

Université de Lille

Année Universitaire 2021/2022

Faculté de Pharmacie de Lille

**THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 24 Octobre 2022**

**Par Mme Sterin Violette**

---

**Essais cliniques : d'aujourd'hui à demain.**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Madame la Professeur Rebecca DEPREZ-POULAIN, Professeur des Universités, Docteur en Pharmacie, laboratoire U1177, Faculté de pharmacie de Lille.

**Directeur, conseiller de thèse :** Monsieur Pascal Dao Phan, Professeur Associé à la Faculté de Pharmacie de Lille et Directeur des Opérations Cliniques chez Bayer Pharmaceuticals à Loos.

**Assesseur(s) :**

Monsieur le Professeur Eric SERGHERAERT, Professeur des Universités, Docteur en Pharmacie, Faculté de Pharmacie de Lille.

Madame Alexandra DEKEYSER, Manager Opérations Cliniques chez Bayer Pharmaceuticals à Loos.

## **Faculté de Pharmacie de Lille**

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille  
03 20 96 40 40  
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

**Faculté de Pharmacie de Lille**  
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**  
**03 20 96 40 40**  
**<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

#### Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

#### UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

#### Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

**Professeurs des Universités (PU)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87

M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Économie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie	81

			galénique et hospitalière	
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI- BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85



M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

#### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

**Enseignant contractuel**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

## REMERCIEMENTS

Avant de commencer cette thèse, je tiens à remercier l'ensemble des personnes m'ayant soutenue et aidée tout au long de la réalisation de ce travail qui clôture mes études de pharmacie.

### **A Madame Deprez,**

Merci pour votre soutien pédagogique et scientifique pendant toutes mes études de pharmacie. Merci de me faire l'honneur de diriger et présider le jury de cette thèse ainsi que pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

### **A Monsieur Dao Phan,**

Merci de m'avoir fait confiance dès ma troisième année d'études de pharmacie, de m'avoir permis la découverte des opérations cliniques et plus précisément du métier d'attachée de recherche clinique que j'apprécie tant encore aujourd'hui. Merci pour ta disponibilité et conseils avisés lors de mes stages et alternance chez Bayer, pour le partage de tes connaissances lorsque tu avais le rôle de professeur à la faculté de pharmacie et pour m'avoir encouragé à poursuivre dans l'écriture de ma thèse malgré les journées de travail durant lesquelles on ne s'ennuie pas aux opérations cliniques. Les opportunités que tu m'as offertes depuis 2017 ne se comptent plus et pour cela je te suis très reconnaissante. Merci d'avoir participé à mon épanouissement et à l'aboutissement de cette thèse.

### **A Monsieur Sergheraert, à Madame Dekeyser,**

Vous avez accepté avec intérêt de juger ce travail. Merci pour votre disponibilité, votre vision dans ce domaine, et les compétences particulières que vous avez mis à disposition en constituant ce jury.

### **A tous les professionnels rencontrés tout au long de mon parcours,**

Je vous remercie de m'avoir fait découvrir les différentes facettes du métier de pharmacien à l'officine, en industrie mais aussi à l'hôpital. Merci à tous ceux qui ont rendu mon stage hospitalier en Chine réalisable.

Je remercie également,

**Mes parents, mon frère**, qui ont été mes piliers et qui m'ont soutenu dès la première année. Je suis heureuse de vous avoir rendu fier en réussissant ce concours pour lequel vous doutiez parfois de ma réussite. Merci de m'avoir permis de réaliser mes études dans les meilleures conditions possibles, sans lesquelles je n'aurais pu réussir. Merci pour votre accompagnement et vos encouragements durant toutes ces années qui m'ont poussé à me surpasser pour ne pas vous décevoir. Particulièrement merci pour votre soutien lors des périodes de révision où ma nuque me faisait souffrir. Maman, merci pour les nombreux massages et papa, pour la réalisation d'un pupitre. Merci d'avoir célébré avec moi chaque réussite et de m'avoir rassuré lorsque le stress s'emparait de moi. Les moments à quatre sont précieux à mes yeux, j'espère que vous continuerez à me soutenir pour toutes les prochaines étapes de ma vie.

**Mes amis** rencontrés lors de mes études de pharmacie. Merci pour tous les bons moments passés ensemble depuis plus de 6 ans maintenant, pour nos discussions à refaire le monde, pour avoir toléré mes goûts musicaux lors de nos soirées mémorables, pour votre soutien lors des périodes de révisions, pour les fous rires partagés notamment à la cafétéria de la fac entre deux cours, pour les heures passées au téléphone, merci de toujours faire partie de ma vie aujourd'hui.

**Xavier**. Avec toi, j'ai partagé chaque étape de ce travail. Nous avons écrit nos thèses au même moment, ce n'était pas facile mais nous nous sommes mutuellement soutenus et encouragés. Je sais que je peux compter sur toi tous les jours. Merci d'avoir pris le temps de t'intéresser à ma thèse alors que tu étais toi-même occupé à rédiger la tienne et que mon sujet n'était pas ton domaine de prédilection. Tu as pu la comprendre mais surtout apporter ta propre vision qui m'a permis de me remettre en question plusieurs fois lors de sa réalisation. Merci du fond du cœur.

**Tous mes collègues** qui font partis de la grande famille de Bayer, avec qui j'ai pu partager, apprendre et célébrer les succès de nos essais cliniques. Particulièrement, merci à :

Eve, ma manager pour m'avoir suivi et conseillé depuis mon arrivée.

Amandine, Céline et Mathilde, pour m'avoir prise sous votre aile et intégrée dès le premier jour. Une réelle amitié est née entre nous et j'espère que le gang des potins perdurera toujours.

Agathe et Manon, mes collègues pharmaciens et attachées de recherche clinique, avec qui nous avons échangé sur nos thèses plus d'une fois et avec qui nous nous sommes soutenues dans l'écriture à la bibliothèque universitaire.

**Ma famille, grands-parents, cousins, cousines, tous mes amis**, merci pour votre présence, tout simplement, synonyme de bonheur.

## INTRODUCTION

Les essais cliniques constituent une étape cruciale dans le développement de médicaments. Ce processus, tel qu'il est aujourd'hui, est long et coûteux. Les centres d'investigation qui suivent les patients de leur région sont au centre de ce schéma. La mise en place d'essais cliniques décentralisés, au domicile ou dans des environnements familiers des patients, par le biais de visites et d'un suivi à distance, pourrait réduire les contraintes des patients participant à un essai clinique et améliorer le recrutement.

Le recrutement et la rétention des patients restent les défis majeurs dans les essais cliniques traditionnels, randomisés et contrôlés. D'ailleurs, 50 à 60 % d'entre eux n'atteignent pas leurs objectifs de recrutement ou connaissent des retards importants (1).

Une des principales raisons est la complexité de la conception des essais cliniques, qui a considérablement augmenté cette dernière décennie en termes de nombre de procédures et de visites sur centre prévues par les protocoles (2). Cela a un impact négatif sur la volonté des patients potentiels de s'inscrire à un essai clinique, car cela leur demande plus de temps et perturbe davantage leurs activités quotidiennes (3).

Une étude menée à l'international affirme que la majorité des patients ont cité l'emplacement géographique d'un centre comme un facteur très important dans leur décision de participer à une essai clinique (4) et que la distance par rapport à un centre d'investigation constitue un réel obstacle à leur participation. La tendance à l'augmentation de la complexité des essais cliniques va à l'encontre des attentes des patients qui souhaitent une plus grande commodité des soins (5) (6).

C'est pourquoi, recentrer les essais cliniques autour des patients est une nécessité pour demain. Experts de ce qu'est la vie avec la maladie, les patients sont particulièrement bien placés pour obtenir le rôle d'acteur principal d'un essai clinique. Leurs expériences, perspectives, besoins ainsi que leurs priorités sont pris en compte et intégrés de manière significative dans le développement des futurs médicaments.

En tant qu'acteur majeur de leur propre santé, les patients bénéficient d'une plus grande ouverture et disponibilité des données. Cela marque une avancée vers la médecine dite « personnalisée » en permettant aux patients d'être maîtres de leurs données et de pouvoir les utiliser et les mettre à disposition pour accéder à des traitements plus adaptés pour eux.

L'émergence de technologies dans le domaine de la santé, et plus particulièrement dans les essais cliniques, pour les patients et les professionnels, permet de mieux répondre aux besoins de chacun et facilite la transformation des essais cliniques.

En étant de plus en plus actifs, les patients participent à la transformation des essais cliniques en permettant de :

- Encourager l'identification et l'utilisation de meilleures pratiques pour faciliter le recrutement de patients et minimiser les contraintes de la participation aux essais cliniques.
- Améliorer la compréhension et l'utilisation de méthodes recueillant des informations sur les préférences des patients.
- Identifier les informations les plus importantes pour les patients en ce qui concerne les avantages et les risques du traitement, et la meilleure façon de communiquer ces informations pour soutenir leur prise de décision (7).

De plus, depuis l'année 2020, la pandémie de COVID-19 a contraint le monde de la recherche clinique à faire face à de nouveaux défis. L'impossibilité de réaliser les visites sur centre a conduit au retard voir à l'annulation de certains essais cliniques en cours. Face à cette problématique, les solutions digitales et *direct-to-patient* ont été réévaluées, testées et parfois même adoptées définitivement, promettant des perspectives radieuses pour les essais cliniques décentralisés.

En plus d'être un enjeu majeur du monde de demain, mon appétence pour les essais cliniques et pour les nouvelles technologies m'a convaincu de faire des essais cliniques décentralisés mon sujet de thèse pour clôturer mes études de pharmacie. Mon caractère optimiste et tourné vers l'avenir me force à croire que, bientôt, les essais

cliniques seront totalement décentralisés et que les patients se trouveront au centre de ce consensus.

Ainsi, cette thèse s'attachera à présenter, dans un premier temps, les essais cliniques tels qu'ils sont réalisés aujourd'hui. Puis, nous verrons comment s'articulent les solutions digitales et *direct-to-patient* pour permettre la décentralisation des essais cliniques et nous tenterons de connaître les avis des principaux concernés, patients et professionnels, sur la question. Exemples et recommandations viendront clôturer cette thèse, espérant ainsi convaincre et encourager l'adoption des essais cliniques décentralisés dans un futur proche.



## TABLE DES MATIERES

### PARTIE 1 : LES ESSAIS CLINIQUES AUJOURD'HUI

<b>I. QU'EST-CE QU'UN ESSAI CLINIQUE ?</b>	<b>23</b>
<b>A. DEFINITIONS</b>	<b>23</b>
1. <i>Les recherches interventionnelles</i>	24
2. <i>Les recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales</i>	24
3. <i>Les recherches non interventionnelles</i>	24
<b>B. LES DIFFERENTES PHASE D'UN ESSAI CLINIQUE</b>	<b>25</b>
1. <i>Phase I</i>	25
2. <i>Phase II</i>	26
3. <i>Phase III</i>	26
4. <i>Phase IV</i>	27
<b>C. ACTEURS DES ESSAIS CLINIQUES</b>	<b>28</b>
1. <i>Promoteur</i>	28
2. <i>Investigateur</i>	29
3. <i>Patient</i>	30
4. <i>Agence nationale de sécurité des médicaments</i>	31
5. <i>Comité de protection des personnes</i>	31
<b>II. DEROULEMENT D'UN ESSAI CLINIQUE AUJOURD'HUI</b>	<b>32</b>
<b>A. CIRCUIT DU PATIENT DANS UN ESSAI CLINIQUE AUJOURD'HUI</b>	<b>32</b>
1. <i>Sélection</i>	33
1.1. <i>Informations remises au patient</i>	33
1.2. <i>Recueil du consentement éclairé</i>	34
2. <i>Inclusion</i>	35
3. <i>Suivi</i>	36
4. <i>Fin d'étude</i>	37
<b>B. IMPLICATION DU PROMOTEUR DANS UN ESSAI CLINIQUE AUJOURD'HUI</b>	<b>37</b>

### PARTIE 2 : LES ESSAIS CLINIQUES DE DEMAIN : VERS LES ESSAIS AU DOMICILE DU PATIENT

<b>I. DEFINITION</b>	<b>41</b>
<b>A. OU LES DONNEES SONT-ELLES COLLECTEES ?</b>	<b>43</b>
<b>B. COMMENT LES DONNEES SONT-ELLES COLLECTEES ?</b>	<b>43</b>
<b>II. HISTORIQUE</b>	<b>44</b>
<b>III. METHODOLOGIE</b>	<b>49</b>

<b>A.</b>	<b>LES SOLUTIONS DIGITALES.....</b>	<b>51</b>
1.	<i>Télémédecine.....</i>	51
1.1.	Définitions et utilisations.....	51
1.2.	Les téléconsultations.....	54
1.2.1.	Bénéfices pour le patient.....	54
1.2.2.	Bénéfices pour le centre investigateur.....	56
1.2.3.	Bénéfices pour le promoteur.....	57
2.	<i>Consentement électronique.....</i>	58
2.1.	Définition.....	58
2.2.	Fonctionnement.....	59
2.2.1.	Éducation.....	59
2.2.2.	Signature électronique.....	61
2.3.	Considérations.....	62
3.	<i>Objets connectés.....</i>	66
3.1.	Définition.....	67
3.2.	Utilisations.....	68
3.2.1.	Données renseignées par le patient.....	68
3.2.2.	Données mesurées à l'aide de capteurs.....	69
3.3.	Considérations.....	70
3.4.	Exemples.....	72
3.4.1.	Les études observationnelles.....	72
3.4.2.	Les études interventionnelles.....	73
<b>B.</b>	<b>LES SOLUTIONS DIRECT TO PATIENT.....</b>	<b>75</b>
1.	<i>Les soins à domicile.....</i>	75
2.	<i>L'expédition des médicaments expérimentaux.....</i>	77
3.	<i>Prélèvements biologiques à domicile ou dans des structures locales.....</i>	78
<b>IV.</b>	<b>BENEFICES.....</b>	<b>81</b>
<b>A.</b>	<b>D'UN POINT DE VUE PROFESSIONNEL.....</b>	<b>82</b>
1.	<i>Amélioration du recrutement.....</i>	82
2.	<i>Meilleure observance thérapeutique.....</i>	84
3.	<i>Réduction des coûts.....</i>	87
4.	<i>Nouveau rôle de l'ARC.....</i>	88
4.1.	Qualité et analyse des données.....	89
4.2.	Relation avec les centres d'investigation.....	91
<b>B.</b>	<b>D'UN POINT DE VUE PATIENT.....</b>	<b>92</b>
<b>V.</b>	<b>DIFFICULTES RENCONTREES.....</b>	<b>95</b>
<b>A.</b>	<b>INTEGRITE DES DONNEES ET VALIDATION DES TECHNOLOGIES.....</b>	<b>95</b>
<b>B.</b>	<b>SECURITE ET CONFIDENTIALITE DES DONNEES.....</b>	<b>97</b>
<b>C.</b>	<b>REGLEMENTATION.....</b>	<b>98</b>
<b>D.</b>	<b>FRACTURE NUMERIQUE.....</b>	<b>99</b>

<b>VI.</b>	<b>EXEMPLES.....</b>	<b>100</b>
<b>A.</b>	<b>ESSAI MENE PAR PFIZER.....</b>	<b>101</b>
1.	<i>Design et objectifs</i> .....	101
2.	<i>Méthodologie</i> .....	101
3.	<i>Résultats</i> .....	103
<b>B.</b>	<b>ESSAI MENE PAR NOVARTIS.....</b>	<b>104</b>
1.	<i>Design et objectif</i> .....	104
2.	<i>Méthodologie</i> .....	105
2.1.	Inclusion.....	105
2.1.1.	Bras traditionnel.....	105
2.1.2.	Bras décentralisé.....	105
2.2.	Recueil des données.....	106
3.	<i>Résultats</i> .....	106
<b>VII.</b>	<b>PERSPECTIVES.....</b>	<b>108</b>
<b>A.</b>	<b>AVENIR DES ESSAIS CLINIQUES DECENTRALISES.....</b>	<b>108</b>
<b>B.</b>	<b>ESSAIS IN SILICO.....</b>	<b>109</b>
1.	<i>Définition</i> .....	109
2.	<i>Utilisation</i> .....	109
3.	<i>Bénéfices et inconvénients</i> .....	111

## TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Les 4 phases qui caractérisent les essais cliniques.....	28
Figure 2 : Les différents acteurs de la recherche clinique.....	30
Figure 3 : Évaluations réglementaires pour l'autorisation d'un essai clinique (14)	32
Figure 4 : Proportions des essais décentralisés (hybrides vs. 100% décentralisés)entre 2019 et 2021 (15) .....	42
Figure 5 : Définition d'un essai clinique décentralisé.....	44
Figure 6 : Les capacités de décentralisation de l'industrie des essais cliniques sont en pleine expansion (29).....	47
Figure 7 : Essais cliniques décentralisés en cours ou prévus en 2020 en fonction des régions du Monde .....	48
Figure 8 : Illustration de la courbe d'adoption des essais cliniques décentralisés attendue dans l'industrie pharmaceutique à la suite de la pandémie de COVID-19. Inspirée d'un modèle d'adoption des essais cliniques virtuels présenté par IQVIA lorsde la conférence SCOPE en février 2020 .....	48
Figure 9 : Les différentes fonctions de la télémédecine.....	54
Figure 10 : Exemples d'éléments pouvant accompagner l'information et l'éducation des participants à un essai clinique (56).....	59
Figure 11 : Processus de consentement électronique incluant les activités du promoteur, du centre investigateur et du patient.....	62
Figure 12 : Les différentes combinaisons possibles, d'éléments papiers et électroniques, pour un consentement éclairé hybride .....	64
Figure 13: Cardiauvergne, surveillance au domicile des insuffisants cardiaques graves .....	73
Figure 14: Mise en évidence de l'efficacité du logiciel DiabeoTM sur l'hémoglobine glyquée (HbA1c) .....	74
Figure 15 : Récapitulatif des solutions digitales et direct-to-patient pour les essais cliniques décentralisés.....	81
Figure 16 : Nombre de patients inclus par mois selon le type d'étude (89).....	84

Figure 17 : Monitoring des données « en silo » dans les essais cliniques traditionnels comparé à un monitoring à distance permettant la visualisation des données agrégées .....	90
Figure 18 : Impact des DCT sur le rôle de l'ARC .....	92
Figure 19: Déroulement de l'essai clinique REMOTE .....	103
Figure 20 : Calendrier des visites selon les bras, traditionnel ou décentralisé.....	105
Figure 21: Recueil électronique des données.....	106
Figure 22: Répartition des patients selon leur emplacement géographique.....	107
Figure 23: Résultat du questionnaire de satisfaction des patients.....	108
Figure 24 : Projection du nombre d'essais cliniques décentralisés par phase clinique entre 2021 et 2025 .....	109

## TABLE DES ABREVIATIONS

COVID-19	Coronavirus disease 2019
CSP	Code de la Santé Publique
BPC	Bonnes pratiques cliniques
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
DMT	Dose maximale tolérée
DLT	Dose limitante toxique
CRO	Contract Research Organization
CIC	Centres d'investigation clinique
CPP	Comité de protection des personnes
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
IWRS	Interactive Web Response System
CRF	Case Report Form
ARC	Attaché de recherche clinique
SDV	Source Data Verification
SDR	Source Data Review
DCT	Decentralized Clinical Trial
RWD	Real World Data
eCOA	Évaluations électroniques des résultats
EDC	Logiciel de capture de données électronique
REMOTE	Research on Electronic Monitoring of Overactive Bladder Treatment Experience
CTTI	Clinical Trial Transformation Initiative
FDA	Food and Drug Administration
MCT	Mobile Clinical Trials
EMA	Agence Européenne du Médicament
DTRA	Decentralized Trials and Research Alliance
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
eIDAS	Identification électronique et les services de confiance
RGPD	Règlement général sur la protection des données

ANSSI	Agence nationale de la sécurité des systèmes d'informations
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
pCRF	Cahier d'observation papier
eCRF	Cahier d'observation électronique
DM	Dispositif médical
CE	Conformité Européenne
ePRO	Electronic Patient Reported Outcome
ePerfO	Évaluation électronique des performances
eClinRO	Évaluation électronique des résultats rapportés par l'investigateur
eObsRO	Évaluation électronique des résultats rapportés par l'observateur
ECG	Électrocardiogramme
BYOD	Bring Your Own Device
HbA1c	Hémoglobine glyquée
AVK	Antivitamine K
INR	International Normalized Ratio
RBM	Monitoring basé sur le risque
ACRP	Association of Clinical Research Professionals
ERT	eResearch Technology
LEEM	Les entreprises du médicament
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

**Partie 1 :**  
**Les essais cliniques aujourd'hui**



## I. QU'EST-CE QU'UN ESSAI CLINIQUE ?

### A. DEFINITIONS

L'objectif d'un essai clinique portant sur un produit de santé (médicament, dispositif ou thérapie cellulaire et génique) est d'évaluer la sécurité et l'efficacité de ce dernier chez des volontaires sains ou malades.

D'après l'article R1121-1-1 du Code de la Santé Publique (CSP), 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 (8).

Les recherches impliquant la personne humaine portant sur un médicament doivent respecter les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC). Elles ont pour but de concourir à la protection des droits, à la sécurité et à la protection des personnes se prêtant aux essais cliniques ainsi qu'à la crédibilité et la confidentialité des données personnelles et des résultats des recherches. Ces exigences doivent être respectées à toutes les étapes d'une étude clinique (9).

Indispensables à une meilleure compréhension des maladies ainsi qu'à l'amélioration de leur prévention et de leur prise en charge, les recherches impliquant la personne humaine se distinguent en trois catégories. Ces catégories de recherches ont été mises en place par la loi Jardé de 2012 (Article L1121-1 du CSP) (10). Ces catégories se différencient principalement par (11):

- La nature de l'intervention : elle peut modifier ou non la prise en charge habituelle du patient.
- Le niveau de risque et de contraintes : il est plus ou moins important pour les participants.

On distingue les trois catégories de recherches suivantes : les recherches interventionnelles, interventionnelles à risques et contraintes minimales et non interventionnelles.

### **1. LES RECHERCHES INTERVENTIONNELLES**

Elles comportent une intervention sur la personne non dénuée de risque pour les personnes qui y participent, et non justifiée par leur prise en charge habituelle. Il s'agit principalement des recherches sur les médicaments, mais aussi sur d'autres types d'intervention comme des actes chirurgicaux, des dispositifs médicaux, ou encore des thérapies cellulaires ou géniques.

### **2. LES RECHERCHES INTERVENTIONNELLES A RISQUES ET CONTRAINTES MINIMALES**

Elles peuvent comporter des interventions ou des actes peu invasifs, dont la liste est fixée par un arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Sont considérés comme des actes peu invasifs, des prises de sang dans certaines limites de volume, questionnaires dont les résultats peuvent conduire à la modification de la prise en charge, examens radiologiques sans injection de produit de contraste, etc.

### **3. LES RECHERCHES NON INTERVENTIONNELLES**

Elles comportent, malgré leur appellation, des actes ou des procédures définies par un arrêté. Dénuées de risques, elles ne modifient pas la prise en charge des participants, et tous les actes pratiqués et produits utilisés le sont de manière habituelle. Elles comprennent les recherches observationnelles qui peuvent être des études portant sur l'observance des traitements, la tolérance à un médicament après sa mise sur le marché, les pratiques d'un centre de soins comparées à celles d'un autre, etc.

Si l'efficacité du médicament est prouvée lors des essais cliniques et s'il est sans danger pour le patient, le médicament pourra obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM).

## **B. LES DIFFERENTES PHASE D'UN ESSAI CLINIQUE**

Le développement et l'évaluation clinique de la sécurité et l'efficacité d'un nouveau médicament est un processus long et complexe qui se déroule en quatre phases, distinctes les unes des autres et successives. Chaque phase donne lieu à un essai différent. En moyenne, il s'écoule au moins dix ans entre la découverte d'un nouveau médicament et sa mise sur le marché, les essais cliniques prenant à eux seuls six à sept ans en moyenne (12).

### **1. PHASE I**

Les essais de phase I correspondent à la première administration chez l'Homme du médicament étudié. Ces essais sont, généralement, réalisés chez le volontaire sain. Ils ont deux objectifs majeurs :

Premièrement, il s'agit de s'assurer que les résultats concernant la toxicité, obtenus lors du développement pré-clinique, sont comparables à ceux obtenus chez l'Homme. Cela permet de déterminer quelle est la dose maximale du médicament en développement tolérée chez l'Homme. La dose maximale tolérée (DMT) correspond à la dose au-delà de laquelle les effets indésirables ne sont plus tolérables. La méthode classique consiste à administrer à des petits groupes de patients des doses très faibles. Si la dose est bien supportée, elle est augmentée progressivement jusqu'à la dose limitante toxique (DLT). La DMT est la dose du palier juste en dessous. Ce sera la dose maximale qui pourra être utilisée dans les phases suivantes.

Deuxièmement, il s'agit de mesurer, via des études de pharmacocinétique, le devenir du médicament au sein de l'organisme en fonction de son mode d'administration (absorption, diffusion, métabolisme et excrétion).

## 2. PHASE II

Les essais de phase II correspondent à la première administration chez les patients atteints de la pathologie concernée du médicament à l'étude. Ils visent à déterminer la posologie optimale du produit en termes d'efficacité et de tolérance sur une population limitée et homogène de patients volontaires. La phase II des essais permet d'obtenir un schéma d'administration avec une dose optimale efficace (posologie, durée, balance bénéfices/risques) qui sera utilisée lors des essais de phase III avec des critères de surveillance connus.

Les interactions médicamenteuses, les effets indésirables à court terme ainsi que la pharmacocinétique font parfois l'objet d'études dès cette phase.

## 3. PHASE III

Les essais de phase III, de plus grande envergure, sont conduits sur plusieurs milliers de patients représentatifs de la population de malades à laquelle le traitement est destiné.

Il s'agit d'essais comparatifs au cours desquels le médicament en développement est comparé au traitement standard de référence pour la pathologie concernée ou, dans certains cas, à un placebo, c'est-à-dire un traitement sans activité pharmacologique. Cette comparaison se fait, le plus souvent, en double aveugle. Les traitements sont attribués de manière aléatoire sans que le patient et le médecin ne soient informés du bras de traitement dans lequel a été inclus le patient.

Ces essais visent à démontrer l'intérêt thérapeutique du médicament et à en évaluer son rapport bénéfices/risques.

C'est à l'issue cette phase que les résultats peuvent être soumis aux autorités de santé pour l'obtention d'une AMM.

#### 4. PHASE IV

La phase IV intervient après la mise sur le marché du médicament. Elle permet de suivre son utilisation à long terme, dans des conditions réelles d'utilisation, afin d'évaluer à grande échelle sa tolérance. La pharmacovigilance permet ainsi de détecter des effets indésirables rares, des complications tardives qui n'ont pu être mis en évidence lors des autres phases d'essai ou encore des biais de prescription ou un mauvais usage.

# Les 4 phases qui caractérisent les essais cliniques

Support de l'évaluation des autorités

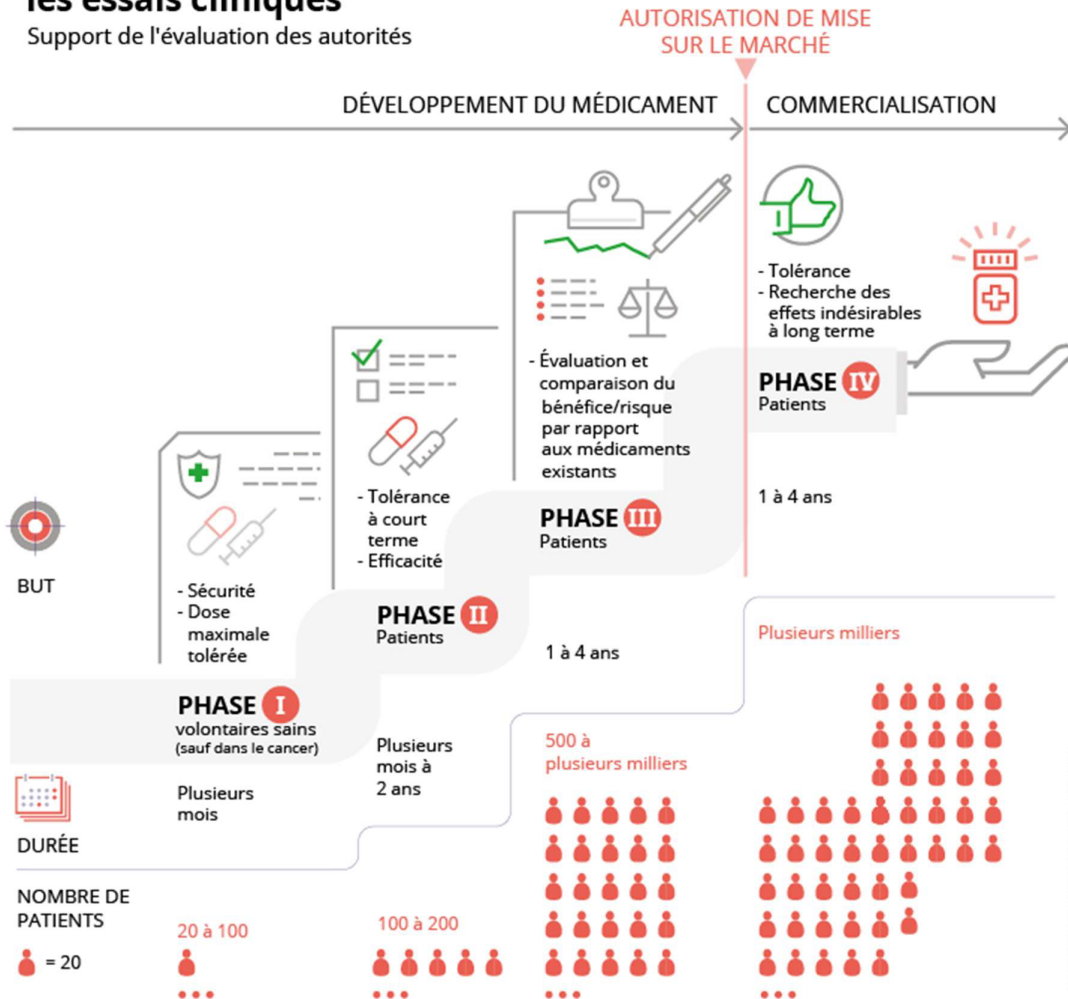


Figure 1 : Les 4 phases qui caractérisent les essais cliniques

## C. ACTEURS DES ESSAIS CLINIQUES

### 1. PROMOTEUR

D'après l'article L1121-1 du CSP (10), le promoteur est défini comme la personne physique ou la personne morale qui est responsable d'une recherche impliquant la personne humaine, en assure la gestion et vérifie que son financement est prévu.

Celui-ci ou son représentant légal doit être établi dans l'Union Européenne et peut être du secteur privé (un industriel) ou du secteur public (une institution, un centre hospitalier universitaire...).

Le promoteur décide de l'opportunité de réaliser un essai clinique et assure le suivi du projet de sa conception jusqu'à l'exploitation des résultats.

Il doit s'assurer du respect des BPC dans la conduite des essais cliniques dont il est responsable légalement, moralement et financièrement.

Le promoteur peut déléguer une partie des tâches à un prestataire de service appelé aussi « Contract Research Organization » (CRO). Cependant, il n'en demeure pas moins responsable de la conformité de la recherche aux dispositions réglementaires. Les CRO sont des sociétés qui jouent le rôle d'intermédiaire entre le promoteur et les investigateurs dont le rôle va être explicité ci-après.

## 2. INVESTIGATEUR

Les investigateurs sont des médecins de ville ou hospitaliers formés à la recherche clinique. Ils sont définis dans l'article L1121-1 du CSP comme personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu.

Ils sont responsables de la réalisation pratique de l'essai clinique proposé par le promoteur. Ils sont en charge du suivi médical des patients, restent garant de l'éthique et ont un rôle essentiel dans l'interprétation clinique des résultats.

Le promoteur désigne un investigateur coordonnateur lorsque l'essai clinique implique plusieurs investigateurs (essai multicentrique).

Différents types de centres investigateurs peuvent être choisis pour la réalisation d'essais cliniques tels que des centres hospitaliers publics, des centres d'investigation clinique (CIC) ou encore des médecins investigateurs en pratique libérale.

### 3. PATIENT

Le patient volontaire, qui peut être un sujet sain ou malade, est au centre de l'essai clinique. Il est le seul à prendre la décision finale de participer ou non au projet de recherche qui lui est proposé. Son consentement doit être libre et éclairé. La réglementation en vigueur où figurent les principes du consentement constitue la base éthique de tout essai clinique. Elle doit être entièrement connue et suivie avec rigueur par toute personne engagée dans une recherche impliquant une personne humaine.

La participation à un essai clinique permet au patient de bénéficier d'un suivi privilégié et d'une surveillance optimale des effets secondaires, d'avoir un accès potentiel à un traitement innovant et de contribuer au développement des connaissances médicales. En revanche il existe aussi des contraintes, comme la fréquence des visites et des examens, la connaissance non systématique du traitement, le risque de survenue d'évènements indésirables ou encore les modalités d'administration des médicaments expérimentaux.

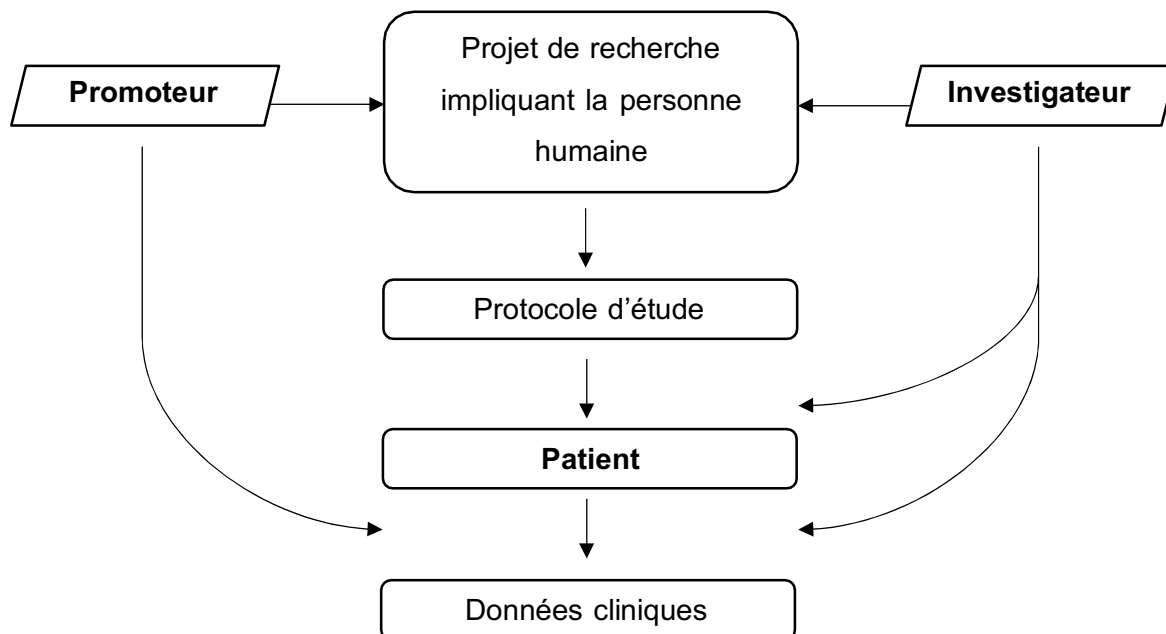


Figure 2 : Les différents acteurs de la recherche clinique



#### 4. AGENCE NATIONALE DE SECURITE DES MEDICAMENTS

Une fois le protocole de l'essai écrit et validé par le promoteur, ce dernier doit demander une autorisation à l'autorité de santé du pays avant de pouvoir débuter l'essai clinique. Il s'agit de l'ANSM en France. L'ANSM évalue la sécurité d'emploi, la qualité et le bon usage des produits de santé et c'est elle qui attribue l'AMM pour les médicaments.

Pendant toute la durée de l'essai, l'ANSM est tenue informée des effets indésirables graves et inattendus pouvant être liés au médicament expérimental et de tout fait nouveau lié à la recherche susceptible de remettre en cause la sécurité des personnes se prêtant à la recherche. Elle peut prendre toute décision concernant ces essais (suspension, interdiction).

#### 5. COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES

Selon l'article L. 1123-7 du Code de la Santé Publique, le rôle du Comité de Protection des Personnes (CPP) comporte un double aspect (13).

Premièrement, il s'assure que l'éthique et la protection des participants sont respectées. Pour cela, il vérifie que l'information donnée aux participants est adaptée, que les modalités de recrutement soient justifiées et que le recueil de consentement est respecté.

Deuxièmement, le CPP a un rôle d'évaluation scientifique de la pertinence du projet, d'évaluation de la balance bénéfices/risques attendu, de vérification de l'adéquation entre les objectifs et les moyens mis en œuvre, et de la qualification des investigateurs.

A la suite de son évaluation, le comité peut délivrer un avis favorable à la conduite de l'étude.

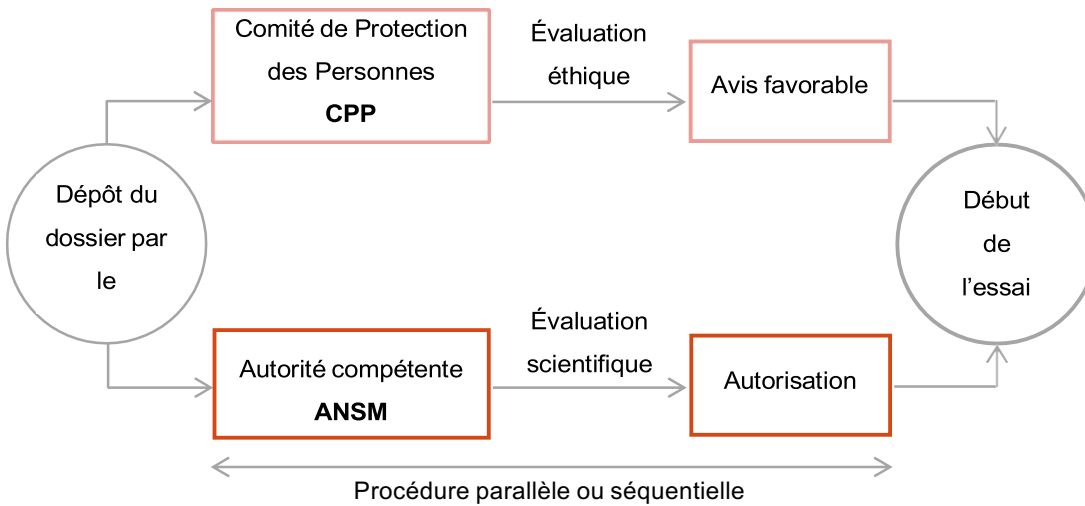


Figure 3 : Évaluations réglementaires pour l'autorisation d'un essai clinique (14)

## II. DEROULEMENT D'UN ESSAI CLINIQUE AUJOURD'HUI

Historiquement et encore à l'heure actuelle, les essais cliniques ont été conçus selon une approche centrée sur le centre investigateur.

### A. CIRCUIT DU PATIENT DANS UN ESSAI CLINIQUE AUJOURD'HUI

Chaque parcours que le patient est amené à suivre lors d'essais cliniques est différent et doit être adapté de manière appropriée au type de recherche à laquelle se prête le patient. Voici de manière chronologique un parcours-type du patient dans un essai clinique tel qu'il est réalisé aujourd'hui. Dans tous les cas, le protocole de recherche constitue la référence absolue tout au long de l'investigation, et l'investigateur doit régulièrement s'y référer.

Le parcours du patient dans un essai clinique peut se découper en 3 grandes étapes :

- 1) Sélection et inclusion
- 2) Suivi
- 3) Fin d'étude

En amont de la venue du patient et après sa formation à l'étude, l'investigateur débute ses recherches en identifiant des patients répondant potentiellement aux critères d'inclusion et de non-inclusion relatifs à l'étude. Afin d'être éligible à l'étude, les patients doivent répondre à l'ensemble des critères d'inclusion et ne doivent répondre à aucun des critères de non-inclusion. Cette étape permet à l'investigateur de décider de proposer ou non l'étude au patient.

Les patients potentiellement éligibles peuvent être identifiés à partir des sources suivantes :

- Via les dossiers médicaux
- Via les bases de données/registres du service, données PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information qui vise à définir l'activité des établissements publics et privés pour calculer leurs allocations budgétaires)
- Lors des consultations, hospitalisations
- Via les réseaux de médecins
- Sur les fichiers de volontaires sains
- Suite à une communication publique (affiches, flyers, ...) sous réserve de sa validation préalable par le CPP

## **1. SELECTION**

Une fois le patient présélectionné par l'investigateur, le patient se rend sur le lieu de la recherche où il sera informé de l'étude. Comme mentionné dans les BPC, l'investigateur remet au patient un document écrit résumant les informations qui lui ont été communiquées concernant la recherche, aussi appelé Note d'Information.

### ***1.1. Informations remises au patient***

Dans un souci de compréhension, l'investigateur devra utiliser un langage approprié pour informer le patient de :

- L'objectif de l'étude et sa durée
- La durée de participation

- Le nombre de visites
- Les lieux où se déroulera l'étude
- Les examens pratiqués
- Le nombre et volume de prélèvements de sang et/ou biopsies
- Les contraintes et obligations spécifiques associées à l'étude
- Les modalités d'attribution et de prise du traitement
- Les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles
- Les alternatives médicales (si existantes)
- Les modalités de prise en charge du patient à la fin de la recherche, en cas d'arrêt ou d'exclusion
- Les modalités de remboursement des frais liés à la recherche
- L'avis du CPP
- L'autorisation de l'autorité compétente pour les recherches interventionnelles
- La souscription par le promoteur d'une assurance couvrant cette recherche
- Les contreparties financières éventuelles
- L'accès aux résultats globaux de l'étude

Les modalités de délivrance de l'information doivent être notées dans le dossier médical du participant (dates, personnes présentes, nom de l'investigateur, etc).

### ***1.2. Recueil du consentement éclairé***

Aucune recherche ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, ou lorsqu'elle s'y est opposée.

Le consentement est défini par les BPC comme la manifestation libre, éclairée et écrite (ou, en cas d'impossibilité, attestée par un tiers totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur) de la volonté d'une personne en vue de participer à une recherche biomédicale donnée, après que lui a été délivrée l'information prévue à l'article L. 1122-1 du CSP, ainsi que les documents afférents à ce consentement, dans les conditions prévues aux articles L. 1122-1-1 à L. 1122-2 du CSP.

Le recueil du consentement se fait dans un second temps, lors d'une consultation entre un investigateur et le patient et après un délai de réflexion suffisant pour le patient. Préalablement à sa participation à un essai clinique, le formulaire de recueil du consentement est daté et signé par le patient ainsi que par l'investigateur ayant délivré l'information en vue du recueil de ce consentement. Le patient reçoit un exemplaire du formulaire de recueil du consentement qu'il a signé.

La participation du patient à l'essai ainsi que les modalités du recueil de son consentement et de la délivrance de l'information en vue de le recueillir sont précisées dans le dossier médical par l'investigateur. Il conserve également un exemplaire du formulaire de recueil du consentement daté et signé.

Le patient peut refuser de participer à l'essai sans fournir de justification et, s'il décide de participer, il pourra retirer son consentement à tout moment.

## 2. INCLUSION

L'inclusion démarre dès le recueil du consentement, elle donne lieu à la réalisation du premier examen spécifique à l'essai clinique. Il peut se pratiquer lors d'une consultation ou nécessiter une hospitalisation.

Le patient est autorisé à poursuivre l'étude une fois que tous les critères d'éligibilité ont été remplis.

Lors de cette visite, le patient reçoit généralement pour la première fois le traitement à l'étude. Lorsque l'étude se déroule en aveugle, les numéros de flacons sont attribués par un logiciel lwRS (*Interactive Web Response System*). L'lwRS est un logiciel sécurisé permettant l'attribution de traitements selon un processus de randomisation d'une étude clinique. La randomisation est un procédé selon lequel l'attribution d'un traitement ou d'une procédure à un patient est effectuée de façon aléatoire (tirage au sort), en vue de réduire les biais dans la réalisation de la recherche. Selon la méthodologie de l'étude, le patient peut bénéficier d'un traitement nouveau et/ou d'une procédure nouvelle et/ou d'un placebo ou bien bénéficier du suivi habituel.

Une ordonnance spécifique à l'étude clinique est complétée par l'investigateur et le patient et/ou le technicien de recherche clinique se rend à la pharmacie pour récupérer les traitements.

### 3. SUIVI

Le protocole fournit un calendrier précis des visites auxquelles le patient doit être convoqué pendant l'essai. Ces visites de suivi sont réalisées par un investigateur.

Lors de ces visites, le patient se rend sur le lieu d'investigation pour être évalué sur des questionnaires et/ou des critères cliniques, biologiques, radiologiques, etc. Afin d'assurer un suivi rigoureux ainsi que pour collecter des données de manière optimale, il est important de respecter le calendrier des visites comme décrit dans le protocole. L'investigateur collige ces données dans le dossier médical du patient. Le patient est invité à renseigner à l'investigateur tous symptômes ou effets secondaires apparaissant et l'informer de tout changement de traitement.

Lors des visites de suivi, le patient devra généralement ramener tous les traitements qui lui ont été remis à la visite précédente. Cela comprend les blisters, les boîtes vides et les unités thérapeutiques restantes non prises. En parallèle, il n'est pas rare que le patient doive remplir un carnet de manière journalière pour renseigner sa prise de traitement. La comptabilité sera réalisée à la pharmacie pour s'assurer de la bonne observance du patient.

L'ensemble des données récoltées pendant ces visites seront reportées dans un cahier d'observation ou *Case Report Form* (CRF). Aujourd'hui, il est quasiment systématiquement électronique. D'après les BPC, le CRF est défini comme document destiné à recueillir par écrit toutes les informations requises par le protocole concernant chaque personne qui se prête à la recherche et devant être transmises au promoteur. Le CRF est complété uniquement par l'investigateur ou par une personne déléguée par l'investigateur qui a été formée à l'étude. Dans tous les cas, l'investigateur reste responsable des données et les valide.

#### 4. FIN D'ETUDE

La fin de participation à l'étude peut se définir comme le moment où le patient a réalisé toutes ses visites et examens prévus par le protocole. Elle peut aussi intervenir plus tôt dans l'étude en cas de retrait de consentement ou d'arrêt prématuré.

La finalisation de l'étude et/ou les modalités de suivi médical du patient prévues doivent être documentées par l'investigateur dans le dossier médical du patient.

Le patient se voit informé par la suite du résultat de la levée d'aveugle, si l'étude était réalisée en aveugle, pour connaître dans quel bras de traitement il avait été randomisé. Généralement, le patient reçoit également une lettre, préalablement validée par le CPP, pour le remercier de sa participation à l'étude. Les résultats de l'étude lui seront aussi communiqués, dès qu'ils sont disponibles.

#### B. IMPLICATION DU PROMOTEUR DANS UN ESSAI CLINIQUE AUJOURD'HUI

En général, le bon déroulement des essais cliniques est surveillé par une personne mandatée par le promoteur : l'attaché de recherche clinique (ARC). Des visites de monitoring dans les centres investigateurs sont réalisées à des intervalles définis par un plan de surveillance spécifique à l'étude. Lors de ces visites, l'ARC, soumis au secret professionnel, contrôle l'intégrité des données du point de vue scientifique (fiabilité, validité) et réglementaire (conformité à la législation). Ces activités consistent donc à observer que le déroulement de l'essai est bien conforme au protocole et aux normes internationales d'assurance qualité (*International Conference on Harmonization* et *Good Clinical Practices*). L'objectif est de prévenir, détecter, corriger et assurer la traçabilité des erreurs afin que l'essai se déroule de manière convenable et produise des résultats valides.

Dans l'industrie, il est fréquent de mener des visites sur place environ toutes les quatre à huit semaines afin de vérifier les données sources, nommée SDV (de

l'anglais, *Source Data Verification*). Il s'agit de s'assurer que les données d'essai déclarées soient complètes et identiques avec les dossiers sources de l'étude.

Lors de leurs visites, les ARC vérifient également d'autres types de données relatives au déroulement pratique de l'étude sur site, leur but étant d'évaluer le taux de recrutement et de discuter des progrès possibles avec l'équipe investigatrice.

L'exhaustivité du contrôle des données conduit à décrire un modèle de monitoring d'un très haut niveau d'assurance qualité. En contrepartie, c'est une pratique particulièrement coûteuse.

Bien que la réglementation n'exige pas que les ARC vérifient chaque donnée source sur chaque centre investigateur, l'aversion au risque combinée à une interprétation prudente de la réglementation ont entraîné une vérification de 100% des données sources : le 100% SDV est devenu la norme dans l'industrie.

Une étude de 2008 a révélé qu'en moyenne, le 100% SDV consomme un tiers de l'ensemble du budget d'un essai de phase III (15).

Étant donné que le coût de SDV dépend de la taille de l'étude et de la complexité du protocole, la tendance générale vers des études plus vastes et plus complexes rend le processus de plus en plus long et coûteux.

Malgré son coût élevé, il n'y a aucune preuve suggérant que le 100% SDV améliore significativement la qualité des données ou la probabilité d'autorisation de mise sur le marché du médicament.

Le débat sur les compromis pour le monitoring des essais cliniques a conduit à admettre quelques grands principes :

- 1) Le recueil et la saisie des données doivent être réalisés en temps réel afin de détecter le plus rapidement possible les erreurs existantes et prévenir les récurrences ainsi que de détecter des signaux particuliers concernant la toxicité et/ou l'efficacité du traitement expérimental.
- 2) La formation de l'équipe investigatrice est décisive de la qualité du recueil des données et du suivi du déroulement de l'essai.
- 3) La double saisie des données ne minimise pas considérablement les erreurs et représente un coût important (16).



Cette stratégie de monitoring des données prévoit un grand nombre de déplacements dans les centres investigateurs avant le début de l'essai et dès son démarrage, une vérification intense des données, une formation des personnels et une double saisie des données. Plusieurs inconvénients ont pu être identifiés tels qu'un coût important ou, du fait de vouloir tout vérifier, une concentration insuffisante sur l'essentiel des erreurs qui conditionnent la validité des résultats. Il n'est pas rare que les essais industriels soient critiqués pour une proportion importante de données manquantes ou d'autres biais alors qu'ils ont été conduits selon un niveau élevé d'assurance qualité (17).

**Partie 2 :**  
**Les essais cliniques de demain : Vers les essais au**  
**domicile du patient**

Le monde a été frappé à partir du printemps 2020 par une pandémie auquel il n'était pas préparé : l'épidémie de COVID-19, provoquée par le virus SARS-CoV-2. Cette pandémie fut un défi majeur pour la communauté scientifique et a perturbé de nombreux essais cliniques. Environ 80 % des essais ont été soit arrêtés, soit interrompus (18). En janvier 2021, la COVID-19 avait arrêté plus de 2 000 essais cliniques (19). Les patients, quant à eux, ont notamment vu leurs rendez-vous médicaux annulés et des retards dans la mise à disposition de médicaments expérimentaux potentiellement bénéfiques.

Un autre effet secondaire de cette pandémie a été l'instauration rapide d'interactions virtuelles entre médecins et patients afin d'assurer la continuité des soins tout en maintenant la distance sociale. Cette évolution intervient à un moment où les technologies permettant ces interactions progressent rapidement : l'amélioration de la connectivité internet, les dossiers médicaux électroniques, les vidéoconférences en temps réel, les applications de santé sur smartphone et les dispositifs de surveillance connectés qui deviennent à la fois plus précis, plus pratiques et plus abordables.

L'intérêt pour les essais cliniques décentralisés, qui utilisent ces éléments virtuels, s'est développé parallèlement à l'acceptation de la médecine virtuelle, accélérant les changements dans la conception des essais cliniques.

## I. DEFINITION

Aujourd'hui, le terme *Decentralized Clinical Trials* (DCT), ou essais cliniques décentralisés en français, peut être défini comme tel : essais cliniques exécutés par le biais de la télémédecine et des prestataires de soins de santé mobiles/locaux, en utilisant des procédures qui diffèrent du modèle d'essai clinique traditionnel (20).

Les DCT se caractérisent par une moindre dépendance à l'égard des installations de recherche traditionnellement retrouvées dans les centres investigateurs. Les DCT s'appuient sur différents outils virtuels qui seront détaillés par la suite. Cela concerne par exemple la télémédecine, les dispositifs médicaux portables et connectés, les visites à domicile, les applications de santé, la livraison de

médicaments expérimentaux et/ou de matériel d'étude directement au domicile des patients.

Dans un essai clinique entièrement décentralisé, l'entièreté du parcours patient se déroule à distance du centre investigateur. Le recrutement, le suivi, la délivrance et l'administration des médicaments expérimentaux, l'acquisition et l'utilisation des données du monde réel ou *Real World Data* (RWD) se déroulent sans contact direct entre le personnel du centre investigateur et le patient.

La décentralisation d'essai clinique offre un moyen de prendre des décisions plus éclairées sur l'efficacité des nouveaux médicaments. Des mesures plus sensibles et objectives associées à une plus grande densité d'informations favorisent plus rapidement une réussite ou un échec, réduisant ainsi considérablement le coût de ce dernier. Des DCT bien structurés utilisent moins de ressources pour mettre plus rapidement sur le marché des médicaments et des dispositifs de meilleure qualité.

Les essais cliniques actuels comportent de plus en plus d'éléments décentralisés, on parle alors d'essai hybride. Ce type d'essai permet de maximiser la place centrale du patient en lui permettant une plus grande flexibilité dans la façon dont il participe à la recherche. C'est d'ailleurs la solution qui est, à ce jour, plus envisagée que la décentralisation complète des essais cliniques par les promoteurs, comme le montre le diagramme ci-dessous.

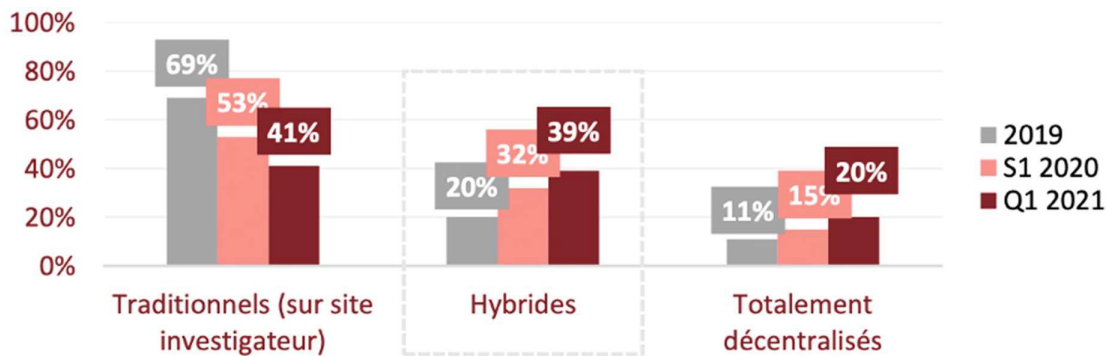


Figure 4 : Proportions des essais décentralisés (hybrides vs. 100% décentralisés) entre 2019 et 2021 (15)

Deux caractéristiques concernant la collecte de données permettent de déterminer à quel point un essai clinique est décentralisé :

- Où les données sont-elles collectées ?
- Comment les données sont-elles collectées ?

### **A. OU LES DONNEES SONT-ELLES COLLECTEES ?**

Le modèle émergent d'essai clinique décentralisé permet la collecte des données du patient directement dans son environnement naturel et/ou à son domicile.

Ce changement s'est accentué récemment car davantage d'outils numériques sont capables de collecter des données validées cliniquement, par exemple par le biais de biomarqueurs numériques et des évaluations électroniques des résultats (eCOA). Ces outils ont également amélioré les capacités opérationnelles, en effectuant des prélèvements sanguins à domicile par exemple.

### **B. COMMENT LES DONNEES SONT-ELLES COLLECTEES ?**

Dans le passé, la plupart des données d'essais cliniques étaient collectées via un personnel du centre investigateur. Ce dernier collectait les informations puis les enregistrait dans le logiciel de capture de données électronique (EDC).

Au fur et à mesure que les outils numériques progressent, davantage de données peuvent être mesurées à domicile via des questionnaires ou des capteurs numériques. Aussi, l'investigateur ou autre personnel du centre peuvent contacter les patients à leur domicile via des appels téléphoniques ou des téléconsultations.

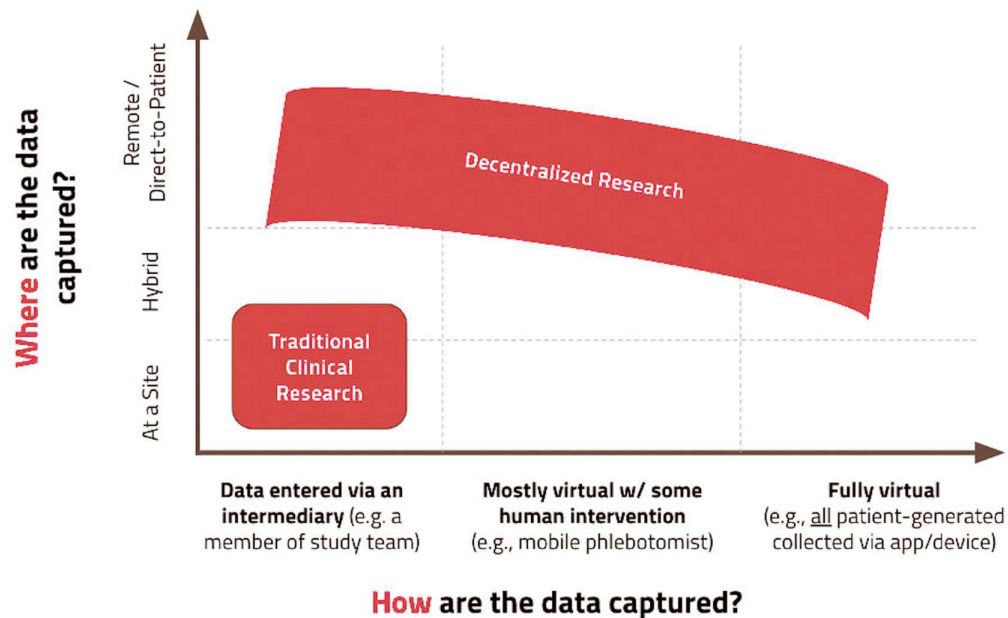


Figure 5 : Définition d'un essai clinique décentralisé

## II. HISTORIQUE

Bien que la COVID-19 ait joué le rôle de catalyseur concernant l'adoption des DCT, ils ne sont pas entièrement nouveaux depuis la pandémie. De 8 études en 2000 à près de 1 200 en 2017, le nombre d'essais cliniques mentionnant l'utilisation d'objets numériques a connu une croissance moyenne annuelle de 34 % (22).

2001

En 2001, une étude randomisée menée par Eli Lilly pour évaluer la sécurité et l'efficacité du tadalafil dans les cas de dysfonctionnement érectile, a été le tout premier essai à inclure une composante numérique : le processus de consentement éclairé, la randomisation et la dispensation des traitements étaient gérés via internet et certaines données étaient collectées directement au domicile des patients. 77 % des patients avaient indiqué avoir vécu une meilleure expérience que dans un essai clinique traditionnel (23).

2011

Le premier essai entièrement décentralisé, dans le cadre d'une demande d'AMM d'un nouveau médicament, a été réalisé par Pfizer en 2011 dans le cadre de l'essai REMOTE, *Research on Electronic Monitoring of Overactive Bladder Treatment Experience*. Au cours cet essai, le recrutement était réalisé via internet, les patients ont signé leur consentement et ont complété des questionnaires de manière électronique et la livraison des traitements expérimentaux avait lieu directement à domicile (24).

2015

En 2015, la *Clinical Trial Transformation Initiative* (CTTI), ou initiative pour la transformation des essais cliniques en français, cofondée par la *Food and Drug Administration* (FDA) et l'Université Duke en 2007, a recommandé aux promoteurs d'envisager des essais entièrement ou partiellement décentralisés.

2018

Bien qu'un engouement progressif vers les DCT se soit mis en place, de nombreux promoteurs ont hésité à adopter ce modèle en raison notamment de préoccupations quant à l'acceptation de ces essais par les autorités réglementaires.

En 2018 et pour faciliter l'adoption et l'utilisation appropriée des technologies dans les essais cliniques, la CTTI a lancé le programme *Mobile Clinical Trials* (MCT) qui comporte 4 projets dont le projet des essais cliniques décentralisés. Des recommandations ont alors été publiées, se concentrant notamment sur les défis juridiques, réglementaires et pratiques, réels et perçus, liés à la conception et à la conduite des DCT, notamment aux États-Unis. Ces recommandations s'adressent principalement aux promoteurs industriels et aux CRO, mais elles sont également utiles au personnel des centres investigateurs, aux comités de protection des personnes et aux autorités réglementaires.

Grâce à la COVID-19, ces inquiétudes se sont peu à peu dissipées. Suite au confinement de la population, débuté en mars 2020, la FDA a publié des directives encourageant les promoteurs à proposer des alternatives pour les évaluations et la collecte des données mentionnant notamment la télémédecine, la collecte de données à distance et la surveillance des patients à distance (25). L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a également publié des recommandations similaires (26).

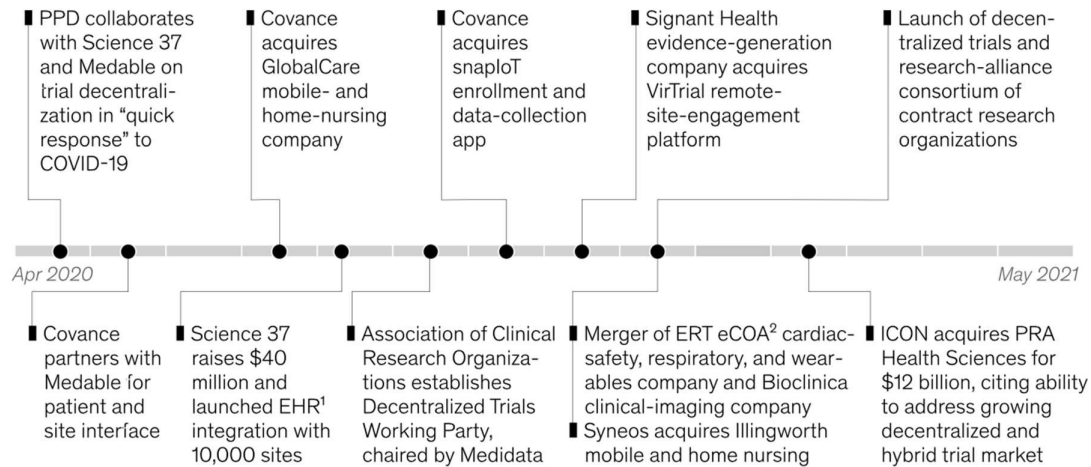
Presque immédiatement, la popularité des essais cliniques décentralisés est montée en flèche. Par exemple, la société Science 37, localisée à Los Angeles en Californie et proposant des solutions virtuelles adaptées aux essais cliniques, se développait lentement avant mars 2020 : elle recevait une douzaine d'appels par semaine de clients potentiels. Mais, grâce à la pandémie de COVID-19, Science 37 est en pleine effervescence. Depuis juin 2020, elle reçoit désormais des centaines de demandes hebdomadaires venant des promoteurs ou des centres investigateurs (27).

Le 10 décembre 2020, la *Decentralized Trials and Research Alliance* (DTRA), ou alliance pour la recherche et les essais décentralisés en français, a été lancée, réunissant plus de 50 organisations internationales, dont la FDA et des groupes de défense des patients, pour promouvoir les méthodes DCT (28).



**The decentralization capabilities of the clinical-trial industry are expanding rapidly.**

**Clinical-trial-ecosystem expansion at scale over 12 months**



<sup>1</sup>Electronic health record.  
<sup>2</sup>Electronic clinical-outcome assessment.  
Source: Expert interviews; S&P Capital IQ

Figure 6 : Les capacités de décentralisation de l'industrie des essais cliniques sont en pleine expansion (29)

L'illustration ci-dessus montre qu'il y a eu une réelle effervescence pendant l'année 2020 : les CRO, principaux fournisseurs de services dans les essais cliniques, ont investi dans l'ensemble des outils émergents permettant la décentralisation des essais cliniques tant dis que les innovateurs ont, eux aussi, investi et intégré des solutions ponctuelles afin de proposer aux promoteurs des offres plus homogènes et plus complètes.

En 2020, une recherche par mots clés a permis d'identifier 332 essais cliniques décentralisés en cours ou prévu à travers le monde. Cela représente une petite fraction (0,5%) des essais cliniques puisqu'on en compte environ 65 000 au total (30).

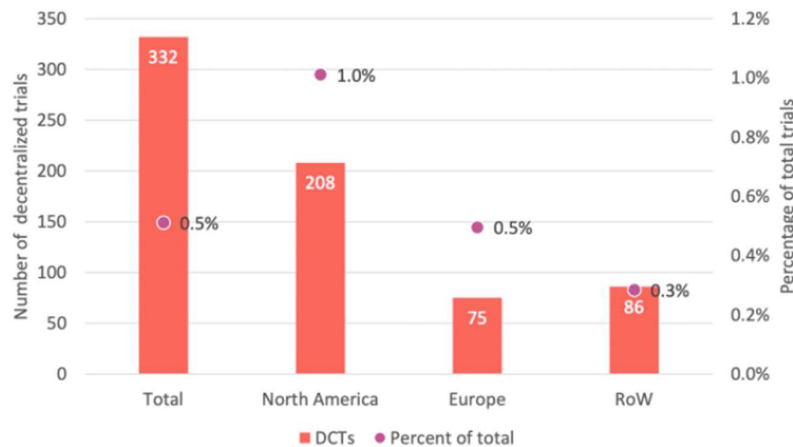


Figure 7 : Essais cliniques décentralisés en cours ou prévus en 2020 en fonction des régions du Monde

Selon un sondage réalisé en mai 2020 auprès de professionnels des essais cliniques, nous pouvons imaginer prochainement une hausse du nombre d'essais cliniques décentralisés. En effet, 76% des professionnels estiment que la COVID-19 a entraîné une utilisation accrue d'éléments décentralisés dans leur travail (30). Juin 2020 a été un mois record puisque jamais aucun mois n'avait enregistré autant d'essais cliniques décentralisés. Enfin, plus de 9 professionnels sur 10 s'accordent sur le fait que la COVID-19 impactera sur le long terme l'utilisation des DCT.

Comme prédit par IQVIA et bien d'autres, les essais cliniques hybrides et décentralisés pourraient bien devenir la nouvelle norme à partir de l'année 2021.

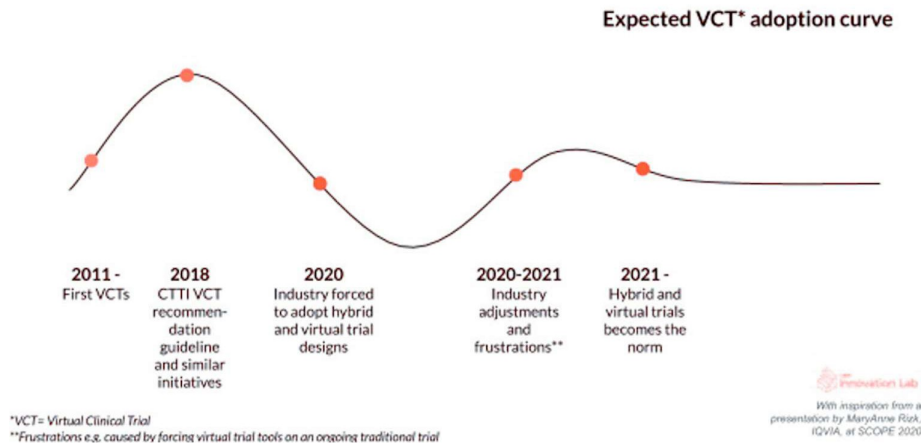


Figure 8 : Illustration de la courbe d'adoption des essais cliniques décentralisés attendue dans l'industrie pharmaceutique à la suite de la pandémie de COVID-19. Inspirée d'un modèle d'adoption des essais cliniques virtuels présenté par IQVIA lors de la conférence SCOPE en février 2020.

***Alors que l'intérêt pour les DCT n'a cessé de grandir depuis les années 2000, qu'en est-il aujourd'hui en 2022 ?***

Depuis la crise sanitaire, 40 % des essais cliniques sont hybrides alors qu'ils ne représentaient que 10 % avant la crise (31). Aujourd'hui, 89 % des promoteurs utilisent des technologies et des éléments décentralisés dans certains de leurs protocoles d'essai clinique. En parallèle, 60 % des centres hospitaliers universitaires et 50 % des centres anticancéreux déclarent ne pas utiliser du tout d'éléments décentralisés (32). Nous allons voir par la suite quels obstacles ces centres rencontrent-ils à l'implémentation des DCT dans leur quotidien et quelles solutions existent.

### **III. METHODOLOGIE**

Chaque seconde, une quantité exponentielle de données de santé est générée et extraite pour obtenir des informations précieuses. Une donnée de santé peut être définie comme toute donnée relative à la santé physique ou mentale, passée, présente ou future, d'une personne physique qui révèlent des informations sur l'état de santé de cette personne (33). Ces données de santé représentent un volume en croissance exponentielle, qui a plus que décuplé depuis 2013. En effet, en 2013, on estimait à 153 exaoctets la quantité de données de santé produites dans le monde, alors qu'elle était de 2 314 exaoctets en 2020 (34). Les données de santé représentent environ 30 % du volume de données mondial. D'ici 2025, le taux de croissance annuel des données de santé atteindra 36 % (35).

Ainsi, le nombre de données collectées chez un même patient ne cesse de croître, avec des centaines d'informations recueillies chez un même individu, contre une dizaine il y a quelques années.

Concernant les essais cliniques, ils recueillent plus de données que jamais. Les essais cliniques de phase 3 génèrent aujourd'hui trois fois plus de données qu'il y a dix ans. Cela reflète les changements pratiques dans la conception des protocoles d'essais cliniques, notamment au niveau du nombre de procédures demandées (36). Le chercheur Getz et ses collègues ont examiné 9737 protocoles d'essais cliniques de

phase II et de phase III et ont constaté qu'entre deux périodes (2000-2005 et 2011-2015), le nombre de visites prévues dans un protocole avait augmenté de 23 % (phase II) et 25 % (phase III). De même, le nombre de procédures a également augmenté de 67 % et 70 %, respectivement. Ces deux paramètres ont accru considérablement la quantité de données collectées et ainsi les exigences en matière de collecte de données (37).

La collecte de données occupe une grande partie des ressources des essais cliniques. Chaque donnée nécessite du temps et des efforts pour la collecte, le traitement et l'exploitation. De manière générale, plus le nombre de données recueillies est important, plus la charge de travail est conséquente. Face au volume de plus en plus important et la diversité des données, une assistance technologique devient indispensable et développer de nouveaux outils pour généraliser une exploitation toujours plus vertueuse de ces données devient une véritable nécessité.

Pour répondre à ce besoin, de nouveaux outils sont arrivés pour soutenir la recherche clinique. Pour rappel, la CTTI a défini les DCT comme étant des essais cliniques incluant des visites exécutées par le biais de la télémédecine et de professionnels de santé mobiles / locaux, en utilisant des procédures qui diffèrent du modèle d'essai clinique traditionnel alors que l'EMA décrit une conception qui amène les essais aux patients et qui peut inclure l'expédition du médicament expérimental au domicile des patients ou des prestataires locaux et la saisie des données à domicile.

Bien que leurs définitions soient légèrement différentes, on y retrouve des points communs, à savoir :

- L'utilisation de la télémédecine,
- L'utilisation de technologies digitales de santé,
- La réalisation d'activités en dehors des centres investigateurs.

La décentralisation des essais cliniques peut impliquer l'utilisation de solutions digitales et/ou des solutions en dehors des centres investigateurs traditionnels, appelées « direct to patient ». Elle inclut donc la digitalisation des essais cliniques.

## A. LES SOLUTIONS DIGITALES

### 1. TELEMEDECINE

#### 1.1. Définitions et utilisations

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la télémédecine est une composante de la médecine : elle désigne, en général, la fourniture de services de soins de santé, lorsque l'éloignement est un facteur déterminant, par des professionnels des soins de santé faisant appel aux technologies de l'information et des communications, d'une part, pour assurer l'échange d'informations valides à des fins de diagnostic, de traitement et de prévention des maladies et des blessures et, d'autre part, pour les besoins tant des activités de la formation permanente des prestataires de soins de santé que des travaux de recherche et d'évaluation, toujours dans l'optique de l'amélioration de la santé des individus et des communautés dont ils font partie (38).

En France, d'après l'article L. 6316-1 du CSP, la télémédecine est une forme de pratique médicale à distance utilisant les technologies de l'information et de la télécommunication. Elle met en rapport, entre eux ou avec un patient, un ou plusieurs professionnels de santé, parmi lesquels figurent nécessairement un professionnel médical, et, le cas échéant, d'autres professionnels apportant leurs soins au patient. Elle permet, d'établir un diagnostic, d'assurer, pour un patient à risque, un suivi à visée préventive ou un suivi post-thérapeutique, de requérir un avis spécialisé, de préparer une décision thérapeutique, de prescrire des produits, de prescrire ou de réaliser des prestations ou des actes ou d'effectuer une surveillance de l'état des patients (39).

Afin de mieux comprendre les différents champs d'application de la télémédecine, le CSP précise les différents actes médicaux réalisés à distance et utilisant les technologies de l'information et de la télécommunication (40) :

- La **téléconsultation** : elle a pour objet de permettre à un professionnel de santé de donner une consultation à distance à un patient. Un professionnel de

santé peut être présent au près du patient et, le cas échéant, assister le professionnel de santé au cours de cet acte.

- La **téléexpertise** : elle a pour objet de permettre à un professionnel de santé de solliciter à distance l'avis d'un ou de plusieurs de ses confrères en raison de leurs formations ou de leurs compétences particulières, sur la base des informations médicales liées à la prise en charge d'un patient.
- La **télésurveillance médicale** : elle a pour objet de permettre à un professionnel de santé d'interpréter à distance les données nécessaires au suivi médical d'un patient et, le cas échéant, de prendre des décisions relatives à la prise en charge de ce patient. 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** : elle a pour objet de permettre à un professionnel médical d'assister à distance un autre professionnel de santé au cours de la réalisation d'un acte.
- La **réponse médicale** : elle est apportée dans le cadre de la régulation médicale des urgences ou de la permanence des soins.

En recherche clinique, on peut dire qu'il existe trois types principaux de télémédecine utilisés dans la recherche clinique :

- La télémédecine **interactive** : un participant à l'étude et un investigateur partagent des données, généralement par télécommunication audio ou vidéo tandis qu'ils se trouvent à des endroits différents.
- La télémédecine **non interactive** : dans ce type de télémédecine, les données sont envoyées d'un endroit à un autre. Un appareil photo ou autre dispositif est utilisé pour enregistrer les données et les envoyer au destinataire pour analyse. Par exemple, un investigateur pourra envoyer des radiographies à un autre médecin pour qu'il les examine.

- La télémédecine de **suivi à distance** : un investigateur effectue le suivi à distance d'un participant. Par exemple, un participant souffre de diabète pourra porter un dispositif qui transmet quotidiennement ses valeurs de glycémie à un infirmier de recherche clinique. Grâce au suivi à distance, des décisions pourront être prises sans que le participant ne doive se déplacer sur centre.

L'utilisation de la télémédecine n'est pas nouvelle. Dès les années 1950, des médecins de l'université du Nebraska ont utilisé la télémédecine pour fournir des services de consultation et ont ainsi donné lieu à la première téléconsultation vidéo en 1959 entre un patient et son psychiatre à environ 180 km de distance (41), il a fallu attendre 2006 pour qu'elle puisse être intégrée pour la première fois à un protocole d'essai clinique en France (42).

Une étude, menée en 2015 (43), visant à évaluer l'efficacité et l'acceptabilité de la télémédecine en tant qu'alternative ou complément aux soins habituels, a catégorisé les principales fonctions de la télémédecine. Elles varient selon la condition des patients mais peuvent être regroupées en 6 catégories :

- 1) Surveillance d'un état chronique afin de détecter les signes précoces de détérioration de la maladie et de mettre en place rapidement un traitement et des conseils associés.
- 2) Prescription d'un traitement ou d'une rééducation, par exemple, la réalisation d'une thérapie cognitivo-comportementale.
- 3) Éducation et conseils pour l'auto-surveillance, par exemple, l'éducation thérapeutique de patients diabétiques.
- 4) Consultations de spécialistes pour le diagnostic et les décisions thérapeutiques.
- 5) Évaluation en temps réel de l'état clinique d'un patient, par exemple évaluation post-opératoire après une opération mineure ou suivi après une transplantation d'organe solide.
- 6) Dépistage.

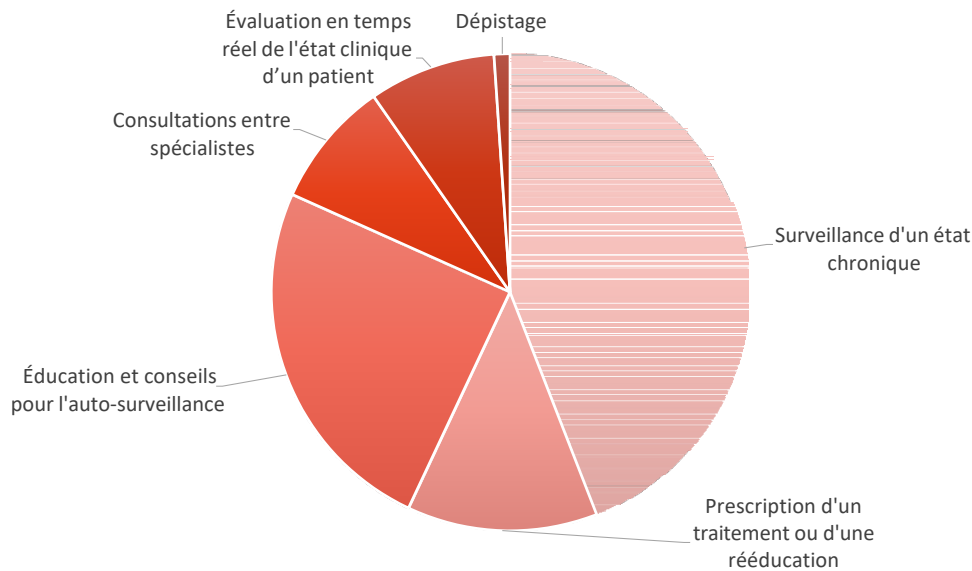


Figure 9 : Les différentes fonctions de la télémédecine

## 1.2. Les téléconsultations

La pandémie de COVID-19 a suscité un regain d'attention et une augmentation considérable de l'utilisation des téléconsultations sur une très courte période. À titre d'exemple, en France, la fréquence hebdomadaire des téléconsultations observée en mars 2020 a été multipliée par 50 en quelques semaines, et de nombreux médecins habituellement réticents à l'égard de cette consultation virtuelle ont fini par l'adopter, de manière transitoire ou permanente (44). Pendant la pandémie, les téléconsultations ont été dans le cadre des études cliniques, considérées comme une alternative essentielle aux visites sur les centres investigateurs. Elles sont désormais étudiées comme une nouvelle approche pour le développement de DCT ou le suivi hybride des patients au sein d'une étude.

### 1.2.1. Bénéfices pour le patient

L'usage de la téléconsultation dans un essai clinique permet d'éviter des déplacements aux patients inclus dans l'étude, en effectuant une visite protocolaire en direct et à distance, via un moyen de communication choisi, entre le patient à domicile et le personnel concerné sur le centre investigateur. Cet acte permet à l'investigateur



de fournir une évaluation globale du patient menant à une prise en charge adaptée. Si des visites à distance sont prévues dans les essais décentralisés et hybrides, cela peut être réellement bénéfique pour les patients de l'étude, le personnel du centre et les promoteurs.

Plusieurs situations sont compatibles avec l'usage des téléconsultations :

- Lorsqu'aucune des procédures associées à une visite protocolaire ne nécessite la présence physique du patient.
- Lorsque le patient ne peut pas se rendre sur le centre investigateur pour une visite protocolaire.
- Lorsque le patient et le personnel du centre doivent discuter d'une visite supplémentaire qui aurait eu lieu auparavant sur le centre.

Dans de telles situations, et encore plus lorsque le patient vit loin du centre investigateur ou a des problèmes de mobilité, disposer de protocoles flexibles qui incluent des téléconsultations peut être très rassurant pour de nombreux participants à l'étude.

Du fait que les patients consulteront plus régulièrement leur médecin en leur posant des questions ou en signalant des effets secondaires, ils disposeront d'une meilleure relation avec celui-ci. De plus, ils auront un meilleur suivi et une détection plus précoce des potentielles complications.

La qualité de la communication entre le médecin et le patient est un facteur essentiel à la réussite du traitement et à la satisfaction du patient à l'égard de ses soins. Une étude a voulu déterminer si la séparation physique entre le médecin et le patient ainsi que la technologie utilisée ont un effet négatif sur la communication entre médecin et patient. Les patients se sont déclarés plus satisfaits de la méthode utilisant la téléconsultation plutôt que celle utilisant une consultation physique (4,41 contre 2,37 respectivement, test t de non-infériorité  $p < 0,001$ ) (45).

D'après un sondage réalisé en 2021, jusqu'à 98 % des patients ont déclaré être satisfaits de la télémédecine en général (46).

La téléconsultation contribue à décentraliser les essais cliniques et à accroître l'accessibilité des études pour les patients. Bien qu'il existe déjà de nombreuses plateformes permettant de réaliser une téléconsultation, elle peut être combinée à d'autres fonctionnalités, telles qu'une solution d'évaluation électronique des résultats, détaillée dans la suite de cette thèse, présentant ainsi un avantage considérable pour les patients d'utiliser une seule et même application. Ainsi, aucune configuration supplémentaire ne sera nécessaire pour la fonction de téléconsultation.

### ***1.2.2. Bénéfices pour le centre investigateur***

Réaliser des téléconsultations réduit la charge de travail du personnel du centre investigateur. La charge de travail du personnel est toujours élevée et le problème de la gestion de plusieurs études pour plusieurs promoteurs avec plusieurs systèmes est bien connu. Comme pour les patients, il est nécessaire de réduire les contraintes du personnel afin d'améliorer leur expérience avec les essais cliniques. Une nouvelle façon d'interagir avec les patients est alors apparue grâce à la téléconsultation. Inclure l'option de parler aux patients et de mener une visite à distance apporte une flexibilité dans l'organisation du personnel de l'étude.

Également, cela permet de voir comment le patient se présente et se comporte ; suivre visuellement ses réactions aux questions apporte plus d'informations qu'une simple conversation téléphonique. La téléconsultation, en réduisant le temps nécessaire aux visites protocolaires, accroît la satisfaction des patients, le temps dédié aux visites étant l'aspect le moins apprécié des participants à une étude clinique (47) et ainsi celle du personnel du centre investigateur. Dans un essai sur la maladie de Parkinson, les téléconsultations ont représenté un gain de temps médian de 88 minutes par rapport aux soins en présentiel (95% CI 70–120;  $p < 0.0001$ ) (48).

### **1.2.3. Bénéfices pour le promoteur**

Concernant les promoteurs, l'introduction de téléconsultations dans le protocole de l'étude pourrait améliorer l'observance des patients et ainsi augmenter les chances de succès de l'étude. L'utilisation des téléconsultations dans les essais cliniques, étant une pratique récente, il y a peu de preuves concernant son impact sur l'observance des patients. Cependant, on peut s'attendre à une meilleure observance des patients puisqu'ils pourront participer à des essais cliniques dans le confort de leur domicile ou où qu'ils se trouvent pendant leurs vacances ou autres déplacements.

Une revue systématique, effectuée en 2020, a identifié 13 études qui évaluaient l'efficacité des actes de télémédecine pour améliorer l'observance thérapeutique chez des patients atteints de diabète de type 2, d'hypertension et/ou de dyslipidémie. Parmi ces études, 8 ont fourni des résultats suggérant que les actes de télémédecine étaient un moyen efficace d'améliorer l'observance thérapeutique (49). Une étude similaire a donné la même conclusion chez des patients souffrant de dépression, de troubles bipolaires ou de schizophrénie (50).

D'autres études sont actuellement en cours afin d'évaluer et de prouver l'amélioration de l'observance des patients (51).

À mesure de l'intérêt croissant pour les DCT, l'option des téléconsultations est susceptible de prendre une place de plus en plus importante dans les protocoles d'études cliniques.

Alors qu'elle permet une discussion directe entre investigateurs et patients, ce contact peut aussi être maintenu de manière asynchrone avec une autre pratique de télémédecine : la télésurveillance. Cette option permet au personnel du centre investigateur d'interpréter à distance des données recueillies sur le lieu de vie du patient. Cette solution, offerte grâce aux dispositifs médicaux connectés et aux applications aujourd'hui disponibles sur le marché, facilite la récupération de données pertinentes tout en favorisant le maintien à domicile du patient. Cet aspect sera détaillé dans le paragraphe III.A.3. de cette thèse.

## 2. CONSENTEMENT ELECTRONIQUE

Un autre élément essentiel qui accompagne la digitalisation des essais cliniques est le recueil dématérialisé du consentement éclairé des patients.

La plupart du temps, les patients signent leur consentement sans forcément avoir bénéficié d'un moment de réflexion suffisamment long.

D'ailleurs, 35 % des participants potentiels à un essai clinique déclaraient ne pas s'être inscrits en raison d'un manque de compréhension de la longue note d'information, ce qui indique clairement que ce processus de consentement éclairé doit être amélioré (52).

Les améliorations nécessaires pourraient être apportées par l'utilisation du consentement électronique. Ce dernier n'est pas un phénomène nouveau, mais déjà établi et utilisé depuis environ 15 ans (53).

### 2.1. Définition

Selon la FDA, le consentement électronique réfère à l'utilisation de systèmes et processus électroniques qui peuvent utiliser de multiples médias numériques (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 bénéficient aux patients, mais également aux investigateurs et au personnel des centres (54).

Dans tous les cas, le consentement électronique doit respecter 4 critères primordiaux :

- Être libre, c'est-à-dire donné sans être forcé.
- Être spécifique, c'est-à-dire qu'il faut expliquer au patient, de manière individuelle, ce à quoi il consent.
- Être éclairé, c'est-à-dire que le patient a été informé correctement.
- Être univoque, c'est-à-dire que le patient doit le donner dans le cadre d'un acte positif. Il ne doit pas y avoir d'ambiguïté sur l'expression du consentement, qui se traduit généralement par la signature de celui-ci.

Selon une enquête menée en 2017, les principaux moteurs de la mise en œuvre du consentement électronique étaient l'amélioration de la satisfaction des participants, la réduction des risques réglementaires, une meilleure compréhension des participants et un démarrage de l'étude accéléré (55). Mais alors, comment le mettre en œuvre ?

## 2.2. Fonctionnement

Afin d'obtenir la signature du patient, il est nécessaire que celui-ci ait reçu les informations nécessaires sur l'étude, on parle d'éducation du patient. C'est pourquoi, nous allons distinguer 2 phases au consentement électronique : d'une part l'éducation et, d'autre part, la signature.

### 2.2.1. Éducation

Dans le cadre d'une consultation médicale durant laquelle un investigateur propose à un patient de participer à un essai clinique, et que ce dernier accepte de recevoir des informations sur cet essai, il pourrait être orienté vers une plateforme électronique partageant du contenu informatif plutôt que de lire une note d'information papier. Le consentement électronique est un processus interactif.

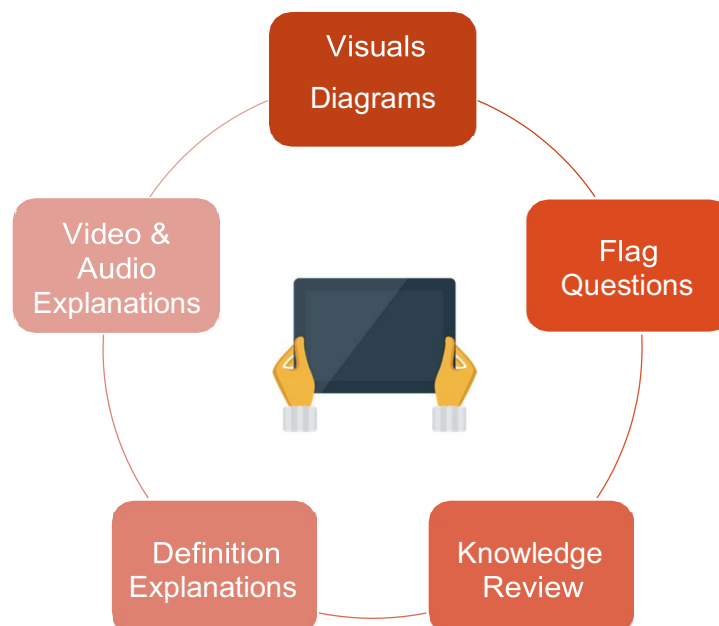


Figure 10 : Exemples d'éléments pouvant accompagner l'information et l'éducation des participants à un essai clinique (56)

Les patients ont la possibilité de comprendre et d'apprendre des informations en utilisant une variété de méthodes interactives. Formats multimédias, diagrammes, explications vidéo et/ou audio sont différents éléments qui peuvent accompagner l'information. L'accessibilité du contenu est également améliorée grâce à la possibilité d'ajuster l'écran, la taille de la police, le contraste ou encore la luminosité. Le contenu est alors optimisé et clarifié, permettant aux patients de prendre une décision plus éclairée. D'ailleurs, les informations relayées par des formats multimédias, tels que cités ci-dessus, sont préférées par les patients et la compréhension globale est meilleure (57).

Une étude randomisée a comparé la compréhension des patients des procédures et des risques de l'étude avec une version papier et une version électronique d'un même consentement. En comparaison, le temps total consacré sur papier par le patient est de 13,2 minutes en moyenne alors qu'il est de 22,7 minutes sur l'iPad, soit 58% de plus pour le format numérique. De plus, la compréhension le lendemain était meilleure chez les sujets ayant signé le formulaire de consentement électronique sur l'iPad (54).

Une meilleure compréhension de l'étude réduit le nombre de patients arrêtant l'étude prématurément en raison d'un manque de compréhension de ce à quoi le patient a consenti. Une étude a d'ailleurs démontré que l'observance des patients et leur rétention étaient meilleures pour les patients ayant signé un consentement électronique (58).

Après avoir navigué sur la plateforme et visualisé la totalité des informations, la compréhension du patient peut être confirmée grâce à un questionnaire, par exemple. Le patient doit alors répondre à des questions sur sa pathologie, les procédures de l'étude, les modalités de suivi, etc. Les réponses du patient sont enregistrées et, si le patient a répondu correctement, il pourra signer le consentement de manière électronique.

### **2.2.2. Signature électronique**

Le consentement électronique ne consiste pas seulement à la traduction dématérialisée du consentement papier, il implique une signature électronique.

Une des difficultés repose sur la question de la preuve : à distance, il est plus complexe de s'assurer que c'est bien le patient concerné qui signe le document. Une simple case à cocher n'est pas suffisante pour y parvenir.

En Europe, le règlement 910 de l'UE sur l'identification électronique et les services de confiance (eIDAS) s'applique à l'identification électronique, aux services de confiance et aux documents électroniques spécifiques à la région de l'UE (59). 4 types de signature électronique, de la plus simple à la plus sécurisée, sont mises en évidence :

- La signature électronique simple.
- La signature électronique avancée.
- La signature électronique avancée reposant sur un certificat qualifié.
- La signature qualifiée.

La FDA reconnaît également les signatures électroniques et les critères selon lesquels une signature électronique est considérée comme fiable sont décrits dans la norme 21 CFR partie 11 (60). Tous les critères doivent être remplis pour que la signature électronique soit considérée comme équivalente à une signature manuelle sur papier. Diverses méthodes de signature électronique sont reconnues par la FDA, mais aucune méthode particulière n'est imposée pour le consentement électronique.

Généralement, les consentements électroniques utilisent des signatures simples et avancées. Les lois relatives aux signatures électroniques varient à travers le monde et certains pays n'acceptent pas encore les signatures électroniques ou exigent une signature qualifiée à des fins de consentement éclairé. Si tel est le cas, il est possible d'imprimer le consentement électronique et d'obtenir une signature manuelle sur le format papier, mais cette option nécessite que le patient soit présent sur le centre investigateur au moment de la signature du consentement.

Une fois le consentement signé, le participant reçoit une copie. Qu'il soit papier ou électronique, la responsabilité de stocker les informations relatives au consentement du participant de manière sécurisée, conformément aux exigences pertinentes en matière d'archivage des données, et de sécuriser toute information permettant d'identifier le participant, incombe toujours au centre investigateur.

La procédure de consentement électronique peut être résumée par le schéma ci-dessous, où les rôles du promoteur, du centre investigateur et du patient sont identifiés distinctement :

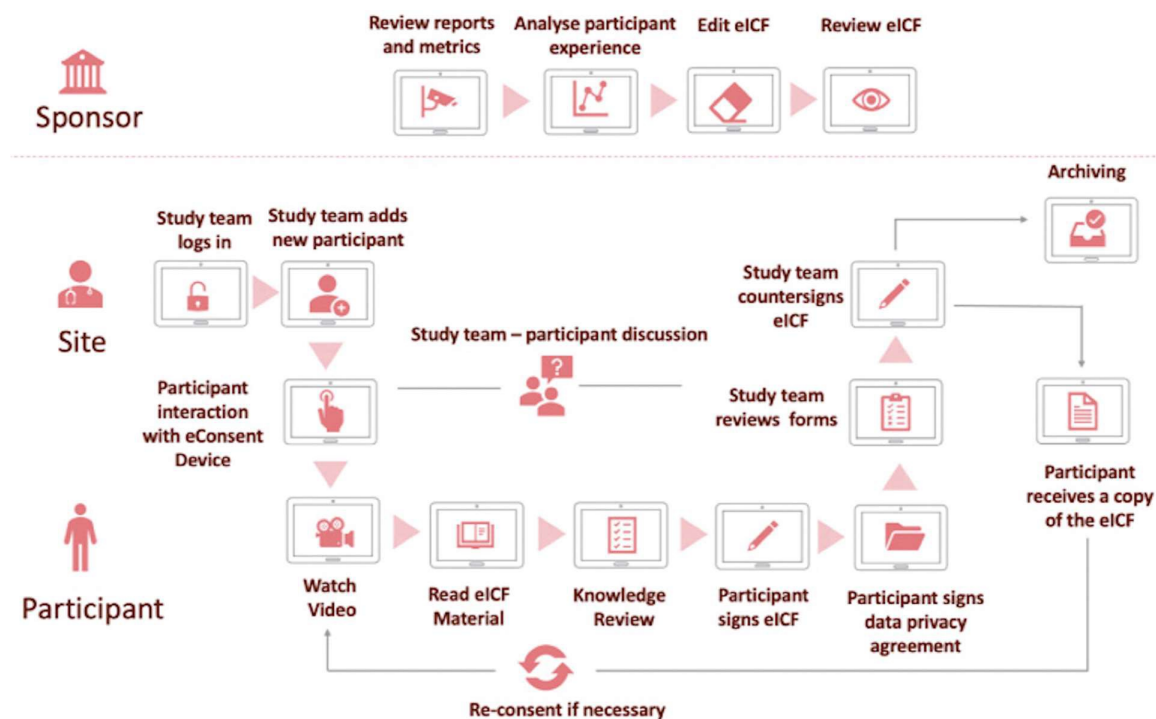


Figure 11 : Processus de consentement électronique incluant les activités du promoteur, du centre investigateur et du patient

### 2.3. Considérations

Le recueil dématérialisé du consentement du patient implique des exigences à respecter qui varient en fonction du domaine d'application, notamment en termes de sécurisation et protection des données.



Par exemple, en France, le Règlement général sur la protection des données (RGPD) et la loi Informatique et libertés interdisent le traitement des données de santé, considérées comme des données sensibles (61). Néanmoins, des exceptions sont mentionnées dans les textes. Parmi elles figurent la recherche scientifique, la prise en charge médicale d'un patient et le consentement exprès de la personne.

Le seul cas où le RGPD et la loi Informatique et libertés exigent le recueil d'un consentement écrit et signé, c'est lorsque le responsable de traitement souhaite effectuer un examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins de recherche. Le consentement doit alors être recueilli par écrit et signé par le patient.

De la même façon que la décentralisation d'un essai clinique peut être totale ou partielle, le consentement électronique peut, lui aussi, être hybride. En effet, la partie éducative interactive peut être visualisée sur centre ou à distance, de même que la signature électronique (62).

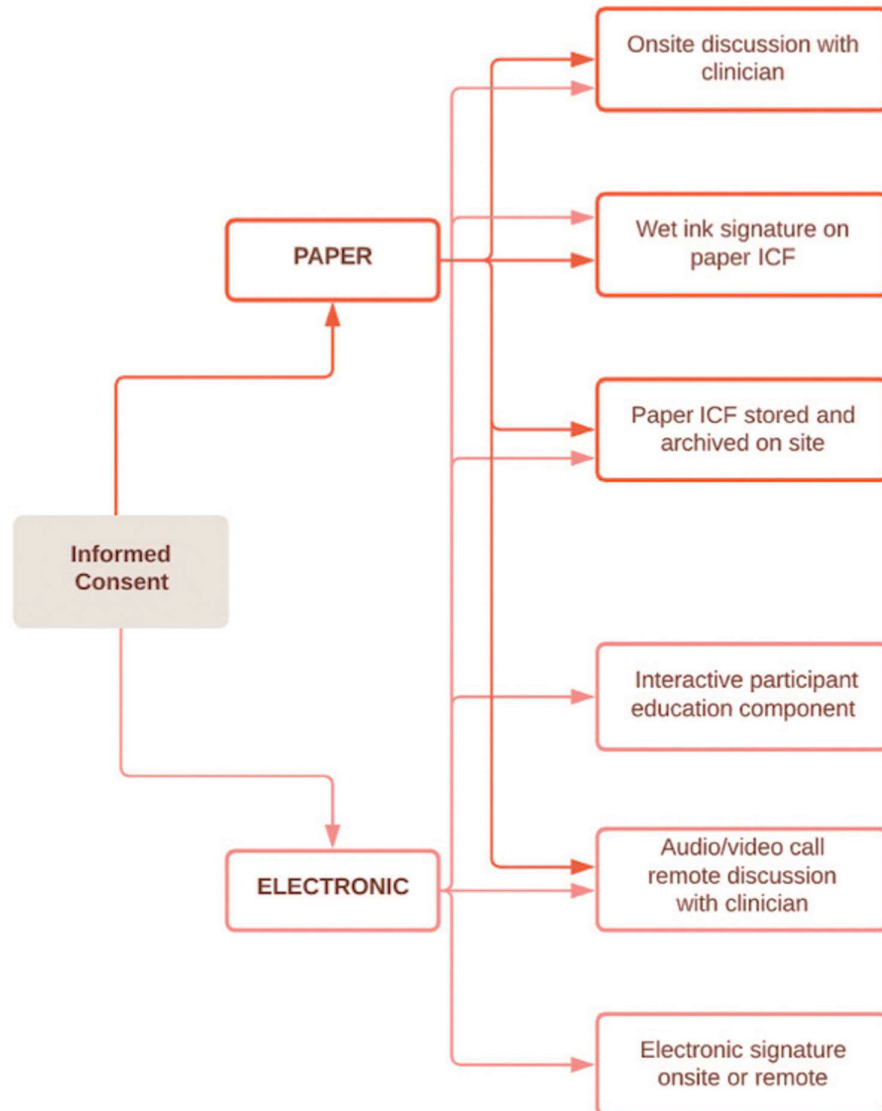


Figure 12 : Les différentes combinaisons possibles, d'éléments papiers et électroniques, pour un consentement éclairé hybride

Lorsque le consentement éclairé à distance est envisagé, il convient de prêter une attention particulière à la vérification de l'identité des participants et aux considérations relatives à la confidentialité des données.

La sécurisation des échanges peut être assurée de différentes manières.

Nous pouvons tout d'abord citer l'exemple d'OrdoClic. Lorsque le professionnel de santé envoie les documents au patient, ce dernier reçoit un lien par email. Il doit alors renseigner les trois premières lettres de son nom de famille pour sécuriser l'accès

ainsi qu'un code à six chiffres. Après avoir lu les documents, le patient coche une case et reçoit un email avec un autre code qui valide sa signature. Le document est ensuite hébergé par OrdoClic sur un serveur HDS externe. Le niveau de certification de la signature électronique a été délivrée par l'Agence nationale de la sécurité des systèmes d'informations (ANSSI).

Un autre exemple est celui d'Easy-Consent. Dans ce cas, le patient reçoit un email avec un lien, un identifiant et un mot de passe provisoire pour se connecter à la plateforme. Il modifie ensuite son mot de passe pour se connecter à son compte. Après avoir pris connaissance du contenu, il reçoit un code par SMS, qui vaut signature car il permet de certifier qu'il est bien celui qu'il prétend être. Cette solution respecte la réglementation européenne eIDAS. Un partenaire, Universign, certifie la signature. Aucune information ne peut alors sortir des serveurs de sécurité et le process est entièrement traçable.

De manière générale, le consentement électronique permet une meilleure traçabilité des informations. Les consentements papier sont plus sujets aux erreurs que leurs alternatives électroniques lorsqu'il s'agit de la complétion du document. Une étude a affirmé que 44 % des consentements papier n'étaient pas remplis, signés ou datés correctement, alors qu'aucune erreur n'avait été relevé pour les consentements électroniques (63). En effet, les versions électroniques incluent de nombreux éléments de contrôle. Par exemple, il permet aux utilisateurs d'avoir des avertissements lorsque des champs sont manquants.

Également, une piste d'audit est disponible avec les consentements électroniques contrairement aux consentements papier. Ceci offre de nouvelles possibilités d'analyses telles que le suivi des modifications, les dates et heures de signature, le temps que les participants passent à revoir le consentement avant de signer, l'identification des sections qui posent plus de questions, etc. Ces données collectées permettent au promoteur d'améliorer le consentement en fonction de l'expérience des participants.

L'adoption du consentement électronique semble être indispensable pour les essais cliniques de demain. Son utilisation est d'autant plus appropriée et judicieuse

du fait de la complexité croissante des protocoles d'essais cliniques. Afin de maintenir et garantir la meilleure compréhension des patients face à ces protocoles complexes, il sera essentiel de disposer de formats de consentement flexibles et dynamiques.

Les acteurs de la recherche clinique semblent être en accord avec cela puisque, dernièrement, le nombre centres investigateurs et promoteurs ayant adopté le consentement électronique a explosé. Une étude menée aux Etats-Unis affirme que, d'ici la fin de l'année 2022, 88 % des centres et 82 % des promoteurs prévoient de mettre en œuvre le consentement électronique. Ils étaient seulement 28 % en 2020 (64).

Pour finir, outre sa fonction qui facilite la procédure de consentement à distance, le consentement électronique peut également être utilisé de manière innovante pour répondre à des besoins spécifiques comme lors de situations nécessitant la participation de plusieurs personnes. Cela peut être, par exemple, lorsqu'une étude requiert la signature d'un représentant légal du patient qui peut ne pas être physiquement présent.

Un guide sur l'implémentation du consentement électronique existe et il faut compter une vingtaine d'étapes notamment pour les considérations de pré-implémentation, la sélection du prestataire, la compréhension de la réglementation locale, la création du consentement en lui-même, la gestion du changement, la configuration des systèmes, les interactions avec les autres systèmes de l'essai (eCOA, EDC), etc. La *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) et l'EMA ont d'ores déjà fait un retour très positif sur ce guide et ont demandé d'intégrer d'autres aspects, en particulier sur les inspections et les audits (56).

### 3. OBJETS CONNECTES

Bien que la collecte de données ait déjà été améliorée et facilitée ces dernières années grâce au passage de la majorité des essais cliniques du cahier d'observation papier (pCRF) au cahier d'observation électronique (eCRF), d'autres outils permettent de faciliter le recueil de données des patients.

Les objets connectés, qu'ils soient considérés comme des dispositifs médicaux ou non, peuvent être utilisés dans le cadre des essais cliniques afin de recueillir des données nécessaires à l'essai et/ou assurer la communication entre les patients et les investigateurs.

### 3.1. Définition

Un objet connecté est défini comme un objet auquel l'ajout d'une connexion internet et/ou d'un algorithme permet d'apporter une valeur supplémentaire en termes de fonctionnalité ou d'interaction. L'objet en question établit une communication avec un serveur ou un *cloud* via une liaison internet (65).

Au départ, les objets connectés n'étaient pas prévus à des fins médicales mais plutôt destinés au sport ou au bien-être des personnes, permettant à chacune d'entre elle de mesurer et de partager des données telles que le poids, l'activité physique ou encore le rythme cardiaque. Cela représente une grande quantité de données disponible, potentiellement exploitables dans le domaine médical et plus précisément celui de la recherche clinique.

En parallèle, les dispositifs médicaux (DM) sont définis comme tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques (66).

Aujourd'hui, les DM sont de plus en plus numériques et communicants, ils deviennent connectés à des plateformes via une liaison internet qui permet à un utilisateur d'accéder directement aux applications et services ouverts par le DM.

Sous certaines conditions, telles que le marquage CE, les objets connectés peuvent avoir le statut de DM.

### 3.2. Utilisations

Les objets connectés ne sont pas nouveaux, ils ont fait leur première apparition dans le monde de la recherche clinique il y a 15 ans. Cependant, à ce jour, ils restent encore peu utilisés dans ce domaine. Par exemple, parmi 164 essais cliniques menés sur les maladies neurodégénératives, seulement 3% d'entre eux intégraient un objet connecté dans le protocole (67). ***Mais alors dans quels cas les utiliser ?***

Les objets connectés sont voués à être utilisés par le patient et reliés au personnel des centres d'investigation. Les données récoltées grâce à ce type d'objet peuvent être :

- Renseignées directement par le patient, ce dernier étant actif.
- Mesurées à l'aide de capteurs, le patient étant passif.

#### 3.2.1. Données renseignées par le patient

Les ePRO, *Electronic Patient Reported Outcome*, sont un terme complexe à définir en français. Ils correspondent aux résultats rapportés par les patients, basés sur leur perception de leur maladie et/ou de leur traitement. Les ePRO sont un type d'eCOA, qui correspondent aux solutions d'évaluation électronique des résultats. Parmi les autres types d'eCOA sont retrouvés l'évaluation électronique des performances (ePerfO), l'évaluation électronique des résultats rapportés par l'investigateur (eClinRO) et l'évaluation électronique des résultats rapportés par l'observateur (eObsRO).

Nous nous intéresserons ici uniquement aux résultats rapportés par les patients. État de santé, symptômes, qualité de vie, satisfaction sont des données qui peuvent être rapportées par les patients.

Les ePRO sont souvent rapportés grâce à des smartphones ou des tablettes. Ils permettent le recueil, le stockage et parfois le traitement de données. Le patient peut saisir directement les informations dans l'appareil, souvent elles sont recueillies

grâce à des questionnaires, mais également communiquer avec le personnel du centre d'investigation. Parmi les solutions digitales évoquées précédemment dans cette thèse, la saisie électronique des données offre également une piste d'audit, permettant de confirmer l'identité du patient, la localisation, la date et l'heure de la saisie des informations.

Ces résultats rapportés par les patients sont importants puisqu'ils fournissent un point de vue de patient, qui ne serait pas forcément détectable avec un examen clinique ou une mesure biologique et ainsi centrer les résultats sur les avantages réels que les patients peuvent obtenir en participant à un essai clinique, en particulier lorsque l'objectif principal de celui-ci est l'amélioration du bien-être du patient.

### ***3.2.2. Données mesurées à l'aide de capteurs***

Aux informations reportées par le patient, s'ajoutent les données collectées par des capteurs connectés. Des dispositifs portables ou *wearables*, biocapteurs portés par les patients, peuvent mesurer directement plusieurs paramètres physiologiques, tels que le poids, l'activité physique, le rythme cardiaque, la pression artérielle, etc ; ou recueillir des paramètres biologiques issus d'un prélèvement de sang ou d'urines, par exemple. En plus des biocapteurs, il existe aussi des capteurs d'environnement tels que des caméras ou détecteurs de mouvements pouvant être utilisés pour l'acquisition de données utiles à la recherche clinique.

L'ensemble des données collectées seront traitées localement et/ou de manière automatique centralisée via des algorithmes d'intelligence artificielle.

En 2020, environ 10 à 15 % des essais cliniques intégraient des dispositifs portables alors qu'en 2025, 70 % en intégreront (68). Parmi ces dispositifs, nous pouvons citer les dispositifs d'actigraphie pour analyser les habitudes de sommeil, les dispositifs ECG portés au poignet ou en patch pour surveiller la fréquence cardiaque, les capteurs de mouvement pour l'analyse de la démarche, les dispositifs compatibles avec « l'internet des objets » comme les glucomètres continus, les spiromètres, les tensiomètres, etc. On assiste à une prolifération exponentielle des collaborations entre

les entreprises pharmaceutiques et les géants technologiques tels qu'Apple, Google ou encore Microsoft.

L'utilisation de dispositifs portables couplés à une source électronique augmentera considérablement la proportion de données recueillies directement auprès des patients et, avec l'intégration du dossier médical électronique, réduira la proportion de saisie manuelle de données dans le CRF.

### 3.3. *Considérations*

Ces dispositifs permettent de collecter des données de vie réelle, auprès du patient.

Les données de vie réelle décrivent l'usage d'un traitement dans l'environnement non contrôlé de la vie quotidienne du patient tout au long du parcours de soin. Elles regroupent les données cliniques issues du dossier médical, les informations de nature administrative (traitements et actes pris en charge par le système de santé) et les données issues d'objets connectés ou collectées sur internet (31).

La prise en compte des données collectées en conditions réelles d'utilisation est un enjeu majeur dans l'évaluation des produits de santé. En améliorant leurs recueil, stockage, analyse et transparence, et plus globalement la confiance que l'on peut porter à leur résultat, la pertinence de l'évaluation des produits de santé au service des patients ne sera que renforcée.

Si les avantages sont nombreux, l'un des majeurs de l'utilisation d'objets connectés dans le cadre d'essais cliniques reste l'amélioration de la collecte et de la qualité des données.

En effet, ils permettent de recueillir des mesures objectives, précises et reproductibles avec, à priori, moins de données manquantes comparées à un recueil non instantané. Grâce à leur utilisation, les mesures peuvent être répétées et à moindre coût, sans perte de données. Du fait de l'amélioration de la précision des données, le nombre de patients nécessaires à la conduite de l'essai pourrait être réduit.



Un autre avantage non négligeable est l'amélioration du suivi de la pharmacovigilance.

Bien que les objets connectés soient principalement orientés sur les critères d'efficacité d'un essai, ils permettent aussi d'évaluer la tolérance. Les données récoltées en temps réel sont d'une réelle aide à la décision médicale.

Épisodes d'hypoglycémie asymptomatiques, apnées du sommeil ou pertes de l'équilibre sont des événements qui peuvent être détectés par des capteurs. Ceux-ci peuvent envoyer des signaux d'alertes de manière automatique au patient lui-même et/ou à un investigateur, permettant ainsi de réagir rapidement. Si les conséquences sont des conseils ou prescriptions, elles pourront être envoyées directement au patient sur sa tablette ou son téléphone. Certains dispositifs vont même plus loin : les informations sont traitées instantanément et permettent de déclencher des actions directes. Par exemple, c'est le cas des pompes de délivrance de principes actifs ou encore de stimulateurs cardiaques ou neurologiques.

De plus, une étude a montré que l'utilisation d'objets connectés dans un protocole d'essai clinique contribuait à renforcer la confiance du patient envers l'équipe médicale (69).

Cependant les patients ont tendance à utiliser leurs propres appareils. Cette tendance est appelée *Bring Your Own Device* (BYOD) et vise à renforcer la place centrale du patient dans l'essai auquel il participe et son engagement. Les préférences des patients ont été évaluées par Byrom et al. et 45% d'entre eux ont affirmé que le BYOD serait plus pratique et confortable comparé à l'utilisation d'un appareil fourni spécifiquement pour l'essai. Cette dernière option reste malgré tout préférée par 15% des patients alors que 40% d'entre eux restent neutres (70).

Attention tout de même aux risques liés au BYOD comme les patients qui suppriment l'application, désactivent les notifications ou perdent leur appareil pendant l'essai (71). Selon moi, un modèle mixte serait idéal, permettant aux patients de choisir leur expérience en utilisant soit un BYOD soit un appareil fourni pour l'essai.

### 3.4. Exemples

Différents types d'essais cliniques utilisent des objets connectés. Nous pouvons donner un exemple pour les études observationnelles et interventionnelles.

#### 3.4.1. Les études observationnelles

Généralement, lorsqu'un objet connecté est utilisé dans une étude observationnelle, le but est d'évaluer son bon fonctionnement et son ergonomie. Le but étant par la suite, une fois validé, de mesurer de façon plus spécifique une symptomatologie ou une réponse à un traitement.

Par exemple, le dispositif Cardiauvergne permet la surveillance du poids des patients souffrant d'insuffisance cardiaque de stade III ou IV grâce à une balance connectée (72), la variation de poids étant un indicateur de décompensation. Le recueil de données grâce à cette balance est associé à un service de télésurveillance et de coordination des soins. 1084 patients ont utilisé ce dispositif pendant 4 ans de fonctionnement. Finalement, la mortalité, les hospitalisations et la durée moyenne de séjour ont été fortement réduits par rapport à une cohorte historique. Cette diminution représente une économie de 4500€ par patient et par an, en tenant compte de la déduction du coût de ce dispositif.

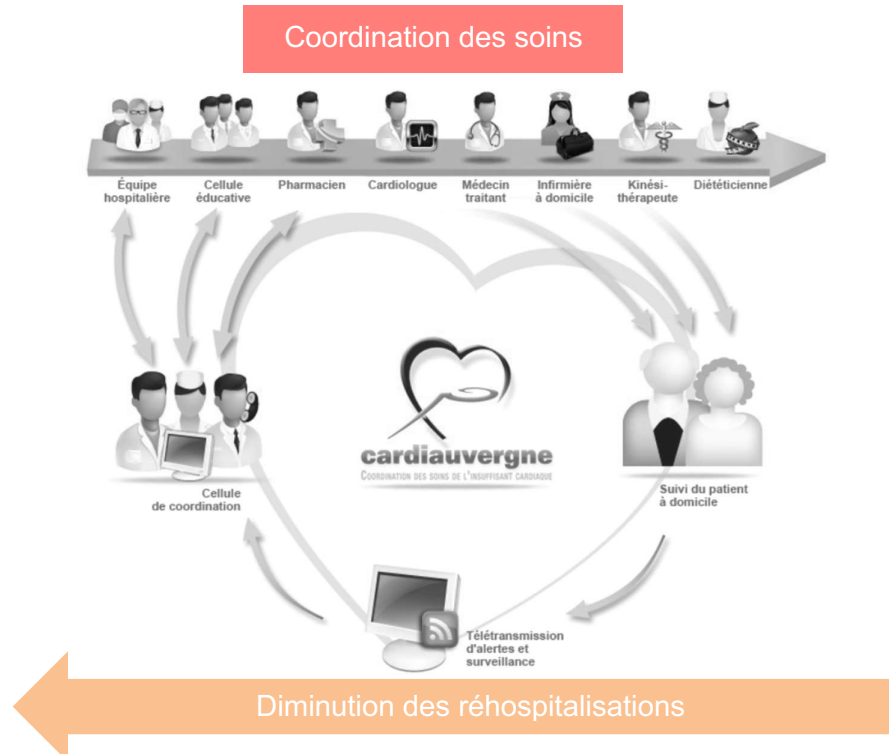


Figure 13: Cardiauvergne, surveillance au domicile des insuffisants cardiaques graves

En psychiatrie par exemple, dans le domaine des troubles de l'humeur, de nombreuses applications smartphones visant à apprécier l'humeur permettent d'améliorer l'autoévaluation des patients (73). Elles sont parfois associées à des mesures physiologiques (fréquence cardiaque et respiratoire), comportementales (fréquence d'utilisation de la messagerie, activité physique) ou vocales (vitesse d'élocution, prosodie de la voix) qui peuvent améliorer la détection et la mesure d'un état dépressif ou d'excitation psychomotrice (épisode maniaque). Par exemple, suite à une étude observationnelle, l'application SIMPLE destinée aux patients souffrant de troubles bipolaires a pu être validée (74). Grâce à cette application et aux 5 questions quotidiennes qu'elle pose aux patients, les messages psychoéducatifs sont adaptés et parfois des alertes sont déclenchées.

### 3.4.2. Les études interventionnelles

Deux situations sont possibles lorsqu'il s'agit des études interventionnelles. Soit, un seul bras de randomisation dispose de l'objet connecté pour étudier son impact sur le suivi de la maladie, en comparaison à l'autre bras, standard. Soit

l'ensemble des bras disposent de l'objet connecté qui est utilisé comme un véritable outil d'aide à l'évaluation en recherche clinique.

Comme exemple de dispositif utilisé dans un seul bras, nous pouvons citer DIABEO. Cette application guide les patients souffrant de diabète de type 1 sur la dose d'insuline qu'ils doivent s'administrer en fonction de leur glycémie, quantité de glucides lors des repas et activité physique. Ces données sont saisies par le patient dans un smartphone puis analysées par un investigateur en télésurveillance afin qu'il puisse adapter la prescription. Chez des patients en échec thérapeutique persistant ( $HbA_{1c} > 8\%$ ), le système DIABEO a permis une amélioration de l'équilibre glycémique à 6 mois (75).

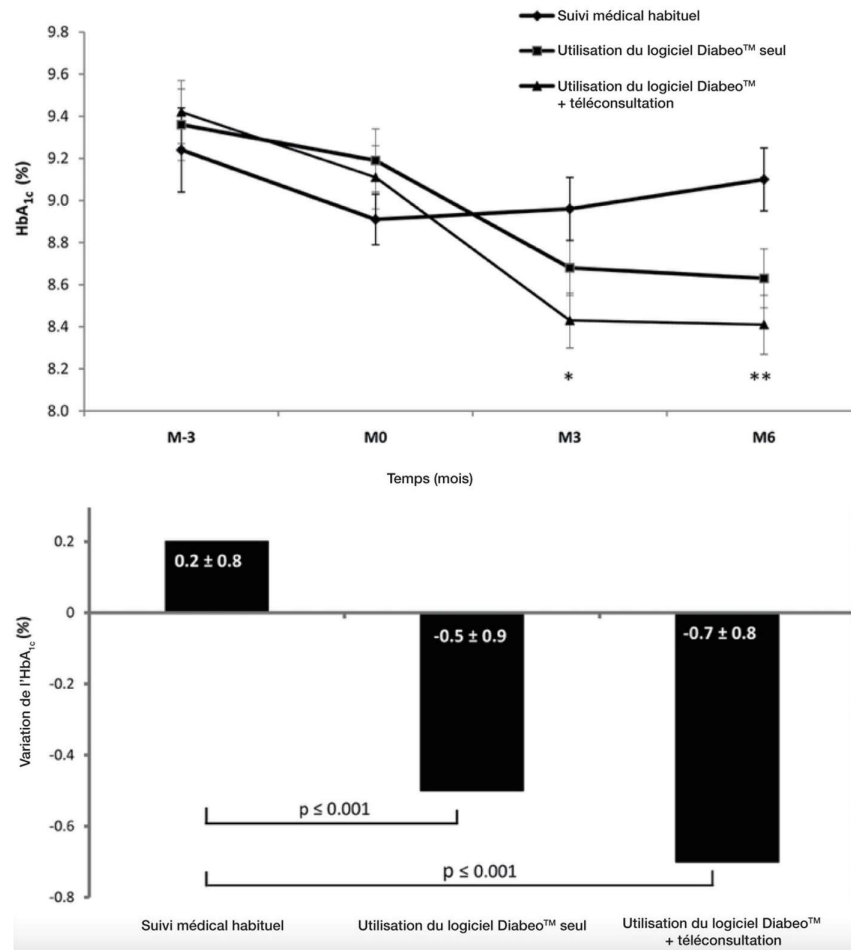


Figure 14: Mise en évidence de l'efficacité du logiciel Diabeo™ sur l'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>)

De nombreuses études utilisant un objet connecté dans l'ensemble des bras sont également en cours. Par exemple, un capteur de mouvement et de retournement a pu être utilisé comme outil d'évaluation de l'effet de la mélatonine, du magnésium et du zinc sur l'insomnie, associé à des questionnaires (76).

Actuellement, la télésurveillance, l'utilisation de ePRO et le consentement électronique sont les technologies les plus utilisées par les professionnels de la recherche clinique.

## **B. LES SOLUTIONS DIRECT TO PATIENT**

La logistique et la gestion opérationnelle ont été améliorées par les différentes solutions telles que les soins à domicile, l'expédition des médicaments expérimentaux et la réalisation de tests dans des structures de villes, proches du patient. Ces solutions « direct to patient » ont permis de remplacer certaines visites au centre investigateur et ainsi de rendre les essais cliniques plus accessibles aux patients.

### **1. LES SOINS À DOMICILE**

Afin de faciliter la conduite des DCT, on observe une amplification du recours aux services d'infirmières itinérantes. Collaborer avec un réseau de personnel médical peut s'avérer être un atout pour le déroulement d'une étude (77) : un meilleur suivi des patients dans leur quotidien avec la détection de potentielles mauvaises habitudes environnementales, une meilleure observance thérapeutique et une régularité des soins.

L'utilisation des services d'infirmières itinérantes dans les essais cliniques est une pratique en croissance, elle est répandue aussi bien en Amérique du Nord qu'en Europe occidentale. Les principales raisons pour lesquelles les promoteurs ont adopté cette pratique sont l'amélioration de la rétention des patients dans l'essai clinique et une meilleure compliance aux procédures du protocole.

Les visites de professionnels de la santé itinérants peuvent être un substitut approprié à certaines visites protocolaires habituellement réalisées aux centres

d'investigation. Les professionnels de santé et infirmières de soins à domicile formées à la recherche clinique peuvent effectuer un certain nombre de procédures au domicile du patient, allant de simples prises de sang, à la réalisation de questionnaires, à l'éducation thérapeutique des patients ou encore à l'administration de médicaments expérimentaux.

Cela est rendu possible par les technologies disponibles telles que des centrifugeuses mobiles, des appareils ECG portables ou encore des dispositifs permettant la capture électronique des données au domicile du patient.

Ce type de service est particulièrement approprié pour les patients dont la mobilité est réduite ou qui souffrent d'affections sous-jacentes.

En plus de bénéficier aux patients en offrant des soins dans un confort optimal, les visites à domicile par des infirmières mobiles permettent au personnel des centres d'investigation de consacrer leur temps à d'autres activités. De plus, une visite à domicile par l'infirmière peut être combinée à une téléconsultation. Ainsi, l'investigateur ou un autre membre du personnel de l'étude peut effectuer des évaluations virtuelles, l'infirmière recueillant simultanément des données au domicile du patient.

Comme pour les essais traditionnels, l'investigateur doit s'assurer que les procédures de l'essai sont menées de manière conforme au protocole. Le personnel doit être formé aux bonnes pratiques cliniques, aux exigences spécifiques de l'essai, à la protection des participants ainsi qu'à la protection des données.

La gestion des visites à domicile dans le cadre d'un essai clinique dans plusieurs pays exige une planification minutieuse, une gestion de projet rigoureuse et un solide réseau d'infirmières expérimentées. Chaque pays ayant ses propres lois et réglementations sur ce qui peut et ne peut pas être fait au domicile des patients, il est important que le prestataire de soins à domicile comprenne le paysage réglementaire local et consulte le promoteur pour concevoir un protocole clinique qui soit non seulement approuvé par les autorités réglementaires, mais aussi juridiquement et logistiquement réalisable dans chaque pays (77).

## 2. L'EXPEDITION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

Un des autres avantages offerts par les DCT est la simplicité de la distribution et de la gestion des médicaments expérimentaux. Dans les études centralisées, ils sont expédiés aux centres d'investigation qui en assurent la gestion et la maintenance de manière locale.

Avec les DCT, les médicaments doivent être expédiés vers plusieurs centres de coordination, aux officines de ville ou directement au domicile des patients. Pour cela, il faut garantir la stabilité du médicament et disposer d'installations de stockage appropriées au domicile du patient, ainsi que des mesures pour empêcher tout accès non autorisé, des méthodes pour détecter les malfaçons, un suivi de la température pour garantir un stockage approprié du médicament, des journaux patients pour suivre et enregistrer l'administration du médicament, et une communication entre le système de gestion des traitements et le lieu où ils sont stockés afin de réapprovisionner le patient en temps voulu et éviter les interruptions (78). Cette complexité entre l'expédition et la gestion décentralisées des médicaments introduit un nouveau risque.

Si le portage du médicament ne peut pas être fait directement de l'hôpital au patient, il peut être envoyé aux officines de ville ou alors acheminé par l'infirmière au domicile du patient.

Attention tout de même, le portage de médicaments est dépendant de la nature du traitement et par conséquent, n'est pas applicable pour tous les traitements expérimentaux. Stabilité, voie d'administration ou toxicité méconnue sont des facteurs qui rendent le portage de médicaments peu adéquat (79).

Le portage de médicaments est une solution qui est déjà instaurée et opérationnelle grâce à différents prestataires qui livrent les médicaments directement chez les patients. Cette solution innovante offre plus de flexibilité et vise à améliorer l'observance des patients. Cela s'est fortement développé à la suite de l'épidémie de COVID-19 afin d'éviter que les patients déjà inclus dans des essais cliniques ne se voient contraint d'interrompre leur traitement.

Des pharmaciens des centres de lutte contre les cancers ont été interrogés afin de recueillir leur retour d'expérience sur l'organisation de circuits de distribution des

médicaments expérimentaux à domiciles lors de la pandémie de COVID-19. La majorité d'entre eux ont déploré la non-harmonisation des différents promoteurs. La gestion des différents systèmes et différents transporteurs ont entraîné des difficultés, une perte de temps et un risque d'erreur élevé pour les pharmaciens (80). En plus, ce surcoût n'était pas pris en compte dans le cadre de la convention entre le promoteur et les établissements. Dans le futur, il serait nécessaire de mettre en place une procédure harmonisée et validée par l'ensemble des parties. Également, des évolutions législatives seront nécessaires pour favoriser la dispensation en officine des traitements expérimentaux.

### **3. PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES A DOMICILE OU DANS DES STRUCTURES LOCALES**

Dans les essais cliniques traditionnels, la réalisation des prélèvements biologiques a souvent lieu au centre d'investigation. En effet, le patient se déplace jusqu'au l'hôpital afin qu'une infirmière habilitée réalise le prélèvement.

Ensuite, le technicage, le stockage et l'envoi des échantillons sont gérés par le personnel du centre. Les tubes sont généralement adressés à un laboratoire centralisé, qui reçoit l'ensemble des tubes des patients des différents centres de l'étude afin que les analyses soient harmonisées. Bien que cette façon de faire garantit la qualité des analyses, elle contraint les patients et le personnel des centres à réaliser ces prélèvements à l'hôpital, souvent à des horaires précis.

Également, du fait qu'un prélèvement engendre systématiquement un déplacement, le nombre de prélèvements demandé au cours de l'étude est réduit au maximum, limitant parfois l'évaluation de la pharmacocinétique et pharmacodynamie du traitement expérimental.

Réaliser les prélèvements dans des structures locales, situées à proximité du domicile des patients apporterait plus de flexibilité. Ainsi, les patients se déplaceraient sur une plus courte distance et les résultats locaux viendraient compléter ou remplacer ceux de l'hôpital, permettant ainsi une meilleure connaissance du traitement expérimental en termes d'efficacité et de sécurité.



Certains DCT permettent de réduire le volume total de sang prélevé au cours d'une étude comparé à un essai traditionnel.

Dans le cas où la condition du patient ne lui permet pas de se déplacer jusqu'à un laboratoire de ville, l'infirmière réalisant les soins à domicile peut réaliser le prélèvement directement au domicile puis l'apporter au laboratoire le plus proche.

Cette solution est particulièrement intéressante pour :

- Les patients atteints d'une maladie chronique avec des évènements épisodiques tels que des crises d'asthme ou des migraines. Les prélèvements peuvent être réalisés au plus proche de ces évènements.
- Les patients à risque tels que les personnes âgées, immunodéprimés, contagieuses.
- Les traitements expérimentaux ayant un temps de demi-vie long puisque les prélèvements pour l'étude de la pharmacocinétique pourront être réalisés pendant la phase d'élimination, ne nécessitant pas de nouvelle visite protocolaire.
- Les traitements ayant des effets indésirables connus, permettant ainsi d'établir une relation avec l'exposition.
- Les biomarqueurs d'efficacité ou de sécurité apparaissant à des temps bien précis (charge virale, ADN circulant, etc).

Un essai clinique mené par Merck a intégré la réalisation de prélèvements sanguins au domicile des patients. Les patients étaient migraineux et les prélèvements pour la pharmacocinétique devaient être réalisés dès qu'un épisode de migraine se déclenchait. Du fait de son caractère épisodique, il n'était pas possible pour les patients de se déplacer de manière non programmée aux centres d'investigation pour réaliser ce prélèvement. Or, les données pharmacocinétiques étaient essentielles pour évaluer la relation dose-réponse et choisir la dose optimale du traitement expérimental. La solution utilisée était un stylo auto-piqueur afin que les patients puissent réaliser eux même leur prélèvement au moment de leur migraine.

Bien que certains patients aient indiqué que cet acte était inconfortable voire douloureux, l'essai a été concluant.

Plusieurs essais cliniques ont déjà intégré la solution de réaliser les prélèvements biologiques à distance des centres.

Afin d'illustrer ce propos, prenons l'exemple de l'expérimentation Di@pason (81). Dans le cadre des expérimentations d'innovations organisationnelles et financières dites « Article 51 », un arrêté est paru au Journal Officiel le 12 octobre 2019 afin d'organiser la mise en place du dispositif Di@pason. Il prévoit dans le parcours de soins des patients suivant un traitement chronique sous antivitamine K (AVK), de réaliser une biologie délocalisée directement au domicile du patient.

L'expérimentation prévoit l'inclusion de 10000 patients courant 2020 avec 5 groupements de laboratoires de biologie médicale partenaires. L'infirmière effectue la mesure de l'International Normalized Ratio (INR), indicateur de coagulation sanguine, par prélèvement capillaire avec l'utilisation d'un dispositif portable connecté et d'un logiciel permettant au laboratoire de se projeter hors des murs et de fournir les résultats de l'analyse immédiatement, permettant ainsi d'adapter directement, si besoin, la posologie du patient.

Ce dispositif permet notamment d'éviter des coûts d'hospitalisation pour évènements indésirables graves dont les hémorragies et de diminuer le nombre de consultations de médecins pour les patients sous AVK et ainsi permettre un gain de temps médical (82).

L'objectif est de moderniser le parcours de soins biologiques des patients chroniques sous AVK grâce à la biologie délocalisée connectée au laboratoire de biologie médicale et à la coordination des professionnels de santé par le numérique. Cela pourrait servir de modèle et être progressivement étendu à d'autres maladies chroniques dont le suivi repose sur la réalisation régulière de mesures biologiques.

En conclusion de ce chapitre, grâce aux technologies émergentes évoquées ci-dessus, les DCT ont le potentiel de changer la place du patient dans un essai clinique : le patient devient l'élément central alors que ce dernier gravitait autour du centre investigateur lors des essais cliniques dits traditionnels. Ce changement majeur peut être représenté et visualisé grâce au schéma récapitulatif ci-dessous :

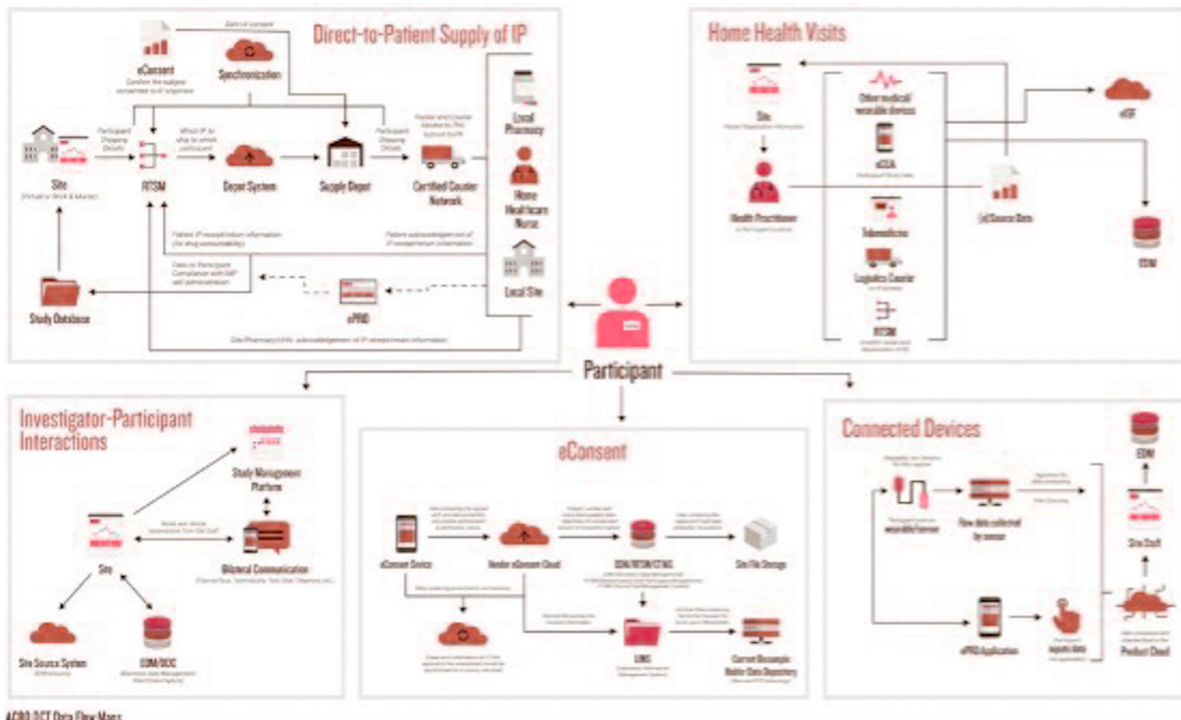


Figure 15 : Récapitulatif des solutions digitales et direct-to-patient pour les essais cliniques décentralisés

## IV. BENEFICES

Les DCT constituent une approche plus centrée sur le patient, dans laquelle moins de déplacements dans les centres investigateurs sont nécessaires, ce qui réduit les contraintes des patients et des soignants. Pour y parvenir, les DCT déploient un large éventail de solutions digitales et/ou « Direct to Patient » afin de recueillir les données des participants. Ces solutions ont été détaillées précédemment dans le paragraphe III.

La décentralisation des essais cliniques bénéficie ainsi à l'ensemble des acteurs de la recherche clinique : patients, investigateurs et promoteurs. L'essor des DCT

ayant eu lieu lors de la pandémie, beaucoup d'expérience a été acquise ces dernières années et les bénéfices de ce type d'essai deviennent plus clairs.

## A. D'UN POINT DE VUE PROFESSIONNEL

### 1. AMELIORATION DU RECRUTEMENT

Il n'est pas possible de recruter tous les patients d'une population cible dans un essai clinique, c'est pourquoi les promoteurs et investigateurs ont comme objectif de recruter un échantillon représentatif de la population cible afin d'améliorer la validité et la généralisation des résultats de l'étude à la population concernée. Le recrutement a un impact direct sur la durée de l'essai, il est d'ailleurs l'aspect le plus long dans le déroulement d'un essai clinique. Une étude a révélé que le recrutement peut prendre jusqu'à 30 % du temps de la recherche et qu'il est la principale cause de non-respect des délais des essais cliniques (83). Une autre estimation suggère que jusqu'à 80% des essais cliniques ne respectent pas les délais de recrutement (84).

Le recrutement sur centre nécessite du temps pour identifier un nombre suffisant de patients éligibles et entraîne des coûts élevés. Une étude a estimé que le recrutement et la rétention des patients pour les essais cliniques coûtent plus de 2,3 milliards de dollars chaque année (85).

Les technologies numériques peuvent améliorer considérablement l'efficacité du recrutement en réduisant les efforts et les coûts liés à l'identification des patients. Avec les DCT, les approches vont de la simple publicité sur internet, au ciblage des patients par le biais des réseaux sociaux, en passant par l'exploitation des données non structurées des patients (réseaux sociaux, dossiers médicaux électroniques, résultats de laboratoire, comptes-rendus médicaux). Certaines solutions aident les patients à trouver des essais, tandis que d'autres aident les investigateurs à trouver des patients.

Par exemple, grâce à la plateforme de gestion d'essai clinique NORA®, Science 37, une société de recherche clinique, a pu recruter des patients pour un essai de

phase 3 sur des maladies rares environ 20 à 30 fois plus rapidement qu'en utilisant des méthodes de recrutement traditionnelles. Le personnel de l'étude a rassemblé les dossiers médicaux et sélectionné les patients dans tout le pays en utilisant la plateforme de recherche technologique NORA, qui intègre également un module de consentement électronique. Elle a recruté des patients dans sept États, représentant un quart de la population américaine, ce qui a permis d'obtenir une population étudiée plus diversifiée (30 à 40 % de représentants de groupes minoritaires, contre 2 à 10 % dans un essai classique) (86).

Également, des plateformes existent pour faciliter aux patients la recherche d'essais cliniques avec lesquels ils sont compatibles. Antidote, par le biais de sa plateforme, Antidote Match, recueille des données sur [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) et utilise l'apprentissage automatique (*machine learning*) pour créer des critères d'éligibilité structurés pour une ou plusieurs études. En somme, la plateforme génère automatiquement un questionnaire de présélection qui traduit les termes médicaux compliqués en un langage facile à comprendre pour les patients. En remplissant le questionnaire, les patients peuvent facilement identifier les études pour lesquelles ils sont éligibles. Antidote a ainsi facilité la recherche de près de 14 000 essais pour les patients aux États-Unis (87).

D'après le *Medical Research Network*, les DCT ont permis d'augmenter le recrutement de patients de 60% et de maintenir une rétention à 95% (77). Cette amélioration est considérable puisque, rappelons que 15% des patients ne souhaitent pas participer à un essai clinique à cause de la fréquence des visites dans un centre investigateur jugé trop éloigné de leur domicile (88).

D'après une revue de la littérature menée sur 19 essais différents, les études décentralisées ont recruté un nombre moyen et médian de participants par mois plus élevé que les études traditionnelles. Les DCT ont recruté en moyenne 51 participants par mois contre 13 participants par mois pour les essais traditionnels.

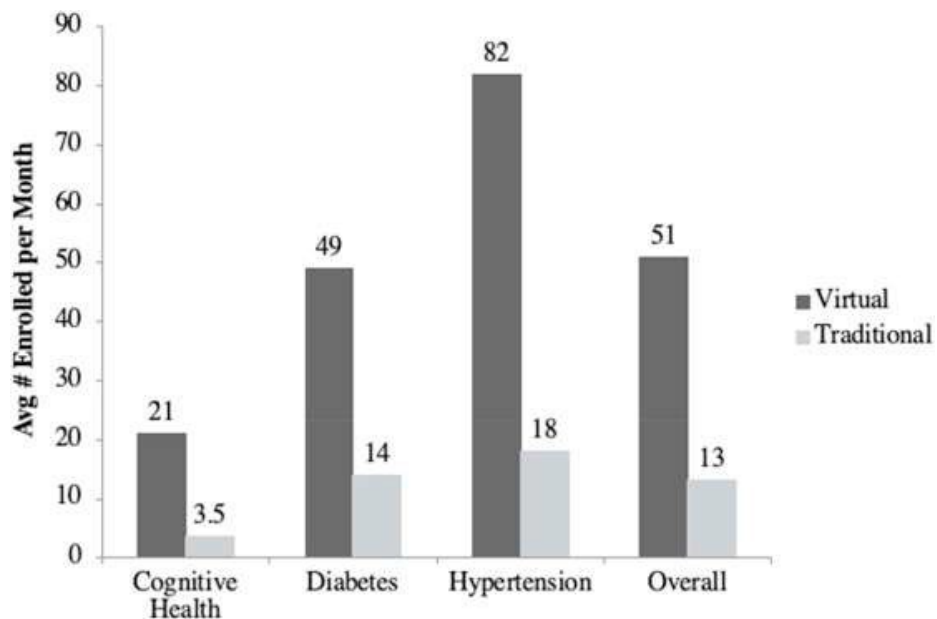


Figure 16 : Nombre de patients inclus par mois selon le type d'étude (89)

De même, les études décentralisées réussissent à recruter les patients cibles beaucoup plus rapidement que les essais traditionnels. En effet, le recrutement durait 4,0 mois en moyenne contre 15,9 mois pour les essais traditionnels. Les professionnels participant à une étude sur la lombalgie ont également constaté que les approches DCT ont conduit à un recrutement trois fois plus rapide et cinq fois plus représentatif géographiquement que les approches traditionnelles (90).

Selon une enquête récente menée auprès des promoteurs, 80 % et 75 % d'entre eux considèrent que les DCT ont un impact positif sur le recrutement et la rétention des patients, respectivement (91).

## 2. MEILLEURE OBSERVANCE THERAPEUTIQUE

L'observance des patients est souvent moyenne, tant dans le monde réel que dans les essais cliniques. L'observance thérapeutique pour des maladies chroniques dans les pays développés est en moyenne de 50 %, et dans les pays en développement, les taux sont encore plus faibles (92). Les raisons exactes de la non-observance des patients peuvent varier considérablement d'un individu à l'autre, mais ces facteurs peuvent être liés au traitement, par exemple, aux effets indésirables

engendrés par celui-ci, à la maladie, par exemple, si le patient a des difficultés à déglutir. Cela peut être aussi des facteurs psychologiques ou sociaux ou même simplement la nature humaine, l'oubli ou l'interruption du traitement.

Le manque d'observance et le manque de données fiables sur l'observance des patients dans les essais cliniques ont un impact sur la capacité des promoteurs à comprendre si le médicament expérimental est sûr et efficace. La capacité à dissocier l'observance de l'efficacité et de l'innocuité est essentielle pour éclairer non seulement la décision de faire progresser ou d'abandonner un médicament expérimental, mais aussi pour définir la fenêtre thérapeutique et pour sélectionner la dose appropriée.

Des données précises sur l'observance dans les essais cliniques sont importantes pour la prise de décision. Les méthodes actuelles pour déterminer l'observance des patients consistent à leur demander de déclarer eux-mêmes leur observance par le biais d'un journal et à se fier à la comptabilité des unités de traitement retournées.

Ces méthodes ne sont pas optimales et peuvent être à l'origine de biais :

- Oubli par inadvertance : le patient peut oublier d'enregistrer dans son journal la prise de son traitement.
- Oubli volontaire : le patient veut paraître observant et enregistre dans son journal la prise de son traitement même s'il ne l'a pas pris.
- Absence de données contemporaines : la comptabilité des unités de traitements dans le conditionnement retourné par le patient ne fournit qu'un instantané des unités restantes, sans aucun contexte permettant de savoir si le traitement a été pris comme prescrit.

Il existe une multitude d'exemples illustrant les divergences qui existent entre l'observance déclarée par le patient ou indiquée par le nombre d'unités de traitement restantes et l'observance réelle telle qu'elle est mise en évidence par l'exposition au médicament pharmacologique. Par exemple, dans un ensemble d'études cliniques en psychiatrie, la non-observance moyenne calculée à partir du nombre de comprimés restants était de 2,2 %, mais, chez les mêmes patients, cette moyenne était de 28,9 % lorsqu'on s'intéressait aux échantillons de pharmacocinétique (93).

Des solutions digitales existent pour automatiser la surveillance de l'observance, améliorant la précision et la qualité des données d'observance (94). Ainsi, la corrélation du dosage avec l'efficacité et la sécurité est meilleure. Ces technologies peuvent également fournir des rappels aux patients au moment des prises de traitement et permettre au personnel du centre d'investigation d'examiner les données d'observance des patients en temps réel et de les conseiller sur leurs habitudes, améliorant ainsi l'observance thérapeutique (95) et conduisant potentiellement à de meilleurs résultats cliniques (96) (97).

Il existe de nombreux types de technologies pour le calcul et la surveillance de l'observance, chacune ayant des avantages différents (98). Il peut s'agir de conditionnements intelligents intégrant des microcircuits enregistrant l'heure et la date de l'interaction du patient avec le conditionnement. Par exemple, l'ouverture de l'emballage ou du bouchon ou le retrait du médicament de son blister peuvent être détectés. Il peut également d'agir d'applications utilisant une vidéo, avec des caractéristiques d'identification du visage et du traitement, pour enregistrer et confirmer visuellement la prise du traitement par le patient. Enfin, il existe même des médicaments intelligents, autrement dit, ceux-ci contiennent un capteur, microcircuit co-formulé avec le médicament, qui est activé après l'administration et transmet le signal de l'événement à une source externe (99) (97).

Ces technologies fournissent une représentation améliorée et en temps réel de l'observance du patient, qui ne peut être obtenue par d'autres moyens. Ceci est particulièrement important lorsqu'il existe des facteurs qui prédisposent le patient à la non-observance, tels que des posologies non standard, des effets indésirables et des populations de patients dont les taux d'observance ont toujours été faibles. Certaines de ces technologies améliorent également l'engagement et l'accompagnement des patients non observants afin d'améliorer leur observance future.

Le fait de disposer de données plus précises sur l'observance grâce aux technologies permet aux promoteurs de dissocier l'observance de l'efficacité et de la sécurité, ce qui réduit la variabilité des analyses exposition-réponse et améliore la prise de décision concernant les médicaments expérimentaux. En outre, certaines de



ces technologies offrent également la possibilité d'améliorer l'observance thérapeutique des patients grâce à des rappels aux moments de chaque prise de traitement et à un suivi en temps réel. Dans l'éventualité où un traitement expérimental ne parviendrait pas à démontrer son efficacité lors d'un essai clinique, cette technologie peut contribuer à atténuer les questions visant à déterminer si cela est dû à un manque d'efficacité de la dose sélectionnée ou à un manque d'observance des patients au sein de la population étudiée. Enfin, l'observance a un impact considérable sur la puissance des études (101) (102). Par conséquent, une surveillance de l'observance thérapeutique plus précise peut conduire à une réduction de la taille des essais cliniques (103).

### 3. REDUCTION DES COUTS

Étant donné que le coût total capitalisé d'une nouvelle molécule approuvée est estimé à 2,6 milliards de dollars, il est impératif pour les promoteurs de réduire les coûts et que les fonds disponibles soient utilisés le plus efficacement possible pour mettre les médicaments sur le marché et répondre aux besoins des patients.

Alors que de nombreux articles ont discuté du potentiel des DCT pour la réduction du coût du développement des médicaments, des données chiffrées réelles étaient difficile à obtenir. Le *Tufts Center for the Study of Drug Development* a mené une étude dans ce sens en comparant les données de référence publiées sur la durée et le coût des DCT avec les données de plus de 150 DCT menés par la société Medable, spécialisée dans ce domaine.

Selon cette étude, les études décentralisées de phase 2 sont achevées un à trois mois plus rapidement que les essais traditionnels.

Les essais de phase 3 décentralisés, quant à eux, se terminent également plus rapidement que leurs équivalents traditionnels. Un gain de temps similaire permet d'obtenir un avantage net jusqu'à 14 fois supérieur à l'investissement initial nécessaire. Cette économie provient de la réduction des temps de chaque phase dans le cycle de développement du médicament mais aussi de l'amélioration de la sélection et du recrutement des patients et de la diminution du nombre de modifications apportées aux protocoles pendant la durée d'un essai.

De plus, la réalisation de DCT peut réduire jusqu'à 50 % le coût d'un essai par participant par rapport aux essais cliniques traditionnels, car de nombreux tests et évaluations peuvent être réalisés et évalués sans que les patients aient à se rendre aux centres d'investigation (104) (105). Cela signifie également que les professionnels de la santé consacrent moins de temps à la collecte des données.

#### 4. NOUVEAU ROLE DE L'ARC

Actuellement, l'accès aux dossiers des patients et le monitoring des données sur les centres d'investigation sont les principaux facteurs qui font augmenter les coûts et retardent l'achèvement des essais cliniques. La complexité croissante des systèmes et de la conception des protocoles nécessite de nouvelles approches robustes afin d'améliorer la sécurité des patients, la qualité des données et l'efficacité opérationnelle. Cette évolution met en évidence la valeur de modèles tels que le monitoring basé sur le risque (RBM) et le monitoring à distance, et la manière dont ils peuvent réduire les coûts de monitoring de l'étude et améliorer la gestion de la qualité des données et de la sécurité des patients.

Les données sources devenant majoritairement électroniques, une nouvelle façon de les monitorer est nécessaire. C'est pourquoi, le métier d'attaché de recherche clinique se transforme. Les ARC doivent acquérir de nouvelles compétences pour s'adapter aux nouvelles technologies qui feront partie intégrante des essais cliniques de demain. Tout comme les patients, les ARC devront de moins en moins se déplacer (107).

Le rôle de l'ARC a radicalement changé pendant la pandémie. 76 % des ARC ont effectué la plupart de leurs visites de monitoring à distance en 2020, contre seulement 18 % en 2019. Et les progrès technologiques n'ont pas ralenti depuis puisque en 2021, 97 % des promoteurs utilisaient un logiciel pour revoir les données sources à distance (108).

Alors qu'aujourd'hui les ARC passent 18 % de leur semaine de travail, soit presque une journée entière, dans les transports pour rejoindre les centres

d'investigation, avec les DCT, les visites sur centre se limiteront à un ensemble particulier d'activités qui ne peuvent pas se dérouler à distance.

Désormais, les ARC devront connaître et se concentrer sur l'apprentissage des technologies car, au bout du compte, elles n'apportent aucun bénéfice si la main-d'œuvre qui les utilise n'est pas qualifiée, habilitée et compétente pour les utiliser de manière efficace. La productivité n'augmente pas lorsque les logiciels sont difficiles à utiliser et que les ARC n'ont pas reçu une formation adéquate. D'après une enquête de l'association des professionnels de la recherche clinique (ACRP), un tiers des ARC ont déclaré que la technologie qu'ils utilisent n'est pas intuitive et deux tiers ont déclaré que la technologie ne réduisait pas la saisie de données en double. Seul un tiers d'entre eux estiment avoir reçu une formation suffisante pour faire leur travail efficacement (108). Pour améliorer cela, les promoteurs devraient privilégier les logiciels intuitifs, qui s'intègrent facilement aux autres systèmes.

En gagnant du temps sur les transports et la revue des données, les nouvelles responsabilités de l'ARC pourraient s'articuler autour des tâches suivantes :

- Gestion de la qualité des centres, requérant à l'ARC un esprit critique.
- Analyse d'une grande quantité de données, requérant à l'ARC des capacités d'analyse pour prendre des décisions fondées sur les données.
- Gestion des relations avec les centres, nécessitant à l'ARC de se concentrer sur la communication, la motivation et la formation des centres.

#### *4.1. Qualité et analyse des données*

La technologie peut aider les ARC à examiner des documents et données plus efficacement. Aujourd'hui, les ARC ne voient les documents et les données que lorsqu'ils sont sur le centre d'investigation. Les erreurs sont alors détectées parfois des semaines après avoir été commises et répétées. Ainsi, le processus de correction avec les centres d'investigation occupe une grande partie du temps pendant les visites. Demain, les ARC pourront utiliser un logiciel permettant le contrôle à distance des documents et des données des centres. Cette vision plus holistique des données d'un essai clinique permet de cibler le monitoring en fonction des résultats précédents, ce

qui augmente l'efficacité (106). L'un des principaux avantages de cette façon de monitorer est qu'elle permet une évaluation en temps réel des données et ainsi permet de détecter les erreurs plus précocement, ce qui rend possible des interventions précoces pour garantir la sécurité des participants et l'intégrité des données.

Cela permettra d'éviter d'autres erreurs et de faire de la revue des données une tâche quotidienne rapide, au lieu d'un long processus qui a lieu toutes les quelques semaines. Les centres seront alors surveillés en temps réel.

Le monitoring à distance permet également de rassembler les données collectées à partir de différentes sources pour produire une vue d'ensemble en agrégeant ces informations afin d'identifier les écarts de conformité.

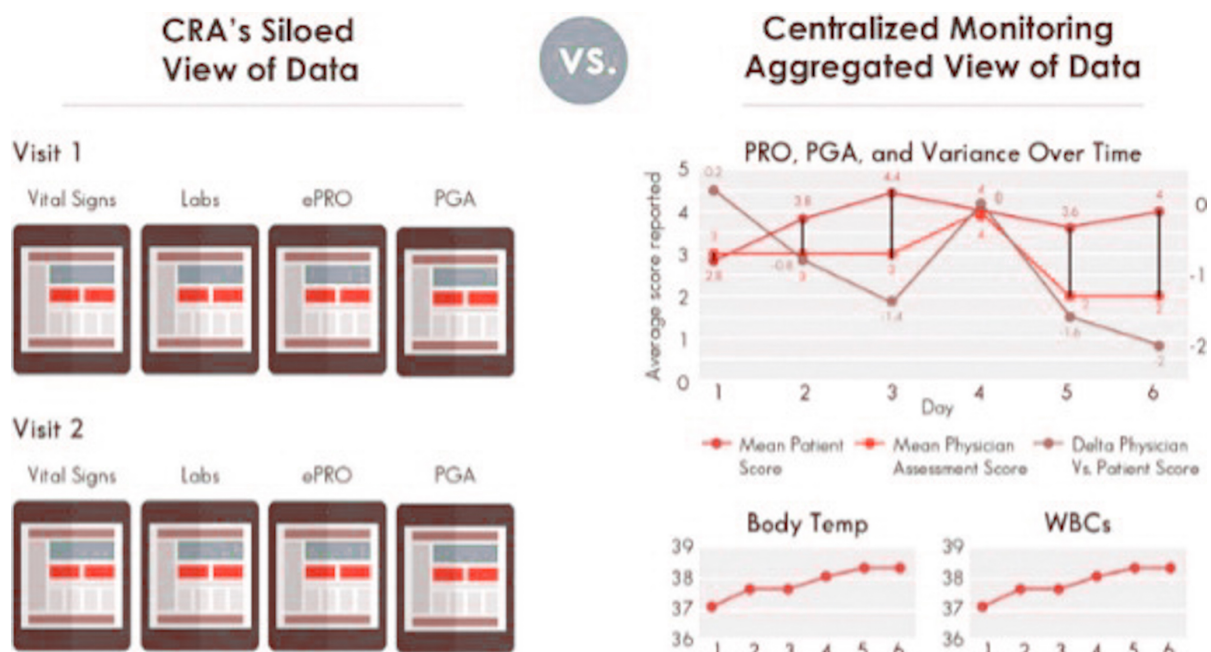


Figure 17 : Monitoring des données « en silo » dans les essais cliniques traditionnels comparé à un monitoring à distance permettant la visualisation des données agrégées

Pour qu'un essai soit moins dépendant du lieu et des activités du centre d'investigation, il faut centraliser la collecte et l'analyse des données. La technologie favorise la décentralisation de la collecte des données et du suivi mais les composantes décentralisées ne peuvent être mises en œuvre avec succès sans un suivi centralisé à distance en raison de la vitesse et du volume des données générées.

Par exemple, plutôt que de vérifier si les formulaires de consentement sont signés au bon endroit, puisque cela est automatisé avec le consentement électronique, les ARC pourront examiner combien de temps il a fallu aux différents centres pour recruter des patients et recevoir leur consentement. Ils peuvent ainsi utiliser leur esprit critique pour rendre les essais plus efficaces.

Avec les systèmes de sources électroniques et ePRO, les promoteurs recevront également plus de données qu'auparavant. Les ARC pourront se concentrer sur l'analyse de ces données pour prendre de meilleures décisions, plutôt que de s'assurer que les données ont été enregistrées correctement.

#### *4.2. Relation avec les centres d'investigation*

La technologie est idéale pour remplacer les tâches comme la vérification ou la saisie des données mais elle ne peut pas remplacer les interactions humaines. Les ARC pourront plutôt se concentrer sur les compétences générales, comme la formation du personnel du centre, assurer la compréhension et la conformité au protocole, et communiquer. Ils peuvent apporter une intelligence émotionnelle et une perspective humaine à la recherche clinique, en s'assurant que les centres ne se sentent pas détachés des promoteurs avec lesquels ils travaillent. Ainsi, les ARC auront plus de temps à consacrer aux interactions humaines sans pour autant sacrifier l'efficacité ou la sécurité des essais.

Les opinions sont variées quant à l'évolution du rôle de l'ARC. 47% des professionnels interrogés pense que le nombre d'ARC augmentera puisque le travail pourra se faire à distance des centres, alors que 39% pensent que ce nombre diminuera. Parmi ceux qui ont indiqué une diminution, la nécessité d'une plus grande expertise et des compétences technologiques et la réduction des avantages liés aux déplacements sont les principales raisons (109).

	<i>n</i>	Percent
<b>What are the most significant ways that the role of the CRA will be impacted over the next 3-5 years due to the implementation of DCTs / Hybrid trials? (n = 51)</b>		
Will increase number of CRAs as job can be done remotely.	24	47.1%
Will decrease number of CRA candidates as more technological expertise and skills will be required.	14	27.5%
Will decrease number of CRA candidates as travel benefits are no longer offered.	6	11.8%
Will require more hours and lead to burnout and CRA turnover.	3	5.9%
Will not be impacted.	2	4%
Other	11	22%

Figure 18 : Impact des DCT sur le rôle de l'ARC

## **B. D'UN POINT DE VUE PATIENT**

Alors que les professionnels se montrent convaincus que les DCT constituent le futur de la recherche clinique, qu'en est-il de l'expérience des patients ?

Une étude a été menée auprès d'eux afin d'explorer leurs perceptions, leurs préférences et les bénéfices dont ils peuvent profiter.

L'un des principaux avantages des DCT est leur potentiel à constituer un modèle d'essais cliniques centré sur le patient. De ce fait, un regain d'intérêt des patients pour les essais cliniques a été observé puisque celui-ci a augmenté de 97% (31).

De manière générale, les DCT améliorent l'accessibilité des patients aux essais cliniques et leur expérience en leur permettant de participer à un essai clinique depuis le confort de leur domicile. Leur réalisation est moins contraignante et s'intègre mieux dans le quotidien des patients. Alors que les patients se rendent sur le centre investigateur à chaque visite dans le cadre des essais cliniques traditionnels, les DCT offrent une flexibilité non négligeable pour la réalisation de celles-ci.

Les DCT pourraient être un moyen de démocratiser la recherche clinique et d'en faciliter l'accès aux personnes qui vivent loin des centres d'investigation, en supprimant les barrières géographiques qui entravent leur participation (110). En effet, se déplacer jusqu'au centre investigateur prend du temps et peut perturber les activités

quotidiennes des patients. La distance, les frais de déplacement ou encore la non-acceptation des absences au travail sont les principales difficultés logistiques rencontrées par les participants. Grâce aux solutions digitales décrites précédemment, les visites peuvent s'effectuer à distance. Les solutions comme les téléconsultations ou les visites à domicile réduisent les déplacements des patients, leur permettant ainsi d'économiser du temps. Elles sont également bénéfiques pour les patients qui estiment passer suffisamment de temps dans des établissements médicaux et qui ne veulent pas faire de déplacements supplémentaires à l'hôpital ou pour les patients se sentant embarrassés en public du fait de leur maladie (111).

En plus du temps de trajet réduit, la satisfaction des patients s'est améliorée du fait de la diminution du temps nécessaire à la réalisation des visites en elles-mêmes (47). Par exemple, des patients ayant participé à l'étude TELEDIABE ont reporté avoir gagné un temps moyen  $115 \pm 86$  min pour chaque visite réalisée à distance du centre investigateur (112).

La participation à l'étude est donc plus souple puisque les patients peuvent participer depuis le confort de leur domicile ou depuis une autre localisation arrangeante pour eux.

Les centres hospitalo-universitaires sont très souvent localisés dans les grandes villes. Ainsi, les essais cliniques sont difficilement accessibles aux personnes vivant loin de ces centres investigateurs. De plus, ces personnes sont rarement au courant des essais auxquels ils peuvent être éligibles.

L'emplacement géographique d'un centre investigateur et la distance à parcourir pour s'y rendre sont les facteurs les plus importants que les patients prennent en compte au moment de considérer leur participation à un essai clinique. Ils peuvent constituer un énorme obstacle à la décision de participer à une étude (113). Rappelons que 15% des patients ne souhaitent pas participer à un essai clinique à cause de la fréquence des visites dans un centre investigateur jugé trop éloigné de leur domicile (88). Une étude a calculé la distance médiane parcourue entre le domicile et le centre investigateur par des patients inclus dans des essais en oncologie et celle-ci était de

41,5 kilomètres (114). Des temps de trajet importants sont des raisons fréquentes de refus de participation, surtout lorsqu'elles sont associées à des contraintes physiques liées à la maladie (115) (116).

Les DCT permettant la collecte des données et le suivi à distance, les patients n'ont pas besoin de parcourir de longues distances pour accéder au centre investigateur, ce qui peut encourager leur participation. Cela est particulièrement utile pour les patients ayant une mobilité réduite ou qui ne résident pas à proximité d'un centre investigateur.

En facilitant l'accès aux essais cliniques, la population participante est plus diversifiée, ce qui garantit l'efficacité des traitements sur un éventail de patients plus large.

Bien que les DCT ne permettent pas à eux seuls d'inclure pleinement les populations sous-représentées, ils peuvent contribuer à atteindre des populations de patients souvent ignorées. Alors que les blancs représentent 67% de la population américaine, ils sont 83% des participants aux essais cliniques. A l'inverse, la population noire est sous représentée puisqu'elle constitue 34% de la population américaine mais seulement 5% des participants aux essais cliniques. De même, les latinos représentent 18,1% de la population contre seulement 1% des participants aux essais cliniques (117).

En outre, grâce à la décentralisation, il est désormais possible d'inclure dans les études des minorités ethniques auparavant sous-représentées et d'obtenir un ensemble de données plus diversifié, renforçant ainsi la validité des essais.

La majorité des patients ont connaissance des bénéfices apportés par les DCT puisque seulement 12% d'entre eux disent préférer les essais cliniques traditionnels (118).



## **V. DIFFICULTES RENCONTREES**

Cependant, cette évolution vers des essais cliniques décentralisés s'accompagne de défis opérationnels. En questionnant sur l'impact principal de l'adoption des DCT sur les exigences technologiques et l'environnement actuel, la conformité (56%), le suivi efficace de toutes les données (44%) et la capacité d'intégration avec d'autres plateformes (40%) ont été identifiés comme les trois principaux défis (119).

### **A. INTEGRITE DES DONNEES ET VALIDATION DES TECHNOLOGIES**

Les progrès technologiques sont des éléments fondamentaux qui permettent les DCT, mais ils constituent également un défi majeur à leur adoption et conception. Les dispositifs portables connectés, par exemple, en sont encore aux premières phases de leur développement et, avant que qu'ils ne soient largement acceptés par les autorités réglementaires, ils doivent faire l'objet d'une validation clinique pour garantir qu'ils génèrent des signaux reproductibles et pertinents pour les critères d'évaluation de l'étude (29).

En effet, le fonctionnement des dispositifs eux-mêmes dépend également de la disponibilité de l'assistance technique et du dépannage en cas de dysfonctionnement, des piles et batteries, des méthodes de transmission et de la connectivité internet, certains patients ayant des foyers qui en sont totalement dépourvus (78).

Une mauvaise intégration technologique peut augmenter le risque de compromettre l'intégrité des données. Celle-ci est essentielle lorsque des dispositifs sont impliqués, car il existe un risque de perte d'informations, notamment avec les dispositifs sans fil (120).

Les DCT ne fournissent pas les résultats de recherche les plus robustes. Il peut être difficile de vérifier l'exactitude et l'authenticité des données (121). Par exemple, il est difficile de vérifier que la personne qui saisit les données est bien la personne participant à l'essai, ou que la personne saisit des informations exactes et complètes.

De plus, dans certains pays, des incitations financières augmentent la possibilité que des personnes qui ne souffrent pas de la maladie étudiée tentent de participer à l'essai.

Les DCT ouvrent la porte aux personnes qui veulent jouer avec le système. Par exemple, si une personne non qualifiée est initialement rejetée d'un essai clinique sur la base des réponses qu'elle fournit dans un questionnaire, il est possible pour cette personne de créer une nouvelle adresse électronique et donc de créer une autre opportunité d'être sélectionnée. Dans le cas d'un essai clinique qui utilise des questionnaires pour vérifier l'identité d'un participant, ce dernier devrait connaître suffisamment d'informations sur une autre personne pour être en mesure de répondre aux questions. Cela serait assez simple pour toute personne ayant accès à une base de données d'archives publiques, à la page Facebook de l'individu, ou si la personne est un ami proche ou un membre de la famille (comme un enfant adolescent) ayant accès aux informations du participant prévu. Dans le cas d'un essai nécessitant des dossiers médicaux tels que des radiographies ou un test sanguin préliminaire, il serait plus difficile de créer une deuxième possibilité d'être sélectionné, en particulier si le laboratoire exigeait que le participant présente une pièce d'identité avant de procéder au test sanguin.

Lorsqu'un patient participe un essai clinique totalement décentralisé, sans l'intervention d'un centre d'investigation, le risque de préjudice physique et de conclusions inexactes sur le traitement expérimental est accru. Les personnes qui ne souffrent pas réellement de l'affection en question peuvent être tentées de prendre un médicament inapproprié qui pourrait leur être nocif. Si un effet secondaire ou un problème grave survient, le patient pourrait, au lieu de consulter les médecins investigateurs de l'essai, se présenter chez son médecin traitant ou aux urgences, ces derniers pourraient alors ne pas être en capacité d'évaluer pleinement les dangers du médicament expérimental. D'autre part, un patient peut se contenter de jeter le médicament dans les toilettes et de remplir le formulaire en ligne en signalant l'absence d'effets secondaires, alors que des effets secondaires graves existent en réalité. Si les entreprises pharmaceutiques commencent à commercialiser des traitements basés sur les résultats d'essais cliniques réalisés entièrement à distance,

des dangers apparaissent non seulement pour les patients, mais aussi pour les futurs patients qui prendront le médicament après sa mise sur le marché (122).

Comme décrit ci-dessus, la fiabilité et l'intégrité des données sont souvent mises en cause avec les DCT, c'est pourquoi il est particulièrement important d'aborder et de cartographier le flux de données, les contrôles d'accès des utilisateurs, la réconciliation et le stockage des données. Des recommandations de la CTTI existent à ce sujet (123). Les promoteurs, les CRO et les fournisseurs doivent contrôler et gérer le flux de données, car elles peuvent être transférées et stockées entre plusieurs parties, lieux et systèmes différents. Ils doivent également se conformer aux réglementations en matière de confidentialité et de sécurité des données. Ces aspects font l'objet du prochain paragraphe.

## **B. SECURITE ET CONFIDENTIALITE DES DONNEES**

La protection des données personnelles des patients, stockées sur les dispositifs connectés, et des informations transmises par internet est un autre problème.

Des systèmes de cybersécurité fiables sont indispensables si l'on veut que les données privées des patients soient stockées et transmises dans un DCT. La plupart des essais traditionnels utilisent des systèmes de données locaux qui sont protégés par un pare-feu et gérés de manière centralisée, par le centre d'investigation.

Dans les essais cliniques décentralisés, les solutions numériques utilisées et les systèmes associés sont décuplés. Chaque acteur ; patient, investigateur et promoteur ; utilise différents systèmes provenant de plusieurs prestataires. Ceux-ci ne communiquent pas suffisamment entre eux, voire pas du tout, ce qui crée des difficultés pour l'implémentation des données entre elles et leur centralisation (78).

Lorsqu'un patient participe à un essai clinique décentralisé, les données de ce dernier sont majoritairement collectées en ligne, souvent par le biais d'applications (124). Ces applications sont truffées de mécanismes de traçage, tels que les cookies, et souvent conçues pour envoyer des données personnelles relatives à la santé des patients à des agrégateurs de données. Une étude menée à l'*Illinois Institute of*

*Technology du Chicago-Kent College of Law* sur les applications conçues pour les patients diabétiques, a révélé que plus de 80 % des applications envoyaient des données personnelles relatives à la santé des utilisateurs à des agrégateurs de données tiers (125).

Les DCT présentent également des problèmes de confidentialité uniques en raison de la nature des informations numériques et de leur stockage. Étant donné que les informations relatives à ces essais sont stockées et transmises exclusivement en ligne par le biais d'ordinateurs ou d'appareils mobiles, toute personne autre que le patient peut potentiellement avoir accès aux informations de ce dernier en utilisant l'appareil sans son autorisation (126). Étant donné que les informations relatives à l'essai, y compris les formulaires de consentement éclairé, sont stockées en ligne, il existe un risque supplémentaire qu'une violation des données puisse exposer les données médicales sensibles des patients (127).

### C. REGLEMENTATION

Si la technologie progresse rapidement pour s'adapter aux essais décentralisés, il reste un élément crucial qui n'a pas suivi le rythme : la réglementation. Complexes, volumineuses et rédigées pour des essais cliniques traditionnels, les réglementations devront s'adapter à la manière dont les essais évoluent, tout en protégeant les intérêts des patients (128).

Les autorités ont fait preuve de souplesse lors de la pandémie de COVID-19, permettant aux professionnels et aux patients d'adopter de nouvelles technologies et ainsi de poursuivre leurs activités de recherche clinique. Les autorités ont dû agir en ce sens également pour accélérer le développement de vaccins COVID-19 en toute sécurité. Malgré ces efforts, la moitié des professionnels de recherche clinique pensent encore en 2020 que les questions réglementaires constituent un frein majeur à l'adoption des DCT (119).

D'après un sondage réalisé aux près de professionnels, ils sont nombreux à craindre que les autorités réglementaires telles que la FDA et l'EMA ne soient pas

prêtes à accepter les DCT parce que les procédures d'évaluation ne sont pas actuellement normalisées ou bien établies.

Bien que certaines directives soient disponibles, elles sont vagues et abstraites, ce qui rend difficile l'estimation de l'autorisation d'un essai clinique décentralisé. Pour les promoteurs, il est important que les preuves soient obtenues par des méthodes approuvées, sinon les médicaments n'obtiendront pas leur autorisation de mise sur le marché (129).

### ***Alors quelles évolutions sont-elles prévues pour les mois à venir ?***

Tout d'abord, les ICH-GCP R2 devraient être révisées prochainement, permettant d'intégrer les éléments permettant la conduite d'essais cliniques décentralisés (130).

Également, l'EMA est en train de développer un guide sur les systèmes électroniques et les données électroniques dans les essais cliniques. Ce guide vise à expliquer les différentes solutions digitales permettant la décentralisation des essais cliniques. En revanche, il n'est pas prévu que les solutions direct-to-patient, telles que l'envoi des traitements expérimentaux à domicile ou la réalisation de soins à domicile par des itinérants, soient abordées.

Du côté de la FDA, un guide existe concernant l'utilisation des dossiers médicaux électroniques et des sources électroniques. Les recommandations de la CTTI sont également disponibles mais ne sont pas encore reflétées dans la réglementation.

## **D. FRACTURE NUMERIQUE**

Certes, les DCT permettent aux patients d'accéder plus facilement aux essais cliniques. Cependant, attention à ne pas remplacer un problème d'accessibilité par un autre. Les DCT doivent s'assurer que les technologies utilisées dans l'étude sont accessibles à un éventail diversifié de patients afin que les plus défavorisés de la population cible ne soient pas exclus de manière involontaire. Bien que la situation s'améliore, il y a encore beaucoup de personnes qui n'ont pas accès à l'internet à haut débit ou qui ne possèdent pas de smartphone.

La possibilité que les DCT et les technologies numériques créent ou aggravent les disparités en matière de santé est une considération importante. Si un protocole exige que les données soient collectées par le biais du smartphone d'un patient et nécessite une connexion fiable, cela pourrait exclure les patients qui n'ont pas accès à ces technologies, notamment les personnes ayant un statut socio-économique inférieur ou les personnes rurales (131).

Un essai clinique est déjà une expérience peu familière pour les patients, et elle peut l'être encore plus avec l'utilisation d'éléments décentralisés. En effet, même s'ils y ont accès, les patients ne sont pas tous à l'aise avec les solutions digitales et n'ont pas tous accès à ces technologies dans leur vie quotidienne. La conception des DCT centrés sur le patient est essentielle pour atténuer ces préoccupations. Pour cela, des visites de formation et/ou de soutien aux patients pourraient être réalisées. De plus, des interfaces adaptées à des groupes de patients spécifiques devraient être disponibles. Enfin, le mieux serait de laisser le choix aux patients entre un parcours conventionnel et un parcours décentralisé (98). Une autre solution pourrait être de proposer aux patients de se rendre dans un cabinet de proximité ou à l'officine pour que les données puissent être recueillies. Ainsi, les préférences de chacun d'entre eux seraient respectées et tout le monde pourra s'accorder à dire que les DCT sont réellement centrés sur les patients et s'inscrivent dans l'ère de la médecine personnalisée.

Les centres d'investigation partagent également ces préoccupations puisqu'ils sont confrontés à des défis technologiques encore plus importants en travaillant avec de multiples plateformes pour la réalisation de différentes études.

## **VI. EXEMPLES**

Le but de cette partie n'est pas d'établir une liste exhaustive de l'ensemble des DCT conduits jusqu'à aujourd'hui. J'ai choisi de m'intéresser au premier essai clinique décentralisé, l'essai REMOTE mené par Pfizer en 2011. Dans un second temps, j'ai préféré m'intéresser à un essai clinique mené par Novartis chez des patients souffrant de lombalgie puisque, dans cet essai, 2 bras étaient disponibles : un bras traditionnel et un bras décentralisé, permettant de les comparer entre eux.

## A. ESSAI MENE PAR PFIZER

Pfizer a lancé le premier essai clinique décentralisé aux États-Unis en 2011 dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament pour lequel presque toutes les étapes de l'essai, de la sélection au recueil des données, étaient réalisées à distance (132).

### 1. DESIGN ET OBJECTIFS

L'essai clinique, intitulé REMOTE pour *Research on Electronic Monitoring of Overactive Bladder Treatment Experience*, portait sur un médicament qui avait déjà été approuvé par la FDA pour cette indication. Il s'agit de la toltérodine à libération prolongée, un anti muscarinique approuvée pour le traitement de la vessie hyperactive avec des symptômes d'incontinence urinaire par impériosité et de pollakiurie. 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, dans des centres d'investigation clinique, dont les résultats seront utilisés comme comparaison.

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.

REMOTE était un essai de phase IV, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, monocentrique. L'objectif principal de l'étude était de comparer l'efficacité, à douze semaines, de la toltérodine à libération prolongée versus placebo chez des patients présentant un syndrome de vessie hyperactive en utilisant un modèle d'essai basé sur le web.

### 2. METHODOLOGIE

L'objectif de recrutement était de 600 patients par le biais de publicités ciblées qui apparaissaient lorsque les internautes saisissaient certains mots dans des moteurs

de recherche ou des réseaux sociaux et par le biais de bannières publicitaires sur des sites Web de santé. Ces publicités dirigeaient les personnes intéressées vers le site Web de l'essai, Mytrus, qui promettait aux patients éligibles une rémunération de 25 dollars pour chaque évaluation en ligne ou visite en laboratoire, avec la possibilité de gagner un maximum de 175 dollars (121).

Le site Web sélectionnait les patients potentiels au moyen d'un questionnaire en ligne en deux parties comportant des questions de base telles que : "Aurez-vous accès à Internet au cours des 16 prochaines semaines ?" et "Au cours des 3 derniers mois : Avez-vous eu des fuites d'urine ?".

Après ce questionnaire initial, le personnel du centre d'investigation vérifiait l'identité du patient en lui posant des questions auxquelles seul lui pouvait répondre, telles que "Sélectionnez l'adresse où vous viviez en 1985" ou "Sélectionnez l'hôpital dans lequel vous êtes né", en comparant les réponses avec les bases de données publiques.

Après avoir rempli la partie initiale du questionnaire, le site Web invitait le patient à lire et à signer un consentement électronique. Le consentement comprenait également un questionnaire sur l'étude, mais l'incapacité à répondre correctement aux questions n'empêchait pas nécessairement le patient de participer à l'étude.

Ensuite, le patient était contacté et un colis comprenant une carte de débit, qui était approvisionnée après chaque étape de l'étude franchie, et des fournitures de laboratoire pour une prise de sang, qui pouvait être effectuée lors d'une visite à domicile ou dans un laboratoire local, lui était envoyé.

Également, les patients recevaient une tablette pour enregistrer le volume et la fréquence des mictions tout au long de l'étude. À la fin de l'essai, les patients recevaient des résultats individuels à exporter dans leur dossier médical personnel. Fait remarquable, au cours de l'étude, les patients ont reçu un colis contenant une quantité suffisante de médicament pour tenir 14 semaines sans avoir à mettre les pieds dans un centre d'investigation. Comme cette méthodologie était sans précédent, Pfizer



a dû obtenir une dérogation de la FDA pour pouvoir envoyer les médicaments au domicile des patients.

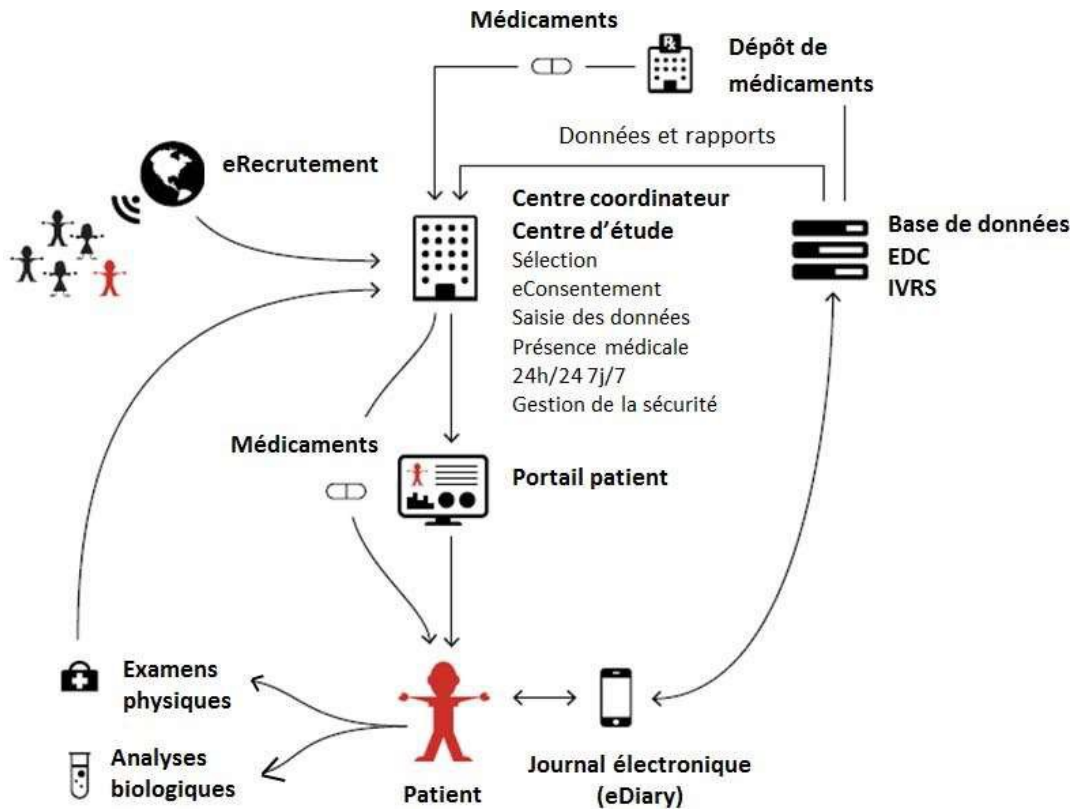


Figure 19: Déroulement de l'essai clinique REMOTE

### 3. RESULTATS

La FDA a autorisé l'essai REMOTE parce qu'il avait été conçu pour tester la faisabilité et la méthodologie de la conduite d'essais cliniques décentralisés, et voulait déterminer comment le processus de consentement éclairé fonctionnerait lorsqu'il est effectué entièrement en ligne.

Sur les 20 901 individus ayant vu l'introduction à l'étude sur le site internet, 17 950 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. 770 patients ont passé l'étape de

vérification de l'identité, puis 456 ont donné leur consentement éclairé. Après vérification de leurs antécédents médicaux et signature du consentement par l'investigateur, 237 patients étaient encore éligibles. Après examen physique et analyses biologiques, 118 patients ont effectivement été inclus dans la phase initiale de placebo.

L'essai s'est arrêté prématurément, car seuls 18 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.

## **B. ESSAI MENE PAR NOVARTIS**

### **1. DESIGN ET OBJECTIF**

Cet essai clinique était une étude pilote, non-interventionnelle réalisée chez des patients souffrant de lombalgie (113). 2 bras constituaient cette étude : un bras traditionnel et un bras décentralisé, l'objectif principal étant de comparer les deux modèles. Les objectifs secondaires incluaient la comparaison du recrutement parmi les deux modèles, la satisfaction des patients vis-à-vis de l'évaluation électronique de leur douleur, activité physique et posture ainsi que l'évaluation de la compliance, les patients devant reporter les traitements qu'ils reçoivent dans un journal électronique.

Aucun traitement expérimental n'était administré aux patients, ceux-ci continuaient de recevoir leurs traitements standards habituels.

Aucune visite au centre d'investigation n'était prévue et différentes solutions digitales étaient utilisées dans le bras décentralisé, telles que la téléconsultation, le consentement électronique, les ePRO et les *wearables*.

Après le screening s'en suivait une période de 2 semaines pour la collecte des données. Les patients éligibles étaient des adultes entre 20 et 65 ans ayant un diagnostic de lombalgie.

## 2. METHODOLOGIE

### 2.1. Inclusion

#### 2.1.1. Bras traditionnel

Le patient est identifié car il est suivi à la clinique Medgate. Lors d'une visite, un investigateur proposait au patient de participer à l'étude. Le consentement électroniquement était également présenté pendant cette visite. Après un temps de réflexion, le patient puis l'investigateur pouvaient signer électroniquement le consentement sur une tablette fournie par le centre puis une copie était remise au patient pendant la visite.

#### 2.1.2. Bras décentralisé

Le patient est identifié lorsqu'il appelle le centre de télémédecine de Medgate pour des douleurs lombaires. Le personnel présentait ainsi l'étude par téléphone et vérifiait l'éligibilité. Une fois l'éligibilité confirmée, le patient accédait au consentement électronique sur une plateforme sécurisée pour laquelle il recevait le lien par email. Un appel avec un investigateur était ensuite planifié afin de garantir au patient du temps pour des éventuelles questions. Une fois l'appel réalisé, le patient puis l'investigateur pouvaient signer électroniquement le consentement. Une copie du consentement était imprimée et envoyée au domicile du patient avec le matériel de l'étude.

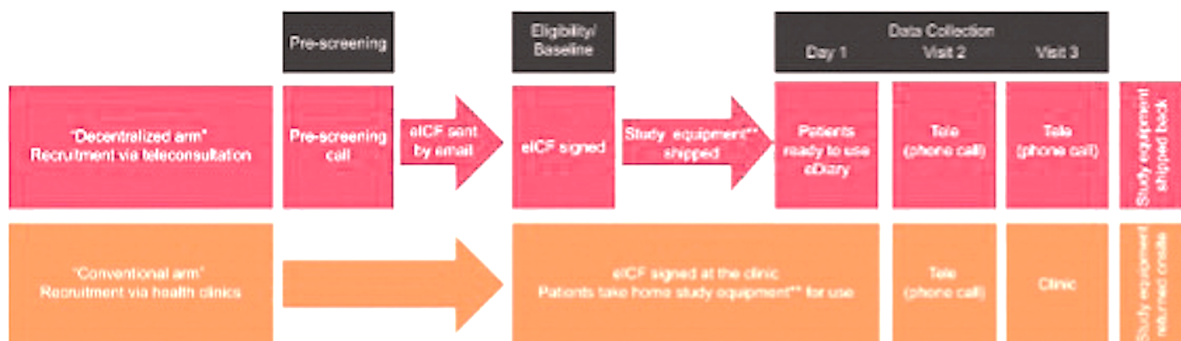


Figure 20 : Calendrier des visites selon les bras, traditionnel ou décentralisé

## 2.2. Recueil des données

La manière de recueillir les données était la même pour les différents bras.

Les patients étaient équipés d'une tablette, ERT Handheld eDiary, et d'un patch connecté à porter sur le torse, VitalPatch de VitalConnect, pendant les 2 semaines de suivi. Le patch permettait d'enregistrer des données physiologiques telles que l'activité physique et la posture du patient.

Les données du patch étaient transmises grâce au Bluetooth directement sur la tablette. Celles de la tablette étaient ensuite transférées dans une base de données centralisée. Ces données sources étaient intégrées directement dans le portail *eResearchTechnology* (ERT) et accessibles au personnel du centre.

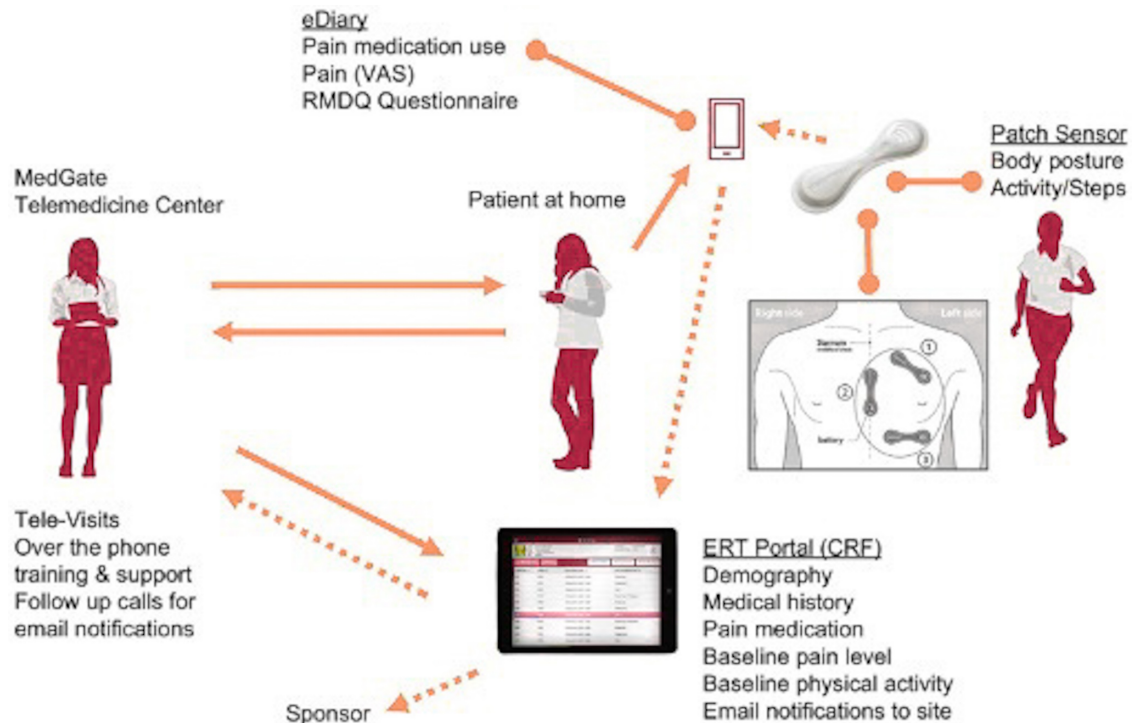


Figure 21: Recueil électronique des données

## 3. RESULTATS

18 patients ont été inclus dans le bras décentralisé et 5 dans le bras traditionnel. Pour les deux bras, la période de recrutement était de 4 mois. Durant ces 4 mois, le taux de recrutement s'est avéré plus élevé pour le modèle décentralisé (4,5 patients inclus par mois versus 1,25 seulement dans l'autre bras). Aussi, le recrutement était

plus largement réparti parmi les différentes régions géographiques dans le bras décentralisé.

Parameters	Conventional arm (N = 5)	Decentralized arm (N = 18)
Patients locations (N)		
City	4	8
Small village	1	5
Rural area	0	5
Number of Cantons Represented	2	10

*Figure 22: Répartition des patients selon leur emplacement géographique*

Également, la rétention était meilleure dans le bras décentralisé comparé au bras traditionnel puisque 89% des patients inclus ont terminé leur participation à l'étude, contre seulement 60% dans le bras traditionnel.

Les patients étaient satisfaits de l'utilisation du consentement électronique, de la tablette et des téléconsultations. En revanche, ils ne l'étaient pas vraiment du patch puisque des réactions cutanées et un manque d'adhérence ont été observés.

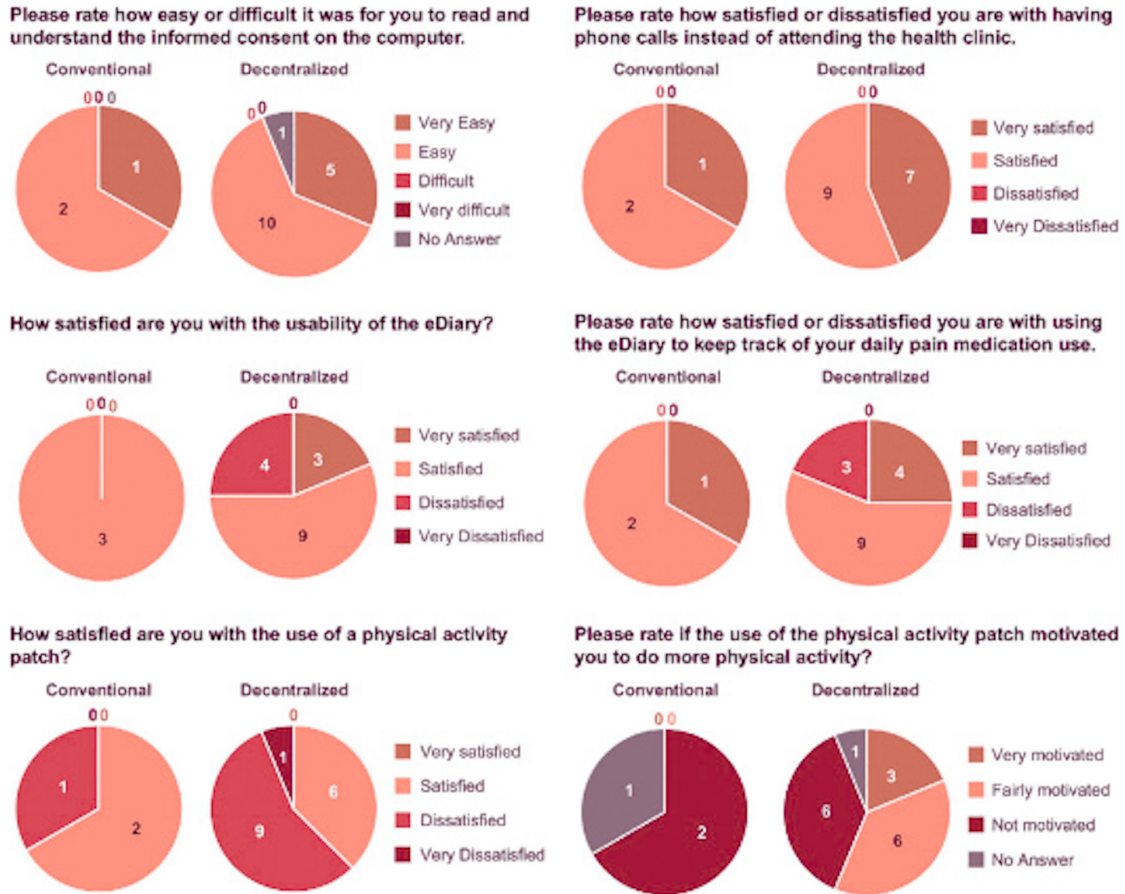


Figure 23: Résultat du questionnaire de satisfaction des patients

## VII. PERSPECTIVES

### A. AVENIR DES ESSAIS CLINIQUES DECENTRALISES

Les bénéfices étant non négligeables aux yeux des patients et des professionnels, les DCT devraient augmenter de manière considérable ces prochaines années.

D'après l'étude menée par IQVIA pour les entreprises du médicament (LEEM), le nombre d'essais cliniques décentralisés devraient augmenter de 59% par an entre 2021 et 2025 aux Etats-Unis.

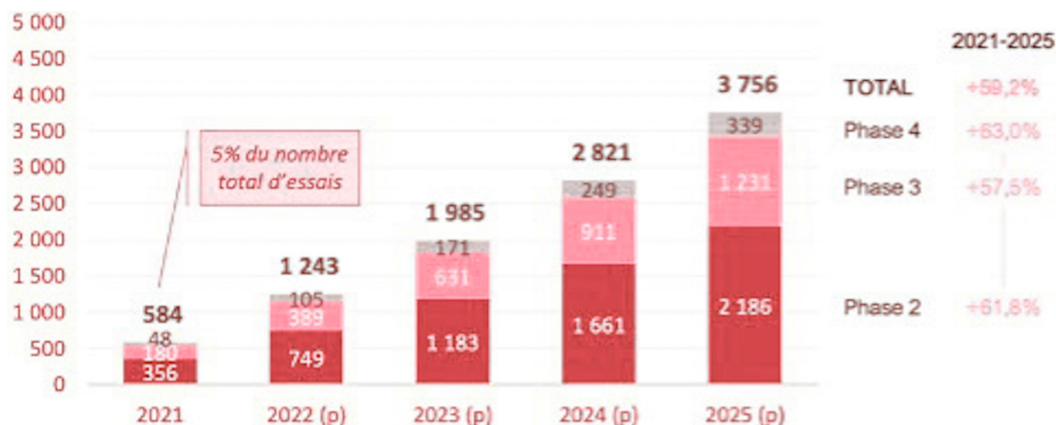


Figure 24 : Projection du nombre d'essais cliniques décentralisés par phase clinique entre 2021 et 2025

## B. ESSAIS IN SILICO

### 1. DEFINITION

Les études in silico ou bras virtuels regroupent un très large ensemble de méthodes numériques qui, en utilisant des modèles mathématiques, permettent de simuler l'effet d'un produit de santé sur une pathologie et sur une population de patients virtuels à l'aide de l'informatique. Ils reposent sur l'utilisation de données en vie réelle à partir de différentes sources (données générées par les patients, données générées lors des actes de soins routiniers, registres de données, etc.)

L'interrogation croissante sur l'éthique des bras placebos, les coûts importants des essais traditionnels, les difficultés de recrutement de patients, les nouvelles technologies et l'ouverture d'esprit des autorités au regard de résultats issus d'études avec un bras synthétique justifient le développement d'études in silico. Ils s'inscrivent de manière légitime dans la lignée des évolutions autour du développement des futurs médicaments (86)

### 2. UTILISATION

Cette technique commence à être implémentée par l'industrie pharmaceutique pour l'optimisation des plans expérimentaux en phases II et III quand un modèle pour

un biomarqueur ou un effet clinique existe ; par contre l'utilisation du modèle thérapeutique *in silico* comme preuve du concept n'en est qu'à ses débuts (133).

La FDA reconnaît les avantages pour la santé publique de ce type d'essai et prévoit 5 applications potentielles :

- Prévoir les résultats cliniques
- Accompagner la conception d'essais cliniques
- Étayer les preuves d'efficacité
- Identifier les patients les plus pertinents
- Prévoir l'innocuité du traitement expérimental

Dans certains cas, les essais *in silico* remplacent déjà les essais cliniques menés sur l'Homme. C'est le cas de ceux destinés à évaluer le risque d'interactions médicamenteuses (134).

Par exemple, la société Entelos a modélisé l'effet d'associations de médicaments de la polyarthrite rhumatoïde sur la dégradation du cartilage et l'érosion osseuses. Il en était ressorti que le rituximab serait plus efficace que les anti-TNF chez les patients atteints de forme sévère de la pathologie, mais pas chez ceux ayant une forme plus modérée. Trois ans plus tard, le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) britannique intégrait ces résultats, confirmés par la suite par des essais cliniques, pour inclure le rituximab dans ces recommandations (135).

Pour fiabiliser et nourrir les modèles de simulation, la recherche *in silico* a en outre besoin de données de patients abondantes et de grande qualité. Par exemple, dans le seul domaine de l'immunothérapie, plus de 900 molécules sont en cours de développement, cela représente un nombre quasiment infini de combinaisons. Dans ce contexte, la modélisation devient un outil fantastique pour accélérer la recherche (135).

Les essais *in silico* peuvent également être complémentaires aux essais cliniques, en étant réalisés en amont de ceux-ci. La société Enyo Pharma, par exemple, a tout d'abord testé une molécule sur près de 10 000 patients modélisés



virtuellement avant de la tester en phase II chez de vrais patients atteints de stéato-hépatite non alcoolique (136).

Pour le moment, il n'est pas encore possible de modéliser un organisme entier. C'est ce qu'imagine le projet européen HEALTH EU, auquel participe le laboratoire d'électronique et de technologie de l'information du commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives. Le but est de proposer une infrastructure informatique visant à créer et héberger des doubles numériques de patients, alimentés par les données médicales renseignées par les médecins.

Lorsqu'il sera possible de modéliser un organisme entier, le développement de ce type d'essai pourrait impacter significativement les essais cliniques. Plusieurs stratégies pourront être testées sur l'organisme et plusieurs organismes pourront constituer des cohortes de patients virtuels.

### 3. BÉNÉFICES ET INCONVENIENTS

Certains bénéfices qu'ils pourraient apporter sont déjà clairement identifiés. Parmi eux, nous pouvons citer :

- L'éthique, permettant de ne plus tester de traitements expérimentaux, dont le profil de sécurité n'est pas encore connu, sur des patients.
- Moins de patients seront exposés aux placebos ou aux traitements de référence, potentiellement moins efficaces, lors des essais cliniques.
- Le nombre de patients nécessaires à l'essai sera réduit. Les problématiques liées au recrutement de patients ne se poseront plus. Cela impactera directement les coûts, la durée et l'attractivité de l'essai.
- Les sets de données collectés pourront être réutilisés.
- La réduction du nombre d'échecs lors du développement d'un nouveau médicament, du nombre d'études négatives en phases II et III des essais cliniques

Cependant, les promoteurs ont besoin d'identifier les données d'intérêt en amont de leur réalisation. De plus, les promoteurs sont généralement peu ouverts au partage de données entre eux. La standardisation des données et des approches

statistiques n'est pas optimale et les compétences permettant d'exploiter les bras virtuels sont rares et coûteuses.

Concrètement, illustrons cette partie avec le cas de l'ivabradine, utilisée comme agent bradycardisant avec comme indication l'angine de poitrine stable.

Afin de déterminer sa posologie idéale ainsi que le nombre de patients à inclure dans l'essai clinique de phase III, des essais in silico ont été menés. Des patients ont été modélisés sur ordinateur à partir d'informations contenues dans la littérature. La crise d'angine a ainsi pu être simulée. Un modèle pharmacocinétique et pharmacodynamique a pu être créé à partir des données de phases précédentes dans le but de prédire les baisses de la fréquence cardiaque en fonction des concentrations d'ivabradine. Ainsi, plus de 100 essais cliniques ont été simulés grâce à ce modèle, incluant chacun 100 patients recevant quotidiennement l'ivabradine à des doses de 2,5mg, 5mg, 10mg, 20mg ou 40mg.

80% des essais simulés étaient en faveur de l'ivabradine à une dose de 40mg et 13% des patients modélisés expérimentaient des effets indésirables. Sur la base de ces données, le nombre de patients à inclure dans le futur essai clinique de phase III a pu être déterminé afin d'obtenir une baisse de 15% des crises d'angine de poitrine (133).

## CONCLUSION

Le spectre des essais cliniques s'élargit : les essais cliniques contrôlés traditionnels ne sont plus la seule option qui s'offre aux promoteurs.

Les essais cliniques décentralisés offrent une approche plus centrée sur le patient, reflétant une philosophie transformationnelle pour la conduite d'essais cliniques dans lesquels moins de visites physiques sont nécessaires et où les contraintes des patients et des soignants sont réduites.

Pour y parvenir, les essais cliniques décentralisés déploient une large gamme de solutions digitales pour collecter des données sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments à l'étude, le tout directement au domicile des patients, pour leur plus grand confort.

Les solutions digitales spécifiques utilisées pour la collecte de données varient selon les études, mais peuvent inclure la télémédecine, le consentement électronique, les objets connectés ou encore les évaluations électroniques des résultats.

Les solutions direct-to-patient comprennent les services à domicile, l'expédition des médicaments expérimentaux, à domicile ou à l'officine, ou encore la réalisation de prélèvements biologiques dans des laboratoires de proximité.

Cette approche améliorera non seulement la probabilité des patients de trouver une solution thérapeutique, mais conduira également à des résultats d'études plus fiables, diversifiés et valides.

Les essais cliniques décentralisés ont connu leur expansion dans l'industrie pharmaceutique pendant la pandémie de COVID-19 et ont pu démontrer lors de cette période leurs bénéfices considérables. Ainsi, nombreux sont ceux qui veulent les faire perdurer dans le futur.

A l'avenir, les professionnels envisagent même des essais cliniques dépourvus de patients : les essais virtuels, ce type d'essais étant menés in silico.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Sully BGO, Julious SA, Nicholl J. A reinvestigation of recruitment to randomised, controlled, multicenter trials: a review of trials funded by two UK funding agencies. *Trials*. 9 juin 2013;14(1):166.
2. Ka G, Ra C. Trial watch: Trends in clinical trial design complexity. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. mai 2017 [cité 15 sept 2022];16(5). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28417986/>
3. Barriers to participation in clinical trials of cancer: a meta-analysis and systematic review of patient-reported factors - PubMed [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16455478/>
4. Perceptions and Insights Study - Center for Information & Study on Clinical Research Participation [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ciscrp.org/services/research-services/perceptions-and-insights-study/>
5. Dorsey ER, Topol EJ. State of Telehealth. *N Engl J Med*. 14 juill 2016;375(2):154-61.
6. Mehrotra A. The Convenience Revolution for Treatment of Low-Acuity Conditions. *JAMA J Am Med Assoc*. 7 juill 2013;310(1):35.
7. Research C for DE and. CDER Patient-Focused Drug Development. FDA [Internet]. 27 juill 2022 [cité 15 sept 2022]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/cder-patient-focused-drug-development>
8. Article R1121-1-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000034685766/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000034685766/)
9. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.
10. Article L1121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000032722870/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032722870/)
11. Les essais cliniques (Recherches interventionnelles portant sur un produit de santé) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 21 mars 2021]. Disponible

sur: <https://www.inserm.fr/recherche-inserm/recherche-clinique/essais-cliniques-recherches-interventionnelles-porant-sur-produit-sante>

12. Biopharmaceutical R&D The Process Behind New Medicines [Internet]. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.phrma.org/Report/Biopharmaceutical-R-and-D-The-Process-Behind-New-Medicines>

13. Article L1123-7 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000037825779/2020-05-12](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037825779/2020-05-12)

14. Direction de l'évaluation de l'ANSM « Les essais cliniques: un pas dans l'accès aux nouvelles thérapeutiques. Bilan et perspectives ».2014. [Internet]. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/questions%20sur%20les%20essais%20cliniquesVF.pdf>

15. Getz K. The Cost of Clinical Trial Delays. 2012;13.

16. Double data entry: what value, what price? - PubMed [Internet]. [cité 28 déc 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9492966/>

17. Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA*. 26 mai 2004;291(20):2457-65.

18. Dorn A van. COVID-19 and readjusting clinical trials. *The Lancet*. 22 août 2020;396(10250):523-4.

19. Carlisle, Benjamin. Clinical trials that were terminated, suspended or withdrawn due to Covid-19. 2020 [cité 17 juill 2021]; Disponible sur: <https://osf.io/prafd/>

20. Decentralized Clinical Trials [Internet]. Clinical Trials Transformation Initiative. 2016 [cité 15 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.ctti-clinicaltrials.org/projects/decentralized-clinical-trials>

21. Decentralized Clinical Trials Survey Report | PPD Inc [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ppd.com/how-we-help/decentralized-clinical-trials/market-survey-report-download/>

22. Marra C, Chen JL, Coravos A, Stern AD. Quantifying the use of connected digital products in clinical research. *Npj Digit Med*. 3 avr 2020;3(1):1-5.

23. Eilenberg K, Hoover A, Rutherford M, Melfi C, Segal S. From Informed Consent through Database Lock: An Interactive Clinical Trial Conducted Using the Internet.

- Drug Inf J - DRUG INF J. 1 juill 2004;38:239-51.
24. Orri M, Lipset CH, Jacobs BP, Costello AJ, Cummings SR. REMOTE Trial. Contemp Clin Trials. 1 juill 2014;38(2):190-7.
25. Research C for DE and. FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2021 [cité 17 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/fda-guidance-conduct-clinical-trials-medical-products-during-covid-19-public-health-emergency>
26. EMA. Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (coronavirus) pandemic [Internet]. 2021 [cité 17 juill 2021]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials\\_covid19\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf)
27. Ledford H. The coronavirus outbreak could make it quicker and easier to trial drugs. Nature. 4 juin 2020;582(7811):172-172.
28. Decentralized Trials and Research Alliance [Internet]. [cité 17 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.dtra.org/>
29. Stepping up the decentralization of clinical trials | McKinsey [Internet]. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/no-place-like-home-stepping-up-the-decentralization-of-clinical-trials>
30. Richardson K. Decentralized Clinical Trials In 2020. :27.
31. Essais cliniques 2030 : accompagner les (r)évolutions en cours pour renforcer la compétitivité de la France [Internet]. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/presse/essais-cliniques-2030-accompagner-les-revolutions-en-cours-pour-renforcer-la-competitivite>
32. Florence Releases 2022 State of Clinical Trial Operations Technology Report [Internet]. 2022 [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.businesswire.com/news/home/20220119005074/en/Florence-Releases-2022-State-of-Clinical-Trial-Operations-Technology-Report>
33. Qu'est-ce ce qu'une donnée de santé ? | CNIL [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/quest-ce-ce-quune-donnee-de-sante>
34. Banks MA. Sizing up big data. Nat Med. 1 janv 2020;26(1):5-6.
35. RBC Capital Markets | Navigating the Changing Face of Healthcare Episode

- [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur:  
<https://www.rbccm.com/en/gib/healthcare/story.page>
36. Development TC for the S of D. Rising Protocol Design Complexity Is Driving Rapid Growth in Clinical Trial Data Volume, According to Tufts Center for the Study of Drug Development [Internet]. GlobeNewswire News Room. 2021 [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.globenewswire.com/news-release/2021/01/12/2157143/0/en/Rising-Protocol-Design-Complexity-Is-Driving-Rapid-Growth-in-Clinical-Trial-Data-Volume-According-to-Tufts-Center-for-the-Study-of-Drug-Development.html>
37. Getz KA, Campo RA. New Benchmarks Characterizing Growth in Protocol Design Complexity. *Ther Innov Regul Sci*. 1 janv 2018;52(1):22-8.
38. World Health Organization. WHO guideline: recommendations on digital interventions for health system strengthening [Internet]. World Health Organization; 2019 [cité 19 juill 2022]. xxii, 124 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311941>
39. Article L6316-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 19 juill 2022]. Disponible sur:  
[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038887059/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038887059/)
40. Section 1 : Définition des actes de télémédecine (Article R6316-1) - Légifrance [Internet]. [cité 21 juill 2022]. Disponible sur:  
<https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000043600560/2021-06-05>
41. Telemedicine I of M (US) C on ECA of, Field MJ. Evolution and Current Applications of Telemedicine [Internet]. Telemedicine: A Guide to Assessing Telecommunications in Health Care. National Academies Press (US); 1996 [cité 23 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45445/>
42. Telemedicine in France: A review of registered clinical trials from 2000 to 2015 - ScienceDirect [Internet]. [cité 23 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2212764X16300012>
43. Flodgren G, Rachas A, Farmer AJ, Inzitari M, Shepperd S. Interactive telemedicine: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 7 sept 2015;2015(9):CD002098.
44. Use of Televisits in Studies and Related PV Concerns - Recherche Google [Internet]. [cité 21 juill 2022]. Disponible sur:

- <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Use+of+Televisits+in+Studies+and+Related+PV+Concerns+>
45. Agha Z, Schapira RM, Laud PW, McNutt G, Roter DL. Patient satisfaction with physician-patient communication during telemedicine. *Telemed J E-Health Off J Am Telemed Assoc.* nov 2009;15(9):830-9.
  46. Healthcare stakeholders: The human side of coronavirus | McKinsey [Internet]. [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.mckinsey.com/industries/healthcare-systems-and-services/our-insights/helping-us-healthcare-stakeholders-understand-the-human-side-of-the-covid-19-crisis>
  47. Perceptions and Insights Study [Internet]. Center for Information & Study on Clinical Research Participation. [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.ciscrp.org/services/research-services/perceptions-and-insights-study/>
  48. Beck CA, Beran DB, Biglan KM, Boyd CM, Dorsey ER, Schmidt PN, et al. National randomized controlled trial of virtual house calls for Parkinson disease. *Neurology.* 12 sept 2017;89(11):1152-61.
  49. Bingham JM, Black M, Anderson EJ, Li Y, Toselli N, Fox S, et al. Impact of Telehealth Interventions on Medication Adherence for Patients With Type 2 Diabetes, Hypertension, and/or Dyslipidemia: A Systematic Review. *Ann Pharmacother.* mai 2021;55(5):637-49.
  50. Basit SA, Mathews N, Kunik ME. Telemedicine interventions for medication adherence in mental illness: A systematic review. *Gen Hosp Psychiatry.* 1 janv 2020;62:28-36.
  51. Telemedicine Efficacy in Medication Adherence in Post-ischemic Stroke Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04877171>
  52. Retention In Clinical Trials – Keeping Patients On Protocols [Internet]. [cité 8 août 2022]. Disponible sur: <https://www.meddeviceonline.com/doc/retention-clinical-trials-keeping-patients-protocols-0001>
  53. EUCROF and the eClinical Forum. Electronic Informed Consent Implementation Guide : Practical Considerations [Internet]. <https://www.eucrof.eu>. 2021 [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://www.eucrof.eu/news-eucrof/latest-news/19-3-econsent-implementation-guide>
  54. Research C for DE and. Use of Electronic Informed Consent in Clinical



- Investigations – Questions and Answers [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2021 [cité 7 août 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-electronic-informed-consent-clinical-investigations-questions-and-answers>
55. outsourcing-pharma.com. CRF Health: eConsent adoption to reach 82% by 2020 [Internet]. outsourcing-pharma.com. [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2017/03/16/eConsent-adoption-to-reach-82-by-2020-CRF-Health>
56. L'EuCrof et le eClinical Forum se penchent sur le consentement électronique dans les essais cliniques - mind Health [Internet]. [cité 15 août 2022]. Disponible sur: <https://www.mindhealth.fr/financement-et-politiques-publiques/organisation-metier/leucrof-et-le-eclinical-forum-se-penchent-sur-le-consentement-electronique-dans-les-essais-cliniques/>
57. Hilde Vanaken P. eConsent Study Provides Insights to Shape Industry Adoption. Appl Clin Trials [Internet]. 1 août 2016 [cité 8 août 2022];25(8). Disponible sur: <https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/econsent-study-provides-insights-shape-industry-adoption>
58. Haile B, Butcher A, Tucker M, Despres N, Luo R. The use of Electronic Informed Consent (eConsent) in a Blood Collection Study – Pilot Study. :1.
59. Guide de sélection du niveau des signatures et des cachets électroniques [Internet]. ANSSI. [cité 9 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ssi.gouv.fr/entreprise/reglementation/confiance-numerique/le-reglement-eidas/guide-de-selection-du-niveau-des-signatures-et-des-cachets-electroniques/>
60. Use of Electronic Records and Electronic Signatures in Clinical Investigations Under 21 CFR Part 11 –. :28.
61. Le règlement général sur la protection des données - RGPD | CNIL [Internet]. [cité 15 août 2022]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-protection-donnees>
62. Electronic consenting for conducting research remotely: A review of current practice and key recommendations for using e-consenting - PubMed [Internet]. [cité 15 août 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979650/>
63. St John ER, Scott AJ, Irvine TE, Pakzad F, Leff DR, Layer GT. Completion of hand-written surgical consent forms is frequently suboptimal and could be improved

by using electronically generated, procedure-specific forms. Surg J R Coll Surg Edinb Irel. août 2017;15(4):190-5.

64. Electronic informed consent (eConsent) in clinical research in Europe [Internet]. [cité 15 août 2022]. Disponible sur: <https://www.clinfo.eu/electronic-informed-consent-econsent-in-clinical-research-in-europe-opportunities-and-bottlenecks/>

65. Dhainaut JF, Huot L, Bouchara Pomar V, Dubray C, Augé P, Barthélémy P, et al. Utilisation des objets connectés en recherche clinique. Therapies. 1 févr 2018;73(1):41-51.

66. Article L5211-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000046126069/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000046126069/)

67. Artusi CA, Mishra M, Latimer P, Vizcarra JA, Lopiano L, Maetzler W, et al. Integration of technology-based outcome measures in clinical trials of Parkinson and other neurodegenerative diseases. Parkinsonism Relat Disord. janv 2018;46 Suppl 1:S53-6.

68. Wearables In Clinical Trials [Internet]. PharmaVoice. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmavoice.com/news/2019-03-wearables/612482/>

69. Pennell NA, Dicker AP, Tran C, Jim HSL, Schwartz DL, Stepanski EJ. mHealth: Mobile Technologies to Virtually Bring the Patient Into an Oncology Practice. Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet. 2017;37:144-54.

70. Byrom B, Doll H, Muehlhausen W, Flood E, Cassedy C, McDowell B, 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 J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. mai 2018;21(5):581-9.

71. Gwaltney C, Coons SJ, O'Donohoe P, O'Gorman H, Denomey M, Howry C, et al. « Bring Your Own Device » (BYOD): The Future of Field-Based Patient-Reported Outcome Data Collection in Clinical Trials? Ther Innov Regul Sci. nov 2015;49(6):783-91.

72. Masson E. Cardiauvergne : service de télésurveillance et de coordination des soins des insuffisants cardiaques [Internet]. EM-Consulte. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/941767/cardiauvergne-service-de-telesurveillance-et-de-c>

73. Dogan E, Sander C, Wagner X, Hegerl U, Kohls E. Smartphone-Based Monitoring of Objective and Subjective Data in Affective Disorders: Where Are We and Where Are We Going? Systematic Review. *J Med Internet Res.* 24 juill 2017;19(7):e262.
74. Hidalgo-Mazzei D, Mateu A, Reinares M, Undurraga J, Bonnín C del M, Sánchez-Moreno J, et al. Self-monitoring and psychoeducation in bipolar patients with a smartphone application (SIMPLe) project: design, development and studies protocols. *BMC Psychiatry.* 20 mars 2015;15:52.
75. Charpentier G, Benhamou PY, Dardari D, Clergeot A, Franc S, Schaepelynck-Belicar P, et al. The Diabeo software enabling individualized insulin dose adjustments combined with telemedicine support improves HbA1c in poorly controlled type 1 diabetic patients: a 6-month, randomized, open-label, parallel-group, multicenter trial (TeleDiab 1 Study). *Diabetes Care.* mars 2011;34(3):533-9.
76. Rondanelli M, Opizzi A, Monteferrario F, Antoniello N, Manni R, Klersy C. The effect of melatonin, magnesium, and zinc on primary insomnia in long-term care facility residents in Italy: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Geriatr Soc.* janv 2011;59(1):82-90.
77. Home Clinical Trial Visits A Patient Centric Solution [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.clinicalleader.com/doc/home-clinical-trial-visits-a-patient-centric-solution-0001>
78. Van NGA. Decentralized Clinical Trials. *JACC Basic Transl Sci.* 1 avr 2021;6(4):384-7.
79. Apostolaros M, Babaian D, Corneli A, Forrest A, Hamre G, Hewett J, et al. Legal, Regulatory, and Practical Issues to Consider When Adopting Decentralized Clinical Trials: Recommendations From the Clinical Trials Transformation Initiative. *Ther Innov Regul Sci.* 1 juill 2020;54(4):779-87.
80. Rossignol PP. Extension Mission Essais CLiniques en contexte épidémique. :56.
81. APMnews - Article 51: feu vert à l'expérimentation d'un parcours de soins avec biologie délocalisée pour des patients sous AVK [Internet]. [cité 10 août 2020]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/nostory.php?objet=341975>
82. Avis du Comité technique de l'innovation en santé sur le projet d'expérimentation Di@pason «Parcours de soins intégrant la biologie délocalisée

pour des patients chroniques sous AVK» [Internet]. [cité 10 août 2020]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/di\\_pason\\_avis\\_comite\\_technique.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/di_pason_avis_comite_technique.pdf)

83. Reinventing Patient Recruitment | Revolutionary Ideas for Clinical Tri [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.4324/9781315244839/reinventing-patient-recruitment-joan-bachenheimer-bonnie-brescia>

84. Huang GD, Bull J, Johnston McKee K, Mahon E, Harper B, Roberts JN, et al. Clinical trials recruitment planning: A proposed framework from the Clinical Trials Transformation Initiative. *Contemp Clin Trials*. 2018;66:74-9.

85. Examination of Clinical Trial Costs and Barriers for Drug Development [Internet]. ASPE. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://aspe.hhs.gov/reports/examination-clinical-trial-costs-barriers-drug-development-0>

86. Digital R&D [Internet]. Deloitte Insights. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://www2.deloitte.com/us/en/insights/industry/life-sciences/digital-research-and-development-clinical-strategy.html>

87. Antidote. Clinical Trial Search | Antidote [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.antidote.me/clinical-trial-search>

88. Lilly Uses Patient Awareness & Access To Cut Clinical Trial Timelines [Internet]. [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://www.clinicalleader.com/doc/lilly-uses-patient-awareness-access-to-cut-clinical-trial-timelines-0002>

89. Moseson H, Kumar S, Juusola JL. Comparison of study samples recruited with virtual versus traditional recruitment methods. *Contemp Clin Trials Commun*. 1 sept 2020;19:100590.

90. Sommer C, Zuccolin D, Arnera V, Schmitz N, Adolfsson P, Colombo N, et al. Building clinical trials around patients: Evaluation and comparison of decentralized and conventional site models in patients with low back pain. *Contemp Clin Trials Commun*. sept 2018;11:120-6.

91. Whitepaper-Decentralized-Clinical-Trials-Dec-21.pdf [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.medidata.com/wp-content/uploads/2022/01/Whitepaper-Decentralized-Clinical-Trials-Dec-21.pdf>

92. Chaudri NA. Adherence to Long-term Therapies Evidence for Action. *Ann Saudi Med*. 2004;24(3):221-2.

93. Medication Nonadherence, « Professional Subjects, » and Apparent Placebo

Responders: Overlapping Challenges for Medications Development - PubMed [Internet].

[cité 9 sept 2022]. Disponible sur:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26244381/>

94. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2012;52:275-301.

95. Stirratt MJ, Curtis JR, Danila MI, Hansen R, Miller MJ, Gakumo CA. Advancing the Science and Practice of Medication Adherence. *J Gen Intern Med.* févr 2018;33(2):216-22.

96. Merchant RK, Inamdar R, Quade RC. Effectiveness of Population Health Management Using the Propeller Health Asthma Platform: A Randomized Clinical Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* juin 2016;4(3):455-63.

97. Merchant R, Szeffler SJ, Bender BG, Tuffli M, Barrett MA, Gondalia R, et al. Impact of a digital health intervention on asthma resource utilization. *World Allergy Organ J.* 2018;11(1):28.

98. Dockendorf MF, Hansen BJ, Bateman KP, Moyer M, Shah JK, Shipley LA. Digitally Enabled, Patient-Centric Clinical Trials: Shifting the Drug Development Paradigm. *Clin Transl Sci.* 2021;14(2):445-59.

99. Proteus Digital Health: a sharp lesson for smart pills? - Pharma Technology Focus | Issue 93 | April 2020 [Internet]. [cité 9 sept 2022]. Disponible sur: [https://pharma.nridigital.com/pharma\\_apr20/proteus\\_digital\\_health\\_a\\_sharp\\_lesson\\_for\\_smart\\_pills](https://pharma.nridigital.com/pharma_apr20/proteus_digital_health_a_sharp_lesson_for_smart_pills)

100. Chai PR, Goodman G, Bustamante MJ, Mohamed Y, Castillo-Mancilla J, Boyer EW, et al. Long-Term Stability of the Electronic Sensor Component of a Digital Pill System in Real-World Storage Settings. *J Pharm Technol.* juin 2021;37(3):135-9.

101. Eliasson L, Clifford S, Mulick A, Jackson C, Vrijens B. How the EMERGE guideline on medication adherence can improve the quality of clinical trials. *Br J Clin Pharmacol.* avr 2020;86(4):687-97.

102. Mallayasamy S, Chaturvedula A, Blaschke T, Fossler MJ. A Systematic Evaluation of Effect of Adherence Patterns on the Sample Size and Power of a Clinical Study. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* déc 2018;7(12):818-28.

103. Shiovitz TM, Bain EE, McCann DJ, Skolnick P, Laughren T, Hanina A, et al. Mitigating the Effects of Nonadherence in Clinical Trials. *J Clin Pharmacol.* sept

2016;56(9):1151-64.

104. Coravos A, Goldsack J, Karlin D, Nebeker C, Perakslis E, Zimmerman N, et al. Fast Facts: Digital Medicine - Measurement. 2020.

105. Decentralized Trials in the Age of Real-World Evidence and Inclusivity in Clinical Investigations - PubMed [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31013350/>

106. Risk-Based Monitoring in Clinical Trials: Increased Adoption Throughout 2020 | SpringerLink [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s43441-022-00387-z>

107. The Future of Decentralized Clinical Trials Demands New CRA Skillsets - ACRP [Internet]. [cité 9 sept 2022]. Disponible sur: <https://acrpnnet.org/2021/10/12/the-future-of-decentralized-clinical-trials-demands-new-cra-skillsets/>

108. How Tech is Changing the Role of a Clinical Research Associate [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://florencehc.com/learn/blog-posts/how-tech-is-changing-the-role-of-a-clinical-research-associate>

109. The Impact of Decentralized and Hybrid Trials on Sponsor and CRO Collaborations [Internet]. Applied Clinical Trials Online. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/the-impact-of-decentralized-and-hybrid-trials-on-sponsor-and-cro-collaborations>

110. The Remote Patient-Centered Approach in Clinical Research [Internet]. [cité 27 août 2022]. Disponible sur: <https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/remote-patient-centered-approach-clinical-research>

111. Cognitive-behavioral therapy for social anxiety disorder: current status and future directions - PubMed [Internet]. [cité 27 août 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11801235/>

112. Bertuzzi F, Stefani I, Rivolta B, Pintaudi B, Meneghini E, Luzi L, et al. Teleconsultation in type 1 diabetes mellitus (TELEDIABE). *Acta Diabetol.* 1 févr 2018;55(2):185-92.

113. Sommer C, Zuccolin D, Arnera V, Schmitz N, Adolfsson P, Colombo N, et al. Building clinical trials around patients: Evaluation and comparison of decentralized and conventional site models in patients with low back pain. *Contemp Clin Trials Commun.* sept 2018;11:120-6.

114. Borno HT, Zhang L, Siegel A, Chang E, Ryan CJ. At What Cost to Clinical Trial

Enrollment? A Retrospective Study of Patient Travel Burden in Cancer Clinical Trials. *The Oncologist*. oct 2018;23(10):1242-9.

115. Gul RB, Ali PA. Clinical trials: the challenge of recruitment and retention of participants. *J Clin Nurs*. janv 2010;19(1-2):227-33.

116. Baquet CR, Henderson K, Commiskey P, Morrow JN. Clinical Trials – The Art of Enrollment. *Semin Oncol Nurs*. nov 2008;24(4):262-9.

117. Representation in Clinical Trials: A Review on Reaching Underrepresented Populations in Research - ACRP [Internet]. [cité 16 août 2022]. Disponible sur: <https://acrpnnet.org/2020/08/10/representation-in-clinical-trials-a-review-on-reaching-underrepresented-populations-in-research/>

118. The Patients' Perspective on Decentralized Trials [Internet]. [cité 26 août 2022]. Disponible sur: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:JAruDkMUf0sJ:https://jam.eslindcare.com/wp-content/uploads/2021/04/The-Patients-Perspective-on-Decentralized-Trials-2.pdf&cd=2&hl=fr&ct=clnk&gl=fr&client=firefox-b-d>

119. Research Report The Accelerated Evolution of Clinical Trials in a Pandemic Environment [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <https://go.oracle.com/researchacceleratedtrials?elqCampaignId=257896>

120. How to safeguard clinical data integrity versus lackluster DCT tech union [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrialsarena.com/analysis/dct-tech-integration/>

121. Andrews L, Kostelecky K, Spritz S, Franco A. Virtual Clinical Trials: One Step Forward, Two Steps Back. 19:58.

122. Gupta A. Fraud and misconduct in clinical research: A concern. *Perspect Clin Res*. 2013;4(2):144-7.

123. CTTI\_Digital\_Health\_Technologies\_Recs.pdf [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: [https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI\\_Digital\\_Health\\_Technologies\\_Recs.pdf](https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_Digital_Health_Technologies_Recs.pdf)

124. Mobile medical and health apps: state of the art, concerns, regulatory control and certification - PMC [Internet]. [cité 27 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3959919/>

125. Blenner SR, Köllmer M, Rouse AJ, Daneshvar N, Williams C, Andrews LB. Privacy Policies of Android Diabetes Apps and Sharing of Health Information. *JAMA*.

8 mars 2016;315(10):1051-2.

126. Harman LB, Flite CA, Bond K. Electronic Health Records: Privacy, Confidentiality, and Security. *AMA J Ethics*. 1 sept 2012;14(9):712-9.

127. Paul J, Seib R, Prescott T. The Internet and Clinical Trials: Background, Online Resources, Examples and Issues. *J Med Internet Res*. 16 mars 2005;7(1):e5.

128. March 11 P, 2021. The Future of Decentralized Trials [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <http://www.pharmoutsourcing.com/Featured-Articles/574083-The-Future-of-Decentralized-Trials/>

129. Journal of Medical Internet Research - Stakeholder Perspectives on Barriers and Facilitators for the Adoption of Virtual Clinical Trials: Qualitative Study [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: <https://www.jmir.org/2021/7/e26813>

130. ACRO's Quality By-Design Manual for Decentralized Trials and Template for Risk Assessment Considerations – ACRO [Internet]. [cité 16 août 2022]. Disponiblesur: <https://www.acrohealth.org/dctqbdmanual/>

131. Overcoming the 7 Biggest Challenges in Launching Decentralized Trials [Internet]. *Applied Clinical Trials Online*. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/overcoming-the-7-biggest-challenges-in-launching-decentralized-trials>

132. Orri M, Lipset CH, Jacobs BP, Costello AJ, Cummings SR. Web-based trial to evaluate the efficacy and safety of tolterodine ER 4 mg in participants with overactive bladder: REMOTE trial. *Contemp Clin Trials*. juill 2014;38(2):190-7.

133. Girard P, Cucherat M, Guez D, Boissel JP, Cucherat M, Durrleman S, et al. Simulation des essais cliniques dans le développement des médicaments. *Therapies*. mai 2004;59(3):287-95.

134. Essais cliniques : améliorer le recrutement des patients avec les outils numériques - mind Health [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.mindhealth.fr/industrie/essais-cliniques-ameliorer-le-recrutement-des-patients-avec-les-outils-numeriques/>

135. La recherche in silico en plein développement | Le Quotidien du médecin [Internet]. [cité 17 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/esante/la-recherche-silico-en-plein-developpement>

136. Quand les essais cliniques plongent dans le virtuel | Les Echos [Internet]. [cité



20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/2018/06/quand-les-essais-cliniques-plongent-dans-le-virtuel-996926>

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2021 / 2022

**Nom :** STERIN  
**Prénom :** Violette

**Titre de la thèse :** Essais cliniques : d'aujourd'hui à demain

**Mots-clés :** essais cliniques, essais cliniques décentralisés, santé connectée, télémédecine, consentement électronique, objets connectés, wearables, home nursing, traitements expérimentaux, essais in silico.

**Résumé :** Les essais cliniques, tels qu'ils sont connus aujourd'hui, prennent place dans des centres désignés où les investigateurs et leurs équipes effectuent les procédures de l'étude, les participants se rendant eux même sur place. Tout cela est source de contraintes et de difficultés, notamment pour les patients. Si la technologie dans tous ses aspects progresse, il en est de même pour les technologies appliquées à la santé. On parle de santé connectée. Plusieurs de ces innovations sont destinées à résoudre les défis actuels rencontrés dans le secteur des essais cliniques liés au recrutement, à la rétention, à l'observance des patients ou à la collecte des données. L'utilisation de ces nouvelles technologies pour concevoir des essais cliniques a le potentiel d'atteindre une population plus large en réalisant les essais directement chez les patients, rendant les données récoltées plus qualitatives tout en réduisant leurs coûts : on parle d'essais cliniques décentralisés. De la télémédecine aux objets connectés en passant par le portage de médicaments ou encore la biologie décentralisée, plusieurs solutions innovantes ont fait leur apparition afin de faciliter les essais cliniques de demain.

**Membres du jury :**

**Président :** Madame la Professeur Rebecca DEPRez-POULAIN, Professeur des Universités, Docteur en Pharmacie, laboratoire U1177, Faculté de pharmacie de Lille.

**Directeur, conseiller de thèse :** Monsieur Pascal DAO PHAN, Professeur Associé à la Faculté de Pharmacie de Lille et Directeur des Opérations Cliniques chez Bayer Pharmaceuticals à Loos.

**Assesseur(s) :**

Monsieur le Professeur Éric SERGHERAERT, Professeur des Universités, Docteur en Pharmacie, Faculté de Pharmacie de Lille.

Madame Alexandra DEKEYSER, Manager Opérations Cliniques chez Bayer Pharmaceuticals à Loos.