, comment se déroule la formation de l'équipe investigatrice et quelle est leur réaction face à cet outil ?

Suivi de l'étude

- Quelles peuvent être les raisons de screening failure liées à l'utilisation d'ePRO ?
- Constatez-vous une amélioration de votre charge de travail suite à l'utilisation d'ePRO ?
- Selon vous, quels sont les enjeux pour le patient de l'intégration des objets connectés comme les ePRO dans les études cliniques en oncologie ?
- Quels sont les freins / limites à l'utilisation des ePRO par le patient ?

Attaché de recherche clinique / TEC

- Pouvez-vous vous présenter et expliquer vos missions au sein de votre entreprise ?
- Depuis combien de temps travaillez-vous dans la recherche clinique ?
- Avez-vous pu participer à des études cliniques faisant intervenir des objets connectés en oncologie comme les *electronic Patient Reported Outcomes* ?
- Quelle est l'utilité / la nécessité d'un ePRO selon vous ?

Formation et remplissage du questionnaire

- Pensez-vous recevoir une formation suffisante afin de vous familiariser avec l'ePRO ?
- Trouvez-vous que l'ePRO est un outil électronique simple d'utilisation ?
- Vous sentez-vous à l'aise lors de l'explication de cet outil au patient ?

Inclusion dans les études avec objets connectés

- Les patients acceptent-ils davantage de participer à des études cliniques intégrant des objets connectés ?
- Constatez-vous un taux de réponse plus important aux questionnaires qu'en version papier ?
- Selon vous, quels sont les avantages pour le patient de participer à des études cliniques avec un objet connecté type ePRO?
- Quels sont les freins / limites à l'utilisation des ePRO par le patient ?

Promoteur d'étude

- Pouvez-vous vous présenter et expliquer vos missions au sein de votre entreprise ?
- Depuis combien de temps travaillez-vous dans la recherche clinique ?
- Avez-vous pu participer à des études cliniques faisant intervenir des objets connectés en oncologie comme les *electronic Patient Reported Outcomes* ?
- Quelle est l'utilité / la nécessité d'un ePRO selon vous ?

- Quand et dans quel cadre intégrez-vous un ePRO dans vos études cliniques ?
- Quels sont les avantages à utiliser un ePRO pour un promoteur ?

- Quelles sont les freins / limites à l'utilisation des ePRO pour le compte d'un promoteur ?
- Selon vous, quels sont les enjeux pour le patient de l'intégration des objets connectés comme les ePRO dans les études cliniques en oncologie ?
- Quels sont les freins / limites à l'utilisation des ePRO pour le patient ?

Dorian Pompili (DP) : Pouvez-vous vous présenter et expliquer vos missions au sein de votre entreprise ?

Guillaume Barbé (GB) : “Bonjour, je suis Guillaume Barbé, actuellement chez IQVIA depuis 4 ans et demi maintenant. Je possède la double casquette de Data Manager et Biostatisticienne au sein du département Real-World Solutions.”

DP : Avez-vous pu participer à des études cliniques faisant intervenir des objets connectés en oncologie comme les *electronic Patient Reported Outcomes* ?

GB : “Oui tout à fait car cela devient de plus en plus courant entre guillemets dans nos études. Nous le proposons systématiquement à nos clients mais c’est encore quelque chose d’assez récent, puisque celà fait un peu moins d’un an que l’utilisation des ePRO a considérablement explosé au sein de notre service.”

DP : Quelle est l’utilité / la nécessité d’un ePRO selon vous ?

GB : “Alors je dirais que l’utilité première d’un ePRO est la génération directe des réponses du patient aux questions qui lui sont posées. Il n’a donc pas forcément besoin de revenir au centre pour recueillir les données. Ce n’est pas une personne qui va remplir ses données à sa place. En effet, on fait installer une application sur son téléphone car la plupart des personnes possèdent un smartphone de nos jours. Donc les réponses du patient sont directement disponibles au bon moment et quand il faut, puisque nous générons des alertes de rappel pour que ce dernier puisse répondre au questionnaire.”

Conception ePRO :

DP : Quelles sont les étapes primordiales pour la création d’un ePRO avant que les patients puissent l’utiliser ?

GB : “La création d’un ePRO est un processus assez complexe car en fait dès le départ il est nécessaire de bien choisir le questionnaire que l’on va utiliser dans le cadre de l’étude. En fait, nous partons de questionnaires qui sont déjà existants et validés scientifiquement. Ce n’est donc pas quelque chose que nous pouvons inventer. Et en fonction des objectifs de l’étude, il va être primordial de sélectionner le questionnaire capable de répondre à ces derniers. Il ne faut pas choisir un questionnaire avec trop de questions parce que sinon un patient va s’apercevoir qu’il a beaucoup de questions à répondre et donc ne pas le faire. Tous ces paramètres sont à prendre en compte puis nous devons avoir la validation des auteurs des questionnaires et obtenir les licences nécessaires. Ensuite, on peut mettre en place le questionnaire grâce à l’aide d’informaticiens pour que l’application soit développée. Nous surveillons donc tout le process car les droits d’auteurs vont concerner les images de l’ePRO. On doit respecter tous les souhaits de l’auteur. Il est impossible de passer outre.”

DP : A quel niveau intervenez-vous dans la conception et le maintien de cet outil ? Par exemple la conception d’un test

GB : “Avant tout, nous ciblons un questionnaire qui nous semble le plus adapté. Nous le faisons validé avec le client puisque c’est le client qui est roi. Une fois cette étape réalisée, nous demandons les droits d’auteurs puis une société particulière nous envoie à quoi doit correspondre chaque écran de l’ePRO avec les questions. Ensuite, nous transmettons cela à nos développeurs qui réalisent une version test. Les Data Manager téléchargent l’application pour pouvoir faire des tests. Et pour terminer, une fois que tous les partis se sont mis d’accord, une version live est lancée.” “ La maintenance technique est faite par des développeurs informatiques car nous n’avons pas les

compétences pour cela. Après, nous établissons les guidelines pour le remplissage de l'ePRO. Par exemple, c'est une question avec un choix unique parmi 3 - 4 réponses. Il existe aussi des échelles analogiques pour essayer d'évaluer le ressenti d'une douleur sur une échelle de 0 à 10. Hormis cela, la maintenance est plus réalisée par les développeurs qui s'assurent que les comptes des patients fonctionnent correctement."

DP : Comment sont assurées la confidentialité et la sécurité des données ?

GB : "Tout cela n'est pas vraiment notre domaine mais nous connaissons les grandes lignes. En fait, les données sont stockées sur des serveurs sécurisés qui sont gérés par nos développeurs. C'est pratiquement pareil que nos eCRF qui sont en place. Le fonctionnement est équivalent sauf que pour les ePRO, nous utilisons des smartphones ou tablettes où toutes les données sont particulièrement sécurisées et stockées à un endroit bien précis. Uniquement nous, nous pouvons réaliser des imports pour travailler et faire les analyses statistiques."

DP : Cet outil est-il facile d'utilisation pour les patients n'étant pas familiers avec les objets connectés ?

GB : "En fait, cela est fait en sorte que cela soit très très simple d'utilisation. Après évidemment si ce sont des personnes qui ne sont pas du tout familières avec des objets connectés cela peut devenir compliqué. Mais maintenant, cela fait partie de certains critères d'inclusions c'est-à-dire que si le patient n'est pas capable d'utiliser un objet connecté, il ne se verra pas proposer à l'étude. Cependant, l'application est développée pour que cela soit le plus simple possible en entrant un identifiant donné lors de la première visite après avoir téléchargé l'application. Une fois que l'identifiant est entré, ce sont juste des questions avec un choix unique de questions qui s'enchaînent à la suite."

Collecte de données

DP : Constatez-vous une croissance pour l'utilisation de ce type d'outil ?

GB : "Alors personnellement, je suis à IQVIA depuis plus de 4 ans et presque les 3 premières années, nous n'avions presque quasiment aucun ePRO dans nos études cliniques. Et depuis un peu plus d'un an, nous proposons systématiquement ce type d'outil à nos clients. Et cela marche vraiment bien. Cet outil commence à entrer dans les moeurs. En tout cas au sein de notre service, c'est quelque chose qui est très implanté aujourd'hui."

DP : Pourquoi vos clients sont plus à même d'accepter d'intégrer des ePRO dans leurs études ?

GB : "Je dirais qu'il y a l'innovation d'un côté car c'est souvent la première fois que l'on récupère des données directement par le patient et je pense que c'est un aspect qui les intéresse vraiment du fait de son aspect innovateur. Et en parallèle, on obtient les données des patients sans passer par un intermédiaire."

DP : L'usage de ePRO favorise-t-il une amélioration de la qualité de données collectées par rapport à la version papier ?

GB : "Amélioration de la qualité des données, je ne sais pas car avec un ePRO on a directement le ressenti du patient alors qu'auparavant on passait par un intermédiaire comme le médecin qui remplissait ces données papiers à partir des questions qu'il posait. Il pouvait donc orienter les réponses des patients. Donc personnellement, je pense qu'il va y avoir des biais dans les données collectées par le patient. Puisque le patient sait qu'il va être suivi régulièrement et qu'il va devoir répondre à un questionnaire, cela peut constituer un biais de remplissage. Mais le fait d'être passé à une version électronique permet de faciliter l'obtention des données."

DP : Les questionnaires en version papier sont facilement des documents qui peuvent être perdus à la fois par le patient mais aussi le centre. Par la suite, le remplissage de l'eCRF est plus compliqué. Alors que la version électronique facilite cette étape.

GB : "Bien sûr, c'est beaucoup moins lourd car avant nous devions envoyer le PRO en version papier à l'hôpital. Ensuite, le remplissage du questionnaire se faisait quand le patient souhaitait le faire et ensuite il fallait faxer le document, le disposer sur le réseau afin de sécuriser son stockage. Maintenant, nous n'avons quasiment plus rien à faire car le patient télécharge l'application puis il peut répondre aux questions au moment et quand il le souhaite. Donc c'est beaucoup moins lourd."

Mise en oeuvre des études

DP : Comment sont sélectionnés les questionnaires à intégrer dans un ePRO ? Sur la base de quels critères ?

GB : "Les questionnaires que nous allons choisir pour les ePRO dépendent de plusieurs paramètres comme la pathologie et forcément des critères principaux et secondaires de l'étude. En fonction de l'étude, de la pathologie et de ces critères nous allons nous diriger à un type de questionnaire particulier. Par exemple, nous utilisons beaucoup de questionnaires de qualité de vie qui varient selon les pathologies. Puis c'est le client qui va valider définitivement les questionnaires sélectionnés, qui conviennent le mieux pour l'étude. Et les questionnaires doivent être déjà validés scientifiquement avec une publication des auteurs. On ne peut pas prendre 3 questions d'un questionnaire et 2 questions d'un autre pour former un nouveau questionnaire."

Interprétation des données

DP : Estimez-vous que la valeur des données collectées par le patient soit supérieure à celles collectées par les professionnels de santé ?

GB : "Personnellement, j'ai peur qu'un patient seul sans connaissances médicales, répond un petit peu à côté surtout qu'il va savoir qu'il doit répondre à un questionnaire donc ça le met dans des conditions particulières. Je ne pourrais dire s'il va répondre en bien ou en mal. Mais j'ai peur qu'il y ait un biais qui interfère directement avec les réponses du patient. Mais un médecin peut influencer aussi les réponses du patient par exemple en lui faisant rappeler que lors de sa dernière visite, le patient avait eu un mal particulier. Je pense qu'il n'y a pas de solution miracle mais un patient tout seul sans connaissances médicales peut avoir un avis biaisé mais avec la présence d'un médecin également."

DP : Les ePRO ont connu une émergence en termes d'utilisation car ils permettent aux patients d'être acteur de leur prise en charge en essayant d'évaluer avec pour objectif de faire évoluer cette dernière. Ces données ne sont peut-être pas validées scientifiquement mais elles peuvent se révéler utiles.

GB : "Oui en fait, c'est vrai que le ressenti du patient est très bénéfique, en particulier pour évaluer la qualité de vie. Mais je pense qu'il persiste un biais qu'il faut prendre en compte aussi. Et il y a beaucoup de critères pour valider un questionnaire comme notamment la simplicité d'utilisation. Les questions doivent être faciles, intelligibles. Dans le cadre d'un PRO simple, lorsque le médecin pose la question, le patient est capable de répondre immédiatement sans avoir besoin d'explication. Si je donne un exemple sur un questionnaire de qualité de vie. Comment vous sentez-vous aujourd'hui ? Et les réponses sont Bien, Pas bien, Moyennement etc ... Concernant l'évaluation des efforts, on peut retrouver une question type : Arrivez-vous à monter un étage à pied par exemple. Donc ce sont des questions qui parlent à tout le monde"

DP : Comment l'analyse statistique est-elle mise en place pour ce type d'outil ?

GB : " C'est très question dépendante, en fait entre un ePRO et un PRO, les analyses vont être exactement les mêmes c'est-à-dire qu'il n'y a pas de différence. Après cela dépend des questionnaires car il en existe certains avec des algorithmes déjà tout fait. Et donc là tout se fait automatiquement et c'est l'auteur qui publie les résultats avec un score global ou alors un score par dimension. En tout cas, il n'y a aucune différence pour le calcul des scores entre un ePRO et un PRO."

DP : Selon vous, quels sont les enjeux pour le patient de l'intégration des objets connectés comme les ePRO dans les études cliniques en oncologie ?

"Je pense que c'est plus facile parfois d'avoir juste à connecter son smartphone et répondre à des questions comme celà que de devoir faire face à un médecin quand on a une pathologie comme un cancer qui nécessite la prise de traitements assez lourds. Donc c'est peut-être une voie pour avoir des réponses plus facilement de la part des patients."

DP : Quels sont les freins / limites à l'utilisation des ePRO par le patient ?

GB : "Les limites justement je vais un peu me contredire mais par exemple nous avons une étude où il y a beaucoup d'ePRO. Ce sont des patients atteints d'un cancer du sein et ils doivent répondre à 4 ePRO tous les mois. Et je trouve celà un peu lourd en plus de leur maladie puisqu'en plus de leur douleur, ils doivent répondre à des questionnaires même si les questions peuvent être assez simples à répondre. Je me dis donc que ça peut être un peu trop pour ces patients. Cela étant, il faut aussi faire attention aux patients qui vont télécharger l'application mais qui ne vont jamais l'utiliser. Et de notre côté, il est impossible de contacter un patient. Il faudrait donc faire une relance auprès du médecin pour rappeler au patient de bien remplir le questionnaire. Personnellement, je pense que les eDevice sont beaucoup plus qualitatifs en apportant de grosses informations et très pertinentes. Mais là encore, nous sommes dépendants complètement du patient puisque s'il n'a pas envie d'utiliser l'objet connecté, les données ne peuvent pas être collectées."

DP : Pensez-vous qu'il existerait un moyen pour que les patients remplissent les questionnaires ou acceptent de participer à des études cliniques avec des objets connectés ?

GB : "Honnêtement, je pense que la rémunération serait un bon moyen. Mais malheureusement, je n'ai pas de recette miracle. Leur médecin essaye de bien les sensibiliser avant l'inclusion dans l'étude. Mais c'est quelque chose d'assez compliqué. Puisque hormis cela, nous ne pouvons pas faire beaucoup plus. Donc cela dépend vraiment du patient."

Dorian Pompili (DP) : Pouvez-vous vous présenter et expliquer vos missions au sein de votre entreprise ?

Adeline Costa (AC) : “Bonjour, je m’appelle Adeline Costa, je suis Data manager depuis 15 ans et je supervise toutes les activités de data management de tous les projets du département Real-World Solutions.”

DP : Depuis combien de temps travaillez-vous dans la recherche clinique ?

AC : “Je travaille dans la recherche clinique depuis 15 ans donc.”

DP : Avez-vous pu participer à des études cliniques faisant intervenir des objets connectés en oncologie comme les *electronic Patient Reported Outcomes* ?

AC : “Oui tout d’abord, je différencie les objets connectés et les ePRO car pour moi les objets connectés concernent plus les montres ou semelles connectées. Mais oui en tout cas, les ePRO sont des outils assez émergents maintenant car j’en vois régulièrement dans nos études depuis à peu près 3 ans. En parallèle, nous avons de plus en plus de demandes même si au début c’était quelque chose d’assez balbutiant avec uniquement un PRO version papier puis on a commencé à proposer les ePRO avec un seul questionnaire. Mais cette année, nous avons mis en place plusieurs études avec des ePRO composés de plusieurs questionnaires.”

DP Quelle est l’utilité / la nécessité d’un ePRO selon vous ?

AC : “Les ePRO permettent de faire remonter des données patients en direct sans passer par le médecin et avec son smartphone tout seul. Les PRO papier sont assez critiqués par rapport au fait que les patients peuvent avoir peur de s’exprimer clairement face aux questions car il le fait lors de sa visite de consultation. Et comme ce sont des questionnaires assez connus, les données sont assez fiables grâce à l’obtention d’un score.”

Conception ePRO :

DP : Quelles sont les étapes primordiales pour la création d’un ePRO avant que les patients puissent l’utiliser ?

AC : “La première étape va être d’identifier les questionnaires validés et ceux qui ne sont pas validés scientifiquement. Ensuite le plus gros challenge que l’on rencontre concerne les licences avec les auteurs. En effet, nous devons obtenir une licence pour pouvoir utiliser un questionnaire. Les auteurs en retour vont nous demander de faire ressortir certains aspects de leur questionnaire. Donc nous devons collaborer avec les auteurs pour utiliser les questionnaires en fonction de leur point de vue. Il est donc partie prenante dans le projet. Mais il faut savoir que l’on peut utiliser quand même des questionnaires qui ne sont pas validés en créant par exemple une échelle visuelle analogique de 0 à 10 pour mesurer n’importe quelle question. Et quand cela concerne une enquête de satisfaction, on peut aussi utiliser cela car très peu sont validés au final. Mais les questionnaires validés nous permettent d’obtenir des scores qui prouvent la robustesse des données collectées.”

DP : A quel niveau intervenez-vous dans la conception et le maintien de cet outil ?

AC : “Alors on doit obtenir les questionnaires des auteurs qui peuvent être parfois disponibles en version libre sur internet. Cela nous permet de voir un peu la quantité de questions. Donc quand on est au niveau de la proposition commerciale, on essaye de se renseigner au maximum sur quel type de questionnaire on a à notre disposition. On fait attention particulièrement à ne pas avoir trop de champ libre afin d’éviter que les patients nous reportent des événements indésirables nécessitant un traitement par pharmacovigilance derrière. Ensuite, nous devons constituer une structure de base où une question correspond à une variable. Et on doit faire attention aux spécificités du questionnaire. Donc on essaye de transformer un questionnaire en base de données. Et il faut être

vigilant par rapport au copyright. Mais pour éviter tout celà, il faut être sûr que l'on soit proche de la contractualisation finale du projet.”

DP : Comment sont assurées la confidentialité et la sécurité des données ?

AC : “En termes d'authentification, le médecin inclut un patient pour obtenir son numéro d'authentification de l'étude qui correspondra à ses identifiants pour pouvoir utiliser l'ePRO. On ne demandera jamais les informations personnelles du patient comme son nom et prénom ou adresse email pour se connecter. Les patients utilisent uniquement le numéro que l'eCRF lui attribue pour se connecter à l'ePRO et également sa date de naissance pour permettre d'avoir une double authentification, ce qui permet de s'assurer que c'est bien le patient qui utilise l'outil et non une autre personne. Et nous ne pouvons pas stocker de données personnelles sur nos serveurs. Les serveurs utilisés sont des serveurs HDS qui permettent d'assurer la sécurité des données de santé. Et le stockage de données est externe à notre société car on passe par un prestataire externe. Les données de l'eCRF ne sont pas stockées sur les mêmes serveurs afin que ça soit indépendant. Généralement, ce sont de gros hébergeurs de données de santé comme Amazon pour éviter toute fuite de données sensibles.”

DP : Cet outil est-il facile d'utilisation pour les patients n'étant pas familiers avec les objets connectés ?

AC : “L'intérêt principal pour le patient est de pouvoir télécharger directement l'application sur son smartphone et de se créer un identifiant, qui lui permettra de compléter les questionnaires. C'est donc quelque chose qui paraît assez simple puisque nous avons beaucoup de patients de tout âge avec des smartphones. La seule contrainte serait de ne pas avoir de smartphone mais aujourd'hui la majorité des personnes en possède un. En tout cas, je ne vois pas beaucoup de contraintes. Nous avons fait une étude avec un ePRO et des objets connectés, et cette fois cela rentre dans les critères d'inclusions. Donc si le patient ne peut pas compléter les questionnaires sur l'objet connecté, cela va présenter clairement un frein pour participer à l'étude. Mais ce sont des informations qui sont bien à spécifier au patient avant l'inclusion.”

DP : Comment l'accès à l'outil est-il intuitif ? (tests patients, guidelines de PRO papier ...)

AC : “Par le passé, nous avons fait des tests avec une association de patients qui a utilisé la solution que l'on proposait dans le cadre d'une étude. Donc on leur a donné l'objet connecté et la tablette pour pouvoir compléter les questionnaires. Et en fait lors d'une séance, ils ont pu tester et nous faire des retours en live. A ce moment-là, nous étions au tout début du projet, ça nous a donc permis de revoir les améliorations à apporter ou non avec notre client. Généralement, les tests ce sont nous qui les faisons avec nos smartphones professionnels pour s'assurer de la fonctionnalité et de l'ergonomie de l'application. Mais ce sont des tests que l'on réalise aussi lors de la conception de nos eCRF. Et pour aider les patients, on réalise un triptyque sur lequel il peut retrouver son identifiant à l'étude, la dénomination de l'étude, une FAQ sur comment créer de nouveau un mot de passe par exemple et également une petite explication sur chaque questionnaire à compléter.”

Collecte de données

DP : Constatez-vous une croissance pour l'utilisation de ce type d'outil ?

AC : “Oui effectivement, c'est surtout au niveau de la demande des clients aussi. Il y a plus de demandes surtout sur la quantité des ePRO c'est-à-dire qu'on nous demande des designs un peu plus compliqués que par le passé avec plusieurs questionnaires au lieu d'un seul.”

DP : L'usage de ePRO favorise-t-il une amélioration de la qualité de données collectées par rapport à la version papier ?

AC : *“Alors oui forcément par rapport à la compliance car c’est assez simple, les patients reçoivent une notification. Et si les patients nous ressemblent un peu dès qu’on reçoit une notification on est alerte. Mais s’il ne le fait pas de suite, nous avons plusieurs reminders que l’on peut programmer. C’est donc plus facile d’être compliant avec ce type d’outil car avec notre smartphone on peut le faire à tout moment et à l’endroit que l’on souhaite. Le patient a la possibilité aussi de pouvoir choisir quand il souhaite recevoir les notifications. Par rapport à une version papier, l’application permet de répondre uniquement aux questions qui sont posées alors que la version papier, ils peuvent modifier ou barré des commentaires ce qui peut devenir une donnée non exploitable. Et la version papier est plus facilement perdue comparé à la version électronique où toutes les données sont remontées et correctement stockées.”*

DP : Selon vous, quels sont les enjeux pour le patient de l’intégration des objets connectés comme les ePRO dans les études cliniques en oncologie ?

AC : *“Pour le patient cela permettrait de mieux comprendre la qualité de vie des patients souffrant d’un cancer. Donc je pense que c’est quelque chose d’assez motivant pour le patient car en répondant aux questions il va contribuer à essayer d’améliorer la prise en charge. Cela permet aussi peut-être de décharger l’esprit du patient en exprimant clairement son point de vue face à la maladie vu qu’il existe pas mal de questionnaire par rapport à son ressenti à un instant t. Et peut-être l’intérêt aussi de développer une médecine plus personnalisée pour le patient ce qui lui permettrait de se sentir écouter.”*

DP : Quels sont les freins / limites à l’utilisation des ePRO par le patient ?

AC : *“On a déjà évoqué le frein technique mais je ne pense que ça pourra être réellement un frein. Mais récemment on nous a dit que la connexion de l’hôpital pouvait être mauvaise par exemple lorsque l’on présente l’application. Peut-être par rapport à l’observance et des études un peu longues, ce qui peut devenir lassant et redondant pour le patient de remplir des questionnaires. Il existe des ePRO où le patient a besoin de se connecter tous les jours, ça peut donc être problématique à force. Et lorsque nous faisons nos tests aussi, on se rend compte certaines fois que la longueur des questionnaires peut être une limite car au-delà de 15 questions ça commence à devenir compliqué d’être toujours aussi concentré. Et en plus sur certaines études, il y a plusieurs questionnaires donc si chaque questionnaire fait plus de 10 questions, le patient peut clairement ne plus avoir envie de répondre aux questions à cause de sa lourdeur.”*

Dorian POMPILI

Recherche clinique : l'implication des objets connectés (ePRO) en oncologie en France
Quels sont les enjeux pour le patient de l'intégration d'un ePRO, dans les études cliniques en oncologie en France du point de vue des professionnels de la recherche clinique ?

Les nouvelles technologies représentent l'avenir de la médecine moderne. L'informatisation de nombreuses pratiques médicales permet d'accroître la personnalisation des soins. **L'*eletronic Patient-Reported Outcomes* (ePRO)** est un outil incontournable pour collecter des informations concernant le point de vue du **patient** dans le cadre de la **recherche clinique**. Il s'intègre parfaitement dans l'approche centrée sur le patient et son bien-être. Son utilisation permet de garantir une meilleure qualité des **données** tout en assurant la sécurité. Les promoteurs d'études sont de plus en plus enclins à intégrer cet outil dans leur étude en **oncologie** pour recueillir le **ressenti** du patient lors de sa prise en charge et ainsi mettre à contribution le patient. Toutefois, les nouvelles technologies ne sont pas forcément des outils appréciés par la majorité des patients âgés souffrant d'une maladie chronique. L'enjeu demeure donc dans l'acceptation de découvrir de nouvelles perspectives innovantes. Cet instrument présente plusieurs avantages que ce soit pour les promoteurs mais surtout pour les patients, qui deviennent acteur de leur santé.

Mots clés : ePRO, recherche clinique, données, oncologie, patient, ressenti

Clinical research: the involvement of connected tools (ePRO) in oncology in France
From the point of view of clinical research professionals, what are the challenges for patients of integrating an ePRO into clinical trials in oncology in France?

New technologies represent the future of modern medicine. The computerisation of many medical practices is making it possible to personalise care even further. The ***eletronic Patient-Reported Outcomes* (ePRO)** is an essential tool for collecting information from the **patient's** point of view as part of **clinical research**. It fits in perfectly with the patient-centred approach and well-being. Its use guarantees better quality data while ensuring safety. Sponsors are increasingly inclined to include this tool in their **oncology** studies, to gather patients' **feelings** about their treatment and to involve them in the process. However, new technologies are not necessarily tools that are appreciated by most elderly patients suffering from a chronic illness. The challenge, therefore, is to ensure that they are willing to discover new and innovative perspectives. This tool has several advantages, not only for promoters but also for patients, who can take charge of their own health.

Key words: ePRO, clinical research, data, oncology, patient, feeling.