

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 19 décembre 2018

Par Melle DE COLNET Henriette

**APPORTS DE L'E-SANTE DANS LES RECHERCHES IMPLIQUANT LA
PERSONNE HUMAINE**

Membres du jury :

Président : Monsieur Jean Louis CAZIN

Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie (Université de Lille) - Docteur ès Sciences Pharmaceutiques - Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret de Lille (Centre Régional de Lutte Contre le Cancer en Hauts de France) - Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens : Conseiller Ordinal élu (section H)

Assesseeur(s) : Monsieur Thierry DINE

Professeur de pharmacie clinique à la faculté de pharmacie (Université de Lille) - Praticien hospitalier au CH Loos-Haubourdin

Membre extérieur : Monsieur Nadir AMMOUR

Clinical Innovation Domain Leader, Sanofi R&D, Clinical Science & Operation, Chilly-Mazarin, France - Docteur en Chirurgie-Dentaire, DESS Sciences Economiques de La Santé, Master in Business Administration



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie

Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie

M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Monsieur Cazin, *Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie (Université de Lille) - Docteur ès Sciences Pharmaceutiques - Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret de Lille (Centre Régional de Lutte Contre le Cancer en Hauts de France) - Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens : Conseiller Ordinal élu (section H)*, pour avoir accepté d'encadrer cette thèse et l'intérêt que vous avez porté à ce sujet. Je vous remercie pour votre disponibilité et vos précieux conseils.

A Monsieur Dine, *Professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté de pharmacie – Praticien hospitalier au CH Loos, Haubourdin*, pour l'honneur que vous me faites en siégeant au sein du jury de cette thèse.

Au Docteur Nadir Ammour, *Clinical Innovation Domain Leader, Sanofi R&D*, pour vous être rendu disponible afin de siéger dans ce jury et apporter votre expertise en digitalisation des essais cliniques.

A mes maitres de stage, pour avoir attisé mon intérêt pour les essais cliniques, pris le temps de me former et permis d'acquérir de nouvelles compétences. Je remercie particulièrement Madame Sophie Garnault, des Laboratoires Servier, grâce à qui j'ai participé au congrès e-santé DOCTORS 2.0 & You en juin 2017.

A mes parents et frères et sœur, pour leur soutien matériel et moral tout au long de ces années d'étude. Je vous remercie pour vos encouragements et votre confiance, en particulier au cours de la PACES et lors de la rédaction de cette thèse.

A mes amis, qui ont été à mes côtés pendant ces années d'étude. Iris, je te remercie particulièrement pour ton aide, ta patience au cours des travaux pratiques et cette belle amitié. Eline, ta joie et ta bonne humeur quotidiennes ont embelli ces années. Je remercie également tous les autres amis et personnes rencontrés au cours de ces six années, chacun à sa façon, a contribué à faire de moi la personne que je suis aujourd'hui.

Sommaire

TABLE DES ABREVIATIONS	17
INTRODUCTION	19
CHAPITRE 1. E-SANTE.....	23
1.1. DEFINITION	25
1.1.1. <i>Pratiques médico-sociales.....</i>	27
1.1.2. <i>Pratiques médicales.....</i>	27
1.1.2.1. Télémédecine	27
1.1.2.2. M-santé	28
1.1.2.3. Autres catégories de solutions liées à la télésanté.....	29
1.2. EXEMPLES DE SOLUTIONS E-SANTE	31
1.2.1. <i>Solutions centrées sur le patient.....</i>	32
1.2.1.1. Solutions médicales à distance.....	32
1.2.1.2. Solutions favorisant l'autonomie des individus et leur qualité de vie	34
1.2.1.3. Services aux patients	35
1.2.2. <i>Solutions orientées professionnels de santé</i>	36
1.2.2.1. Collaboration	36
1.2.2.2. Aide à la décision.....	36
1.2.2.3. Formation	36
1.3. DEFIS ET OPPORTUNITES DE L'E-SANTE	37
1.3.1. <i>Défis</i>	37
1.3.1.1. Confidentialité et protection des données personnelles	37
1.3.1.2. Fiabilité et évaluation des solutions e-santé	39
1.3.1.3. Acceptation de ces solutions par les usagers	40
1.3.2. <i>Opportunités.....</i>	41
1.3.2.1. Empowerment du patient/individu	41
1.3.2.2. Amélioration de la prise en charge du patient.	42
CHAPITRE 2. RECHERCHES IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE	43
2.1. DEFINITION	45
2.1.1. <i>Phase I : tolérance ou innocuité.....</i>	45
2.1.2. <i>Phase II : détermination de la dose minimale efficace</i>	45
2.1.3. <i>Phase III : études « pivots ».....</i>	46
2.1.4. <i>Phase IV : post-autorisation de mise sur le marché.....</i>	46
2.2. PRINCIPAUX ACTEURS DES ESSAIS CLINIQUES	47
2.2.1. <i>Promoteur</i>	47
2.2.2. <i>Investigateur.....</i>	47
2.2.3. <i>Pharmacien.....</i>	48
2.2.4. <i>Personne impliquée dans la recherche humaine</i>	48
2.2.5. <i>Autorités de santé et comités d'éthique.....</i>	49
2.3. DEROULEMENT TRADITIONNEL D'UN ESSAI CLINIQUE	50
2.4. DEFIS IDENTIFIES AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES	51
2.4.1. <i>Recrutement des personnes impliquées dans la recherche.....</i>	51
2.4.1.1. La localisation du site investigateur	52
2.4.1.2. Information des personnes éligibles à un essai	52
2.4.1.3. Complexité du protocole : contraintes dues au nombre de visites, difficultés de compréhension des procédures.....	53
2.4.2. <i>Rétention des personnes impliquées dans la recherche.</i>	54
2.4.3. <i>L'adhésion thérapeutique.....</i>	56
2.4.4. <i>Communication entre tous les acteurs</i>	57
2.4.5. <i>Collecte des données</i>	58

CHAPITRE 3. DIGITALISATION DES RECHERCHES IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE POUR REpondre	
AUX DIFFERENTS DEFIS IDENTIFIES	61
3.1. OUTILS DIGITAUX UTILISES DANS LES RECHERCHES IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE	63
3.1.1. <i>Recrutement digital</i>	63
3.1.1.1. Recrutement <i>via</i> les réseaux sociaux.....	64
3.1.1.2. Registres	67
3.1.2. <i>eConsentement</i>	69
3.1.3. <i>Collecte électronique des données</i>	72
3.1.3.1. Cahier d’observation électronique (eCase Report Form ou eCRF)	73
3.1.3.2. Evaluation du résultat clinique électronique ou eCOA	76
3.1.3.3. Applications et objets connectés : m-santé.....	78
3.1.3.4. Recommandations pour la sélection des technologies mobiles adéquates dans les essais cliniques	82
3.1.3.5. Adhésion : stimulation et évaluation.....	85
3.2. ESSAIS CONDUITS A DISTANCE DE CENTRES INVESTIGATEURS (DECENTRALISE, « REMOTE » OU « SITE-LESS »)	86
3.2.1. <i>Etude REMOTE</i>	87
3.2.2. <i>Etude VERKKO</i>	92
3.2.3. <i>Opportunités dans la maladie d’Alzheimer</i>	93
CONCLUSION.....	97
BIBLIOGRAPHIE	101

Table des abréviations

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

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

CISCRP: Center for Information and Study on Clinical Research Participation

CNIL: Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CNOM : Conseil National de l'Ordre des Médecins

CTTI: Clinical Trials Transformation Initiative

eCOA: eClinical Outcome Assessment

eCRF: eCase Report Form

ePRO: ePatient Reported Outcome

FDA: Food and Drug Administration

ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform

ITT : Intention de traiter

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PIPAME : Pôle interministériel de prospective et d'anticipation des mutations économiques

RECF : Registre des essais cliniques en cancérologie en France

Introduction

Les recherches impliquant la personne humaine représentent une étape cruciale du développement d'un médicament. Au cours de mes études de pharmacie et de mon master essais cliniques et développement du médicament, j'ai été sensibilisée à l'importance de cette partie du développement du médicament. Ensuite, lors de mes différents stages et expériences professionnelles, j'ai travaillé sur de multiples études, de la phase I à la phase IV, portant sur diverses pathologies (oncologie, diabète). J'ai participé à toutes les étapes d'une étude clinique, du lancement de l'étude (soumission aux comités d'éthique, négociation des contrats et budgets avec les centres investigateurs...) au gel de base, en passant par la sélection/recrutement des patients, et leur suivi. Mon implication dans ces études m'a fait comprendre les enjeux des essais quelle que soit la phase de développement ou la pathologie visée. Afin d'accélérer l'accès des patients à des traitements innovants, il est nécessaire de diminuer le temps de développement du médicament. Le recrutement des patients et leur rétention sont deux des préoccupations majeures lors de la conduite de recherches impliquant la personne humaine. En fonction de la pathologie concernée ou des contraintes liées au protocole, ces deux aspects sont plus ou moins complexes. Certaines techniques, comme la motivation des centres investigateurs, permettent d'accélérer le recrutement. D'autres, comme le suivi de proximité des patients pour s'assurer de leur adhésion thérapeutique et au protocole, permettent d'améliorer la rétention. Cependant, il est indispensable de développer d'autres outils pour aider les Promoteurs, éviter les délais et accélérer la mise à disposition des traitements pour les patients.

J'avais, d'autre part, une appétence particulière pour l'e-santé. Je m'intéressais aux bénéfices potentiels de l'utilisation des nouvelles technologies dans la prise en charge des patients, aux enjeux éthiques et réglementaires, à l'acceptation par les patients et à la persistance de ces nouvelles solutions dans la santé.

Ensuite, en travaillant au sein de deux laboratoires différents, j'ai été témoin des différentes stratégies mises en place dans les essais cliniques et de leurs avancées : décision d'utiliser des outils électroniques ou non (ex : utilisation de journaux patients papiers *versus* utilisation de journaux patients électroniques) et des éléments pris en compte dans cette décision. La stratégie varie d'une entreprise à l'autre, mais elle est également susceptible de varier au sein d'une même entreprise en fonction des spécificités des études (nombre de patients à inclure, pathologie visée, coût...).

J'ai également eu l'opportunité de gérer une étude utilisant des journaux patients électroniques (ediary) et des glucomètres électroniques. Ceci m'a permis de mieux appréhender les bénéfices et enjeux de tels outils.

J'ai ainsi pensé à travailler sur un sujet alliant les deux thématiques suivantes : e-santé et recherches impliquant la personne humaine. En me renseignant, j'ai identifié de multiples initiatives en cours de développement : recrutement, consentement, collecte de données électroniques, partenariats de laboratoires pharmaceutiques avec des entreprises spécialistes des technologies (Sciences 37, TrinetX pour Sanofi par exemple), partenariats interentreprises (TransCelerate BioPharma Inc.) et même lancement d'essais virtuels.

Dans cette thèse, nous évoquerons les bénéfices et enjeux de l'e-santé en soins cliniques, puis les défis rencontrés lors de la conduite de recherches impliquant la personne humaine et enfin les apports de l'e-santé dans les recherches impliquant la personne humaine.

Chapitre 1. E-santé

1.1. Définition

Le premier usage du terme « e-Health » remonte vraisemblablement à 1999. Au cours de la présentation d'une étude australienne lors du 7ème congrès international de la télémédecine, John Mitchell le définit comme « l'usage combiné de l'internet et des technologies de l'information à des fins cliniques, éducationnelles et administratives, à la fois localement et à distance ».⁽¹⁾

Cependant, il est délicat de définir précisément le terme d'e-santé, car il en existe de nombreuses définitions. Une revue systématique publiée en 2005 a, en effet, identifié cinquante et une définitions du terme « e-Health ». La plus citée dans la littérature semble être celle d'Eysenbach : « la e-santé est un domaine émergent à l'intersection de l'informatique médicale, de la santé publique et du commerce, se référant aux services de santé et à la transmission ou à l'échange d'information par internet et les technologies connexes. Dans un sens plus large, cette expression se caractérise, non seulement par un développement technique, mais encore par un état d'esprit, une façon de penser, une attitude, et un engagement envers une pensée mondiale, en réseaux, afin d'améliorer les soins de santé aux niveaux local, régional et mondial par l'utilisation de l'information et des technologies de communication. » ou « *e-health is an emerging field in the intersection of medical informatics, public health and business, referring to health services and information delivered or enhanced through the Internet and related technologies. In a broader sense, the term characterizes not only a technical development, but also a state-of-mind, a way of thinking, an attitude, and a commitment for networked, global thinking, to improve health care locally, regionally, and worldwide by using information and communication technology.* »⁽²⁾

Dans le cadre de cette thèse, nous retiendrons la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé qui définit l'e-santé comme « *l'utilisation des Technologies de l'Information et de la Communication (TIC) pour la santé* ».⁽³⁾ Les TICs représentent l'ensemble des technologies de communication (téléphones, Wi-Fi, internet), les logiciels et le matériel informatiques appelés communément et respectivement *softwares et hardwares*. Ces technologies permettent de produire des données, de les stocker, de les transmettre et de les traiter pour améliorer la santé des populations.

Aujourd'hui, le terme e-Health s'est banalisé dans le monde entier et réfère à tout ce qui contribue à la transformation numérique du système de santé, voire au-delà du seul secteur de santé, le médico-social.

L'e-santé concerne ainsi des domaines variés comme la télémédecine, la prévention, le suivi d'une maladie chronique à distance (diabète, hypertension, insuffisance cardiaque ...), les dossiers médicaux électroniques, ainsi que les applications et la domotique.

Au vu de l'étendue de la définition de l'e-santé, il est nécessaire d'en définir les frontières. La Commission Européenne en décrit trois domaines majeurs :⁽⁴⁾

- **Les systèmes d'information de santé (SIS) ou hospitaliers (SIH)** : ceux-ci organisent les échanges d'information entre hôpital et médecine de ville ou entre services d'un même hôpital. Le dossier médical partagé (DMP) ou la prescription électronique, par exemple, reposent sur ces systèmes
- La **télésanté**, qui inclut notamment la m-santé et la télémédecine
- Les **outils spécialisés pour les professionnels de santé et les chercheurs** (robotique et environnements avancés pour le diagnostic et la chirurgie, outils pour la simulation et la modélisation, grilles pour la santé, outils de formation) (Figure 1)

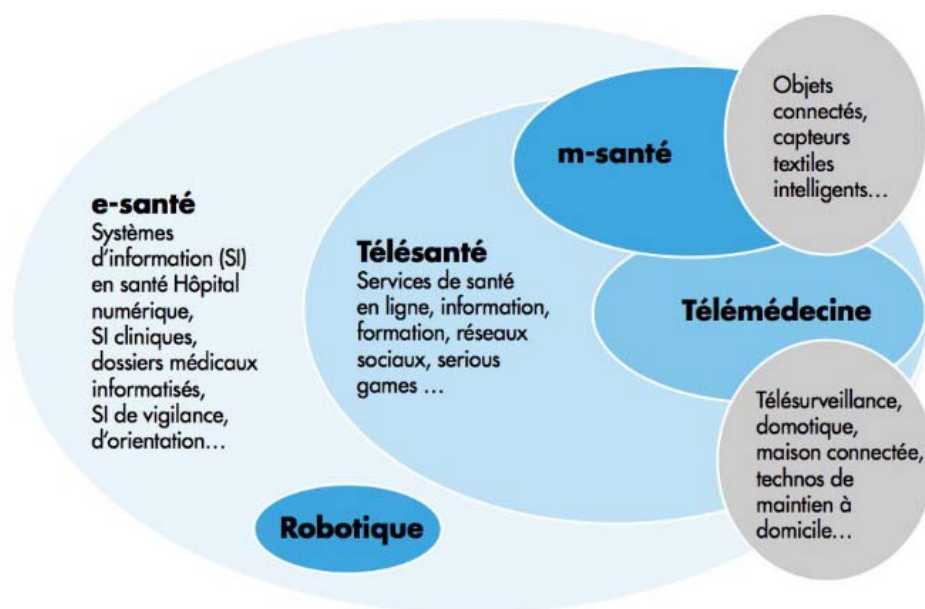


Figure 1. Les différentes catégories de l'e-santé⁽¹⁾

La télésanté étant un domaine d'intérêt majeur dans le cadre des recherches impliquant la personne humaine, nous ciblerons cette section de l'e-santé dans la suite de ce chapitre.

La télésanté intègre tous les domaines de la santé numérique. Elle correspond à l'utilisation des outils de production, de transmission, de gestion et de partage d'informations numérisées au bénéfice des pratiques tant médicales que médico-sociales.⁽⁵⁾

1.1.1. Pratiques médico-sociales

La téléinformation et la télévigilance sont des exemples d'applications médico-sociales de la télésanté.

- **Téléinformation** : capacité à accéder à un portail grand public sur lequel les usagers/patients et les acteurs du monde médico-social pourront accéder à des informations de prévention et de recommandations sanitaires, à des alertes (situations de crise, épidémie), à des conseils et bonnes pratiques, à des annuaires, des guides d'accompagnement leur permettant d'identifier le point d'entrée qui correspond à leur problématique
- **Télévigilance** : alerte, suivi et accueil téléphonique des personnes utilisant notamment des capteurs dynamiques de positionnement, de comportement, de fonctionnement d'organes vitaux ou d'appareils supplétifs et des outils de géolocalisation (par exemple pour les pathologies de type Alzheimer).⁽⁵⁾

1.1.2. Pratiques médicales

1.1.2.1. Télémédecine

Elle représente l'ensemble des pratiques médicales à distance utilisant des technologies de l'information et de la communication et mettant en relation les professionnels de santé entre eux ou avec un patient. Elle concerne cinq types d'actes médicaux :

- La **téléconsultation**, qui consiste en la réalisation d'un acte médical à distance permettant de poser un diagnostic, de proposer un suivi et d'établir une prescription si nécessaire.
- La **téléexpertise** : aide à la décision médicale apportée à un médecin par un autre médecin situé à distance, en raison de sa formation ou de ses compétences particulières. Les médecins échangent en l'absence du patient et arrêtent ensemble un diagnostic et/ou une thérapeutique sur la base des données cliniques, radiologiques ou biologiques qui figurent dans son dossier médical.

- La **télesurveillance médicale** : un médecin interprète à distance les données nécessaires au suivi médical d'un patient et, le cas échéant, prend des décisions relatives à sa prise en charge. L'enregistrement et la transmission des données peuvent être automatisés ou réalisés par le patient lui-même ou par un professionnel de santé.
- La **téléassistance médicale** : un médecin assiste à distance un autre professionnel de santé au cours de la réalisation d'un acte.
- **Réponse médicale apportée à distance dans le cadre de la régulation médicale** des urgences ou de la permanence de soins (SAMU).⁽⁵⁾

1.1.2.2. M-santé

Le terme « m-health » est apparu en 2005, soit six ans après l'émergence de celui de « e-health ». Le Professeur Robert Istépanian, universitaire londonien, l'a décrit comme étant « l'utilisation des communications mobiles émergentes en santé publique ».⁽¹⁾ En 2009, l'OMS a, à son tour, défini la santé mobile comme recouvrant « les pratiques médicales et de santé publique reposant sur des dispositifs mobiles tels que téléphones portables, systèmes de surveillance des patients, assistants numériques personnels et autres appareils sans fil. »⁽¹⁾

Sur le plan des usages, le périmètre de la m-santé s'étend des fonctions basiques du téléphone (voix ou SMS) aux fonctionnalités les plus sophistiquées faisant appel aux technologies les plus récentes : smartphone et tablette, qui sont devenus les points d'accès Internet quasi exclusifs.

La m-santé est divisée en deux catégories majeures d'outils : les applications mobiles et les objets connectés de santé.

❖ **Applications mobiles de santé/bien être (« Apps »)**

Ce sont des logiciels spécifiquement conçus pour fonctionner sur un équipement tel que smartphone ou tablette.

Aungst définit la typologie des Apps selon 4 types : ⁽⁶⁾

- **application mobile** : logiciel qui fonctionne sur un appareil mobile et emplit une/des fonction(s) particulière(s). (ex : application Mon Coach Douleur)
- **application mobile native** : logiciel préinstallé sur un appareil mobile (exemple : logiciel gérant l'utilisation de la caméra de l'appareil mobile).

- **application mobile téléchargeable** : logiciel non préinstallé sur un appareil mobile et requiert d'être téléchargé au travers d'une source externe (en général un magasin d'Apps mobiles).
- **application web (*Web-Based*)** : logiciel se connectant à un portail web sur Internet et qui adresse le flux sur un appareil mobile. Nécessite une connexion Internet.

Ces applications permettent un suivi de la santé des individus et de leur qualité de vie en temps réel, avec un impact potentiellement significatif sur le dépistage de maladie ou encore sur l'adhésion des patients à leur traitement. Par exemple, l'envoi de SMS peut aider les patients à respecter leurs prises médicamenteuses.

❖ Les **objets connectés de santé/bien être** sont des objets générant de l'information physiologique synchronisée *via* un réseau sans fil (Wi-Fi ou Bluetooth) à un téléphone portable, une tablette, ou au site internet du fabricant. Ils communiquent avec d'autres systèmes informatiques pour obtenir ou fournir d'autres informations. Ils sont appelés « objets intelligents ». Ce sont des objets destinés à un usage médical ou, souvent, à gérer la santé et le bien-être. Ils permettent de collecter des données en vie réelle, au domicile de l'individu, de les stocker, les traiter et les diffuser ou peuvent accomplir des actions spécifiques en fonction des informations reçues. Le tensiomètre, la balance, ou encore la montre connectée, en sont des exemples très largement utilisés dans la population générale. De plus en plus d'objets intégrés au corps commencent à apparaître, comme les lentilles mesurant la glycémie ou le patch électronique greffé sous la peau.

1.1.2.3. Autres catégories de solutions liées à la télésanté

❖ « Jeux sérieux » ou **serious games**

Pendant médical de la gamification, ce sont des logiciels ludiques ayant un but pédagogique ou de rééducation physique. Ces services permettent à des étudiants ou des professionnels de santé de réaliser des simulations avant de pratiquer un acte médical sur un patient. Ce service peut également s'adresser à des malades ou des aidants dans le cadre d'un processus thérapeutique.

❖ Domotique et habitat intelligent dédiés à la santé et au bien-être

La domotique correspond à la connectivité des habitations. Elle peut être divisée en deux catégories : les technologies visant à répondre aux défis du maintien à domicile et au soutien à l'autonomie et les technologies permettant de sécuriser et améliorer l'environnement de vie pour tous (qualité de l'air, de l'eau, de l'éclairage, allergies, énergie, alimentation, confort).

Elle correspond à l'installation de solutions e-santé au domicile des individus, en particulier dans le cadre du suivi de personnes âgées ou de malades chroniques tels que les diabétiques ou les insuffisants cardiaques. Ex : capteurs anti-chutes, caméras et gestion d'alertes...

❖ Plateformes de soutien à la population et aux patients et les plateformes d'échange entre patients

Ce sont des sites Internet destinés à la fois aux professionnels de santé et au grand public. Ils offrent toutes les informations, que ce soit pour une aide et un soutien ou pour des soins. L'avènement des réseaux sociaux nous montre l'importante demande des individus à accéder à l'information et à échanger ces informations. Il existe ainsi des plateformes collaboratives, des communautés de patients en ligne ou encore des sites Internet et pages Facebook des établissements de santé à destination des patients et professionnels de santé.

Le développement de solutions e-santé répond à un besoin d'optimisation du parcours de santé. Le Pôle interministériel de Prospective et d'Anticipation des Mutations économiques (PIPAME) a, dans son rapport sur l'e-santé, décrit les cinq domaines du parcours de santé dans lesquels l'e-santé apporte de la valeur (Figure 2): ⁽⁷⁾

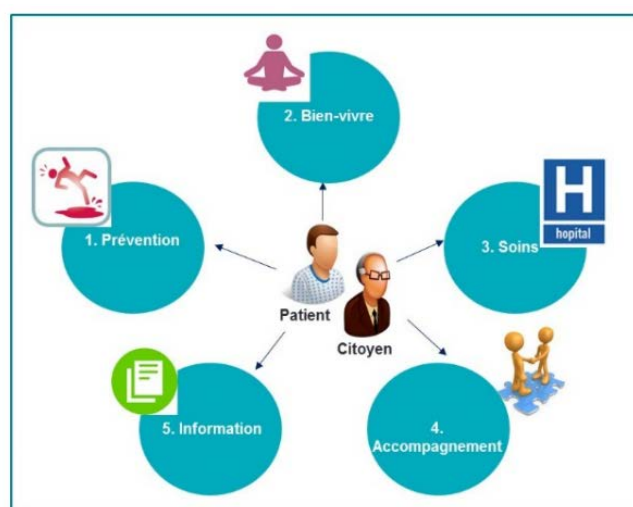


Figure 2. Les cinq domaines du parcours de santé bénéficiant de l'e-santé⁽⁷⁾

- **Prévention** : ce terme défini dès 1948 par l'OMS correspond à « l'ensemble des mesures visant à éviter ou réduire le nombre et la gravité des maladies, des accidents et des handicaps ».⁽⁸⁾ Les nouvelles technologies sont à même de favoriser des changements de comportement qui sont les facteurs fondamentaux de la prévention des maladies évitables non transmissibles.

- **Bien-vivre** : état de vivre dans un corps et un esprit sain, en particulier à la suite d'efforts délibérés. L'utilisation d'outils d'automesure (« quantified self »), tels que la balance ou la montre connectée, permet aux individus d'être acteurs de leur maintien en bonne santé.

- **Soins** : actes thérapeutiques qui visent à la santé de l'individu.

Les solutions e-santé atténuent, par exemple, les inégalités d'accès aux soins de qualité en rendant possible un accès à distance à des expertises médicales rares.

- **Accompagnement** : partage d'information entre professionnels de santé (hospitaliers et ambulatoire) afin d'optimiser le suivi de l'individu au cours de son parcours de santé.

- **Information** : à chaque étape de son parcours, l'individu a besoin d'être informé, d'obtenir des renseignements sur sa santé.

Les solutions e-santé sont conçues pour donner une réponse concrète aux problèmes de chacun des acteurs du parcours de santé. Elles doivent être considérées, non comme une fin, mais comme un ensemble de moyens permettant d'améliorer l'accès aux soins, la qualité des prises en charge et l'autonomie des patients.

1.2. Exemples de solutions e-santé

Le marché de l'e-santé connaît une croissance exponentielle. En 2015, il représentait 46 milliards de dollars et, en 2022, il pourrait peser quelque 400 milliards de dollars à l'échelle de la planète.⁽⁹⁾ Son périmètre est donc vaste, mais les développeurs de solutions e-santé doivent chercher à répondre aux besoins concrets des acteurs du système de santé (professionnels de santé, patients ...). Lors de la conception de tels outils, la définition de leur finalité et de leur destination est indispensable. Afin de présenter l'étendue des champs d'application de l'e-santé, des exemples de solutions vont être détaillés ci-après. Ils seront présentés en fonction de leur destination : les solutions destinées aux patients et les solutions destinées aux professionnels de santé.

1.2.1. Solutions centrées sur le patient

1.2.1.1. Solutions médicales à distance

Elles regroupent toute forme de pratique médicale à distance centrée sur le patient, utilisant les Technologies de l'Information et de la Communication. Elles peuvent faciliter les relations entre les patients et un (ou plusieurs) professionnels de santé.

DeprexisTM est un exemple de thérapie utilisant le numérique pour traiter un état médical ou psychologique et induire des changements comportementaux chez le patient favorisant sa guérison.⁽¹⁰⁾ Il s'agit d'une intervention en ligne qui couvre des approches thérapeutiques comme l'activation du comportement, la restructuration cognitive, des exercices de conscience et d'acceptation et une formation aux attitudes sociales. Cette thérapie digitale a montré une diminution significative des symptômes dépressifs et une amélioration du fonctionnement social dans une étude clinique conduite en Allemagne sur 396 patients.⁽¹⁰⁾ Au vu du haut taux d'attrition (~ 50 %) dans cette étude, ces résultats sont à mesurer. Cependant, d'autres solutions médicales à distance ont montré leur efficacité comme la solution Diabeo®, première application à recevoir un avis favorable de la Haute Autorité de Santé (HAS) au remboursement, le 12 juillet 2016.⁽¹¹⁾

Diabeo® est une application d'accompagnement personnalisée, évolutive et interactive des patients diabétiques en schéma basal bolus pour l'adaptation des doses d'insuline en temps réel. Elle est conçue pour aider les patients à mieux maîtriser leur traitement, à calculer leurs doses d'insuline et à choisir librement leur régime alimentaire. Ce dispositif, composé de deux parties, met les nouvelles technologies au service du patient diabétique, des soignants et de la relation patient-soignant. Cette solution a été développée par Sanofi, Voluntis et le Centre d'Etudes et de Recherches pour l'Intensification du Traitement du Diabète (CERIDT) et est aujourd'hui reconnu comme dispositif médical de classe IIb.

L'indication retenue par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) pour cette application est « le patient adulte diabétique de type 1 (diagnostiqué depuis plus d'un an) non contrôlé (hémoglobine glyquée -HbA1C- supérieure ou égale à 8 %) par une insulinothérapie en schéma basal bolus administrée par multi-injections ou par pompe (depuis au moins six mois) ». ⁽¹¹⁾ La décision effective de remboursement est cependant conditionnée à la publication des résultats de

l'étude médico-économique Télésage lancée en 2015 sur 700 patients diabétiques en France.

Diabeo® a ainsi ouvert la voie au remboursement des applications en France. D'autres applications ayant déjà prouvé leur efficacité pourraient bientôt être remboursées à leur tour.

MoovCare™, par exemple, est en cours de demande de remboursement. Il s'agit d'une application de télésurveillance des symptômes cliniques de patients atteints de cancer du poumon. A travers celle-ci, les patients bénéficient d'un suivi actif personnalisé et individuel à distance. Le patient (ou un aidant) saisit hebdomadairement des informations concernant douze symptômes cliniques. Un algorithme analyse alors en temps réel, et au cours du temps, l'évolution de ces symptômes cliniques. En fonction du résultat, le patient est adressé à son spécialiste. Cette application permet ainsi d'anticiper les complications ou les rechutes en prévenant, en temps réel, les spécialistes en cas de signes évocateurs de complications ou de rechute. Son fonctionnement est décrit dans la Figure 3.



Figure 3. Principe de fonctionnement de MoovCare™⁽¹²⁾

Cette application a montré son efficacité dans une étude clinique de phase III sur 133 patients. Elle a amélioré significativement la survie globale des patients utilisant l'application par rapport à celle recevant un suivi classique : trois fois moins de décès à un an ont été

observés dans la population suivie via MoovCare™, ainsi qu'une diminution des effets indésirables.⁽¹³⁾

Elle est actuellement reconnue comme un dispositif médical de classe I et pourrait être déployée dans d'autres tumeurs solides.

1.2.1.2. Solutions favorisant l'autonomie des individus et leur qualité de vie

Ces solutions facilitent le quotidien du patient dans le cadre de son traitement médicamenteux. Elles lui permettent d'améliorer son adhésion, d'être plus autonome et de mieux vivre avec sa maladie.

L'adhésion thérapeutique est un enjeu majeur du parcours de soin d'un patient. De multiples applications, objets connectés, ont été développées depuis une quinzaine d'années afin de proposer des solutions pour améliorer cette adhésion. Des rappels par SMS pour éviter l'oubli de prise médicamenteuse aux piluliers connectés, le panel de solutions proposées aux patients est vaste. Dernièrement, de plus en plus de solutions spécifiques à une pathologie ont été créées, comme l'inhalateur connecté de la société néo-zélandaise Adherium pour les patients asthmatiques⁽¹⁴⁾ ou Abilify MyCite®⁽¹⁵⁾, le premier médicament connecté approuvé par la Food and Drug Administration. Ce médicament connecté est destiné notamment aux patients schizophréniques ou ayant des troubles bipolaires de type 1.⁽¹⁶⁾ Il s'agit d'une réelle innovation comprenant un système de suivi digital de l'ingestion. Lorsque le comprimé est dissous dans l'estomac, un signal est envoyé au patch présent sur l'abdomen du patient et est ensuite transmis à un smartphone permettant le suivi de l'adhésion du patient. Ces données sont également visibles à distance par les professionnels de santé autorisés, grâce à une plateforme virtuelle.

Un autre enjeu majeur du parcours de soins est le confort du patient, afin d'assurer son adhésion à la prise en charge. Les diabétiques, par exemple, se piquent régulièrement le doigt pour mesurer leur glycémie. Afin de leur éviter cette contrainte, des entreprises développent des alternatives e-santé. Ainsi le Laboratoire Abbott a conçu le dispositif Freestyle Libre®, un dispositif comprenant un patch capable de mesurer la glycémie, en temps réel, sans aiguille, et donc sans traverser la peau.⁽¹⁷⁾ De même, une autre équipe de chercheurs vient de mettre au point un processus non intrusif pour réaliser cette tâche : des lentilles de contact extensibles et capables de surveiller la glycémie sans déformer la vision

du porteur.⁽¹⁸⁾ Enfin, on pourrait voir apparaître dans quelque temps, en France, la solution Diabeloop® destinée aux diabétiques de type 1, qui associe une solution de délivrance automatisée d'insuline à une plateforme de télésuivi médical. Elle est composée d' :

- un capteur de mesure du glucose en continu qui envoie par Bluetooth ses données à
- un terminal dédié sur lequel est installé le logiciel – entièrement développé en interne – qui calcule et ajuste en temps réel la juste dose d'insuline à délivrer et envoie l'ordre de l'injecter à
- une pompe patch connectée.

Une telle solution améliorerait l'autonomie du patient, son confort et ainsi sa qualité de vie. Une étude est actuellement en cours sur soixante-et-onze diabétiques de type 1.⁽¹⁹⁾

1.2.1.3. Services aux patients

Cette section rassemble un grand nombre de services qui ont pour objectif de faciliter la vie des patients sans intervenir directement dans le parcours de soin.

Le réseau social Carenity regroupe des personnes atteintes de maladies et leurs aidants, dans un but de créer une communauté de soutien et de trouver de l'information sur les pathologies. L'objectif de ce réseau est de permettre aux millions d'individus touchés par une maladie de trouver des réponses à leurs questions, des témoignages, de l'aide et aussi l'opportunité de partager leurs doutes et leurs espoirs avec des personnes atteintes de la même maladie. Il est gratuit et anonyme.⁽²⁰⁾

D'autres services, comme les sites de prise de rendez-vous médicaux en ligne, sont développés pour faciliter l'accès aux soins. Un exemple est la plateforme Doctolib.⁽²¹⁾

Enfin dernièrement, aux Etats Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a souhaité répondre à la demande croissante d'accès à l'information des individus. Elle a ainsi annoncé le 22 mars 2018 la sortie d'une application mobile, gratuite, pour aider les patients à prendre des décisions en leur fournissant accès à toute l'information disponible et actualisée sur les médicaments.⁽²²⁾

1.2.2. Solutions orientées professionnels de santé

Elles peuvent améliorer la collaboration entre professionnels de santé, aider à la décision et favoriser leur formation.

1.2.2.1. Collaboration

Ces outils améliorent la coordination des prises en charge des patients et les prises de décision en facilitant l'échange d'informations entre professionnels de santé.

On peut distinguer deux types d'outils : les plateformes de coordination, permettant les échanges de données patients entre professionnels de santé pour assurer une bonne coordination de la prise en charge et la télé-expertise, favorisant l'échange d'avis et d'expérience entre pairs sur des cas médicaux complexes. Ainsi, à travers l'application mobile MedPics®, les professionnels de santé ont la possibilité de partager des cas cliniques et de discuter entre eux.⁽²³⁾

1.2.2.2. Aide à la décision

Ces outils donnent au médecin les clés pour prendre plus facilement sa décision. Ils peuvent être déclinés en deux catégories : d'une part les outils apportant une analyse supplémentaire pour faire du diagnostic ou de l'aide au diagnostic et, d'autre part, les outils de modélisation et de simulation en vue de préparer et prévoir un acte médical.

Ainsi, la start-up Statlife a conçu une technologie, MammoRisk®, qui évalue, à partir d'une base de données d'individus (1 000 000 d'Américaines et 350 000 Françaises) suivis dans le temps, les risques d'un individu de développer un cancer du sein par comparaison au devenir de ses voisins « les plus proches ».⁽²⁴⁾ Cette solution est actuellement en essai de phase 3 et vise une diminution de 30 % des cancers de stade II.

D'autre part, DreamUp Vision veut prévenir la cécité grâce au deep learning en diagnostiquant de manière précoce la rétinopathie diabétique.⁽²⁵⁾ L'algorithme reconnaît seul les signes de la maladie, en détectant des microanévrismes, des tâches ou le mauvais état des artères, sur des images de fond d'œil réalisées à partir d'un rétinographe.

1.2.2.3. Formation

Afin d'améliorer la formation des professionnels de santé, de multiples éditeurs de solutions e-santé développent des outils simulant des cas pratiques au plus près des conditions réelles

grâce à la réalité virtuelle ou à des serious games par exemple. SimforHealth est un éditeur connu d'outils de simulation numérique en santé. Son objectif principal est de permettre aux professionnels de santé de pratiquer tout acte virtuellement avant de le pratiquer sur le patient. Ceci afin de respecter le principe éthique suivant : « jamais la première fois sur le patient ».

Les champs d'applications de l'e-santé sont donc diverses ; elle peut bénéficier au patient, aux soignants et/ou à la relation patient-soignant. Les solutions e-santé peuvent apporter de la valeur tout au long du parcours de santé, dans tous les types de pathologies, et en particulier pour le maintien à domicile des malades chroniques. Elles favorisent le suivi de qualité du patient par un ou plusieurs professionnels de santé et améliorent la coordination du parcours de soins. L'utilisation de ces solutions est de plus en plus banalisée, mais certains freins à leur développement subsistent encore.

1.3. Défis et opportunités de l'e-santé

1.3.1. Défis

La généralisation de l'e-santé implique de trouver des réponses à des questions de tous ordres, telles que la confidentialité des données personnelles, la fiabilité des solutions développées, le basculement vers le numérique des systèmes de santé actuels, la responsabilisation, la formation, l'autonomie, le suivi des patients lorsque les solutions de e-santé leur permettront de rester à domicile pour leur traitement.

1.3.1.1. Confidentialité et protection des données personnelles

Les données à caractère personnel sont définies comme : « Toute information relative à une personne physique identifiée ou qui peut être identifiée, directement ou indirectement, par référence à un numéro d'identification, ou à un ou plusieurs éléments qui lui sont propres »

Article 2 de la Loi I et L n° 78- 17 du 6 janvier 1978.⁽²⁶⁾

Les données à caractère personnel concernant la santé sont les données relatives à la santé physique ou mentale, passée, présente ou future, d'une personne physique (y compris la prestation de services de soins de santé) qui révèlent des informations sur l'état de santé de

cette personne. Cette notion de données de santé, large, est à apprécier au cas par cas, compte tenu de la nature des données recueillies.

Trois catégories de données entrent dans cette notion:

- o Celles qui sont des données de santé par nature : antécédents médicaux, maladies, prestations de soins réalisés, résultats d'examens, traitements, handicap...
- o Celles, qui, du fait de leur croisement avec d'autres données, deviennent des données de santé en ce qu'elles permettent de tirer une conclusion sur l'état de santé ou le risque pour la santé d'une personne : croisement d'une mesure de poids avec d'autres données (nombre de pas, mesure des apports caloriques...), croisement de la tension avec la mesure de l'effort...
- o Celles qui deviennent des données de santé en raison de leur destination, c'est-à-dire de l'utilisation qui en est faite au plan médical.⁽²⁷⁾

La collecte de ces données de santé est le cœur même de l'e-santé. Or, ces données sont considérées comme sensibles par le patient/individu, par les soignants et par la législation. C'est pourquoi tout concepteur de solutions e-santé doit s'assurer de respecter les principes clés de la protection de ces données.

Les grands principes à respecter sont :

- **finalité des données** : avant toute collecte ou utilisation des données, le responsable de traitement de ces données doit définir précisément l'objectif de la mise en place du fichier de données et le respecter. La finalité permet de déterminer la pertinence et la durée de conservation des données du fichier.
- **pertinence** : seules les données adéquates et strictement nécessaires pour atteindre la finalité du fichier sont autorisées à être collectées.
- **conservation** : une fois que l'objectif poursuivi par la collecte de données est atteint, les données doivent être supprimées. La durée de conservation doit être définie au préalable par le responsable du traitement des données.
- **respect des droits des personnes** : une collecte de données personnelles peut être réalisée uniquement après avoir fourni une information claire et précise aux personnes concernées sur la finalité, le destinataire des données... Les personnes

doivent pouvoir accéder à leurs données, les rectifier ou encore s'opposer à leur utilisation.

- **sécurisation des données** : le responsable de traitement a la responsabilité de prendre toutes les mesures nécessaires pour garantir la sécurité des données qu'il collecte ainsi que leur confidentialité, c'est-à-dire s'assurer que seules les personnes autorisées y accèdent et éviter leur divulgation à des tiers non autorisés.⁽²⁸⁾

En Europe et aux Etats-Unis, certaines réglementations concernant la protection des données personnelles sont déjà en place, d'autres sont en cours de modification.

En Europe, le nouveau règlement général sur la protection des données (RGPD) est appliqué depuis le 25 mai 2018. Ce règlement vient remplacer la directive sur la protection des données personnelles qui datait de 1995 et avait besoin d'être actualisée pour tenir compte des évolutions technologiques. Le règlement conforte ou met en place un certain nombre de protections vis-à-vis du public, comme l'obligation de récolter un consentement écrit, clair et explicite avant tout traitement de données personnelles. Toute entité manipulant des données personnelles concernant les Européens, et donc les développeurs d'outils e-santé, doit dorénavant appliquer ce règlement.

1.3.1.2. Fiabilité et évaluation des solutions e-santé

La confiance en la fiabilité des solutions e-santé est un autre frein à leur utilisation par les individus et/ou les soignants. Les usages de l'e-santé ne pourront s'ancrer durablement dans les pratiques sans un environnement de confiance. Les patients ou professionnels de santé utilisateurs de ces solutions doivent être guidés dans leur choix et pouvoir vérifier les garanties de fiabilité et de qualité qui entourent ces applications et appareils. Une série de dispositions réglementaires encadre d'ores et déjà le développement de l'e-santé, mais la réglementation en matière de validation de ces solutions est encore floue.

En effet, en dehors des solutions reconnues comme dispositifs médicaux et nécessitant un marquage CE prouvant la conformité du dispositif aux exigences essentielles décrites dans les directives européennes, il n'existe pas de règles concernant la validation de ces solutions. De nombreux acteurs publics ou privés se sont emparés de ce sujet et explorent de nouvelles pistes de régulation par la recommandation, la labellisation, ou la certification. En France, en 2016, la Haute Autorité de Santé a ainsi émis un référentiel de 101 bonnes pratiques portant sur les applications et objets connectés en santé (mHealth) ayant ou

n'ayant pas de finalité médicale reconnue.⁽²⁹⁾ Concernant le secteur privé, la société Dmd santé développe une plateforme d'évaluation d'applications ou d'objets connectés par les utilisateurs, patients et/ou professionnels de santé.⁽³⁰⁾

Ces initiatives permettent une première évaluation des applications et/ou objets connectés de santé, mais sont très éparées. Aujourd'hui, public, professionnels de santé et institutions semblent s'accorder sur la nécessité d'une labellisation publique construite avec des professionnels de santé, des usagers, le monde industriel et les autorités de santé pour assurer un environnement de confiance. Dès 2014, la Commission européenne invitait, elle aussi, dans son livre vert, à se prononcer sur les exigences à appliquer à la santé mobile en matière de sécurité et performance des applications.⁽³¹⁾ Ainsi, il est indispensable que des recommandations soient émises au niveau européen (et/ou mondial) pour décrire et harmoniser le processus de validation des solutions e-santé. Lorsque la preuve de la plus-value d'une solution sera apportée, la question de son intégration au panier de soins remboursables sera en partie résolue.

1.3.1.3. Acceptation de ces solutions par les usagers

La confiance des professionnels de santé en l'e-santé n'est pas encore acquise, mais plus de la moitié de ceux-ci seraient enclins à prescrire des objets à leurs patients sous réserve d'un label. Les principales craintes des médecins, par exemple, concernent le respect du secret médical (40 %). En parallèle, les patients se sont rapidement lancés ; selon une étude réalisée par Ipsos en 2016, 43 % des français utilisaient au moins une application de santé.⁽³²⁾ De plus, 70 % des patients accepteraient d'être équipés d'objets connectés médicaux dans le cadre du suivi de leur maladie. Les professionnels de santé ont un rôle clé à jouer pour recommander applications et objets connectés, en particulier les médecins, car 57 % des malades chroniques estiment que le levier le plus important pour le développement des objets connectés est celui d'une plus forte implication et d'une formation des médecins pour les recommander à leurs patients.⁽⁷⁾ En effet, ces outils étant relativement nouveaux et en perpétuel renouvellement, les professionnels de santé doivent être formés pour pouvoir ensuite conseiller et former les patients à leur utilisation.

Les principaux défis des développeurs de solutions e-santé consistent en la délivrance d'informations de santé fiables et de qualité, la conception d'outils techniquement performants, ergonomiques et d'utilisation simple et la garantie de la confidentialité et la sécurité des données personnelles.

1.3.2. Opportunités

L'avènement de l'e-santé est le fruit d'une triple évolution : sociologique (responsabilisation des patients), technologique (explosion d'innovations dans le monde des smartphones, capteurs et objets connectés) et politico-économique (recherche de solutions pour améliorer l'efficacité des systèmes de santé).⁽¹⁾ Ces solutions e-santé vont répondre à des besoins majeurs, comme la demande de responsabilisation du patient, autrement appelée « empowerment » ou l'amélioration de leur prise en charge à travers différents moyens.

1.3.2.1. Empowerment du patient/individu

Avant d'être un concept utilisé en éducation pour la santé et promotion de la santé, l'empowerment a d'abord été défini comme un « *processus d'action sociale par lequel les individus, les communautés et les organisations acquièrent la maîtrise de leurs vies en changeant leur environnement social et politique pour accroître l'équité et améliorer la qualité de la vie* ». ⁽³³⁾

Dans le domaine de la santé, cela correspond à un « *processus de transformation personnelle par lequel les patients renforcent leur capacité à prendre effectivement soin d'eux-mêmes et de leur santé, et pas seulement de leur maladie et de leur traitement comme décrit le plus souvent dans la littérature médicale.* » ⁽³⁴⁾

Le développement de l'e-santé répond à une demande des individus de devenir acteur de leur santé, de sortir de la vision paternaliste de la médecine dans laquelle le médecin a toutes les connaissances, diagnostique la maladie, conseille et prescrit au patient le traitement adéquat. L'individu souhaite prendre part au choix de sa prise en charge afin qu'elle soit la plus adaptée à ses besoins. Celui-ci peut apporter une vision complémentaire de celle du médecin, car il est le plus à même d'expliquer son environnement, ses croyances, ses contraintes. De plus, le fait de s'impliquer dans la décision lui permettra un meilleur engagement dans sa prise en charge.

Les solutions de santé mobile contribuent à faire évoluer le rôle des patients, d'une attitude plutôt passive à un comportement plus participatif, en rendant ces derniers plus responsables de leur santé, plus autonomes, à l'aide de capteurs, qui détectent et communiquent les signes vitaux, et d'applications mobiles qui encouragent à respecter les prescriptions.

Elles peuvent aussi les aider à prendre des décisions plus éclairées en leur fournissant des informations compréhensibles sur leur état de santé et leur façon de vivre en fonction de celui-ci. Ces outils e-santé viennent faciliter la transition vers un parcours de santé centré sur le patient, qui devient encore plus acteur de sa santé.

1.3.2.2. Amélioration de la prise en charge du patient.

Ces outils e-santé contribuent à l'amélioration de la prise en charge du patient par la mise à disposition d'informations à distance, en temps réel et en facilitant la communication entre le patient et le médecin (télémédecine), et entre professionnels de santé (téléexpertise).

La mise à disposition d'informations en temps réel permet aux professionnels de santé de prendre des décisions en temps réel, d'adapter le traitement du patient si nécessaire, de lui conseiller de réaliser des examens médicaux en cas de survenue d'évènement particulier et de ne pas attendre la venue du patient en consultation.

L'implémentation de la télémédecine va faciliter la réalisation de consultations médicales pour les patients ou individus habitant à distance de centres médicaux. Ceux-ci consulteront plus régulièrement leur médecin, auront un meilleur suivi, moins de complications et une meilleure relation avec leur médecin, car ils communiqueront plus régulièrement qu'auparavant. La télémédecine favorise ainsi un accès universel aux soins.

Enfin, grâce aux solutions de communication entre professionnels de santé, ceux-ci vont partager leurs connaissances, leur expertise pour diagnostiquer des cas complexes et ainsi soigner les patients dans les meilleurs délais.

L'étendue des champs d'application de l'e-santé est vaste ; elle peut apporter des bénéfices tout au long du parcours de santé d'un individu. Cependant, il faut anticiper les défis posés par ces solutions dès leur conception afin qu'elles soient pertinentes, fiables et acceptées par les destinataires (individus/patients, professionnels de santé), les autorités compétentes et les payeurs. Il est également indispensable d'apporter une information claire, loyale et détaillée sur les fonctionnalités et conditions d'utilisation, quel que soit l'usage de la solution.

Après avoir détaillé la diversité et la complexité de l'e-santé, nous allons maintenant expliciter les principales problématiques rencontrées dans les recherches impliquant la personne humaine, puis les réponses apportées par l'e-santé.

Chapitre 2. Recherches impliquant la personne humaine

2.1. Définition

Elles sont définies comme suit par le code de la Santé Publique (article R1121-1) : « Les recherches impliquant la personne humaine portant sur un médicament sont entendues comme tout essai clinique d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité.»⁽³⁵⁾ Celles-ci sont réalisées sur des patients ou volontaires sains.

Le développement clinique d'un médicament est un processus long et complexe, composé de différentes phases (I à IV) durant en moyenne six à sept ans et coûtant environ 2,6 milliards de dollars.⁽³⁶⁾ Les différentes phases sont détaillées ci-après.

2.1.1. Phase I : tolérance ou innocuité

Les études de Phase I correspondent à la première administration de la molécule chez l'être humain. Des doses croissantes de la molécule à l'essai sont administrées à un petit nombre de volontaires sains (dix à cinquante) sous surveillance étroite.⁽³⁷⁾ Les volontaires sont généralement indemnisés pour leur participation à l'essai.

Ces études ont pour objectif l'analyse de l'évolution de la molécule testée dans l'organisme en fonction du temps et de l'innocuité de la molécule sur l'être humain. Elles permettent ainsi la détermination de la dose maximale tolérée, du profil de toxicité et de l'activité pharmacologique.

Ces essais ont lieu dans des centres spécialisés, évalués régulièrement par les autorités de santé.

Trente pour cent des produits testés échouent lors de cette phase et ne sont pas retenus pour la phase II.⁽³⁷⁾

2.1.2. Phase II : détermination de la dose minimale efficace

Les études de phase II correspondent à la première administration de la molécule chez des patients atteints de la maladie concernée. Elles visent à identifier la dose optimale à administrer, c'est-à-dire celle pour laquelle le rapport efficacité/tolérance est le meilleur.

Cette deuxième phase dure de quelques mois à deux ans et implique des petits groupes homogènes de patients (dix à quarante).⁽³⁷⁾

Seulement un tiers des produits testés franchissent les essais de phase 1 et 2.⁽³⁷⁾

2.1.3. Phase III : études « pivots »

Cette phase consiste en l'évaluation de l'efficacité du médicament expérimental sur un grand nombre de malades (de quelques centaines à des milliers pour les maladies fréquentes). Les patients sont, le plus souvent, répartis en deux groupes afin de comparer l'efficacité du candidat médicament à celle d'un traitement de référence (s'il existe) ou à un placebo. Ces études sont des essais randomisés : les patients sont aléatoirement répartis dans les deux groupes.

Elles sont généralement réalisées en double aveugle ; ni le patient, ni le médecin ne sont informés du traitement reçu par le patient. Ceci afin de permettre une évaluation neutre et objective de l'efficacité et des effets indésirables des traitements à l'essai. Mener l'essai en double aveugle contrôle ainsi le biais d'information.

La phase III dure souvent plusieurs années, le temps de recruter les patients et de suivre l'évolution de la maladie.⁽³⁷⁾

Les études de phase III sont la dernière étape avant la potentielle commercialisation du médicament expérimental. Pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché trois critères sont essentiels à démontrer : qualité, efficacité et sécurité de la molécule.

Soixante-dix à quatre-vingt-dix pour cent des médicaments entrant en phase III sont retenus pour une demande d'autorisation de mise sur le marché.⁽³⁷⁾

2.1.4. Phase IV : post-autorisation de mise sur le marché

Ces études portent sur des médicaments commercialisés. Elles ont pour objectif d'approfondir la connaissance du médicament dans les conditions réelles d'utilisation et d'évaluer à grande échelle (jusqu'à plusieurs dizaines de milliers de personnes) et sur le long terme leur tolérance. Cela permet ainsi de détecter des effets indésirables très rares qui n'ont pu être mis en évidence lors des autres phases d'essai et d'étudier les effets du médicament sur une population moins ciblée que les phases précédentes et donc sur des populations particulières.⁽³⁷⁾

2.2. Principaux acteurs des essais cliniques

Au cours d'un essai clinique, de multiples acteurs interviennent : promoteur, biostatisticien, attaché de recherche clinique, investigateur(s), pharmacien, technicien de recherche clinique, personnes impliquées dans la recherche humaine, autorités de santé et comités d'éthique. Les rôles et responsabilités de certains de ces acteurs sont détaillés ci-après.

2.2.1. Promoteur

Le promoteur est la personne morale ou physique à l'initiative de la recherche. Il en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu.

Il peut s'agir d'un laboratoire pharmaceutique (71 % des études cliniques), d'un centre de recherche publique, d'un établissement de soins, d'un prestataire de service, d'une association ou d'une personne physique.

Le promoteur est, avec l'investigateur, garant de la vigilance pendant l'intégralité de l'essai et s'assure que la recherche se déroule selon les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC).

2.2.2. Investigateur

Il s'agit de la personne qui dirige et surveille la réalisation de l'essai clinique. Pour les essais cliniques portant sur les médicaments, il s'agit d'un médecin, qui doit justifier d'une expérience appropriée.

Lors d'essais cliniques multicentriques internationaux, trois types d'investigateurs sont impliqués :

- **Un investigateur coordonnateur**, nommé par le Promoteur : il participe à la rédaction du protocole d'essai et assure le suivi du déroulement de la recherche.
- **Des investigateurs principaux** : chaque centre sélectionné pour participer à un essai est sous la responsabilité d'un investigateur principal.
- **Des co-investigateurs** : chaque investigateur principal peut s'entourer de plusieurs co-investigateurs pour l'aider dans la conduite de l'essai. Ceux-ci sont des médecins à qui l'investigateur principal délègue par écrit certaines responsabilités.

Dans la cadre de cette thèse, le terme investigateur correspondra aux investigateurs principaux et co-investigateurs.

Les investigateurs sont responsables de la sélection des patients, de la délivrance d'une information claire, loyale et appropriée, du recueil du consentement éclairé, puis du suivi des patients tout au long de l'essai. Ils s'engagent à conduire l'essai selon les Bonnes Pratiques Cliniques et selon le protocole. Ils sont également responsables de la sécurité des patients tout au long de l'étude. Les investigateurs sont aidés dans leurs missions par des attachés de recherche clinique (ARC) ou techniciens de recherches cliniques (TEC) et/ou des infirmières de recherche clinique.

2.2.3. Pharmacien

Un pharmacien peut occuper plusieurs postes dans le déroulement des essais cliniques. Il peut être chef de projet clinique pour le compte d'un Promoteur ou pharmacien hospitalier d'un centre investigateur.

Le pharmacien évoqué dans ce document référera au pharmacien hospitalier, en charge de la dispensation du médicament expérimental.

Il est responsable de la préparation et de l'analyse de la prescription, de la délivrance du bon traitement au bon patient (ex : étude en double aveugle, délivrer le traitement correspondant au bras de traitement dans lequel le patient est inclus), et, en cas d'études en ambulatoire, de donner les conseils appropriés aux patients. Il doit également s'assurer de la réception et du stockage du médicament expérimental dans le respect des conditions de conservation prévues et, de la comptabilité des traitements afin de garantir l'adhésion des patients inclus et la disponibilité de traitement lorsque le patient se rend sur site. Enfin, il est le garant de la destruction des médicaments expérimentaux, en lien avec le Promoteur.

2.2.4. Personne impliquée dans la recherche humaine

Il s'agit de l'individu participant « physiquement » à un essai clinique ou dont on recueille les données. Il peut être sain, ou malade, en fonction de la phase dans laquelle se trouve le médicament à l'essai.

La personne impliquée dans la recherche humaine doit être au cœur de l'essai clinique.

Elle est sélectionnée par le médecin investigateur en fonction de nombreux critères d'éligibilité précis concernant sa pathologie, ses antécédents, ses traitements... Elle est informée par l'investigateur, puis décide, ou non, de participer à l'essai. En cas de décision de participer à l'essai, elle signe un formulaire de consentement éclairé, exprimant ainsi son consentement de façon libre, éclairée et expresse. Elle participera ensuite à toutes les procédures prévues par le protocole (visites, prises de traitement, examen médicaux...).

La personne est libre de retirer son consentement à tout moment, arrêtant ainsi sa participation à l'essai.

2.2.5. Autorités de santé et comités d'éthique

Tout essai clinique portant sur le médicament est soumis à autorisation des autorités de santé (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé en France) et des comités d'éthique.

Les comités d'éthique s'assurent de la protection des participants à la recherche biomédicale (information préalable, recueil du consentement, période d'exclusion, délai de réflexion ...) et de la pertinence de la recherche.

Les autorités de santé, elles, se prononcent sur la sécurité des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale. A tout moment au cours d'une recherche, elles peuvent demander :

- des informations complémentaires au Promoteur
- des modifications à apporter au protocole
- la suspension ou l'interdiction de la recherche, s'il existe des risques pour les participants ou pour la santé publique, s'il y a eu des modifications des conditions de la demande d'autorisation de la recherche ou si la loi n'est pas respectée.

Aucun sujet ne peut être inclus dans l'essai tant que le comité d'éthique et les autorités de santé compétentes n'ont pas émis leurs autorisations.

2.3. Déroulement traditionnel d'un essai clinique

Toute recherche impliquant la personne humaine commence par la rédaction d'un synopsis, puis d'un protocole d'essai par le Promoteur en lien avec l'investigateur coordonnateur.

Dans le cas d'un essai multicentrique international, le Promoteur sélectionne les pays qui vont participer à l'étude, puis les centres et les investigateurs principaux et co-investigateurs. Il s'assure que les investigateurs ont l'expérience appropriée dans la pathologie concernée, dans les essais cliniques, qu'ils sont formés aux bonnes pratiques cliniques et que leurs centres sont qualifiés pour réaliser des essais. La loi Jardé précise que les recherches impliquant la personne humaine « ne peuvent être réalisées que dans un lieu disposant des moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent » (art. L.1121-13 du Code de la santé publique). Une autorisation de lieu est nécessaire pour les recherches qui comportent une intervention sur les personnes non dénuée de risques pour celles-ci (art. L. 1121-1 du Code de la santé publique). L'autorisation est accordée par le directeur général de l'agence régionale de santé (ou par le ministre de la défense, si le lieu relève de son autorité) pour une durée :

- de trois ans lorsque les recherches comportent une première administration d'un médicament à l'homme ;
- de sept ans pour les autres.

Elle nécessite un contrôle préalable des lieux par une équipe d'inspection (art. R.1121-13 CSP).

En parallèle, le Promoteur soumet le protocole de recherche aux autorités de santé et comités d'éthique compétents. Lorsque tous les pays concernés ont reçu leur autorisation, les investigateurs sont à même d'amorcer l'identification des patients éligibles à l'essai. Ils recherchent dans leurs dossiers médicaux des patients répondant aux critères d'inclusion et n'ayant aucun critère d'exclusion listé dans le protocole. Ils sélectionnent tous les patients correspondant à ces critères ; ceux-ci sont alors éligibles pour une participation à l'essai. Les investigateurs présentent ensuite l'essai aux patients concernés, leur expliquent clairement son déroulement, sa durée, les différentes procédures à réaliser, les bénéfices et risques éventuels. Ils s'assurent de la bonne compréhension des informations par les sujets, leur présentent la note d'information et leur proposent un délai de réflexion. Les personnes

souhaitant participer à l'essai signent le formulaire de consentement éclairé, ainsi que l'investigateur. Les patients sont alors randomisés dans l'étude et un traitement leur est alloué en ouvert, en simple aveugle ou en double aveugle. Ils prendront ensuite leur traitement selon les conditions et pendant le temps prévu par le protocole, participeront en parallèle aux différentes visites de suivi prévues par le protocole, sur site ou par téléphone. Par la réalisation de différentes procédures et la collecte de données, ces visites permettent d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement. L'investigateur évalue également l'adhésion du patient, le remotive si nécessaire, répond à ses questions et l'informe sur l'étude en cours.

2.4. Défis identifiés au cours des essais cliniques

Au cours du développement clinique d'un médicament, les promoteurs rencontrent de nombreux défis, tels que le recrutement des sujets, leur rétention, leur adhésion, la collecte des données, ou encore la communication entre tous les acteurs. Ceux-ci sont susceptibles d'engendrer un délai, augmentant ainsi le coût de développement et retardant la mise à disposition du traitement pour les patients. L'industrie pharmaceutique risque des pertes allant de 600.000 dollars à plus de 8 millions de dollars par jour de retard pris sur l'essai clinique.⁽³⁸⁾ Or, le développement d'un médicament est complexe : six à sept ans et plus de 2,6 milliards de dollars.⁽³⁶⁾ Ces challenges représentent donc des enjeux majeurs à anticiper et auxquels les promoteurs doivent trouver des solutions. Les différents défis rencontrés sont détaillés ci-après.

2.4.1. Recrutement des personnes impliquées dans la recherche

Le recrutement des sujets est un élément clé des essais cliniques. Afin d'assurer à l'étude une puissance statistique suffisante et donc sa validité, il est crucial pour le promoteur de recruter au minima le nombre de sujets nécessaire, calculé par les biostatisticiens.

Cependant, il est souvent très ardu d'atteindre l'objectif du nombre de sujets prévu par le protocole dans le délai imparti. Ainsi, 86 % des essais cliniques ne parviennent pas à atteindre leur objectif de recrutement dans le délai imparti.⁽³⁹⁾ Ceci peut s'expliquer par la difficulté rencontrée par les centres investigateurs à recruter : 11 % des centres investigateurs participant à un essai multicentrique ne recrutent même pas un seul patient et près de 40 % des sites investigateurs n'atteignent pas leur objectif initial de recrutement.⁽⁴⁰⁾

De plus, le faible taux de recrutement représente la principale cause d'arrêt prématuré des essais cliniques. En 2015, une analyse réalisée sur les études enregistrées a révélé que 19 % des essais ont été fermés ou arrêtés prématurément car ils n'ont pas réussi à inclure assez de sujets.⁽⁴¹⁾

Ces difficultés à recruter des sujets dans les recherches impliquant la personne humaine peuvent être expliquées par différentes raisons : la localisation des sites investigateurs, l'information des personnes éligibles à l'essai, ou la complexité du protocole (difficulté de compréhension ou nombre de visites/procédures élevées) entraînant la réticence des patients à participer à l'essai.

2.4.1.1. La localisation du site investigateur

La localisation du site investigateur semble être un frein majeur à la participation d'un sujet à un essai ; cinquante-cinq pour cent des personnes citent la localisation du site comme raison principale pour décider de leur participation à un essai clinique.⁽⁴²⁾ Or, du fait de la sélection d'un nombre limité de centres investigateurs, les patients sont trop souvent situés à distance de ces centres, ce qui engendre une importante contrainte dans leur prise en charge et une résistance à leur participation. Ainsi, moins de 30 % des patients résident à proximité d'un centre investigateur ; cela réduit considérablement le nombre de patients susceptibles d'être recrutés dans un essai.⁽⁴³⁾

2.4.1.2. Information des personnes éligibles à un essai

Les personnes impliquées dans une recherche sont généralement informées sur les essais en cours par l'investigateur d'un site, connaissant le sujet au préalable. L'investigateur identifie qu'un de ses patients est potentiellement éligible à l'essai, l'informe et lui propose l'essai. Seuls les patients régulièrement suivis par un investigateur seront informés de l'essai en cours. Les autres médecins ne recommanderont pas ou peu les essais car ne sont pas impliqués dans ceux-ci et n'en sont pas nécessairement avisés. Ils penseront davantage à prescrire une prise en charge classique comprenant un traitement commercialisé. Ce processus d'information limite fortement le nombre de patients tenus au courant des essais en cours. D'autres voies de communication sur les essais doivent être explorées afin de faciliter le recrutement de sujets éligibles à un essai. Une communication multicanal est à envisager : ciblée vers les patients directement, vers les médecins (investigateurs et non

investigateurs), vers les professionnels de santé (ex : Pharmacien), vers le grand public (aidants, familles de patients...) et vers les associations de patients.

2.4.1.3. Complexité du protocole : contraintes dues au nombre de visites, difficultés de compréhension des procédures

Les protocoles sont souvent complexes, comprennent un calendrier précis en termes de visites sur site et de prise de traitement. Une prise en charge proposée par l'essai clinique plus complexe et plus contraignante (plus de déplacements, plus d'examens médicaux, procédures plus invasives...) que la prise en charge existante entraîne une importante résistance des patients à leur participation. Dans un sondage réalisé par le CISCRP (Center for Information and Study on Clinical Research Participation), 15 % des anciens participants ont reporté avoir été éligibles pour participer à un essai, mais ne pas avoir donné suite en relisant le consentement, compte tenu de la peur de survenue d'effets indésirables, d'un nombre de visites/procédures trop important ou de procédures trop invasives.⁽⁴⁴⁾ Une participation du patient à l'essai réduisant potentiellement son confort, sa qualité de vie, celui-ci préférera alors continuer à être traité par un médicament commercialisé que d'être inclus dans un essai clinique. Le Promoteur doit anticiper ces freins en proposant un protocole le plus simple possible et comprenant uniquement des procédures et visites strictement nécessaires pour l'évaluation du traitement à l'essai et le bon suivi du patient.

De même, les notes d'information présentées aux patients sont parfois trop longues, environ 15-20 pages, et non conviviales, alors qu'il est indispensable que les patients comprennent ce que leur participation à un essai va impliquer (ex : contraintes et risques liés à la recherche, potentiel bénéfice...). Le temps alloué lors de la visite sur site ne permet généralement pas la lecture complète de cette note d'information. Le patient a la possibilité de continuer sa lecture à domicile, puis de prendre un délai de réflexion avant de faire part de sa décision (consentir ou non) à l'investigateur. Pendant son délai de réflexion, le patient est à son domicile, avec la possibilité de téléphoner au site investigateur pour l'éclairer sur certains points et d'échanger avec ses proches. Cependant, la complexité de compréhension de ces documents peut entraîner une résistance chez le patient qui ne comprend pas tous les détails du protocole, des procédures à réaliser. Depuis quelques années, des initiatives ont été lancées pour simplifier les notes d'information et les adapter le plus possible aux potentiels participants à la recherche (incluant moins de vocabulaire technique et plus de

convivialité). Le consentement électronique est une solution envisagée pour s'adapter aux besoins des patients actuels ; celle-ci sera détaillée dans la troisième partie.

Le recrutement dans les recherches impliquant la personne humaine est complexe et ralenti par divers challenges. Pour y répondre, des solutions comme le consentement électronique peuvent être envisagées, mais cela est insuffisant. Afin de stimuler le recrutement et ainsi éviter un arrêt d'essai, une invalidité des résultats ou un délai, il est indispensable de mettre en place des stratégies de communication sur les essais en cours. Or, en 2012, les industries pharmaceutiques ont reporté que 32 % de leurs études cliniques n'implémentaient aucune stratégie de recrutement. Les approches traditionnelles les plus couramment utilisées incluaient les recommandations d'un médecin (16 %), les publicités dans les journaux (16 %) ou encore les publicités à la radio (13 %).⁽⁴⁵⁾ D'autres techniques ont été déployées depuis, comme le recrutement digital ou les registres d'essais cliniques, qui seront développées dans la troisième partie.

2.4.2. Rétention des personnes impliquées dans la recherche.

La rétention correspond au fait de maintenir un patient dans l'étude. Cela réfère au développement et au maintien de relation avec le patient/sujet et son encouragement tout au long de l'étude. Après le recrutement, la rétention des sujets dans l'essai est un second élément clé afin d'assurer la validité des recherches impliquant la personne humaine. Si le taux de rétention est inférieur à 80 %, cela impacte la validité interne et externe de l'étude. Par conséquent, un taux élevé de perdus de vue ou d'arrêts en cours d'étude est à prendre en considération. Il peut conduire à l'invalidité des résultats, à l'impossibilité de conclure, à la prolongation de l'essai avec la nécessité d'augmenter le nombre de sujets recrutés, (et au délai de la mise à disposition du médicament) ou résulter en l'arrêt prématuré de l'essai. Sur le plan statistique, différentes techniques sont utilisées pour atténuer ces biais et assurer la validité des résultats de l'étude. L'analyse en intention de traiter (ITT), par exemple, porte sur tous les patients randomisés dans l'étude et non uniquement sur ceux ayant complété l'étude (analyse per protocole).

Cependant, il est crucial pour les Promoteurs de trouver des solutions pour diminuer les arrêts en cours d'étude, car 85 % des essais cliniques ne réussissent pas à retenir suffisamment de patients et le taux moyen d'abandon de sujets à travers toutes les études

cliniques est de 30 %.⁽⁴⁶⁾ Plus la période de suivi prévue par le protocole sera longue, plus la rétention des patients dans l'étude risque d'être complexe. Pour ces études, l'anticipation de ce risque en implémentant des stratégies pour maintenir les patients dans l'étude est primordiale.

Les raisons d'arrêt en cours d'étude sont multiples. Il peut s'agir d'un simple arrêt de traitement, d'un arrêt d'étude par retrait de consentement ou d'un patient perdu de vue. Certains sujets arrêtent pour cause de survenue d'évènement indésirable lié ou non au traitement, d'autres par manque de motivation, et d'autres encore car l'essai est devenu trop contraignant pour eux.

Le Promoteur peut prévenir la survenue d'évènement indésirable, mais il ne peut éviter les arrêts de traitement ou d'étude liés à ces raisons. En revanche, il peut mettre en place des stratégies afin de diminuer le nombre de retraits de consentement et en particulier de perdus de vue dus à un manque de motivation ou à un trop grand nombre de contraintes (ex : distance par rapport au centre, trop de procédures/visites à réaliser...).

Les techniques de rétention classiques requièrent un investissement important des sites investigateurs. Elles consistent à rappeler les patients en cours d'étude, avant leurs rendez-vous, à les informer et motiver lors de toute visite (téléphone ou site) et, lorsque les patients sont perdus de vue, le site investigateur les contacte pour les inciter à revenir sur site et à continuer à prendre leur traitement.

En 2012, les stratégies les plus reportées étaient les rappels par téléphone (18 %), le remboursement des frais de transport (15 %) et les autres types de rappel (13 %), mais 45 % des études cliniques ne prévoyaient pas de tactique de rétention.⁽⁴⁵⁾ Or, la rétention des sujets est un élément clé pour assurer la validité d'une étude clinique. Si l'équipe clinique axe ses efforts sur l'engagement et la motivation des patients au début de l'essai clinique, cela va prévenir les délais, diminuer la charge de travail des sites investigateurs et augmenter la fiabilité des résultats de l'étude.

Avec la digitalisation et la connexion de la population générale indépendamment de l'âge, du sexe ou du statut socio-économique, plusieurs techniques d'amélioration de la rétention des sujets sont envisageables. En effet, une grande majorité des sujets sont aujourd'hui équipés de smartphones ; il est donc possible de leur adresser des rappels ou messages de motivation par SMS et de prendre des nouvelles de leur santé à distance des consultations prévues par le protocole par SMS ou par téléconsultation. Afin de les maintenir dans l'étude,

une autre technique consisterait dans l'information sur l'avancée de l'étude dans sa globalité, pour que les sujets se sentent réellement impliqués dans la recherche (ex : message pour annoncer l'atteinte de l'objectif de recrutement). Or, un quart des participants aux études déclarent n'avoir reçu aucune information sur l'avancée de l'étude au cours de leur participation.⁽⁴⁴⁾ De même, à la fin d'une recherche, il est indispensable de remercier les patients et de leur fournir les résultats de la recherche présentés d'une manière claire, concise et conviviale. Selon le CISCRP, la majorité des patients (91 %) pensent que la réception d'un résumé des résultats à la fin de l'étude est très importante. Or, en 2017, 53 % des patients interrogés par le CISCRP ont déclaré ne pas en avoir reçu.⁽⁴⁴⁾ Des outils, tels que smartphone ou plateforme web, peuvent aider à fournir l'ensemble de ces informations.

2.4.3. L'adhésion thérapeutique

Lors d'une recherche impliquant la personne humaine, l'adhésion thérapeutique des sujets est une autre difficulté majeure. En effet, la non-adhésion thérapeutique des sujets peut conduire à une conclusion erronée en minimisant l'efficacité d'un des traitements ou en minimisant leurs effets indésirables. Ainsi, une forte non-adhésion limite la puissance statistique d'une étude et peut remettre en cause la validité des résultats d'une recherche. L'adhésion aux traitements à l'essai à l'intérieur des bras de traitement est un prérequis à la comparaison statistique.

Or, la non-adhésion thérapeutique est une préoccupation majeure de Santé Publique. Environ 50 à 60 % des malades chroniques échouent à prendre leur traitement tel qu'il leur a été prescrit. Selon l'OMS, plusieurs catégories de facteurs influencent l'adhérence thérapeutique : les facteurs socio-économiques, les facteurs liés au traitement, les facteurs intrinsèques au patient et, enfin, ceux liés au système de santé ou à l'équipe soignante.⁽⁴⁷⁾

La majorité des essais cliniques étant conduits en ambulatoire, cela favorise la non-adhésion des patients qui sont à distance du centre. Ceux-ci doivent se rappeler par eux-mêmes des administrations de traitements ou trouver des moyens pour les aider à s'en souvenir (ex : alerte sur téléphone, post-its, association avec un geste du quotidien...).

Il est primordial d'anticiper ces problèmes d'adhésion thérapeutique lors de la conception d'un essai, en mettant en place des stratégies de stimulation de cette adhésion et en prévoyant des techniques optimales de mesure pour assurer un suivi de cet indicateur tout au long de l'étude.

La technique la plus courante de mesure de l'adhésion thérapeutique consiste en la comptabilité des traitements restants, après que le patient ait rapporté toutes ses boîtes de médicament. On compare ensuite avec les doses qui auraient effectivement dues être prises selon le protocole. Cette technique est cependant limitée, car le patient peut oublier de rapporter ses boîtes de traitement, empêchant le site investigateur de mesurer son adhésion thérapeutique. Concernant la stimulation de l'adhésion thérapeutique, la technique habituelle est constituée de séances d'accompagnement et de motivation du patient par l'équipe investigatrice lorsqu'il se rend sur site.

D'autres solutions sont explorées par les Promoteurs afin d'améliorer l'adhésion médicamenteuse dans les recherches impliquant la personne humaine et obtenir ainsi des données fiables pour les analyses. L'inclusion de la technologie dans les processus d'adhésion médicamenteuse en est un exemple. Plusieurs méthodes peuvent être mises en places dans ce sens, comme les piluliers connectés, les rappels par SMS, téléphone ou encore le report des données de prise médicamenteuse (heure et date) par le patient lui-même. Certaines techniques seront développées dans la troisième partie.

2.4.4. Communication entre tous les acteurs

Comme présenté lors de la section 2.2, les recherches impliquant la personne humaine rassemblent un nombre important d'intervenants autour du patient et de sa prise en charge : médecin investigateur, technicien d'essai clinique (TEC), attaché de recherche clinique (ARC), Promoteur, pharmacien, autorités de santé... Lors d'un essai clinique, il est crucial que tous ces acteurs communiquent régulièrement et efficacement afin de réaliser un essai de qualité et d'assurer une bonne prise en charge des patients. Les patients doivent être placés au cœur de la communication ; ils doivent être au centre des préoccupations des autres acteurs qui doivent anticiper leurs besoins, leurs questions, leurs réticences... Il est notamment indispensable que les patients aient les moyens d'informer leur médecin, en temps réel, de tout événement indésirable survenu au cours de l'essai. De plus, tout événement indésirable doit être communiqué aux autres acteurs de l'essai dès que possible afin de procurer un suivi de qualité des patients et tout événement indésirable grave doit être signalé immédiatement. Pour cela, les canaux de communication doivent avoir été définis au préalable.

2.4.5. Collecte des données

Lors d'un essai clinique, une masse importante de données est recueillie. Il est nécessaire de s'assurer de leur collecte efficace et que seules les données nécessaires à la démonstration de l'objectif principal et du (ou des) objectif(s) secondaire(s) sont collectées. Le Promoteur doit, lors de la conception de tout protocole, déterminer les données réellement essentielles à collecter. Il va ainsi réduire le nombre de données à recueillir et analyser et faciliter la collecte, qui est ardue. Cependant, même si les données à recueillir sont précisément définies, leur nombre sera invariablement important. Toutes ces données sont essentielles, car elles vont être analysées pour démontrer l'objectif principal et le (ou les) objectif(s) secondaire(s). Le personnel des centres investigateurs (investigateur, technicien de recherche clinique...) et l'équipe Promoteur travaillent ensemble pour s'assurer que les données sont correctement recueillies et que le nombre de données manquantes est infime. Cela représente une charge de travail conséquente pour ces équipes et une perte de temps qui peut entraîner un délai de l'essai et retarder la mise sur le marché du médicament. La collecte de données a donc un fort impact dans les études cliniques ; des solutions doivent être développées pour la faciliter, éviter les données manquantes et réduire ainsi la charge de travail des équipes investigateur et Promoteur.

Traditionnellement, lors des visites des patients, leurs données collectées étaient complétées en format papier par les investigateurs ou technicien de recherche clinique (TEC) ou par les patients eux-mêmes. Puis celles-ci étaient retranscrites dans une base de données pour l'analyse. Cette façon de procéder comprend de nombreux risques, comme la perte de documents et des données patients, la dégradation ou l'illisibilité d'un document ou encore le risque d'erreur de retranscription des données. De plus, le Promoteur n'avait alors aucun moyen de suivre à distance la bonne complétion des données.

Pour pallier ces difficultés, différentes solutions ont été implémentées. La capture de données électroniques, par exemple, a l'avantage d'optimiser le processus de recueil de données, d'améliorer la qualité des données en permettant aux équipes Promoteurs de vérifier ces données à distance ; en résultent des décisions cliniques plus rapides. D'autres techniques sont aujourd'hui développées pour faciliter la collecte des données et permettre de la réaliser directement au domicile du patient : ce sont les Electronic Clinical Outcome Assessments (eCOA), ou encore les technologies portables (ou « wearables »).

Les recherches impliquant la personne humaine font face à de multiples défis, tels que le recrutement des sujets dans le délai imparti, leur rétention pour assurer la validité des résultats et la collecte et gestion d'une importante quantité de données. Ceux-ci sont susceptibles d'engendrer un délai dans la mise à disposition du traitement à l'essai et des coûts supplémentaires. Il est crucial d'anticiper ces challenges et de trouver des solutions afin de respecter les délais impartis et d'obtenir des résultats valides.

Parallèlement, on assiste actuellement à une évolution de la société vers une croissante utilisation de l'e-santé et son acceptation par tous les acteurs du parcours de soin. Les Autorités de santé reconnaissent de plus en plus les potentiels bénéfiques de ces solutions. Dès 2016, la Haute Autorité de Santé (HAS) avait accepté le remboursement de Diabeo®⁽¹¹⁾ et en novembre 2017, la FDA avait approuvé le premier médicament connecté : Abilify MyCite.⁽¹⁶⁾ Les téléconsultations sont, quant à elles, remboursées, en France, depuis le 15 septembre 2018.⁽⁴⁸⁾

Ainsi, l'implémentation de l'e-santé dans les recherches impliquant la personne humaine apparaît comme une solution pour répondre aux défis rencontrés. Le recrutement électronique, le consentement électronique, l'utilisation de systèmes de capture électronique de données ou les essais cliniques décentralisés seront détaillés ci-après.

Chapitre 3. Digitalisation des recherches impliquant la personne humaine pour répondre aux différents défis identifiés

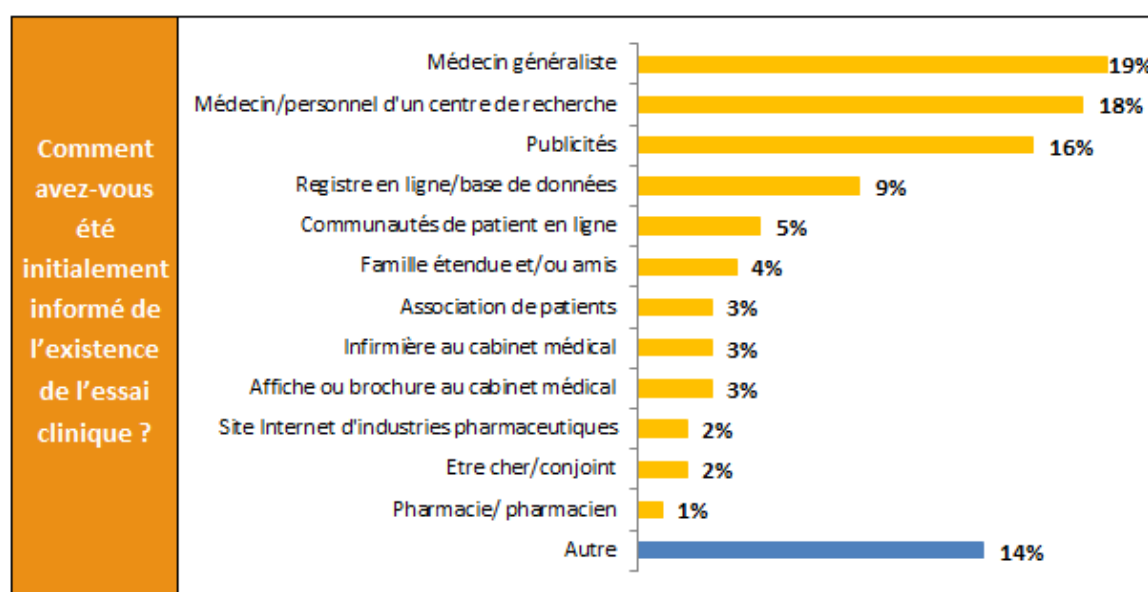
3.1. Outils digitaux utilisés dans les recherches impliquant la personne humaine

3.1.1. Recrutement digital

Comme vu dans le chapitre précédent, le recrutement est une problématique majeure rencontrée lors de la conduite de recherches impliquant la personne humaine. Il est une activité particulièrement chronophage, correspondant, en moyenne, à 30 % du processus global d'un essai. Il est indispensable de trouver des méthodes alternatives pour accélérer et améliorer cette étape.

D'autre part, le monde est de plus en plus connecté et Internet est devenu la source la plus populaire pour les recherches d'information médicale par les patients. En 2010, 71 % des français le consultaient pour la recherche d'informations de santé.⁽⁴⁹⁾ Le développement rapide de technologies, telles que smartphones, réseaux sociaux, et des applications changent les façons de communiquer de la société. De plus en plus de patients sont habilités à prendre un rôle actif dans leur santé en partageant et collectant des informations à propos de leur maladie ou en se connectant avec des médecins en ligne. Ceux-ci souhaitent prendre part aux décisions concernant leur santé : on parle d'« empowerment » des patients.

Or, en 2015, un sondage réalisé par le CISC RP a mis en évidence qu'une minorité de patients étaient informés de l'existence des essais cliniques *via* Internet. La majorité des patients inclus dans un essai en ont été informés par leur médecin traitant, par un investigateur ou son équipe ou par des publicités (Figure 4).



n = 2194 ; Base : participants à un essai clinique

Figure 4. Résultats de l'étude menée par le CISC RP⁽⁴⁴⁾ traduits de l'anglais

Les essais doivent être adaptés aux nouveaux modes de communication des patients et à l'évolution de la société. Dans ce contexte, les Promoteurs ont décidé de revoir les processus classiques de recrutement lors des recherches impliquant la personne humaine en adaptant les canaux de communication aux nouveaux besoins des patients. Ainsi, certains communiquent en direct avec les patients sur les essais en cours *via* les réseaux sociaux (Facebook, Twitter...), *via* leur site Internet, *via* des communautés de patients ou *via* des registres mis à la disposition des patients.

Cette communication *via* des nouveaux canaux est également appelée recrutement électronique, ou e-Recrutement. Cette nouvelle méthode peut aider les Sponsors à atteindre leur objectif de recrutement dans le délai imparti et aider les patients souhaitant participer à trouver un essai pour lequel ils sont éligibles. D'un côté, les Promoteurs peuvent chercher des potentiels participants en publiant des publicités en ligne (recherche passive) ou en les contactant directement *via* des outils en ligne (recherche active). De l'autre côté, les personnes souhaitant participer à un essai clinique ont la possibilité de chercher des publicités sur Internet (recherche active) ou de montrer leur disponibilité par des publicités électroniques (recherche passive).

Les avantages du e-Recrutement sont les suivants :

- Gagner du temps : Internet permet d'atteindre une population très large en peu de temps et donc potentiellement plus représentative de la population ciblée. De plus, cela évite aux investigateurs de répéter les mêmes informations à chaque patient.
- Réduire les coûts de développement
- Réduire les erreurs de transcription
- Rendre les réponses aux questionnaires plus libres et authentiques : Internet est perçu comme un endroit plus sécurisé pour garantir l'anonymat donc les personnes se sentent plus libres d'exprimer leurs pensées profondes.⁽⁵⁰⁾

Deux types de recrutement électronique sont détaillés dans la suite de cette partie : le recrutement *via* les réseaux sociaux et le recrutement *via* des registres.

3.1.1.1. Recrutement *via* les réseaux sociaux

Les réseaux sociaux sont, d'après la FDA, des plateformes web ou plateformes mobiles fournies par un tiers, qui facilitent les interactions et la prise de rendez-vous entre les individus dans un réseau ou une communauté virtuelle. Les réseaux sociaux offrent un

environnement participatif et incluent des contenus générés par les utilisateurs tels que vidéos, photos, microblogs, blogs, et wiki.⁽⁵¹⁾ Au cours des dix dernières années, l'usage des réseaux sociaux a crû dans la population générale. Aux Etats-Unis, par exemple, 65 % des adultes utilisaient au moins un réseau social en 2015, soit un accroissement de 7 % depuis 2005.⁽⁵²⁾

Pourcentage de tous les adultes Américains et des adultes Américains en ligne utilisant au moins un réseau social



Figure 5. L'utilisation des réseaux sociaux chez les adultes Américains et chez les Américains connectés ⁽⁵²⁾, traduit de l'anglais

Par conséquent, les réseaux sociaux semblent être une nouvelle et puissante méthode pour recruter des participants aux recherches impliquant la personne humaine.

Facebook, en particulier, paraît être un moyen puissant pour atteindre une large population car, en 2016, il était encore le réseau social américain le plus populaire : près de 8 américains connectés sur 10 utilisaient ce réseau social.⁽⁵³⁾

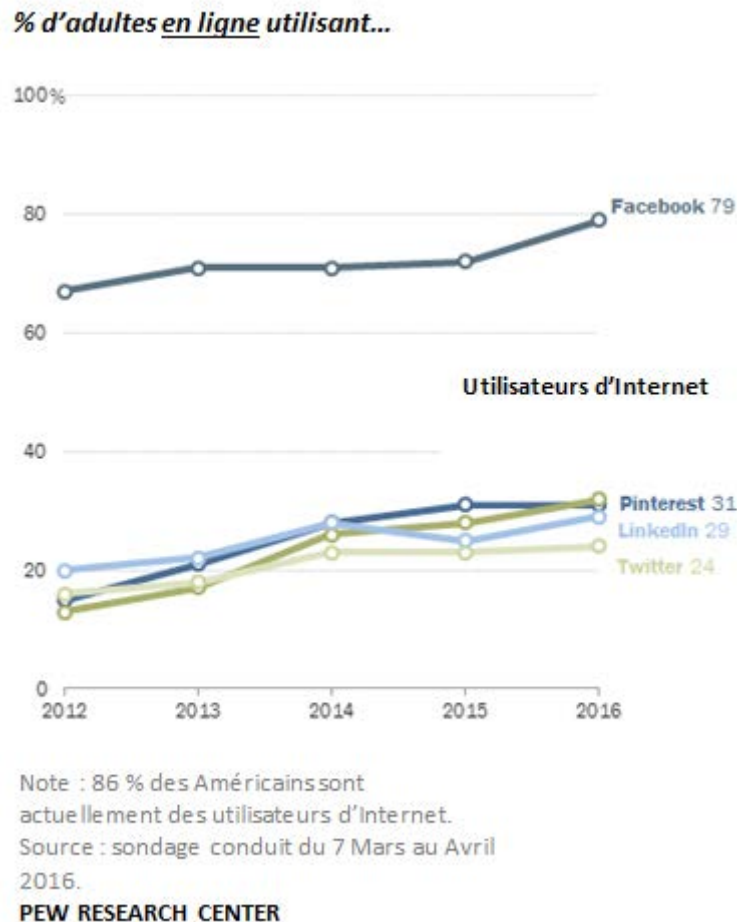


Figure 6. L'utilisation des différents types de réseaux sociaux chez les adultes Américains connectés de 2012 à 2016⁽⁵³⁾, traduit de l'anglais

Une méta analyse a évalué l'impact de l'utilisation des réseaux sociaux sur l'accélération du recrutement et la comparabilité des participants recrutés par de telles méthodes par rapport aux méthodes traditionnelles. Elle a également analysé le rapport coût-efficacité de tels outils. A travers l'utilisation des databases MEDLINE, PsycINFO et EMBASE, trente études interventionnelles ou observationnelles pertinentes analysant ces données ont été trouvées. Parmi celles-ci, seules douze études ont mis en évidence que les réseaux sociaux étaient la méthode de recrutement la plus efficace et trois ont montré que cette méthode était aussi efficace que les méthodes traditionnelles.⁽⁵⁴⁾ Cette analyse a mis en évidence une tendance d'efficacité de recrutement *via* les réseaux sociaux, en particulier pour les populations difficiles à atteindre et les études observationnelles. Cependant, ce travail portant sur un nombre peu élevé d'études, il est impossible de conclure quant à l'efficacité de telles méthodes avec cette seule méta-analyse. D'autres études doivent être réalisées, en particulier des analyses portant sur le rapport coût-efficacité de telles méthodes.

De plus, il est primordial de conduire des travaux analysant la comparabilité des critères démographiques (âge, sexe, niveau socio-économique...) pour s'assurer de la représentativité des patients sélectionnés *via* de telles méthodes par rapport aux méthodes traditionnelles de recrutement.

Enfin, lors de l'établissement de la stratégie de recrutement, il est important de prendre en compte les spécificités de la population ciblée (âge, pathologie...) afin d'utiliser les réseaux sociaux à bon escient. Il s'agit de bien cibler les canaux de communication à mettre en place en fonction des usages des différents réseaux par la population visée. Cela afin d'optimiser le rapport coût/efficacité.

Avec la potentielle introduction de biais et la non-représentativité de l'échantillon sélectionné, les contraintes réglementaires constituent la principale barrière à l'utilisation des réseaux sociaux pour le recrutement des patients dans les recherches impliquant la personne humaine. En effet, ce type de méthode est autorisé dans certains pays, mais interdit dans d'autres. Des méthodes distinctes de recrutement digital ont été lancées à l'initiative des autorités réglementaires et sont ainsi plus aisées à mettre en place dans un essai clinique : les registres.

3.1.1.2. Registres

Un sondage conduit en 2016 par TransCelerate a révélé qu'une forte proportion de patients (94 %) désirait être mieux informée sur les essais cliniques réalisés dans leur communauté et une large majorité (79 %) déclarait ne pas être au courant des essais en cours de recrutement pour leur pathologie d'intérêt.⁽⁵⁵⁾ Beaucoup de patients ignorent également comment trouver un essai clinique. Les registres comme ClinicalTrials.gov, le registre européen des essais cliniques (European Clinical Trials Register (EU CTR)) ou la plateforme de registre d'essais cliniques internationaux (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)) développée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) fournissent des informations concernant les essais à venir, en cours ou terminés à travers le monde. ClinicalTrials.gov, en particulier, est considéré comme l'une des sources d'information les plus fiables et fournit l'information au public sur 238 400 études dans 196 pays (8 mars 2017).⁽⁵⁶⁾ Ces registres peuvent être utilisés par les Promoteurs pour réaliser de la veille scientifique ou par les patients et leurs médecins universellement pour se renseigner sur les essais en cours de recrutement et éventuellement contacter directement un centre investigateur pour participer à l'essai.

La limite de ces registres réside en la rare mention des coordonnées des centres investigateurs participant à l'essai. Selon une étude, 77 % des industries pharmaceutiques ne publient pas les coordonnées des centres investigateurs, bien que les sites tels que ClinicalTrials.gov le permettent.⁽⁵⁶⁾ Or, lors du sondage réalisé par TransCelerate, 76 % des patients ont exprimé que les coordonnées des centres étaient l'information la plus utile à obtenir avant de participer à un essai.⁽⁵⁵⁾ Ceci réduit l'accès des patients aux essais, car les potentiels participants rencontrent des difficultés pour trouver cette information et passer à l'étape suivante.

Certains registres implémentent cependant cette information. Un exemple d'intérêt est le registre des essais cliniques en cancérologie en France (RECF) développé par l'Institut National du Cancer depuis 2007. Ce registre fournit des informations actualisées sur les essais cliniques menés en France avec, notamment, une recherche ciblée par mots-clés et un moteur de recherche permettant de localiser géographiquement les sites investigateurs ouverts aux inclusions. En date du 31 décembre 2015, 2 035 essais cliniques étaient disponibles en ligne. Environ 15 000 à 27 000 connexions uniques ont lieu par mois.⁽⁵⁷⁾

Le patient souhaitant participer à un essai peut effectuer ses recherches dans cette base de données, savoir s'il est éligible pour un essai et connaître la localisation des centres participant à l'essai. Il peut également se créer une alerte et ainsi être informé de tout nouvel essai pour lequel il serait éligible.

Il est primordial que les registres internationaux réussissent à collecter et afficher l'ensemble des coordonnées des centres participant aux essais, car cela faciliterait fortement le recrutement des patients éligibles.

Le recrutement digital pour les essais cliniques est une solution potentielle pour accélérer et faciliter le recrutement de patients et en particulier ceux situés à distance de centres investigateurs. Ces méthodes de recrutement digitales peuvent être testées ; leur efficacité peut être mesurée, permettant au Promoteur d'ajuster sa stratégie de recrutement en fonction des résultats. Cependant, l'e-Recrutement est limité par certains facteurs, tels que la législation des pays ou l'absence de recommandations pour l'utilisation de telles méthodes. De plus, la proportion de personnes connectées varie en fonction de la tranche d'âge et de la localisation géographique. L'e-Recrutement peut ainsi biaiser les résultats en ne ciblant qu'une partie de la population. Il est primordial d'adapter les techniques de

recrutement en fonction de la population ciblée. Afin d'optimiser le recrutement, le Promoteur peut ainsi utiliser différents canaux en fonction de la population ciblée ou associer plusieurs méthodes de recrutement (méthodes digitales associées aux méthodes traditionnelles).

Lorsqu'un patient est sélectionné pour participer à l'essai, que son éligibilité a été vérifiée, l'étape suivante est de recueillir son consentement éclairé. Cette étape étant cruciale, le patient doit comprendre les enjeux de sa participation à l'essai avant de consentir et aucun acte ne doit être pratiqué sur le patient avant l'obtention de son consentement.

3.1.2. eConsentement

Au cours du deuxième chapitre, nous avons vu que la note d'information était quelquefois trop longue, non conviviale et difficilement compréhensible par les potentiels participants. L'une des solutions envisagées par les Promoteurs pour simplifier ce processus est l'eConsentement, ou consentement éclairé électronique. La FDA en a proposé une définition dans sa directive en mars 2015 : l'eConsentement réfère à l'utilisation de systèmes et processus électroniques qui peuvent utiliser de multiples médias numériques (e.g., texte, graphiques, audio, vidéo, podcasts, sites internet interactifs, dispositifs de reconnaissance, lecteurs de carte) pour transmettre des informations portant sur l'étude, recueillir et documenter le consentement éclairé des participants. Les avantages de l'utilisation de ce type d'outil s'appliquent aux patients (ou sujets), mais également aux investigateurs et au personnel.⁽⁵⁸⁾

L'eConsentement connaît un fort engouement des industries pharmaceutiques et des autorités réglementaires. Début 2017, 66 % des cinquante plus grandes entreprises pharmaceutiques étaient déjà engagées ou avaient prévu de mettre en place une initiative eConsent dans un futur proche, les dix plus grandes ayant déjà une stratégie en place.⁽⁵⁹⁾

Le processus de consentement traditionnel est composé de différentes étapes :

- Information du potentiel participant
- Délai pour permettre au patient de considérer sa participation à l'étude / questions du potentiel participant
- Signature du formulaire de consentement éclairé.

Il implique de fournir une information appropriée sur l'étude aux potentiels sujets afin de leur permettre de prendre une décision éclairée sur leur volonté de participer à l'étude clinique. Une des préoccupations majeures lors du processus de consentement est la bonne compréhension du potentiel participant à la recherche.

Avec un système de consentement électronique, le patient a la possibilité d'être informé *via* diverses méthodes et ainsi de mieux comprendre et retenir les éléments clés de l'étude. L'information est transmise *via* une interface interactive comprenant du texte, des films, clips, graphiques, exemples, hyperliens... et cela sur un seul et même appareil. Le patient peut emmener son appareil à domicile, discuter avec sa famille et réaliser des recherches additionnelles sur le même appareil. L'interactivité de la présentation des procédures de l'étude rendra le processus de consentement éclairé plus aisé à comprendre en détail et plus exhaustif.

Le consentement électronique rend également possible l'évaluation de la compréhension du potentiel participant à l'étude par l'utilisation d'outils tels que quizz. Une étude menée par le California Pacific Medical Center Research Institute a démontré que la combinaison d'une vidéo introductive, du libellé de consentement standard et d'un quizz interactif sur une tablette améliorerait la compréhension des procédures et des risques de la recherche. Parmi les patients (n=55), les sujets utilisant un iPad ont obtenu des scores significativement plus élevés aux tests que les sujets utilisant les formulaires de consentement papier standard (moyenne des résultats corrects = 75 % vs 58 %, $p < 0,001$).⁽⁶⁰⁾

En permettant une meilleure compréhension de l'étude par le patient, l'eConsentement va améliorer le recrutement et diminuer le taux de perdus de vue. En effet, des patients comprenant les procédures et les bénéfices et risques liés à leur potentielle participation sont plus enclins à participer. Les potentiels sujets sont pleinement informés de l'impact que leur participation à l'essai peut avoir sur leur emploi du temps et qualité de vie/confort avant de consentir. Ainsi, ceux qui estiment que leur participation serait trop contraignante refusent de consentir immédiatement et cela diminue la non-adhésion des participants au cours de l'essai.

Ensuite, le consentement électronique aide à la gestion des consentements éclairés. Le consentement des participants est un élément critique dans les essais cliniques, son recueil est obligatoire avant de procéder à tout acte. C'est pourquoi, dans le processus traditionnel, tous les consentements sont revus en détail pour s'assurer qu'aucun acte n'a été pratiqué

sur un patient avant l'obtention de son consentement. Cette activité est particulièrement chronophage pour les attachés de recherche clinique et donc coûteuse. Le consentement électronique permet de réduire le nombre de visites de monitoring sur site, car la vérification des signatures électroniques pourra être réalisée par des algorithmes automatiques. De plus, toutes les données sont stockées sur un serveur, réduisant ainsi la manipulation de papier et améliorant la traçabilité.

Enfin, le consentement électronique permet de réduire les délais et les coûts en cas d'amendement au protocole nécessitant une nouvelle signature du formulaire de consentement éclairé. Le patient a la possibilité de signer le nouveau consentement à distance du site investigateur. Or, selon une étude réalisée par le Tufts Center for the Study of Drug Development, 57 % des protocoles subissent au moins une fois un amendement substantiel.⁽⁶¹⁾

Certains freins à la mise en place généralisée de ce système dans les essais cliniques subsistent cependant. L'obligation d'utiliser un navigateur sécurisé pour assurer la protection des données et la complexité de la mise en place d'un tel processus en sont des exemples. L'eConsentement est spécifique à chaque étude et donc associé à des coûts et temps de mise en place élevés. Les délais pour développer un e-consentement sont généralement de soixante à quatre-vingt-dix jours,⁽⁶²⁾ soit un peu plus longs que l'établissement d'un formulaire de consentement papier. Ceci est dû à la complexité rencontrée pour relier plusieurs vecteurs de communication et au dialogue nécessaire entre le sous-traitant responsable de la mise en place de l'e-consentement et le Promoteur. Il est primordial de réaliser des études d'évaluation d'impact de ce processus, d'évaluer son potentiel bénéfique sur le recrutement, la rétention, la compréhension des patients, la réduction des coûts et/ou délai par rapport à un processus de consentement traditionnel.

Le processus d'e-consentement ne répond pas encore pleinement aux préoccupations concernant l'emplacement géographique des centres investigateurs et la nécessité pour les patients ou l'équipe clinique de se déplacer pour discuter en face à face. Selon une étude conduite par le CISC RP, 80 % des patients souhaitent vivement participer aux essais cliniques.⁽⁴²⁾ Or, 70 % d'entre eux vivent à plus de deux heures de route du centre investigateur le plus proche.⁽⁴³⁾ La plupart du temps, la participation aux essais cliniques oblige les patients à se déplacer pour des observations et examens réguliers, parfois

plusieurs fois par semaine. Leur éloignement du site de l'étude représente donc un obstacle important en termes d'accès. C'est pourquoi le département d'informatique biomédicale de l'université de médecine de Caroline du Sud propose d'aller plus loin en développant le téléconsentement afin de faciliter le recrutement de patients situés à distance de centres investigateurs.⁽⁶²⁾ Ainsi, les Promoteurs pourront recruter un échantillon plus varié et plus représentatif de la population pour laquelle le traitement sera prescrit lorsqu'il sera commercialisé. Des études ayant déjà mis en évidence la satisfaction des patients envers la télémédecine et leur préférence régulière à recevoir des soins *via* ce système,⁽⁶³⁾ le téléconsentement semble une solution optimale pour réduire les barrières liées au consentement éclairé tout en maintenant les interactions humaines. L'impact du téléconsentement sur le recrutement est encore à évaluer et l'efficacité de cette méthode par rapport aux autres méthodes de consentement est encore à démontrer.

Lorsque les patients ont donné leur consentement éclairé pour leur participation à l'essai clinique, ils sont inclus dans celui-ci. Ils vont alors participer aux différents examens et visites prévus par le protocole au cours desquels une importante quantité de données sera collectée.

3.1.3. Collecte électronique des données

Le recueil des données lors d'un essai clinique est primordial. L'intégrité, l'exactitude et l'exhaustivité de celles-ci sont le pendant de la démonstration effective des hypothèses du protocole. Leur collecte et leur gestion soulèvent un certain nombre de défis, tels qu'une forte charge de travail pour les personnels investigateur et promoteur ou encore la gestion et le stockage d'une importante quantité de papier.

Lors d'un essai traditionnel, ces données peuvent être recueillies à partir de différentes sources :

- **Personnel investigateur** : interrogatoire/examen du patient et remplissage d'un cahier d'observation papier par le personnel investigateur.
- **Patient (ou tiers)** : remplit lui-même (ou tiers) un questionnaire papier à domicile ou sur centre investigateur. Il le transmet ensuite au personnel investigateur.
- **Dossier source** : le personnel investigateur consulte directement le dossier médical du patient pour collecter les données. Ceci concerne spécifiquement les études observationnelles.

Toutes ces données papier sont ensuite retranscrites dans une base de données électronique pour permettre leur traitement. Deux défis majeurs surviennent dans ce processus : la gestion d'une importante quantité de papier et la possibilité d'erreur de retranscription.

Au vingt-et-unième siècle, les technologies mobiles sont devenues omniprésentes dans la vie quotidienne. Avec ce développement de nouvelles technologies, la saisie électronique de données est rendue possible à travers plusieurs outils : cahier d'observation électronique (eCRF), évaluation du résultat clinique électronique (eCOA), collecte de données *via* des applications ou des objets connectés et, en particulier, les technologies portables (wearables). Ces outils facilitent le recueil et la gestion des données en diminuant le nombre d'étapes intermédiaires ; les données sont collectées directement de façon électronique. Ils diminuent ainsi le risque d'erreur de retranscription, de données erronées ou manquantes et d'altération des documents papiers. Ils favorisent également le confort du patient, en facilitant la collecte de données à distance des centres investigateurs.

3.1.3.1. Cahier d'observation électronique (eCase Report Form ou eCRF)

Les nouvelles technologies sont devenues essentielles pour conduire une collecte de données plus précises et plus efficace à travers tous les stades de développement du médicament. Le cahier d'observation électronique (eCRF) est l'un des premiers exemples mis en place pour faciliter la collecte de données dans les essais cliniques.

Différentes études ont étudié les préoccupations qui pourraient être associées avec le remplacement des cahiers d'observation papier (pCRF) par des cahiers d'observation électroniques (eCRF). Ces études ont montré que l'utilisation d'un système de capture électronique des données dans les essais cliniques est une méthode viable par de multiples aspects. Le cahier d'observation électronique peut être utilisé dans plusieurs cadres : hôpital, établissements de recherche, domicile des participants.⁽⁶⁴⁾ De plus, le cahier d'observation électronique est préféré au papier par les patients et le personnel d'étude et il améliore la qualité des données, en particulier par la diminution du nombre de données manquantes.⁽⁶⁴⁾

La rentabilité d'un eCRF a également été démontrée dans des études cliniques de modélisation observationnelles et interventionnelles. Elle est due à l'élimination des coûts

logistiques liés au pCRF, la facilitation du suivi des données et le gain de temps pour le personnel d'étude.⁽⁶⁴⁾

Une unité de recherche clinique de l'Institut de Santé de Berlin a réalisé une étude randomisée contrôlée avec groupes parallèles afin de tester l'hypothèse que le gain de temps est supérieur lorsqu'un cahier d'observation électronique est utilisé à la place d'un cahier d'observation papier.⁽⁶⁴⁾ Cet essai portait sur la perte de poids. Le schéma d'étude était le suivant :

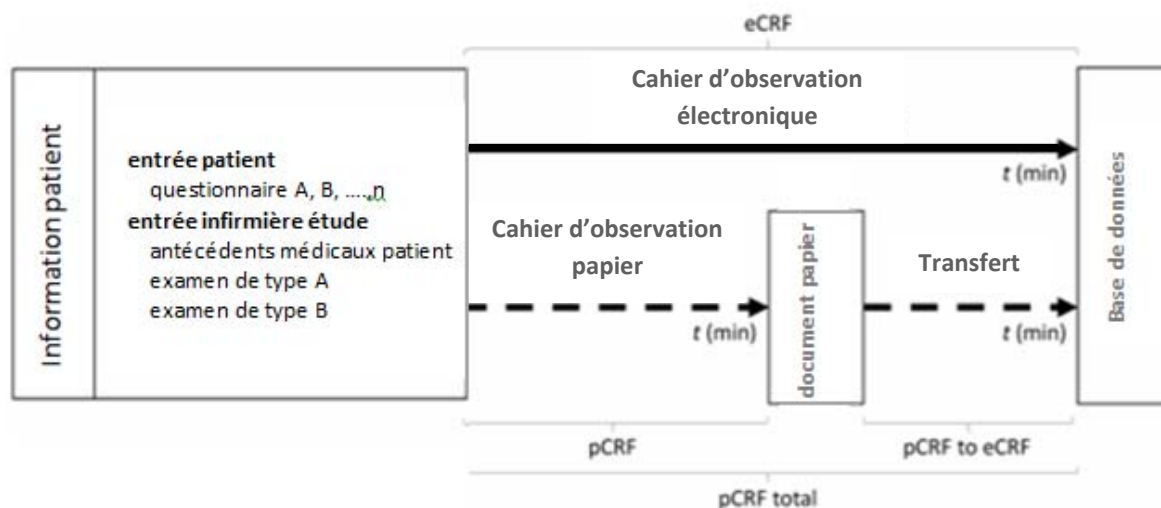


Figure 7. Schéma de l'étude comparant l'utilisation de cahier d'observation électronique au cahier d'observation papier dans les essais cliniques ⁽⁶⁴⁾, traduit de l'anglais

Les informations patient étaient saisies soit, dans un eCRF directement, soit, dans un cahier d'observation papier puis transférées dans un eCRF. Les résultats étaient les suivants (Figure 8).

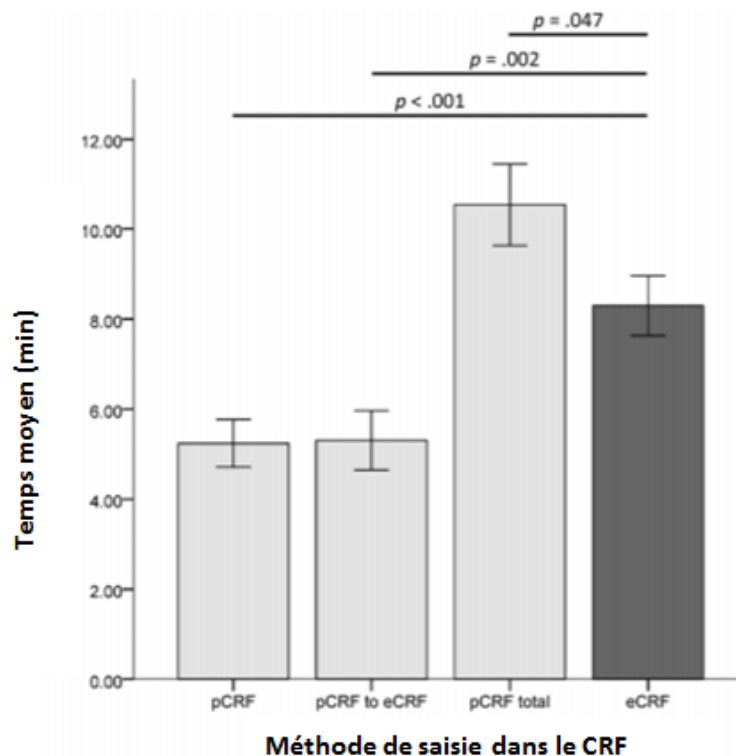


Figure 8. Résultats de l'étude comparant l'utilisation de cahier d'observation électronique au cahier d'observation papier dans les essais cliniques ⁽⁶⁴⁾

Ils suggèrent que le personnel d'étude gagne en moyenne 6,88 +/- 3,77 secondes par champ ou 5,16 +/- 2,83 minutes pour un cahier d'observation électronique assumant un nombre moyen de quarante-cinq champs.⁽⁶⁴⁾

Il s'agit de la première étude démontrant, par comparaison directe, que l'utilisation de l'eCRF dans les essais cliniques incluant la capture des données patients facilite la gestion efficace des données quel que soit le nombre d'items inclus dans le cahier d'observation et l'âge du patient.⁽⁶⁴⁾

Le cahier d'observation électronique améliore la collecte des données pour le personnel investigateur et Promoteur. D'autres systèmes permettent de faciliter le recueil de données par les patients : les ePatient Reported Outcomes (ePRO), les applications (m-santé), et les technologies portables ('wearables').

3.1.3.2. Evaluation du résultat clinique électronique ou eCOA

Les évaluations des résultats cliniques (COAs) mesurent les symptômes d'un patient, son état mental général ou les effets d'une pathologie ou d'un état sur le patient.⁽⁶⁵⁾

L'évaluation d'un résultat clinique peut être réalisée par le médecin, le patient, un observateur non médecin ou par une évaluation de la performance du patient. Ainsi, quatre types d'évaluation de résultat clinique sont possibles :

- résultat reporté par un clinicien
- résultat reporté par un observateur
- résultat reporté par le patient
- résultat de performance.

Ces évaluations des résultats cliniques étaient, à l'origine, réalisées *via* un papier et un crayon. Ces dernières années, un effort a été fait pour collecter ces données électroniquement et ainsi réduire le nombre de données manquantes, minimiser la charge administrative et éviter des erreurs de retranscription. Cela correspond à l'évaluation électronique des résultats cliniques, ou eClinical Outcome Assessment (eCOA).

La digitalisation des résultats reportés par le patient (ou ePatient Reported Outcome, ePRO) facilite la collecte de données des patients, améliore leur confort en leur permettant de remplir des questionnaires ou évaluation à domicile. Ces solutions apportant un fort bénéfice potentiel aux patients, nous allons nous focaliser sur celles-ci.

Les outils de reports de résultats par les patients (PRO) ont pour objectif de collecter des données directement auprès des patients, sans interprétation par un clinicien ou un tiers. Ces données sont utilisées pour mesurer le bénéfice ou le risque du médicament expérimental. Comme mentionné par la FDA dans ses recommandations pour l'industrie nommée "Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims",⁽⁶⁶⁾ les outils PRO devraient être utilisés pour mesurer des concepts mieux connus par les patients ou mieux mesurés selon la perspective des patients.

Initialement, les réponses des patients étaient collectées par des questionnaires papier une fois (ou peu de fois) au cours de l'essai et/ou par un journal patient contenant des réponses collectées régulièrement (environ une fois ou plus par jour) pendant l'essai. L'évolution vers

des solutions PRO électroniques a commencé dans les années quatre-vingt-dix et a été alimenté par un certain nombre de considérations, principalement :

- améliorer la qualité des données par l'utilisation de systèmes d'acquisition électronique des données et des contrôles intégrés de données
- réduire le temps d'essai par un accès rapide aux données sans nécessité de retranscription des données
- approvisionner les sujets en matériel pour l'étude en question, les former à l'utilisation de l'appareil et récupérer le matériel lorsque le sujet termine ou se retire de l'essai.⁽⁶⁷⁾

Les systèmes ePRO conduisent à des données plus précises et complètes, à une amélioration de l'adhésion des patients au protocole, une diminution de la charge administrative, un taux élevé de participation, une suppression des erreurs de retranscription, une réduction de la taille d'échantillon nécessaire et de potentielles réductions de coûts.⁽⁶⁷⁾ Le respect des exigences de l'autosaisie de données peut être amélioré par l'emploi d'alarmes et de rappels en plus d'un suivi en temps voulu des sujets non adhérents. Cela est permis par la capacité de l'investigateur de suivre les données en temps presque réel. De plus, l'acquisition électronique de données fournit la date et l'heure de saisie et peut imposer des fenêtres temporelles pour la saisie. Cette fonctionnalité permet de prévenir (et/ou d'identifier) les modifications de données qui peuvent altérer la qualité et la précision des données collectées. Les ePRO améliorent ainsi l'intégrité et l'exactitude des données collectées dans les essais cliniques.⁽⁶⁷⁾

Les ePRO se présentent généralement sous la forme d'une application pré-installée sur smartphone ou tablette ; ils peuvent se connecter à un objet connecté, tel que glucomètre, pour transmettre en temps presque réel les données collectées *via* celui-ci. Une recherche impliquant la personne humaine employant ce type de technologie nécessite une bonne organisation logistique afin d'assurer un approvisionnement effectif des patients en matériel fonctionnel. De même, il est nécessaire d'anticiper les difficultés pouvant survenir en mettant en place un support technique et éventuellement un remplacement papier en cas de dysfonctionnement d'un appareil et d'impossibilité de réapprovisionner le patient à temps. Enfin, bien qu'il existe un ensemble croissant de preuves montrant l'équivalence des PRO papier et des PRO électroniques,⁽⁶⁸⁾⁽⁶⁹⁾⁽⁷⁰⁾ aucune étude définitive n'a démontré que la

variabilité des spécifications techniques de l'utilisation des dispositifs électroniques n'affectait pas les propriétés de mesure de l'instrument. D'autres études sont nécessaires.

La capture électronique de données est en train de remplacer l'utilisation des journaux patients papier et les outils d'évaluation du résultat clinique électronique sont maintenant utilisés en routine pour la capture de données dans deux cas : directement par le patient à son domicile et pendant les visites planifiées sur site. Cependant, pour bénéficier de ces avantages, il est essentiel d'anticiper certains freins, tels qu'une mauvaise conception de l'ePRO, un non-respect de la confidentialité et de la protection des données ou encore un mésusage du matériel par les patients. Pour cela, le matériel doit être au préalable bien conçu et les patients doivent être formés à son utilisation, en particulier ceux n'ayant pas l'habitude d'utiliser des outils numériques.

3.1.3.3. Applications et objets connectés : m-santé

A côté des ePRO, de multiples applications et objets connectés sont développés pour supporter les essais cliniques. Leurs fonctionnalités sont les suivantes : rappels pour améliorer l'adhésion, aide au diagnostic, collecte de données... Les applications sont également capables de se synchroniser avec les objets connectés pour faciliter la transmission de données. Le développement de ces solutions est en pleine croissance. Selon le sondage de 2017 réalisé par KNect365, seules 37 % des industries impliquées dans les essais cliniques utilisent actuellement des technologies de m-santé, mais 94 % des entreprises cherchent à accroître dans un futur proche leur utilisation de ces technologies.⁽⁷¹⁾ Deux exemples d'applications et un exemple particulier d'objets connectés (les technologies portables ou « wearables ») vont être considérés ci-après.

❖ Applications

Le logiciel d'Apple ResearchKit est l'exemple le plus récent d'outil national développé pour assister la communauté de chercheurs dans la conduite d'essais cliniques. Au cours d'un ces premiers tests d'efficacité de recrutement, il a aidé à recruter 11 000 patients pour une étude cardiovasculaire en vingt-quatre heures. Avec une méthode de recrutement traditionnelle, cette tâche aurait duré un an dans cinquante centres investigateurs.⁽⁷²⁾ Cependant, il est important d'avoir un regard critique sur la validité des données acquises

via cette approche. Certains biais peuvent survenir, tels que la mauvaise représentativité des patients recrutés.

Deux applications de ce logiciel sont détaillées ci-après : l'étude mPower et l'étude « Asthma Mobile Health Study ».

➤ *Etude mPower*

C'est une étude longitudinale observationnelle basée sur un smartphone utilisant le ResearchKit d'Apple. Chez des patients porteurs de la maladie de Parkinson, cette étude avait pour objectif d'évaluer la faisabilité de la collecte à distance d'informations, sur l'évolution quotidienne de sévérité de leurs symptômes.⁽⁷³⁾ L'étude interrogeait les aspects de ce trouble moteur à travers des sondages et enregistrements fréquents basés sur capteurs. Le patient était placé au centre de la collecte de données. L'application mPower a été rendue disponible sur l'App Store d'Apple début mars 2015, uniquement aux Etats-Unis. Les patients éligibles ont donné leur consentement éclairé via un système de consentement électronique. Le partage de leurs données avec des chercheurs qualifiés dans le monde entier était proposé en option.

Les résultats étaient les suivants (Figure 9).

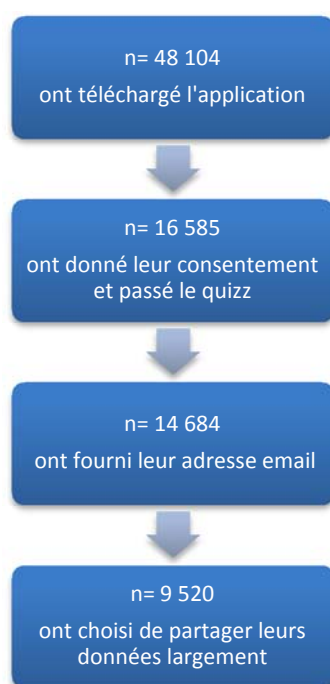


Figure 9. Description de la cohorte de l'étude mPower⁽⁷³⁾, traduit de l'anglais

Sur les 9520 participants, 8320 ont complété au moins un questionnaire ou une tâche après leur inclusion dans l'étude.

➤ *The Asthma Mobile Health Study* ⁽⁷⁴⁾

Cette étude est un essai clinique observationnel à grande échelle utilisant ResearchKit. Il comprend le recrutement, le consentement, l'inclusion et la conduite entièrement par smartphone. Les objectifs principaux de cet essai prospectif étaient d'évaluer :

- o la faisabilité d'un recrutement *via* smartphone
- o les caractéristiques d'une cohorte d'étude recrutée par la plateforme ResearchKit
- o l'engagement des utilisateurs et la rétention
- o les préférences de partage de données des utilisateurs.

Cet essai a également évalué la qualité et l'utilité des données auto-collectées en étudiant la corrélation de ces données avec celles provenant de sources fiables et la concordance avec les résultats attendus.

Sur les 7 593 individus inclus, 6 470 (85,2 %) ont répondu à au moins un questionnaire au cours de l'étude. Or les statistiques des centres de contrôle et de prévention des maladies « CDC's Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS-CDC) » indiquent que 62,5 % des participants aux enquêtes *via* téléphone fixe et 71,6 % des participants aux enquêtes *via* téléphone portable répondent à au moins un questionnaire.⁽⁷⁴⁾ Bien que la comparabilité des deux études ne soit pas démontrée, ces chiffres suggèrent que les études basées sur une application mobile pourraient atteindre des taux de rétention similaires ou supérieurs aux méthodes de recherche traditionnelles. Cependant, les créateurs de ces solutions digitales doivent appréhender les besoins psycho-sociaux et psycho-comportementaux des utilisateurs visés afin de développer des outils adaptés et de les maintenir continuellement engagés. De plus, aux Etats-Unis, l'utilisation de plateforme Android est plus répandue dans certains groupes ethniques. La mise à disposition d'une version Android pourrait ainsi améliorer la représentativité de l'échantillon de patients inclus dans l'étude.⁽⁷⁴⁾

Ensuite, une diminution dans l'adhésion des participants a été observée au cours de l'étude. Cependant, celle-ci est semblable aux multiples cas utilisant des outils digitaux (ex : applications mobiles, incluant les applications de divertissements de type « gaming », les didacticiels vidéos, ou les cours en ligne ouverts) et dépend du penchant des utilisateurs pour les technologies. C'est pourquoi il est primordial d'analyser les besoins de la population

ciblée avant de mettre en place une technologie dans une recherche impliquant la personne humaine et, si nécessaire, de proposer des solutions pour stimuler l'adhésion des patients (ex : rappel, alerte...).

Les applications représentent un axe prometteur pour la recherche clinique. Elles ont le potentiel d'ouvrir de nouvelles possibilités pour la collecte de données, d'apporter de nouvelles connaissances sur les maladies et atteindre des participants que les études traditionnelles ne réussissent pas à représenter correctement. Les challenges associés à ces technologies, incluant les biais de sélection, le report de ces biais potentiels, la sécurité des données et la faible adhésion des utilisateurs, doivent être identifiés et évalués afin de mieux comprendre la vraie valeur des technologies et leur rôle dans les essais cliniques.

❖ **Objets connectés : technologies portables ou wearables**

Les objets connectés sont très largement utilisés en soins primaires. Leur utilisation se répand également en recherche clinique, car ils facilitent la collecte de données au domicile du patient et en temps réel. L'objet peut être connecté à un ePRO ou application et ainsi transmettre les données au médecin régulièrement (ex : glucomètre).

Les technologies portables, représentent une sous partie des objets connectés. Ils sont définis comme suit :

« Petit appareil électronique contenant un ou plusieurs capteurs intégrés dans les vêtements ou d'autres accessoires pouvant être portés sur le corps, tels que bracelet, ceinture, bandeau, patch adhésif, lentilles de contact ou lunettes. Les capteurs courants utilisés dans les technologies portables ('wearables') incluent ceux pour mesurer les mouvements et la position tels que les accéléromètres, les gyroscopes, magnétomètres et systèmes globaux de positionnement ou des capteurs pour évaluer la fonction électrophysiologique et chémophysologique ou d'autres propriétés physiologiques comme la température corporelle ».⁽⁷⁵⁾

Ils permettent, par exemple, de mesurer la température du corps, la respiration, la fréquence cardiaque ou la tension artérielle. Ce type de technologies rencontre un franc succès dans les essais cliniques. En effet, selon clinicaltrials.gov, ils étaient utilisés dans environ 330 essais cliniques en novembre 2017.⁽⁷¹⁾

Ils rendent possible la collecte de données en continu, au domicile du patient ou dans ses déplacements. Ce type d'outil, en permettant la collecte de données de façon passive, diminue significativement les contraintes pour le patient. Celui-ci n'ayant plus besoin de se rendre au centre investigateur, ni de saisir ses données de manière active, le nombre de données manquantes sera réduit. De même, l'appareil enregistrant les données automatiquement, le risque d'erreur de retranscription et de données erronées sera diminué.

Ces outils fournissent plus de données aux investigateurs, dans un temps réduit, avec moins de visites médicales. Ils contribuent ainsi à la réduction de la durée d'un essai, à l'amélioration de la rétention (moins de contraintes pour les patients) et donc à la réduction des coûts et l'amélioration des résultats.

Cependant, comme pour l'e-santé en soins cliniques, certaines limites doivent être anticipées. La confidentialité et la protection des données par exemple, sont un frein majeur à l'adhésion des participants à ces solutions. Les fournisseurs de celles-ci doivent donc s'assurer du respect de ces deux aspects.

3.1.3.4. Recommandations pour la sélection des technologies mobiles adéquates dans les essais cliniques

De nombreuses solutions existent pour collecter des données électroniquement dans un essai clinique : eCRF, ePRO, applications ou encore objets connectés. Selon Neuer et al., la collecte de données *via* un système de capture électronique des données réduirait de 30 % la durée d'un essai.⁽⁷⁶⁾ Leur utilisation est, aujourd'hui, largement répandue. Dans une étude de marché conduite en 2012, les industries pharmaceutiques ont reporté l'utilisation de système d'acquisition électronique de données dans environ deux tiers de leurs essais de phase I à IV. En 2015, cela était monté à 90 %.⁽⁷⁷⁾

La sélection de l'approche la plus appropriée est cruciale pour la réussite de l'essai clinique. Le groupe « Clinical Trials Transformation Initiative » (CTTI), composé de plus de quatre-vingt organisations à travers les entreprises de recherche clinique, a dévoilé le 16 juillet 2018, des recommandations pour aider les Promoteurs dans cette sélection.⁽⁷⁸⁾ Les lignes directrices sont détaillées ci-après.

❖ **Connaitre ce que l'on souhaite mesurer avant de sélectionner la technologie mobile**

La décision d'utiliser une technologie mobile dans l'essai doit être conduite par :

- un besoin scientifique ou des patients non satisfaits, nécessitant une meilleure évaluation
- la promesse d'essais plus efficaces, moins lourds, à travers les approches d'acquisition de données à distance.

❖ **Nécessité d'axer la sélection sur les spécifications et de travailler en collaboration (Promoteurs, fabricants des technologies et patients)**

Elle doit être axée en particulier sur :

- les spécifications de performance technique et les caractéristiques fonctionnelles nécessaires pour mesurer le résultat d'intérêt
- les besoins de l'étude (ex : contraintes et nuances de la question scientifique centrale)
- besoins et préférences des participants à l'étude.

Cette décision est multifactorielle et doit être adaptée à chaque étude.

❖ **Le statut réglementaire de la technologie mobile ne doit pas être le seul facteur de choix**

Les technologies mobiles utilisées dans les essais cliniques pour l'acquisition électronique de données ne doivent pas être spécifiquement approuvées comme dispositif médical.

❖ **La pertinence de la technologie mobile sélectionnée doit être justifiée par des processus de vérification et de validation**

La vérification assure que la technologie mobile mesure de manière fiable ce qu'elle doit mesurer. Cela inclut la documentation à propos de la précision, de la fiabilité au cours du temps et de la sécurité de la technologie mobile, de la batterie.

La validation assure que les données traitées en cours d'évaluation sont appropriées pour leur usage prévu et pour la population de patients dans un essai. Si aucune donnée n'est disponible dans la littérature scientifique, la validation peut nécessiter des tests cliniques par un investigateur qui peuvent, ou non, être réalisés en collaboration avec le fabricant de la technologie mobile.

❖ **Conduite d'études de faisabilité avant l'implémentation complète dans une étude à grande échelle pour réduire les risques.**

Ces études aident à évaluer la tolérabilité, l'acceptabilité et la convivialité/ergonomie dans la population de l'essai et peuvent permettre d'identifier des problèmes imprévus avec leur utilisation proposée dans le contexte spécifique de l'essai.

Une étude décrit les facteurs à considérer spécifiquement pour définir le mode de collecte de données le plus adéquat dans un essai:

- population ciblée
- lieu de la collecte de données
- caractéristiques de l'instrument/appareil
- calendrier de la collecte de données
- faisabilité
- coût.⁽⁶⁷⁾

L'âge des patients, en particulier, doit être pris en compte dans ce choix. Bien que les personnes âgées soient de plus en plus enclines à utiliser ce type d'outils, il est important de leur proposer une formation et éventuellement une solution de remplacement (formulaire papier, visite sur site). Enfin, l'implémentation de ces solutions dans les recherches impliquant la personne humaine requiert une importante organisation logistique associée à des coûts (sélection/paiement de sous-traitant, gestion du matériel...). Afin de ne pas augmenter les coûts de développement et donc de prix du médicament, il est primordial d'anticiper ces coûts, de les analyser et d'étudier de façon approfondie la rentabilité de ces solutions.

Pour réduire les contraintes logistiques, certaines solutions peuvent être envisagées comme l'utilisation des smartphones ou tablettes personnels des patients sur lesquels ceux-ci installent les applications pour l'essai ou, consultent une plateforme internet conçue pour l'essai. Cette technique nommée « Bring Your Own Device » (BYOD) améliore également la responsabilisation (ou « empowerment ») et autonomie du patient, mais sa faisabilité doit encore être évaluée car des questions se posent. Par exemple, la compatibilité des smartphones patient avec l'application à installer peut être une barrière à l'implémentation de cette technique (ex : application Android vs iOS).⁽⁶⁷⁾

Les outils électroniques facilitent la collecte de données directement auprès des patients, réduisent leurs contraintes et donc, augmentent potentiellement les taux de recrutement et de rétention. De plus, en permettant la collecte de données à distance et leur transmission en temps réel, ils améliorent l'accès du médecin investigateur à ces données et donc la prise en charge du patient (ex : comme avec la solution Moovcare™ en soins cliniques, la mise en place de telles solutions facilite l'information de survenue d'évènements indésirables en temps réel, le médecin pouvant ainsi adapter la prise en charge du patient sans déplacement de celui-ci). La communication entre les visites entre le médecin et le patient est améliorée. L'essai étant centré sur le patient, celui-ci doit s'impliquer dans sa prise en charge.

3.1.3.5. Adhésion : stimulation et évaluation

De même que la collecte de données, l'adhésion des patients dans une recherche impliquant la personne humaine est cruciale pour assurer la validité des résultats. Comme mentionné dans le deuxième chapitre, certaines méthodes existent d'ores et déjà pour diminuer les biais dus à une faible adhésion (ex : analyse en intention de traiter (ITT)). Cependant, d'autres techniques doivent être mises en place. Les outils électroniques se développent pour aider à la stimulation et l'évaluation de l'adhésion des patients. Plusieurs solutions ayant prouvé leur efficacité en soins traditionnels existent afin de stimuler celle-ci : rappels par SMS, applications, plateformes en ligne...⁽⁷⁹⁾⁽⁸⁰⁾ Ainsi, une méta-analyse incluant seize études portant sur les rappels par SMS dans les maladies chroniques a montré qu'ils augmenteraient les taux d'adhésion médicamenteuse de 50 % à 67,8 %.⁽⁷⁹⁾ Bien que ces résultats nécessitent d'être interprétés avec prudence, cela indique que ces outils pourraient également améliorer l'adhésion des patients dans les essais cliniques. De plus, l'avantage de telles solutions est qu'elles pourraient être intégrées au matériel (smartphone, tablette...) fourni pour réaliser la collecte de données.

Ensuite, il est indispensable de mettre en place des méthodes pour évaluer l'adhésion médicamenteuse des patients au cours de l'étude et ainsi avoir la possibilité de réajuster les stratégies de stimulation si nécessaire. Les méthodes telles que pilulier connecté ou saisie des données d'adhésion dans un journal patient électronique sont une possibilité. Elles permettent, notamment, de diminuer la charge de travail du centre investigateur mais, avec ces technologies, il existe un risque d'erreur dans la mesure d'adhésion. Le patient peut, par exemple, oublier de saisir le médicament pris dans son journal ou saisir l'information alors

qu'il n'a pas pris son traitement. D'autres méthodes innovantes sont en cours de développement pour anticiper ce risque. Le médicament connecté, par exemple, permet de suivre l'adhésion médicamenteuse en temps réel grâce à l'ingestion d'un capteur et à la transmission de données à un patch porté par le patient.⁽¹⁵⁾ L'utilisation de l'intelligence artificielle dans les technologies mobiles pour assurer la reconnaissance faciale des patients et la détection de mouvements est un autre exemple de solution innovante. Chacune de ces méthodes présente des bénéfices et des défis uniques d'implémentation basés sur les coûts, l'acceptation des patients, la facilité d'utilisation, l'évolutivité et les modifications des processus de fabrication du médicament expérimental.

De multiples outils se développent pour faciliter et accélérer la conduite des essais cliniques, du recrutement digital à la collecte de données électroniques, le panel de solutions est vaste. Selon Sciences 37, entreprise spécialisée dans le développement de ce type d'outils, le recours à des technologies numériques pour rationaliser l'identification des participants, leur recrutement et le maintien de leur participation dans l'étude, devrait permettre de réduire d'au moins 30 % la durée des essais cliniques.⁽⁴³⁾ De plus, comme en soins traditionnels, les patients souhaitent de plus en plus être acteurs de leur santé et une diminution des contraintes liées à leur prise en charge. Depuis quelques années, les promoteurs ont commencé à mener un nouveau type d'essai clinique intégrant ces solutions et les souhaits des patients : les essais cliniques conduits à distance de centres investigateurs, autrement appelés « décentralisés » ou « remote » ou « site-less ».

3.2. Essais conduits à distance de centres investigateurs (décentralisé, « remote » ou « site-less »)

Au cours des recherches impliquant la personne humaine décentralisées, les patients réalisent toutes les visites à distance de site investigateur (dont la signature du consentement) par des solutions de télémédecine, des infirmières ou médecin locaux, ou encore *via* des outils électroniques, leur permettant de mesurer eux-mêmes certains paramètres. Ces essais intègrent ainsi divers outils digitaux qui rendent possible le recrutement des patients à distance (e-recrutement), le consentement à distance (e-consentement) et la collecte de données électronique (*via* téléphone portable, tablette

intégrant une ou plusieurs applications, journal électronique, ou encore objets connectés.) L'objectif de cette nouvelle méthode de conduite d'essai est d'améliorer l'accès des patients aux essais en leur fournissant une meilleure information et en diminuant leurs contraintes pour qu'ils soient plus enclins à participer. Ces essais annoncent également la promesse d'un recrutement plus rapide, des collectes de données à moindre coût et la possibilité de nouvelles mesures de résultats. Presque toutes les entreprises pharmaceutiques expérimentent aujourd'hui ces essais décentralisés. Cependant, l'environnement réglementaire pour ces outils est encore incertain. Afin de comprendre les enjeux et les bénéfices de cette nouvelle méthode de conduite d'essais, plusieurs études menées *via* cette méthode sont détaillées ci-après.

3.2.1. Etude REMOTE

Le premier essai randomisé conduit entièrement à distance de centres investigateurs a été lancé en 2011 par le Laboratoire Pfizer: étude REMOTE (Research on Electronic Monitoring of OverActive Bladder Treatment Experience).⁽⁸¹⁾ L'étude a été entièrement gérée à l'aide d'outils électroniques, permettant ainsi aux patients de participer à l'essai clinique indépendamment de leur proximité des sites cliniques. Cet essai pilote incluait un téléphone mobile et de la technologie basée sur le Web pour recueillir les données nécessaires, sans visites sur site d'investigation clinique.

La molécule testée était la toltérodine à libération prolongée (LP), un antimuscarinique approuvé par la FDA pour le traitement de la vessie hyperactive avec des symptômes d'incontinence urinaire par impériosité, de pollakiurie et d'impériosité. Ce traitement a été choisi pour cet essai car son efficacité et sa sécurité sont largement connues ; elles ont été testées dans des études traditionnelles (sur sites d'investigation cliniques) dont les résultats seront utilisés comme comparaison.⁽⁸¹⁾

De plus, les critères diagnostics et d'efficacité du syndrome de la vessie hyperactive sont bien établis et standardisés, basés sur des mesures reportées par les patients et pouvant être collectées à distance.

L'étude REMOTE était un essai de phase IV, exploratoire, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, monocentrique.

L'objectif principal de l'étude était de comparer l'efficacité, à douze semaines, de la toltrérodine à libération prolongée *versus* placebo chez des patients présentant un syndrome de vessie hyperactive en utilisant un modèle d'essai basé sur le web.

Le protocole de l'essai REMOTE était basé sur les essais précédents utilisant une méthode traditionnelle afin de rendre comparable les deux méthodes.

L'étude comprenait deux semaines de traitement sous placebo en simple aveugle, puis douze semaines en double aveugle de traitement sous placebo ou sous toltrérodine. Les évaluations d'efficacité et de sécurité étaient réalisées cinq fois au cours de l'essai (sélection, randomisation, semaine une, semaine quatre et fin d'étude) et utilisaient des journaux patients électroniques et des questionnaires.

Les potentiels patients ont été recrutés à travers neuf états américains en utilisant diverses sources basées sur le Web. Ces sources comprenaient notamment des publicités ciblées dans les moteurs de recherche en ligne et sur les sites relatifs à la santé, les forums traitant de la vessie hyperactive, les sites Internet de défense des patients ou encore les réseaux sociaux. L'éligibilité des potentiels patients a été, dans un premier temps, évaluée par des questionnaires à compléter en ligne et des analyses de laboratoire (pré-screening). Des procédures additionnelles ont été mises en place pour authentifier l'identité des patients. De plus, pour limiter les potentielles fraudes, les participants ont subi une vérification de leur identité en ligne.

Les participants ont ensuite complété un formulaire de consentement en ligne, puis répondu à des questionnaires de screening pour vérifier leur éligibilité. Les patients ayant signé le formulaire de consentement et répondant aux critères d'éligibilité ont ensuite été contactés par l'équipe du site clinique, par téléphone, pour discuter plus amplement de l'étude.

Les participants ont ensuite bénéficié d'un examen clinique par un médecin local. Afin d'assurer l'exactitude des antécédents médicaux reportés en ligne, les questions relatives à

la sélection auxquelles les patients avaient répondu en ligne ont été répétées par le médecin lors de la consultation clinique. Un rapport du médecin local était fourni à l'investigateur de l'étude pour l'évaluation de l'éligibilité des participants.

De plus, des kits de tests cliniques ont été envoyés chez les patients, avec l'adresse du laboratoire d'analyses le plus proche.

Enfin, lorsque les patients avaient réalisé tous ces tests et étaient reconnus comme éligibles pour l'étude, ils entraient dans la phase de placebo de deux semaines qui était envoyé directement chez les patients, par courrier.

Ils ont également reçu un téléphone mobile contenant une application dédiée à l'étude afin de leur permettre d'entrer leurs données, avec des instructions sur la façon de compléter les questionnaires.

Les patients devaient collecter et reporter dans leur journal les données suivantes:

- le volume d'urine sur 24 heures aux jours 5 et 12 de l'essai.
- toutes les mictions et les épisodes d'infections urinaires du jour 5 au jour 7 et du jour 12 au jour 14 de l'essai.

En fonction des résultats obtenus à la fin de la période sous placebo, les femmes se sont vues exclues ou randomisées dans l'étude. L'allocation aléatoire du traitement s'est déroulée *via* un système IVRS/IWRS. Les patients recevaient, soit la tolterodine LP 4 mg, soit le placebo une fois par jour pendant douze semaines.

Concernant la dispensation des traitements, la réglementation fédérale américaine requiert que tout médicament expérimental soit envoyé aux investigateurs d'étude pour une administration uniquement aux participants étant directement sous leur surveillance. Dans le cadre de l'essai REMOTE, le Laboratoire Pfizer a obtenu, par la FDA, une dispense de cette obligation nommée 21 CFR 312.61. Ainsi, le traitement à l'essai ou le placebo étaient envoyés directement au domicile du patient, par un service de livraison rapide, requérant une signature des patients. Ceux-ci devaient ensuite confirmer la réception des traitements, l'état du contenu sur le site internet de l'étude et recevaient les instructions d'administration du médicament expérimental. Le schéma de l'étude est présenté ci-après :

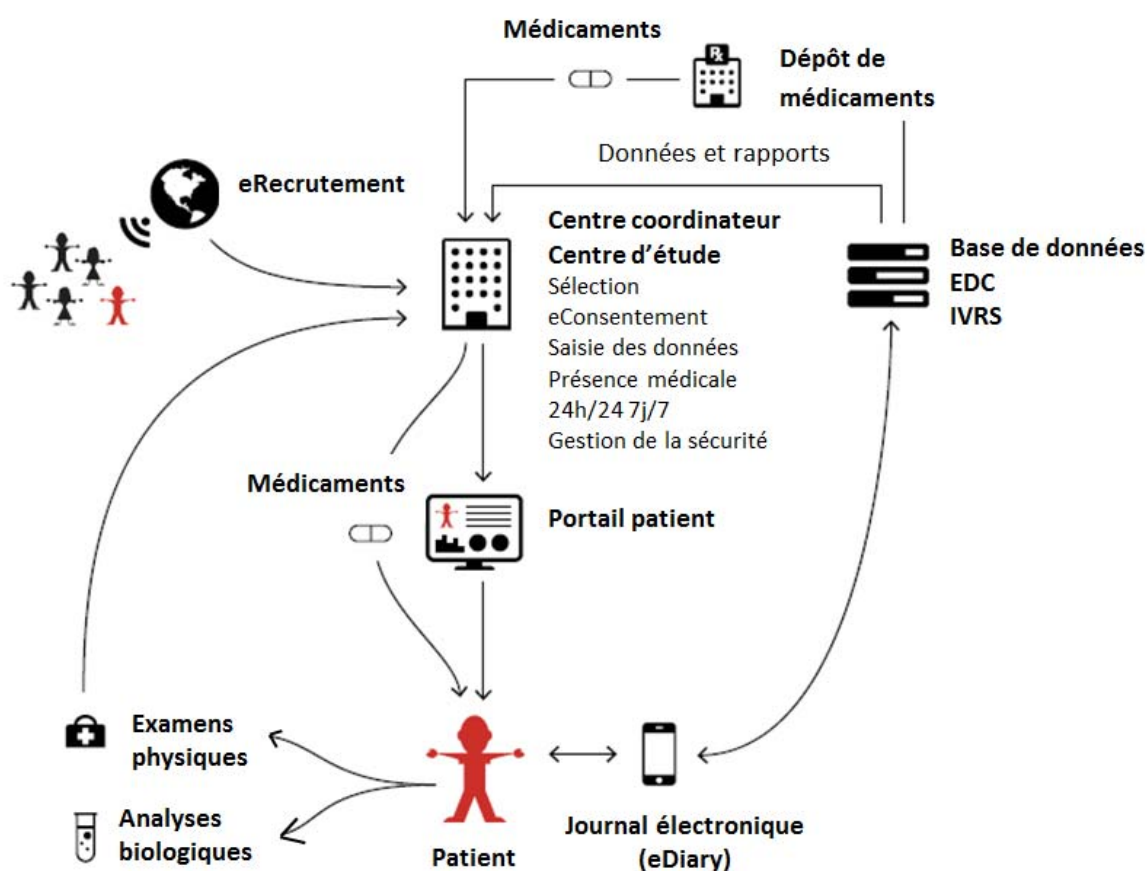


Figure 10. Organisation de l'essai REMOTE ⁽⁸¹⁾, traduit de l'anglais

Les résultats obtenus étaient les suivants :

Sur les 20 901 individus ayant vu l'introduction à l'étude sur le site internet, 17950 ont regardé la vidéo informative sur l'essai. Puis 7230 individus ont créé un compte pour s'enregistrer pour une potentielle participation. 5157 ont confirmé leur adresse email et 1519 remplissaient les critères d'éligibilité d'âge et de genre.

Sept-cent-soixante-dix patients ont passé l'étape d'authentification de l'identité, puis 456 ont donné leur consentement éclairé. Après vérification de leurs antécédents médicaux et contresignature du consentement par l'investigateur, 237 patients étaient encore éligibles. Après revue des antécédents médicaux, examen physique et analyses biologiques, 118 patients ont effectivement été inclus dans la phase initiale de placebo.

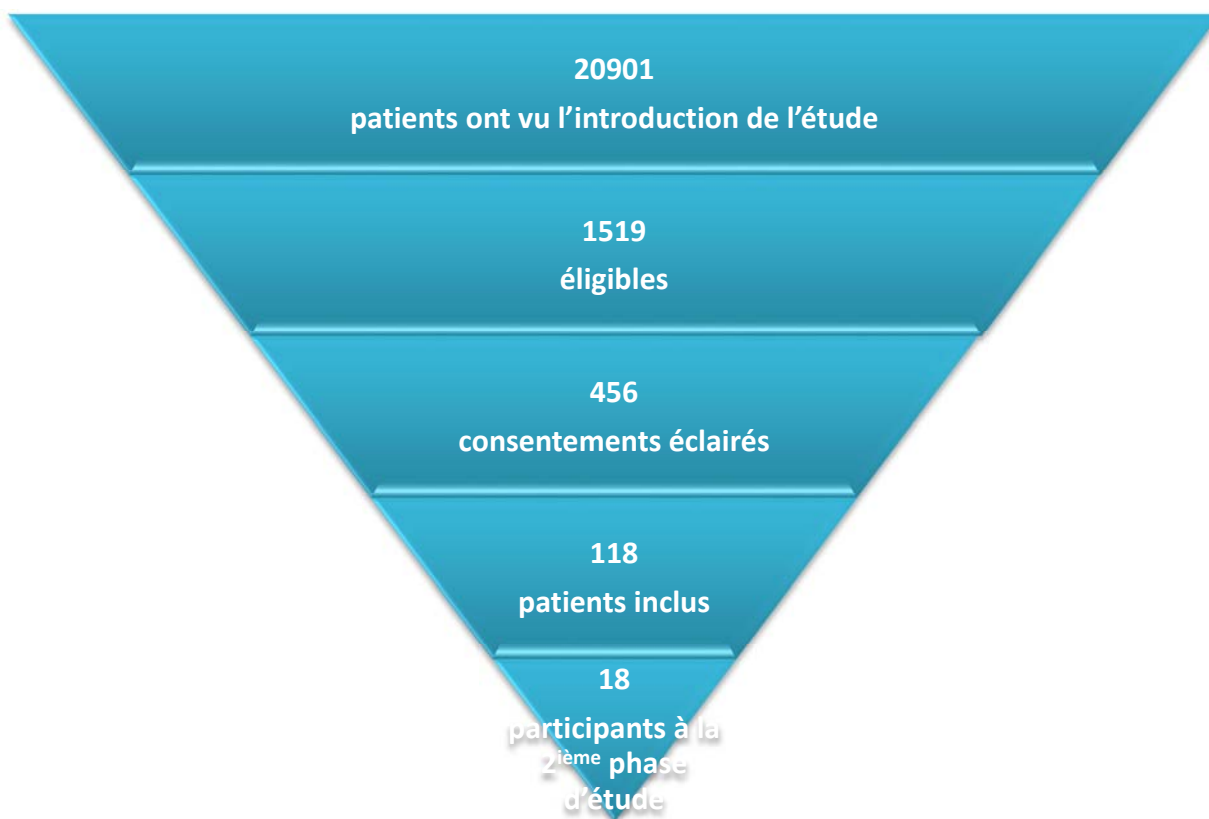


Figure 11. Sélection/inclusion des patients dans l'étude REMOTE ⁽⁸¹⁾

L'essai s'est arrêté prématurément, car seuls dix-huit patients ont participé à la deuxième phase de l'étude et ont reçu le traitement en double aveugle. L'échantillon ne comprenait pas assez de patients pour assurer une puissance suffisante au résultat de l'étude.

Cependant, malgré la petite taille de l'échantillon, les caractéristiques des patients et les résultats d'efficacité et de sécurité semblaient concorder avec ceux reportés dans les précédents travaux portant sur la toltérodine LP 4 mg.

Au cours de cette étude, de nombreux éléments basés sur le web ont correctement fonctionné et peuvent être appliqués à d'autres essais cliniques. Les informations acquises donnent un aperçu des bénéfices et des difficultés rencontrées *via* l'utilisation de méthodes basées sur le web. Ces informations doivent être prises en considération pour la mise en place de prochaines études à distance de centres investigateurs. Un point à considérer spécifiquement est l'absence du pharmacien dans le schéma de l'essai REMOTE. Cela pose la question du rôle du pharmacien dans les essais décentralisés. Il est crucial de réfléchir aux missions et responsabilités des pharmaciens hospitaliers et officinaux dans ce nouveau type d'essai.

Après l'étude REMOTE, d'autres entreprises se sont lancées dans la conduite d'études à distance de centres investigateurs. La première étude européenne conduite selon cette méthode est l'étude **VERKKO**.

3.2.2. Etude VERKKO

Lancée par Sanofi, Langland and Mendor et eClinicalHealth Limited, l'étude VERKKO était une étude de phase IV conduite chez des patients diabétiques.

Cet essai avait pour objectif principal l'évaluation de l'utilisation d'une plateforme d'essai clinique en ligne, centrée sur le patient et intégrée avec un glucomètre sans fil.⁽⁸²⁾

Les patients sélectionnés revoyaient l'information patient électroniquement avant de signer le formulaire de consentement éclairé électroniquement également. Le matériel de l'étude était alors adressé directement aux patients qui se connectaient au glucomètre « intelligent » fourni par Mendor avec leurs accès personnels à Clinpal. Leurs glycémies mesurées étaient ensuite transmises automatiquement, du glucomètre vers le système Clinpal, où les patients et le site investigateur pouvaient revoir les mesures en temps réel. Ainsi, en cas de besoin, les mesures nécessaires pouvaient être prises en temps réel pour stabiliser la glycémie.

Le 16 juin 2016, eClinicalHealth Limited a annoncé les résultats finaux et le succès de l'étude :⁽⁸²⁾

- sur les soixante-quatorze patients ayant montré de l'intérêt pour l'étude, soixante ont été inclus dans l'étude, tous recrutés *via* Facebook. Les patients n'ont réalisé aucune visite sur site.
- la moyenne d'âge des patients était de cinquante-six ans et certains avaient plus de soixante-dix ans. Cela montre l'intérêt de l'utilisation d'Internet et des nouvelles technologies pour les personnes âgées.
- la satisfaction des patients était positive, avec un score égal à 4,2 sur 5.

De plus, des améliorations ont été observées par rapport à l'étude comparative :

- dans l'étude VERKKO, un taux d'attrition de 9 % a été observé, identique à celui de l'étude comparative.

- les patients ont complété le profil glycémique 22 % plus rapidement, ce qui signifie que cette méthode peut aider l'accélération de la conduite des études et accroître le confort des patients.
- le site investigateur a estimé qu'il avait consacré 70 % moins de temps en coordination des activités de l'étude. L'essai a été principalement géré par un seul investigateur et une infirmière d'étude.

L'étude VERKKO montre ainsi les bénéfices de la conduite d'essais à distance de centres investigateurs : une charge de travail réduite pour le personnel investigateur, un confort des patients amélioré et une responsabilisation des patients.

Les essais décentralisés sont susceptibles d'apporter un bénéfice en particulier pour des études où les patients sont difficilement atteignables (ex : maladies rares), situés à distance des centres ou, pour des patients atteints de maladies invalidantes rendant les déplacements difficiles ou encore, pour des maladies largement répandues et pour lesquelles, malgré de multiples essais, il n'existe pas encore de traitement. Ainsi, de nouvelles possibilités s'ouvrent pour des maladies telles que la maladie d'Alzheimer.

3.2.3. Opportunités dans la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer affecte 45 millions de personnes à travers le monde et il n'existe actuellement aucun traitement efficace pour prévenir ou ralentir sa progression.⁽⁸³⁾ De plus, un taux de 99,6 % d'échec a été observé dans les études cliniques récentes.⁽⁸⁴⁾ Il y a donc un important besoin de trouver des solutions innovantes pour améliorer les essais cliniques dans cette pathologie.

D'autre part, les personnes âgées sont de plus en plus enclines à utiliser les nouvelles technologies. La croissance rapide des téléphones portables et de l'accès à Internet chez celles-ci montrent l'intérêt de l'utilisation de telles solutions pour faciliter les essais cliniques portant sur la maladie d'Alzheimer. Ces solutions peuvent apporter des bénéfices dans quatre domaines :

- facilitation du recrutement : ClinicalTrials.gov liste plus de quatre cent cinquante études cliniques portant sur la maladie d'Alzheimer nécessitant le recrutement actuel et futur de 70 000 patients.⁽⁸⁴⁾ De plus, le recrutement de sujets peut coûter 30 % du budget

du développement du médicament et retarder les essais de plus de deux ans.⁽⁸⁴⁾⁽⁸⁵⁾⁽⁸⁶⁾ Cela pose un important défi sur les méthodes à utiliser pour identifier, sélectionner et obtenir le consentement éclairé des patients.

Or, une étude sur la maladie d'Alzheimer a montré que les visites à domicile étaient le facteur le plus probable pour améliorer la participation dans les essais cliniques.⁽⁸⁷⁾

- Mesures cognitives mobiles
- Critères d'évaluation fonctionnels numériques/digitaux
- Plateformes informatiques intégrées.

Des exemples d'outils existant dans ces quatre catégories sont développés dans la figure ci-après :

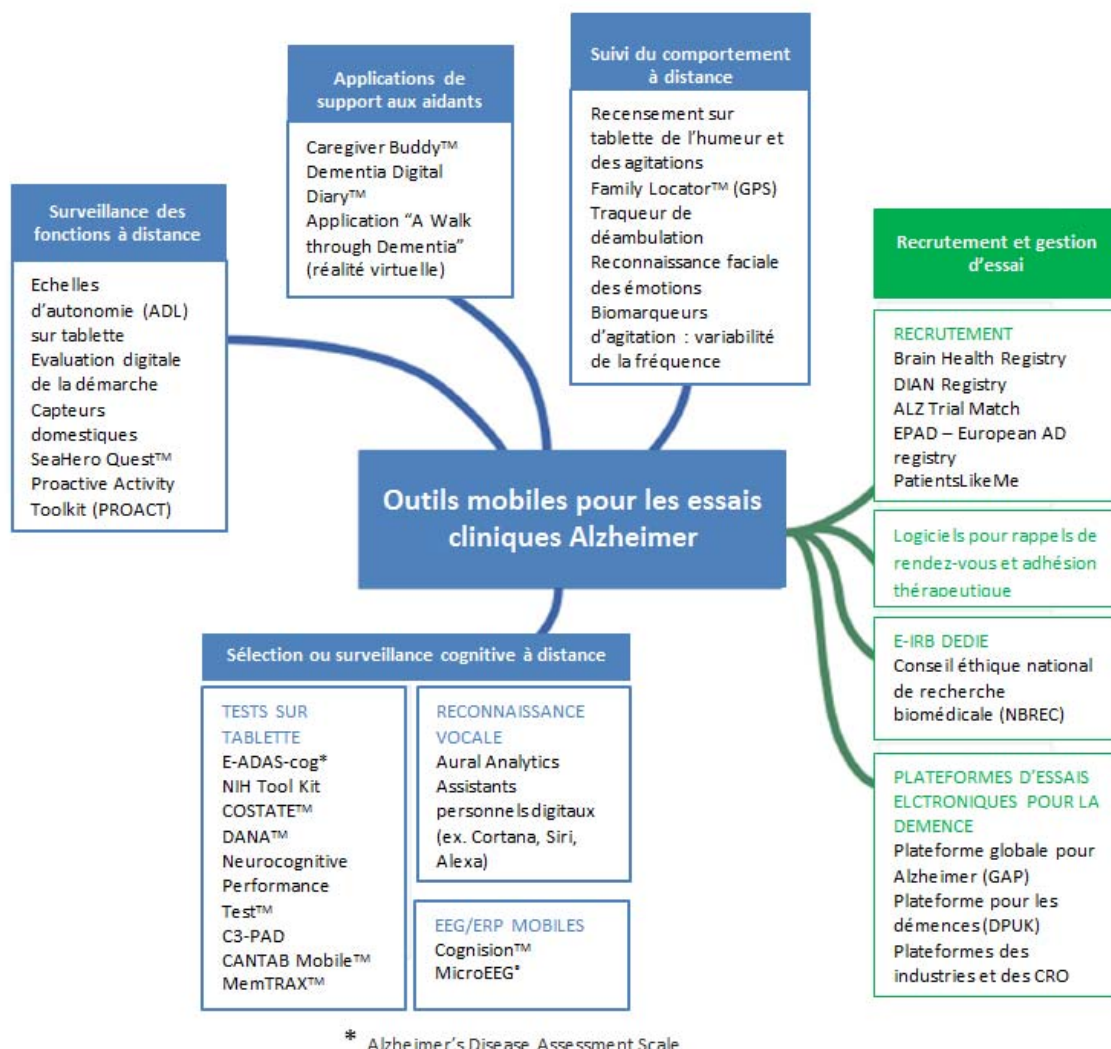


Figure 12. Les différentes applications d'outils digitaux pour les essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer ⁽⁸⁴⁾, traduit de l'anglais

Les bénéfices potentiels résultant du programme d'essai clinique mobile sont les suivants:

- recrutement élargi de patient
- amélioration de l'expérience patient
- acquisition de données de haute qualité en continu
- réduction des coûts
- augmentation de l'efficacité
- diminution du nombre de perdus de vue.

La décentralisation d'un essai dans la maladie d'Alzheimer permettrait à un seul investigateur de coordonner l'essai. De plus, le recrutement et la sélection par des médecins locaux permettraient de limiter les contraintes des patients (ex : moins de déplacements). Cependant, il est essentiel de s'assurer que le matériel de collecte de données est adapté au niveau de compréhension des patients et qu'ils sont formés à leur utilisation (ou un aidant).

Les essais décentralisés pourraient ainsi répondre aux défis de la maladie d'Alzheimer et faciliter le développement de médicaments innovants pour traiter cette pathologie.

Pour résumer, les essais décentralisés sont un axe prometteur pour diminuer les coûts et temps de développement, étendre le périmètre géographique de recrutement, améliorer le confort, la responsabilisation et l'engagement des patients et réduire la variabilité des évaluations.⁽⁸⁶⁾ Cependant, cette méthode n'est pas applicable à tous les cas. Elle est idéalement utilisée lorsque :

- aucune visite ou évaluation sur site n'est requise ou lorsque l'évaluation à distance est appropriée
- les individus/patients habitent dans des régions hétérogènes et/ou éloignées
- les patients présentent des maladies complexes ou d'autres difficultés qui rendent les visites compliquées (ex : patients invalides ou ayant besoin d'être accompagnés)
- la chaîne du froid des traitements peut être respectée
- la durée d'étude est longue.⁽⁴⁰⁾

Les essais cliniques décentralisés sont, actuellement, principalement testés pour des essais de phase IV. Celles-ci ne requérant peu ou pas de visites sur site, la méthode décentralisée est adaptée.

Concernant l'implémentation de cette méthode dans les autres phases d'essais, des questions se posent comme la gestion de la dispensation des médicaments expérimentaux. Au cours d'un essai clinique traditionnel, elle est assurée par le pharmacien hospitalier du centre investigateur. Celui-ci s'assure du respect de la chaîne du froid et que le bon traitement est alloué au bon patient. Il vérifie également l'adhésion du patient par la comptabilité des médicaments restant lorsque le patient ramène ses boîtes de médicament. Dans un essai décentralisé, cette méthode n'est plus applicable.

Or, des études précédemment réalisées dans la communauté ont démontré que les pharmaciens d'officine avaient un impact positif sur l'adhésion au traitement, sur les événements indésirables et les coûts.⁽⁴⁰⁾

Ainsi, une proposition pour faciliter la conduite des essais décentralisés, tout en assurant un essai de qualité, serait d'impliquer les pharmaciens d'officine. La maximisation de leur expertise en recherche clinique a également montré un impact sur le suivi du protocole par les patients et une réduction des événements indésirables coûteux.⁽⁸⁸⁾

Tous ces sujets nécessitent d'être mûrement réfléchis avant leur potentielle implémentation.

Conclusion

L'avènement des nouvelles technologies de l'information et de la communication révolutionne la conduite des recherches impliquant la personne humaine. La rentabilité de ces techniques est encore à évaluer et certains freins subsistent, comme la nécessité de mettre en place des recommandations afin d'aider les industriels dans l'utilisation de ces outils. Cependant, de nombreuses initiatives sont en cours. TransCelerate, par exemple, organisation à but non lucratif rassemblant des membres de différentes entreprises pharmaceutiques, cherche des solutions pour résoudre les obstacles et problèmes qui impactent négativement la capacité des laboratoires pharmaceutiques à mettre à disposition les médicaments aux patients qui en ont besoin. Elle a plusieurs projets en cours tels que, la création de boîtes à outils pour aider les Promoteurs à mettre en place l'e-consentement et l'étiquetage électronique des médicaments expérimentaux, ou encore, d'une plateforme pour faciliter la communication entre les Promoteurs et les sites investigateurs.⁽⁸⁹⁾ Le groupe « Clinical Trials Transformation Initiatives »⁽⁹⁰⁾ travaille également sur différentes initiatives, dont l'une portant sur les essais décentralisés. Il explore différents sujets, tels que les défis lors de la conduite de ce type d'essais, les problèmes liés aux Bonnes Pratiques Cliniques, et la vision antinomique de la FDA. Toutes ces initiatives présagent que la digitalisation des essais cliniques n'en est qu'à ses débuts.

De plus, avec la croissance de l'intelligence artificielle et du big data dans tous les domaines, de nouveaux modèles alternatifs d'essais cliniques se développent. Ainsi, la conduite d'essais cliniques sans patients, complètement *in silico*, devient envisageable. Ils sont définis comme suit : « L'utilisation de la modélisation informatique personnalisée dans le développement ou l'évaluation réglementaire d'un médicament, d'un dispositif médical ou d'une intervention. »⁽⁹¹⁾ Ils rendraient possible la prédiction de l'efficacité et de la tolérance des médicaments expérimentaux par des systèmes informatiques, la diminution du nombre de patients nécessaire pour le développement clinique des médicaments expérimentaux et une accélération de la mise à disposition des traitements pour les patients avec une diminution des risques. A. Carlier, à travers son étude, a montré l'intérêt spécifique des essais *in silico* pour les maladies pédiatriques orphelines. Il a réussi à modéliser 200 patients virtuels ayant une pseudoarthrose congénitale du tibia, chacun ayant des caractéristiques différentes et recevant le placebo et la protéine morphogénétique osseuse.⁽⁹²⁾ Les essais cliniques *in silico* semblent ainsi une nouvelle voie à explorer pour faciliter et accélérer le développement des médicaments, en particulier pour les populations pour lesquelles le recrutement est complexe.

Bibliographie

1. Conseil National de l'Ordre des Médecins. Santé connectée - de la e-santé à la santé connectée. 2015;36. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/medecins-sante-connectee.pdf>
2. Oh H, Rizo C, Enkin M, et al. What Is eHealth (3): A Systematic Review of Published Definitions. J Med Internet Res. 2005;7(1). Disponible sur: <http://www.jmir.org/2005/1/e1/>
3. World Health Organization. Global Observatory for eHealth. [cité 17 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/goe/en/>
4. Commission européenne. Dossiers Européens_La e-santé en Europe. 2009. Disponible sur: [file:///C:/Users/E0334604/Downloads/Lae-santunesolutionpourlessystmesdesanteuropens%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/E0334604/Downloads/Lae-santunesolutionpourlessystmesdesanteuropens%20(1).pdf)
5. Lasbordes P. La télésanté : un nouvel atout au service de notre bien-être. Rapports publics 2009 Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/094000539.pdf>
6. Aungst, T. D., Clauson, K. A., Misra, S., et al. How to identify, assess and utilise mobile medical applications in clinical practice. Int J Clin Pract 2014, 68: 155-162. doi:10.1111/ijcp.12375
7. PIPAME. E-santé : faire émerger l'offre française en répondant aux besoins présents et futurs des acteurs de santé. 2016. Disponible sur: https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/directions_services/etudes-et-statistiques/prospective/Numerique/2016-02-Pipame-e-sante.pdf
8. Flajolet A. Rapport Flajolet 2007 [cité 3 juillet 2018]. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/084000257.pdf>
9. Grand View Research. eHealth Market Analysis By Product [...], By Services [...], By End-Use [...] And Segment Forecasts To 2022. 2016 [cité 9 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/e-health-market>
10. Meyer B., Berger T., Caspar F., et al. Effectiveness of a Novel Integrative Online Treatment for Depression (Deprexis): Randomized Controlled Trial. J Med Internet Res. 2009;11(2). doi: 10.2196/jmir.1151
11. Haute Autorité de Santé. Avis n°2016.0055/SEAP du 7 septembre 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-09/ac_2016.0059_art_l.1151-1_acte_mitraclip_cd_2016_09_14_vd.pdf
12. Riou-Milliot S. Cancer du poumon : une application pour gagner 7 mois de vie. Sciences et avenir. [cité 13 juillet 2018]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cancer/asco-2016-cancer-du-poumon-une-application-pour-gagner-7-mois-de-vie_102114
13. Denis F., Lethrosne C., Pourel N., et al. Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients. J Natl Cancer Inst. 2017;109(9). doi: 10.1093/jnci/djx029
14. Pilcher J., Holliday M., Ebmeier S., et al. Validation of a metered dose inhaler electronic monitoring device: implications for asthma clinical trial use. BMJ Open Respiratory Research 2016;3:e000128. doi: 10.1136/bmjresp-2016-000128

15. The ABILIFY MYCITE® System. [cité 13 juillet 2018]. Disponible sur: <https://www.abilifymycite.com/>
16. Food and Drug Administration. Advancing health through innovation 2017 New drug therapy approvals. 2018. Disponible sur : <https://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/reportsbudgets/ucm591976.pdf>
17. VIDAL. FREESTYLE LIBRE lecteur de glycémie. Disponible sur : https://www.vidal.fr/parapharmacie/181279/freestyle_libre_lecteur_glycemie/freestyle_libre_lecteur_glycemie/
18. Elsherif M., Hassan MU., Yetisen AK., et al. Wearable Contact Lens Biosensors for Continuous Glucose Monitoring Using Smartphones. ACS Nano 2018;12(6):5452-5462. doi: 10.1021/acsnano.8b00829
19. Diabeloop. Diabeloop WP7 : Crossover Evaluation of the Safety and the Efficacy of Artificial Pancreas Diabeloop (WP7). ClinicalTrials.gov. [cité 13 juillet 2018]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02987556>
20. Carenity. [cité 13 juillet 2018]. Disponible sur: <https://www.carenity.com/>
21. Doctolib. [cité 13 juillet 2018]. Disponible sur: <https://www.doctolib.fr/>
22. Food and Drug Administration. In Brief: FDA launches mobile app to increase access to information about drugs. [cité 9 avril 2018]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/FDAInBrief/ucm602294.htm>
23. MedPics [cité 13 juillet 2018]. Disponible sur: <https://www.medpics.fr/>
24. MammoRisk [cité 13 juillet 2018]. Disponible sur: <https://mammorisk.com/fr/>
25. DreamUp Vision [cité 13 juillet 2018]. Disponible sur: <http://dreamupvision.com/>
26. Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do?cidTexte=JORFTEXT000000886460&idArticle=LEGIARTI000006528060&dateTexte=19780107&categorieLien=cid>
27. CNIL. Qu'est-ce ce qu'une donnée de santé ? [cité 13 juillet 2018]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/quest-ce-ce-quune-donnee-de-sante>
28. Les principes clés de la protection des données personnelles | CNIL. [cité 11 avril 2018]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/comprendre-vos-obligations/les-principes-cles>
29. Haute Autorité de Santé. Référentiel de bonnes pratiques sur les applications et les objets connectés en santé (Mobile Health ou mHealth). 2016. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/3.2_objets_connectes_en_sante.pdf
30. dmd Santé. [cité 13 juillet 2018]. Disponible sur: <https://www.dmd-sante.com/>
31. Commission européenne. Livre vert sur la santé mobile. 2014. Disponible sur: <https://etatsgenerauxdelabioethique.fr/media/default/0001/01/28bd5fb9174e43026d7a6e46133bcd7964ed75a1.pdf>

32. IPSOS. Quels enjeux pour les Français sur une labellisation dans la santé connectée ? 2016 [cité 8 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.ipsos.com/fr-fr/quels-enjeux-pour-les-francais-sur-une-labellisation-dans-la-sante-connectee>
33. Wallerstein N. Powerlessness, Empowerment, and Health: Implications for Health Promotion Programs. *Am J Health Promot.* 1992;6(3):197-205. Doi: 10.4278/0890-1171-6.3.197
34. Aujoulat I. L'empowerment du patient [cité 16 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.educationdupatient.be/index.php/education-du-patient/methode/27-l-empowerment-du-patient>
35. Legifrance. Code de la santé publique [cité 19 mai 2018]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=3930D09EE1D275059E733436A8A59A14.tpdila22v_1?idSectionTA=LEGISCTA000006190943&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170329
36. PhRMA. Biopharmaceutical Research & Development: The Process Behind New Medicines. 2015 [cité 16 mai 2018]. Disponible sur: http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/rd_brochure_022307.pdf
37. Notre Recherche Clinique. Recherche clinique, étude clinique, essai clinique ? De quoi parle-t-on ? [cité 23 juill 2018]. Disponible sur: <https://notre-recherche-clinique.fr/comprendre/#306>
38. Web-based Patient Recruitment. Cutting Edge Information. [cité 19 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.cuttingedgeinfo.com/portfolios/web-based-patient-recruitment-white-paper/>
39. Huang GD., Bull J., Johnston McKee K., et al. Clinical trials recruitment planning: A proposed framework from the Clinical Trials Transformation Initiative. *Contemp Clin Trials.* 2018;66:74-9. Doi: 10.1016/j.cct.2018.01.003
40. Hirsch IB., Martinez J., Dorsey ER., et al. Incorporating Site-less Clinical Trials Into Drug Development: A Framework for Action. *Clin Ther.* 2017;39(5):1064-76. Doi: 10.1016/j.clinthera.2017.03.018
41. Carlisle B., Kimmelman J., Ramsay T., MacKinnon N. Unsuccessful Trial Accrual and Human Subjects Protections: An Empirical Analysis of Recently Closed Trials. Doi: 10.1177/1740774514558307
42. CISCRP. Report on Public Perceptions 2015 Perceptions & Insights Study. 2015. Disponible sur: <http://www.ccts.uky.edu/ccts/sites/default/files/Presentations/2015-CISCRP-Perceptions-Insights-Survey-Public-Perceptions.pdf>
43. Science 37. 2017. [cité 25 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.science37.com/science-37-sanofi-introduce-new-partnership-2/>
44. CISCRP. Report on The Participation Experience 2017 Perceptions & Insights Study. Disponible sur: <https://www.ciscrp.org/download/2017-perceptions-insights-study-the-participation-experience/?wpdmdl=8770>
45. Lamberti MJ., Mathias A., Myles JE., et al. Evaluating the Impact of Patient Recruitment and Retention Practices. *Drug Inf J.* 2012;46(5):573-80. Doi : 10.1177/0092861512453040
46. Considerations For Improving Patient Recruitment Into Clinical Trials. Clinical Leader. [cité 16 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.clinicalleader.com/doc/considerations-for-improving-patient-0001>

47. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed Res Int*. 2015. Doi: 10.1155/2015/217047
48. Caisse nationale de l'Assurance Maladie. Généralisation de la téléconsultation le 15 septembre 2018 [cité 22 septembre 2018]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Dossier-de-presse_Teleconsultation_12092018.pdf
49. Conseil National de l'Ordre des Médecins. Vers une meilleure intégration d'Internet à la relation médecins-patients [cité 23 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/article/vers-une-meilleure-integration-d%E2%80%99internet-la-relation-medecins-patients-982>
50. Refolo P., Sacchini D., Minacori R., et al. E-recruitment based clinical research: notes for Research Ethics Committees/Institutional Review Boards. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(5):800-804. Disponible sur: <https://www.europeanreview.org/article/8625>
51. Food and Drug Administration. U.S. Food and Drug Administration Social Media Policy. 2015. Disponible sur: <https://www.fda.gov/downloads/aboutfda/aboutthiswebsite/websitepolicies/ucm472486.pdf>
52. Perrin A., Social Media Usage: 2005-2015. Pew Research Center: Internet, Science & Tech. 2015. Disponible sur: <http://www.pewinternet.org/2015/10/08/social-networking-usage-2005-2015/>
53. Greenwood S., Perrin A., Duggan M. Social Media Update 2016. Pew Research Center: Internet, Science & Tech. 2016. Disponible sur: <http://www.pewinternet.org/2016/11/11/social-media-update-2016/>
54. Topolovec-Vranic J, Natarajan K. The Use of Social Media in Recruitment for Medical Research Studies: A Scoping Review. *J Med Internet Res*. 2016;18(11):e286. Doi: 10.2196/jmir.5698
55. Dietrich J., Alivojvodic J., Seliverstov I., et al. Improving Information Exchange with Clinical Trial Participants: A Proposal for Industry. *Ther Innov Regul Sci*. 2017;51(5):542-50. Doi: 10.1177/2168479017725109
56. Polidori CP, Su MS, Jakee K, et al. Improving Investigative Site Contact Options on Clinical Trial Registries: Making It Easier for Patients to Find Clinical Trials. *Ther Innov Regul Sci*. 2017. Doi: 10.1177/2168479017720474
57. Institut National Du Cancer. Le registre des essais cliniques [cité 16 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques>
58. Food and Drug Administration. Use of Electronic Informed Consent Questions and Answers. 2016. Disponible sur: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm436811.pdf>
59. CRF Health. State of eConsent 2017 Report. [cité 16 juill 2018]. Disponible sur: <https://resources.crfhealth.com/electronic-informed-consent/state-of-econsent-2017-report>
60. Rowbotham MC., Astin J., Greene K., Cummings SR. Interactive informed consent: randomized comparison with paper consents. *PloS One*. 2013;8(3):e58603. Doi: 10.1371/journal.pone.0058603
61. Getz KA., Stergiopoulos S., Short M., et al. The Impact of Protocol Amendments on Clinical Trial Performance and Cost. *Ther Innov Regul Sci*. 2016;50(4):436-41. Doi : 10.1177/2168479016632271

62. Welch BM., Marshall E., Qanungo S. Teleconsent: A novel approach to obtain informed consent for research. *Contemporary Clinical Trials Communications* 2016;3:74–9. Doi : 10.1016/j.conctc.2016.03.002
63. Agha Z., Schapira RM., Laud PW., et al. Patient satisfaction with physician-patient communication during telemedicine. *Telemed J E-Health Off J Am Telemed Assoc.* 2009;15(9):830-9. Doi: 10.1089/tmj.2009.0030
64. Fleischmann R., Decker A-M., Kraft A. Mobile electronic versus paper case report forms in clinical trials: a randomized controlled trial. *BMC Med Res Methodol.* 2017;17(1):153. Doi: 10.1186/s12874-017-0429-y
65. Food and Drug Administration. Drug Development Tools Qualification Programs - Clinical Outcome Assessment Qualification Program. [cité 17 juillet 2018]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/drugdevelopmenttoolsqualificationprogram/ucm284077.htm>
66. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009. Disponible sur: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/UCM193282.pdf>
67. Coons SJ., Eremenco S., Lundy JJ., et al. Capturing Patient-Reported Outcome (PRO) Data Electronically: The Past, Present, and Promise of ePRO Measurement in Clinical Trials. *The Patient.* 2015;8(4):301-9. Doi: 10.1007/s40271-014-0090-z
68. Gwaltney CJ., Shields AL., Shiffman S. Equivalence of electronic and paper-and-pencil administration of patient-reported outcome measures: a meta-analytic review. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2008;11(2):322-33. Doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00231.x
69. Muehlhausen W., Doll H., Quadri N., et al. Equivalence of electronic and paper administration of patient-reported outcome measures: a systematic review and meta-analysis of studies conducted between 2007 and 2013. *Health Qual Life Outcomes.* 2015;13:167. Doi: 10.1186/s12955-015-0362-x
70. Byrom B., Doll H., Muehlhausen W., et al. Measurement Equivalence of Patient-Reported Outcome Measure Response Scale Types Collected Using Bring Your Own Device Compared to Paper and a Provisioned Device: Results of a Randomized Equivalence Trial. *Value Health.* 2018;21(5):581-9. Doi: 10.1016/j.jval.2017.10.008
71. Rogozinska MZ. Can the Use of Novel Digital Devices Improve the Productivity of Drug Development? *Clin Pharmacol Ther.* 104(1):35-7. Doi: 10.1002/cpt.989
72. Rosa C., Campbell ANC., Winstanley EL., et al Using e-technologies in clinical trials. *Contemp Clin Trials.* 2015;45:41-54. Doi: 10.1016/j.cct.2015.07.007
73. Bot BM., Suver C., Neto EC., et al. The mPower study, Parkinson disease mobile data collected using ResearchKit. *Scientific Data.* [cité 17 juill 2018]. Disponible sur: Doi: 10.1038/sdata.2016.11
74. Chan YF Y., Wang P., Rogers L., et al. The Asthma Mobile Health Study, a large-scale clinical observational study using ResearchKit. *Nature Biotechnology.* Doi: 10.1038/nbt.3826

75. Byrom B., Watson C., Doll H., et al. Selection of and Evidentiary Considerations for Wearable Devices and Their Measurements for Use in Regulatory Decision Making: Recommendations from the ePRO Consortium. *Value Health*. 2018;21(6):631-9. Doi: 10.1016/j.jval.2017.09.012
76. Vogel MME., Combs SE., Kessel KA. mHealth and Application Technology Supporting Clinical Trials: Today's Limitations and Future Perspective of smartRCTs. *Front Oncol*. 2017;7:37. Doi: 10.3389/fonc.2017.00037
77. ISR. EDC and eCOA/ePRO Market Dynamics and Service Provider Performance. 2015 [cité 25 juillet 2018]. Disponible sur: <https://www.isrreports.com/reports/edc-and-ecoaepro-market-dynamics-and-service-provider-performance-2015/>
78. CTTI. CTTI unveils Recommendations for Using Mobile Technologies in Clinical Research. 2018 [cité 25 juillet 2018]. Disponible sur: <https://www.ctti-clinicaltrials.org/news/ctti-unveils-recommendations-using-mobile-technologies-clinical-research>
79. Thakkar J., Kurup R., Laba T., et al. Mobile Telephone Text Messaging for Medication Adherence in Chronic Disease: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2016;176(3):340-349. Doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7667
80. Linn AJ., Vervloet M., van Dijk L., et al. Effects of eHealth interventions on medication adherence: a systematic review of the literature. *J Med Internet Res*. 2011;13(4):e103. Doi: 10.2196/jmir.1738
81. Orri M., Lipset CH., Jacobs BP., et al. Web-based trial to evaluate the efficacy and safety of tolterodine ER 4 mg in participants with overactive bladder: REMOTE trial. *Contemp Clin Trials*. 2014;38(2):190-7. Doi: 10.1016/j.cct.2014.04.009
82. CLINPAL. eClinicalHealth Announces Successful Results for an Entirely Remote Online Clinical Trial. 2016 [cité 18 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.clinpal.com/clinpal-blog/eclinicalhealth-announces-successful-results-entirely-remote-online-clinical-trial-3/>
83. Cova I., Markova A., Campini I., et al. Worldwide trends in the prevalence of dementia. *J Neurol Sci*. 2017;379:259-60. Doi: 10.1016/j.jns.2017.06.030
84. Doraiswamy PM., Narayan VA., Manji HK. Mobile and pervasive computing technologies and the future of Alzheimer's clinical trials. *Npj Digit Med*. 2018;1(1):1. Doi: 10.1038/s41746-017-0008-y
85. Cummings J., Aisen P., Barton R., et al. Re-Engineering Alzheimer Clinical Trials: Global Alzheimer's Platform Network. *J Prev Alzheimers Dis*. 2016;3(2):114-20. Doi: 10.14283/jpad.2016.93
86. Dorsey ER., Venuto C., Venkataraman V., et al. Novel methods and technologies for 21st-century clinical trials: a review. *JAMA Neurol*. 2015;72(5):582-8. Doi: 10.1001/jamaneurol.2014.4524
87. Karlawish J., Cary MS., Rubright J., et al. How redesigning AD clinical trials might increase study partners' willingness to participate. *Neurology*. 2008;71(23):1883 - 88. Doi: 10.1212/01.wnl.0000336652.05779.ea
88. Robiner WN. Enhancing adherence in clinical research. *Contemp Clin Trials*. 2005;26(1):59-77. Doi: 10.1016/j.cct.2004.11.015
89. TransCelerate. [cité 21 septembre 2018]. Disponible sur: <http://www.transceleratebiopharmainc.com/>

90. Clinical Trials Transformation Initiative. Decentralized Clinical Trials Project. [cité 21 septembre 2018]. Disponible sur <https://www.ctti-clinicaltrials.org/projects/decentralized-clinical-trials>
91. Viceconti M., Henney A., Morley-Fletcher E. In silico clinical trials: how computer simulation will transform the biomedical industry. *Int J Clin Trials*. 2016;3(2):37-46. Doi: 10.18203/2349-3259.ijct20161408
92. Carlier A., Vasilevich A., Marechal M. et al., In silico clinical trials for pediatric orphan diseases. *Sci Rep*. 2018;8(1):2465. Doi: 10.1038/s41598-018-20737-y.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : de Colnet

Prénom : Henriette

Titre de la thèse : Apports de l'e-santé dans les recherches impliquant la personne humaine

Mots-clés : E-santé, recherches impliquant la personne humaine, e-recrutement, e-consentement, acquisition électronique des données, essais virtuels, essais décentralisés

Résumé :

L'e-santé est de plus en plus présente dans la vie quotidienne et le parcours de soin des patients. De nombreux outils se développent pour les aider à devenir acteurs de leur santé et améliorer leur qualité de vie. En parallèle, le coût des recherches impliquant la personne humaine augmente et les Promoteurs rencontrent de nombreux défis : recrutement, rétention et adhésion des patients ainsi que la collecte et gestion d'une importante quantité de données. Pour faire face à ceux-ci, il est crucial de trouver des solutions innovantes. Divers outils ont été mis en place dans les essais : e-recrutement, e-consentement, systèmes d'acquisition électronique de données ou encore essais décentralisés, intégrant l'ensemble de ceux-ci. L'objectif est d'obtenir une meilleure représentativité de la population ciblée en facilitant l'accès aux essais cliniques notamment pour les patients situés à distance de sites investigateurs. Cependant, d'autres études ainsi que des recommandations des autorités de santé sont nécessaires pour prouver le rapport coût/efficacité de telles solutions et aider les Promoteurs dans leur implémentation.

Nous détaillerons dans un premier chapitre les bénéfices potentiels de l'e-santé en soins traditionnels puis, dans un deuxième, les défis rencontrés au cours des recherches impliquant la personne humaine et, enfin, nous présenterons dans le troisième chapitre différentes solutions et exemples de digitalisation des essais cliniques et leurs impacts.

Membres du jury :

Président : Monsieur Jean Louis CAZIN

Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie (Université de Lille) - Docteur ès Sciences Pharmaceutiques - Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret de Lille (Centre Régional de Lutte Contre le Cancer en Hauts de France) - Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens : Conseiller Ordinal élu (section H)

Assesseur(s) : Monsieur Thierry DINE

Professeur de pharmacie clinique à la faculté de pharmacie (Université de Lille) - Praticien hospitalier au CH Loos-Haubourdin

Membre extérieur : Monsieur Nadir AMMOUR

Clinical Innovation Domain Leader, Sanofi R&D, Clinical Science & Operation, Chilly-Mazarin, France - Docteur en Chirurgie-Dentaire, DESS Sciences Economiques de La Santé, Master in Business Administration

