

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2016

THESES 2016 / TOU3 / 2108

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

LIZA VOISINE

**SOLUTIONS DIGITALES APPLIQUEES AUX
ESSAIS CLINIQUES : LA SANTE CONNECTEE**

07 Décembre 2016

Directeur de thèse : Professeur GAIRIN Jean-Edouard

JURY

Président : Professeur des Universités Jean-Edouard Gairin

1er assesseur : Professeur des Universités Brigitte Sallerin

2ème assesseur : Coline Bouet, Team Leader Sanofi R&D



PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2015

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CHATELUT E	Pharmacologie
M. FAVRE G	Biochimie
M. HOUIN G	Pharmacologie
M. PARINI A	Physiologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique
M. SIÉ P	Hématologie
M. VALENTIN A	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A	Biologie
Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. BENOIST H	Immunologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B	Biochimie
M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. FABRE N	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
Mme MULLER-STAUTMONT C	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F	Chimie analytique
M. SALLES B	Toxicologie
M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P	Pharmacie Clinique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie
Mme THOMAS F	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H	Parasitologie
M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C	Biophysique
M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C	Physiologie
Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
Mme COSTE A (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N	Biochimie
Mme DERAËVE C	Chimie Thérapeutique
Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
Mme LEFEVRE L	Physiologie
Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
M. LEMARIE A	Biochimie
M. MARTI G	Pharmacognosie
Mme MIREY G (*)	Toxicologie
Mme MONTFERRAN S	Biochimie
M. OLICHON A	Biochimie
M. PERE D	Pharmacognosie
Mme PORTHE G	Immunologie
Mme REYBIER-VUATToux K (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D	Hématologie
Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N (**)	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(**) Nomination au 1^{er} novembre 2015

REMERCIEMENTS

A mon jury :

Mr Gairin, je vous remercie tout particulièrement d'avoir accepté de m'encadrer pour ce sujet original et de votre enthousiasme à sa lecture. J'ai beaucoup apprécié de vous avoir en tant que directeur de thèse, vous m'avez très bien accompagnée dans ce dernier travail universitaire, je vous en suis très reconnaissante.

Mme Sallerin, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. J'espère sincèrement que le contenu vous intéressera.

Mme Bouet, Coline, un grand merci à toi de faire partie de mon jury. Ton expérience en essais cliniques m'a beaucoup apporté durant mon stage, j'ai beaucoup appris à tes côtés, et je te remercie d'avoir toujours été présente pour répondre à mes questions. Je suis très fière que tu aies accepté de participer à mon jury de thèse.

A ma famille :

Maman, Papa, je vous remercie de m'avoir offert la possibilité de faire ces études et de votre soutien au quotidien.

Victor, merci à toi pour ton aide et ta patience durant toutes ces années d'études.

Aurèle, merci pour ton soutien et ton amour.

A mes rencontres professionnelles :

Je remercie tous les maîtres de stage qui m'ont énormément appris, que ce soit à l'hôpital ou au sein de l'industrie pharmaceutique.

Je remercie mes collègues chez Sanofi, pour leur gentillesse et leur écoute.

Je remercie également le Dr Nadir Ammour pour avoir partagé avec moi ses connaissances en matière de santé connectée au service du patient.

A mes amis :

Un grand merci à Emi, ma bibi de toujours, pour ta gentillesse, ta patience pendant les TPs et ton amitié tout simplement.

Merci à Cathou, Clem avec qui j'ai partagé les meilleurs moments de fac.

Merci Morgane, pour ton amitié et tes bons conseils. Je suis heureuse de t'avoir rencontrée.

Merci Flo pour m'avoir supportée en tant que coloc' et pour tous les moments partagés ensemble. Elo, merci pour ton soutien et ton amitié.

LISTE DES ABREVIATIONS

AP-HP	Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
CNOM	Conseil National de l'Ordre des Médecins
DPE	Dossier Patient Electronique
EFPIA	Fédération européenne des associations et industries pharmaceutiques
e-health	Electronic-health
EHR	Electronic Health Record
EHR4CR	Electronic Health Records For Clinical Research
EMA	European Medicine Agency
FDA	Food and Drug Administration
GPS	Global Positioning System
ICD	Informed Consent Documentation
ICTRP	International Clinical Trial Registry Platform
i-HD	The European Institute for Innovation through Health Data
IMI	Innovative Medicines Initiative
IRT	Interactive Response Technology
IWRS/IVRS	Interactive Web/Voice Response System
m-health	Mobile-health
NIH	National Institutes of Health
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PMDA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency
PRO	Patient Reported Outcome
PROMIS	Patient Reported Outcome Measurement Information System
SI	Système d'Information
SMS	Short Message Service
TIC	Technologies de l'Information et de la Communication

SOMMAIRE

1	Introduction	9
2	Les essais cliniques	13
2.1	Définitions.....	13
2.1.1	Un essai clinique.....	13
2.1.2	Principaux acteurs de l'essai clinique	15
2.2	Enjeux pour l'industrie pharmaceutique.....	17
2.2.1	Recrutement des patients	18
2.2.2	Engagement des patients	20
2.2.3	Rétention des patients	21
2.2.4	Compliance	22
3	Les patients dans les essais cliniques : contexte actuel	23
4	La Santé Connectée	25
4.1	Définition	25
4.1.1	La e-santé.....	25
4.1.2	La m-santé.....	26
4.2	La Santé Connectée au service de la Recherche Clinique.....	28
4.2.1	Trouver l'information par Internet.....	28
4.2.2	Recrutement des patients via Internet	31

4.2.3	L'utilisation des appareils mobiles dans les essais cliniques	33
4.2.4	Réutilisation des données patients	39
4.2.5	Interactive Response Technology (IRT).....	47
4.2.6	Consentement éclairé électronique.....	48
5	Les projets innovants : Essais cliniques à distance	50
5.1	Recrutement/Rétention du patient.....	52
5.2	Un centre principal de coordination de l'étude / Nombre limité de sites	53
5.3	Collecte de données.....	53
5.4	L'étude REMOTE par PFIZER.	54
5.4.1	Le recrutement.....	55
5.4.2	Résultats.....	58
5.4.3	Conclusion	60
5.5	VERKKO : Première étude clinique virtuelle européenne.....	62
5.5.1	Résultats.....	63
6	CONCLUSION : LE DEVENIR DES ACTEURS DE L'ESSAI	64
6.1	Le médecin.....	64
6.2	Le pharmacien.....	65
6.3	Le patient.....	66

1 INTRODUCTION

Nous sommes acteurs et consommateurs d'une nouvelle révolution économique qui touche le paysage digital de nos sociétés. L'explosion de l'internet des objets, aussi appelé « *Internet Of Things* », bouscule de manière irréversible notre quotidien. L'usage de ces objets dits intelligents se démocratise dans les différents secteurs composant la société actuelle.

Le secteur de la santé suscite plus d'espoir quant au changement de paradigme que cette innovation technologique peut apporter. De l'accompagnement du patient à la gestion des hôpitaux, ce secteur est en passe de subir une transformation profonde de son fonctionnement.

Toutefois, ces dispositifs traitent de données sensibles telles que les données personnelles et les données de santé ; c'est pourquoi il s'agit d'une révolution lente et se heurtant à des difficultés réglementaires.

En Décembre 2015, la *Food and Drug Administration* (FDA) a publié un *docket*, correspondant à un document ouvert permettant de recueillir les avis et expériences des industriels de santé quant à l'utilisation des nouvelles technologies pour la recherche clinique [1]. Cela marque une volonté des autorités de santé d'officialiser et d'uniformiser l'utilisation de données issues des nouvelles technologies dans les essais cliniques.

Le modèle de développement clinique actuel a permis la découverte de nombreuses entités chimiques, cependant nous avons maintenant atteint un palier, qu'il est nécessaire de dépasser.

Pour ce faire, le développement du médicament doit être repensé, et de nouvelles techniques doivent être envisagées. Comme le montre la figure 1 ci-dessous, les investissements dans la recherche et le développement sont toujours plus importants de la part des industries pharmaceutiques, tandis que le nombre de nouveaux médicaments approuvés par la FDA stagne depuis vingt ans (Figure 2) [2].

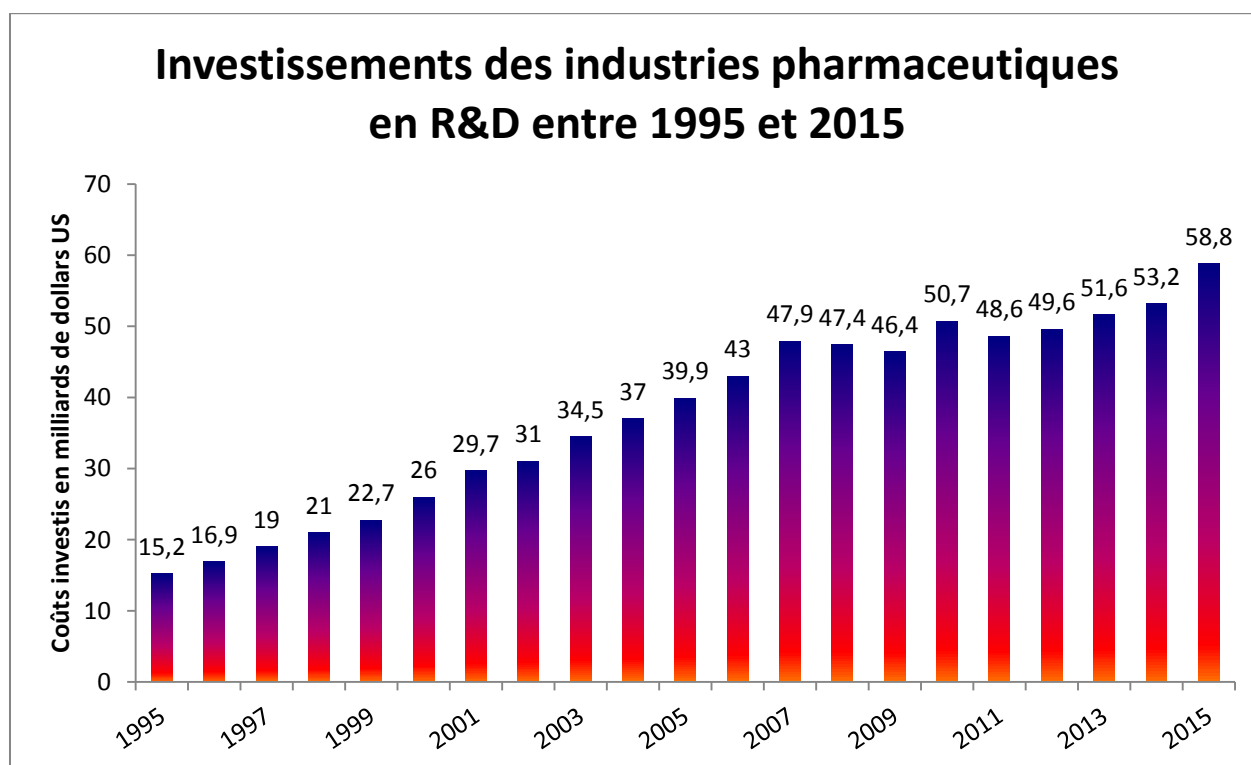


Figure 1 : Augmentation des investissements en R&D entre 1995 et 2015 par les industries pharmaceutiques. Adapté du sondage PhRMA [3]

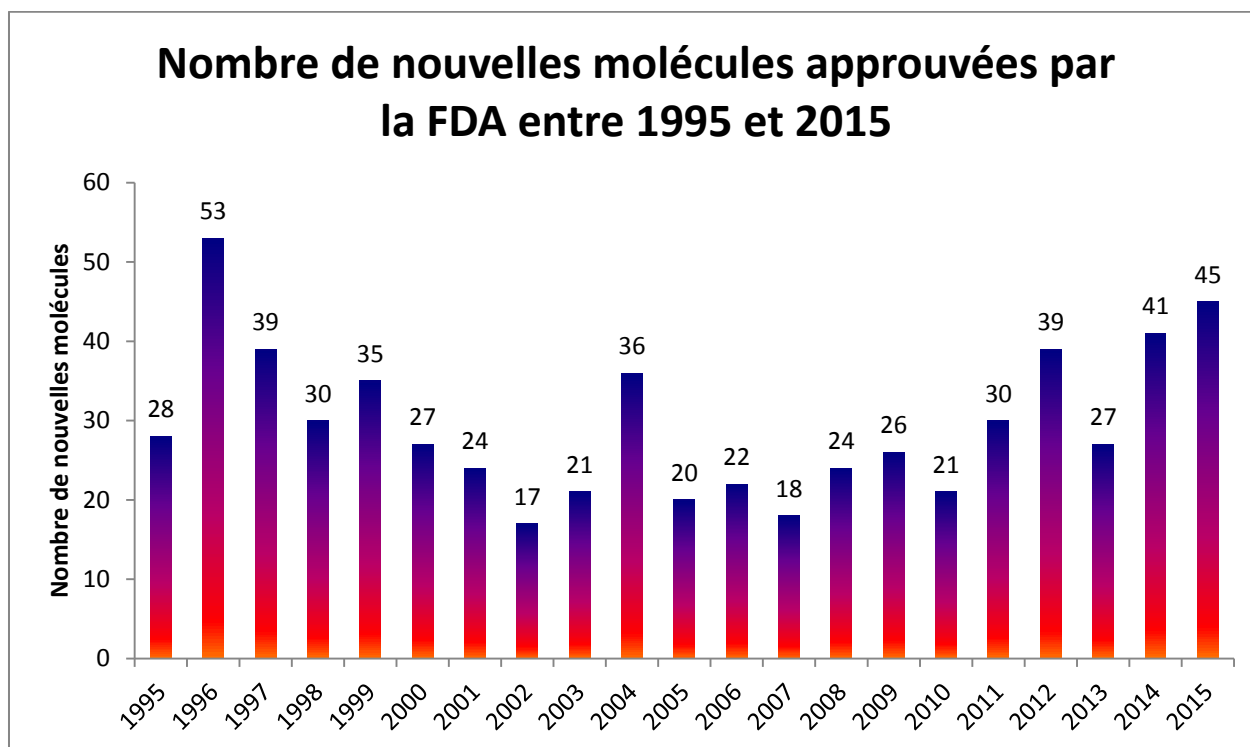


Figure 2 : Stagnation du nombre de nouvelles molécules approuvées par la FDA.
Adapté des chiffres officiels de la FDA [4][5]

Les autorités de régulation, comme la FDA, l'*European Medicine Agency* (EMA) et la *Pharmaceutical and Medical Devices Agency* (PMDA) ont bien conscience du besoin de changement et de promouvoir l'adoption de nouveaux concepts. Les autorités de régulation sont ouvertes aux propositions de changement, dès lors qu'il est scientifiquement justifié.

Ce changement ne passe pas forcément par de la nouveauté, il faut penser autrement et se servir des nouvelles technologies qui permettront de passer ce palier et de faire de nouvelles découvertes.

Dans le même temps et de manière inverse, le monde de la technologie ne cesse de mettre à jour de nombreux appareils, dispositifs, qui servent au divertissement d'une part, mais dont l'usage pourrait tout à fait être tourné vers les sciences médicales.

En 2015, en France, on dénombre environ 65 millions de téléphones portables en circulation, soit 1 téléphone par habitant environ, et 57 millions d'utilisateurs Internet, soit 85% de la population française. [6]

Le monde de la recherche médicale doit donc évoluer avec ces technologies afin de s'offrir un nouveau souffle et conquérir le cœur de cette nouvelle génération connectée. Cela doit passer par l'instauration de règles permettant de s'adapter au monde d'aujourd'hui afin de pouvoir intégrer les nouvelles technologies aux essais cliniques.

Avec toute cette connaissance à portée de main, les patients souhaitent aujourd'hui être acteurs de leur propre santé, être au courant de ce à quoi ils sont exposés. Les données générées par les patients sont précieuses. Ces données peuvent servir à adresser des besoins particuliers à chaque patient, dans une optique de médecine personnalisée.

Ces nouvelles technologies peuvent être utiles non seulement à l'industrie pharmaceutique pour son propre usage, comme par exemple afin de trouver des patients plus facilement pour ses études cliniques ; mais aussi pour le patient, qui se sentirait plus impliqué avec l'utilisation de *diaries* électroniques par exemple. Ces termes et avantages seront plus amplement détaillés plus loin dans le document.

2 LES ESSAIS CLINIQUES

2.1 Définitions

2.1.1 Un essai clinique

Un essai clinique est une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'Homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Les essais cliniques portant sur les médicaments ont pour objectif, selon le cas, d'établir ou de vérifier certaines données pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et thérapeutiques d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu. L'essai peut se faire chez le volontaire malade ou le volontaire sain. [7]

2.1.1.1 Les essais cliniques de phase I

Les études de phase I visent à évaluer l'innocuité d'un médicament. Cette phase initiale comprend généralement un petit nombre de volontaires sains (20 à 100), qui sont généralement rémunérés pour participer à l'étude.

L'étude de phase I visera à déterminer les effets du médicament sur les êtres humains, y compris la façon dont il est absorbé, distribué, métabolisé et excrété. Cette phase étudie également les effets secondaires qui se produisent à des doses augmentées.

Environ 70% des médicaments expérimentaux passent cette phase. [8]

2.1.1.2 Les essais cliniques de phase II

Les études de phase II visent à tester l'efficacité d'un médicament.

Cette deuxième phase peut durer de quelques mois à deux ans, et implique jusqu'à plusieurs centaines de patients.

La plupart des études de phase II sont des essais randomisés, où un groupe de patients reçoit le médicament expérimental, tandis qu'un deuxième groupe dit de "contrôle" reçoit le traitement de référence ou un placebo.

Souvent, ces études sont réalisées en double aveugle, ce qui signifie que ni les patients ni les médecins investigateurs ne savent si le médicament expérimental a été reçu. Cela permet aux médecins investigateurs de fournir aux industries pharmaceutiques et aux autorités de santé des informations comparatives sur la sécurité relative et l'efficacité du nouveau médicament.

Environ un tiers des médicaments expérimentaux passent avec succès les phases I et II. [8]

2.1.1.3 Les essais cliniques de phase III

Les études de phase III, sont des essais randomisés et menés en double aveugle sur plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients.

Ces essais à grande échelle, qui peuvent durer plusieurs années, fournissent à l'industrie pharmaceutique et aux autorités de santé une compréhension plus approfondie de l'efficacité du médicament, ses bénéfices et les effets indésirables possibles.

Une fois que la phase III est terminée, l'entreprise pharmaceutique peut alors soumettre sa demande de mise sur le marché aux autorités de santé.

2.1.1.4 Les essais cliniques de phase IV

Les études de phase IV, souvent appelées essais de surveillance *post marketing*, sont effectuées après qu'un médicament ait été mis sur le marché.

L'industrie pharmaceutique a plusieurs objectifs à ce stade : comparer ce médicament avec d'autres médicaments déjà sur le marché ; contrôler à long terme l'efficacité et l'impact du médicament sur la qualité de vie d'un patient ; et déterminer le rapport coût-efficacité d'un traitement médicamenteux par rapport à d'autres thérapies traditionnelles et nouvelles.

Les études de phase IV peuvent aboutir à un retrait du marché du médicament à l'étude ou à des restrictions de son utilisation en fonction des conclusions de l'étude.

2.1.2 Principaux acteurs de l'essai clinique

2.1.2.1 *Le sponsor ou promoteur*

Le sponsor est à l'origine de l'essai. Il peut être une industrie pharmaceutique, ou bien encore un médecin à l'hôpital qui prend l'initiative de conduire un essai clinique.

Dans cette thèse, le sponsor fera référence à l'industrie pharmaceutique qui tend à utiliser des solutions digitales pour améliorer ses essais cliniques.

2.1.2.2 *Le médecin investigateur*

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

Dans le cas d'essais cliniques multicentriques conduits à l'international par une industrie pharmaceutique par exemple, il s'agira du médecin responsable de l'étude au sein d'un centre dans un pays donné. Nous verrons par la suite que son rôle subit de nombreux changements de par l'adoption de nouvelles technologies dans la conduite de l'essai clinique.

Le terme d'Investigateur principal utilisé plus loin dans le document, désignera ce médecin responsable de l'essai au sein d'un centre d'étude clinique.

2.1.2.3 Le pharmacien

Le pharmacien peut occuper des postes variés dans le domaine de la recherche clinique. Ce panel de métiers lui est offert de par sa formation initiale et par la spécialisation choisie en dernière année des études de pharmacie.

Ainsi, le pharmacien peut travailler pour le sponsor/promoteur de l'étude clinique en tant que chef de projet clinique, il veillera au bon déroulement de l'essai et sera garant de la qualité des données.

Il peut tout aussi bien travailler à l'hôpital au sein du service des essais cliniques, en tant qu'attaché de recherche clinique au contact des patients, ou au sein de la pharmacie de l'hôpital afin de préparer les médicaments à l'étude.

D'autres postes sont dédiés aux pharmaciens, tels que chargé de pharmacovigilance, chargé d'affaires réglementaires ou encore responsable assurance qualité.

2.1.2.4 Les patients

Un patient souhaitant participer à une étude clinique doit remplir des critères d'éligibilité selon un protocole d'essai clinique défini par le sponsor.

Le médecin investigateur sera en charge de définir si le patient répond aux critères de l'essai clinique et pourra par la suite lui proposer de participer à l'essai. Le patient, s'il accepte, devra signer un formulaire de consentement.

Le but du sponsor est d'atteindre son nombre de patients planifié inclus dans l'essai clinique et de ne pas « perdre » de patients en cours d'essai. Pour cela, les industries pharmaceutiques essaient de mettre en place des outils permettant aux patients de se sentir plus impliqués et mieux suivis.

Ces outils seront détaillés dans la quatrième partie de cette thèse.

2.2 Enjeux pour l'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique doit repenser ses méthodes de développement du médicament, non seulement pour obtenir les autorisations de mise sur le marché plus rapidement, mais aussi pour permettre aux patients d'avoir accès à de nouvelles thérapies plus rapidement.

Il est à noter que l'industrie pharmaceutique risque des pertes allant de 600.000 dollars à plus de 8 millions de dollars par jour de retard pris sur l'essai clinique.[9]

En moyenne, les essais cliniques durent de 30 à 42 % plus longtemps que la durée prévue par les entreprises ; les délais les plus longs étant ceux dus aux études de phase III, qui durent en moyenne 6,2 mois de plus que prévu.[9]

Dans le but d'améliorer et d'accélérer le déroulement des essais cliniques, certains aspects sont plus à même d'être ciblés. Ils s'inscrivent dans l'esprit de « *patient-centricity* », c'est-à-dire la recherche clinique centrée sur le patient, afin de mieux répondre à ses attentes.

Quatre éléments clés doivent être envisagés, comme les méthodes de recrutement des patients, améliorer l'engagement du patient dans l'essai, trouver des moyens de garder le patient dans l'essai et améliorer la compliance du patient.

Tous ces termes seront définis dans les parties ci-dessous.

2.2.1 Recrutement des patients

Le recrutement des patients est reconnu comme l'aspect le plus *time-consuming* des essais cliniques. En moyenne, le recrutement des patients correspond à 30 % du processus global d'un essai, beaucoup plus que toute autre étape. [10]

Selon McKinsey & Co., le nombre de patients requis pour obtenir l'approbation de la FDA a doublé depuis le début des années 90. Cette augmentation renforce la nécessité de revoir le processus de recrutement des patients.

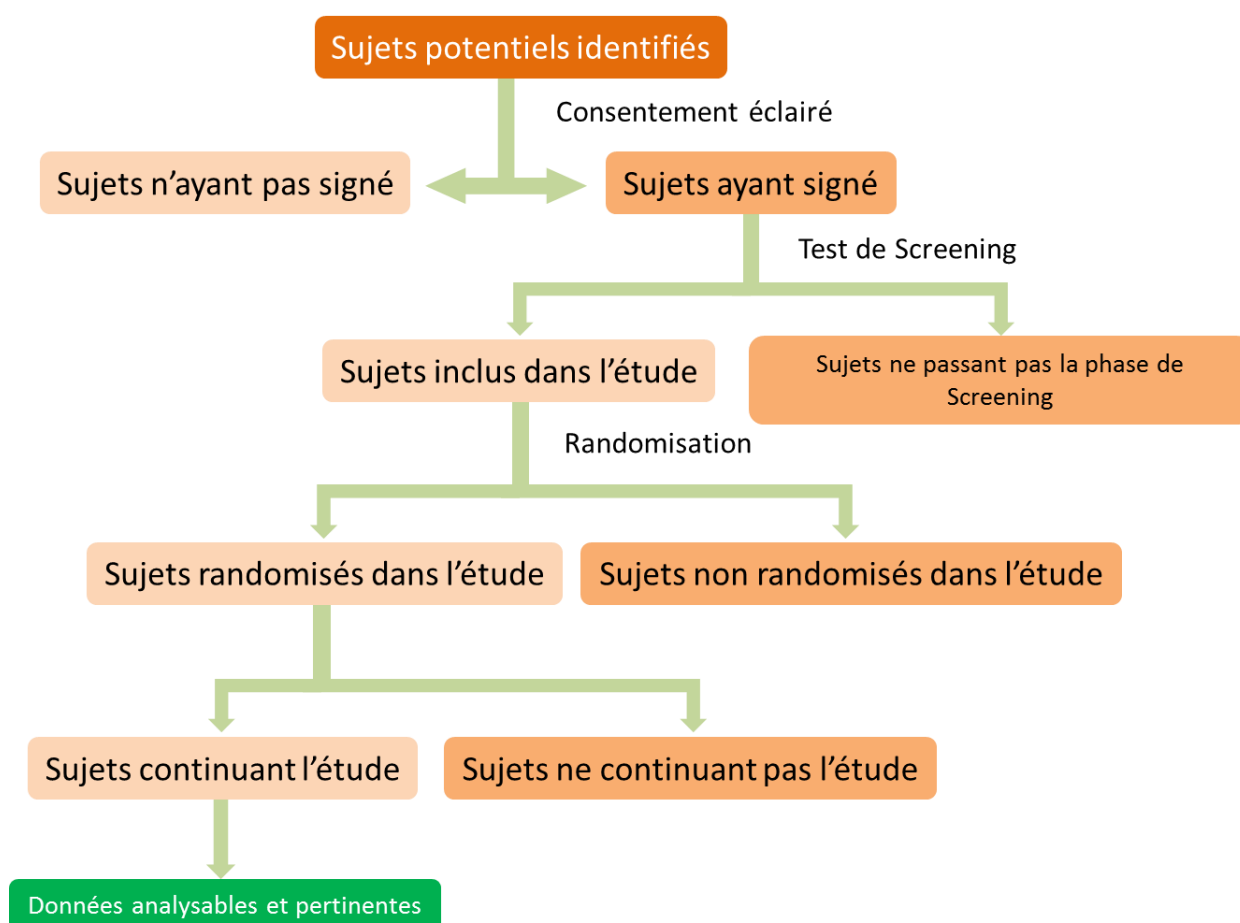


Figure 3: Processus de recrutement des patients dans l'essai clinique, *traduit* [10]

Les patients sont d'abord identifiés par l'investigateur en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion de l'essai clinique.

Une fois qu'un patient est identifié comme potentiellement éligible à l'essai, celui-ci devra explicitement consentir à participer à l'essai de manière éclairée. L'investigateur se doit de lui expliquer les risques et bénéfices attendus à l'essai et le patient pourra signer s'il le souhaite le formulaire de consentement lors de la première visite.

Le patient entre ensuite en phase dite de « *screening* », qui est un temps nécessaire pour par exemple obtenir les résultats d'analyses de laboratoires effectuées lors de la première visite du patient et prévues au protocole. Si ces résultats s'avèrent « bons » selon les critères du protocole d'étude clinique, le patient peut être randomisé. Si non, on dit que ce patient est « *screen-failed* ». Il ne sera pas inclus dans l'essai clinique.

Le processus de randomisation du patient consiste à lui attribuer le traitement qu'il recevra au cours de l'étude, dans les cas les plus simples, cela définira s'il s'agit d'un placebo ou du médicament à l'étude.

Par la suite le patient est inclus dans l'étude et pourra en sortir quand il le souhaite, le mieux pour les industries étant de garder les patients dans l'essai jusqu'à la fin d'étude prévue au protocole.

Nous verrons par la suite que les entreprises pharmaceutiques sont continuellement à la recherche de nouvelles méthodes de recrutement des patients pour accélérer leurs essais, cela passe évidemment par l'utilisation de nouvelles technologies.

2.2.2 Engagement des patients

La réussite des essais cliniques est souvent entravée par la déconnexion entre le sponsor de l'essai et les patients.

La langue peut aussi agir comme un obstacle à la poursuite de certains patients dans une étude.

Certaines des mesures adoptées par l'industrie pour s'engager de manière collaborative avec les patients de l'essai comprennent les éléments suivants :

- La conception d'essais qui cherchent à rendre les procédures d'étude simples et pratiques pour les patients
- Une communication fréquente avec les patients
 - o partager les progrès et les résultats globaux de l'étude
 - o tenir les patients au courant de la progression de l'essai
 - o conseiller les patients sur les règles qui doivent être suivies lors de la participation à l'étude pour augmenter les scores de satisfaction des patients et leur compliance
- Développer les « *Questions&Answers* » et les partager avec les patients au moyen de *newsletters*
- Fournir de l'aide aux patients, des conseils et un soutien affectif, et les assister pour les procédures de remboursement des frais engagés pour l'étude.

Cette volonté de communication accrue entre sponsor et patient passe par l'utilisation de la technologie, point qui sera développé dans la suite de cette thèse.

2.2.3 Rétention des patients

La rétention des patients dans un essai clinique est un aspect important du développement clinique. En effet, seules les données d'un patient ayant terminé l'étude seront analysables et pertinentes pour la conclusion de l'étude clinique.

Garder un maximum de patients jusqu'au bout de l'essai est essentiel pour un développement de qualité.

Les principales raisons qui font que les patients ne restent pas dans l'étude sont listées ci-dessous :

- Durée de l'essai clinique
- Protocoles complexes
- Manque de motivation
- Effets indésirables
- Délais de remboursements des frais liés au transport
- Trajets excessifs jusqu'aux sites d'investigation clinique.

Il faudra améliorer ces aspects pour que le patient se sente impliqué dans l'essai clinique jusqu'au bout et soit acteur de sa propre santé.

Nous verrons par la suite que les objets connectés et la technologie peuvent jouer un grand rôle dans l'amélioration de la rétention du patient.

2.2.4 Compliance

Au-delà de la rétention dans l'étude clinique, l'idéal est que le patient reste et adhère à toutes les procédures prévues au protocole de l'étude.

La compliance du patient correspond à son aptitude à adhérer au protocole de l'étude, ainsi qu'à la prise du médicament en respectant les délais de prise imposés par le protocole.

Parfois les *design* d'études sont trop complexes, les plannings sont lourds, les procédures invasives, et des effets indésirables peuvent conduire à la non-adhérence au traitement et donc à des déviations au protocole et des sorties prématurées d'étude.

Certaines mesures de base peuvent être prises pour augmenter la compliance du patient comme :

- Mesurer l'adhérence au traitement via le compte des comprimés
- Remplacer les packagings bouteilles en blister pour aider les patients à prendre leurs médicaments correctement.

L'inclusion de la technologie dans les processus de compliance peut apporter une amélioration considérable de l'envie du patient à adhérer au protocole, et ainsi permettre à l'industrie d'obtenir des données fiables pour ses analyses.

3 LES PATIENTS DANS LES ESSAIS CLINIQUES : CONTEXTE ACTUEL

Cette dernière décennie a été marquée par une importante baisse de participation aux essais cliniques.

En effet, les taux de recrutement pour les études de phase III ont drastiquement baissé de 2005 à 2014, comparé à la tranche 1995-2004. [11] Les difficultés de recrutement rencontrées, ajoutées à la baisse de rétention des patients dans les études cliniques, ont conduit les grands industriels dans une nouvelle ère où le patient est maintenant placé au centre du système : il s'agit de la vision *Patient-Centric*.

En effet, les études coûtent de plus en plus cher et sont de plus en plus longues. On observe également un manque d'intérêt pour les essais cliniques dans des pays où les médicaments sont plus facilement accessibles.

Le besoin de renouveau se fait sentir depuis quelques années, avec l'adoption de la stratégie « centré-patient ». Cette stratégie passe par l'utilisation des nouvelles technologies telles que la e-Santé et *mobile-Health*, permettant au patient participant à un essai clinique d'être actif dans le processus de développement du médicament. Il n'est plus perçu comme un simple « cobaye » mais comme acteur de sa santé. Aussi, l'industrie fait tout pour garder ses patients engagés dans les études cliniques, aussi longtemps que possible, en améliorant leur expérience au cours de l'essai.

Il est vrai que depuis quelques années, les patients prennent en considération et sont très attentifs aux efforts de communication et de transparence de l'industrie vis-à-vis d'eux. [12]

La « *patient centrality* » est une priorité pour toutes les parties prenantes dans les essais cliniques, y compris les patients, les professionnels de santé, les autorités réglementaires et l'industrie pharmaceutique.

Une approche centrée sur les patients de la recherche clinique inclurait toutes les actions qui affectent les patients, depuis leur recrutement jusqu'à l'analyse des données.

Aujourd'hui, les patients veulent rester informés sur les médicaments des essais cliniques et leur sécurité, et le profil de l'efficacité.

Les autorités de réglementation ont mis en place divers programmes afin de s'assurer que la participation du patient est incorporée dans le processus de prise de décision. Ils encouragent les entreprises pharmaceutiques à se concentrer sur l'analyse de la balance bénéfice/risques, les étapes de pré-commercialisation et post-commercialisation, et de partager des informations avec les patients de façon transparente.

Afin de renforcer la centralité du patient dans la recherche clinique, des initiatives entraînées par les nouvelles technologies sont en cours pour faire de la participation à l'essai clinique, une charge moins lourde pour les patients et accroître l'efficacité de la réalisation d'essais.

L'explosion des médias sociaux a fourni de nouvelles voies pour l'industrie afin d'élargir leur portée aux patients et à partager des informations sur les recherches en cours avec le grand public.

L'utilisation de méthodes électroniques pour le recrutement de patients potentiels a amélioré le recrutement et la rétention des patients dans les essais cliniques.

Pour résumer, la technologie d'aujourd'hui joue un grand rôle et promet de jouer un rôle encore plus important dans l'amélioration des connaissances des patients sur leur maladie, les impliquer plus, en réduisant leur fardeau, et contribuer à leur participation à des essais cliniques efficacement et avec succès.

L'introduction de la santé connectée permettrait donc de soigner cette relation entre les acteurs de l'essai clinique : les industriels, le personnel de santé et le patient.

4 LA SANTE CONNECTEE

La santé connectée est un vaste sujet regroupant plusieurs termes, tels que e-santé, m-santé. Nous essaierons de définir ces deux termes.

4.1 Définition

4.1.1 La e-santé

Le terme *e-Health* serait né fin 1999 à l'occasion de la présentation d'une étude australienne, lors du 7e congrès international de télémédecine. [13]

Son auteur, John Mitchell, l'a alors définie comme « l'usage combiné d'Internet et des technologies de l'information à des fins cliniques, éducationnelles et administratives, à la fois localement et à distance ».

Sa traduction française, e-santé, s'est rapidement imposée en France : dès l'an 2000, les premiers appels à projet de la direction des hôpitaux, au ministère de la Santé, pour déployer les Technologies de l'Information et de la Communication (TIC), s'intitulaient e-santé. Le terme s'est, depuis, banalisé pour qualifier tout ce qui contribue à la transformation numérique du système de santé voire, au-delà du seul secteur santé, le médico-social. [13]

La e-santé comprend par exemple les Systèmes d'information (SI) en santé Hôpital numérique, SI cliniques, dossiers médicaux informatisés.

4.1.2 La m-santé

Le terme de *Mobile Health* (*mHealth* ou *m-health*) est apparu, en 2005, sous la signature du Pr Robert Istepanian, universitaire londonien, pour désigner « l'utilisation des communications mobiles émergentes en santé publique ». [14]

En 2009, la santé mobile a ensuite été définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme recouvrant « les pratiques médicales et de santé publique reposant sur des dispositifs mobiles tels que téléphones portables, systèmes de surveillance des patients, assistants numériques personnels et autres appareils sans fil ». [15]

Sur le plan des usages, le périmètre s'étend des fonctions basiques du téléphone (voix ou SMS) aux fonctionnalités les plus sophistiquées faisant appel aux technologies les plus récentes. Pour une part croissante de la population, partout dans le monde, le *smartphone* et la tablette sont devenus les points d'accès Internet quasi exclusifs. On peut également noter que la définition OMS intègre la notion de surveillance ou *monitoring* des patients.

Le marché des applications et des objets connectés de santé connaît actuellement une croissance exponentielle. Il existe un réel entrain pour des services de santé numériques accessibles en tout temps et en tous lieux.

En Janvier 2015, le conseil national de l'ordre des médecins (CNOM), face à un tel engouement pour ce qu'on appelle la « santé connectée » a publié son livre blanc à ce sujet.

Il précise que « Les applications et objets connectés de santé peuvent constituer des outils complémentaires utiles à la prise en charge des patients. Ils peuvent soutenir et renforcer la relation patient/médecin. **Des dispositifs de m-santé, sous réserve de leur fiabilité, peuvent contribuer à améliorer** l'adhésion des patients aux conseils de prévention, d'hygiène de vie et **aux protocoles de soins**, à faciliter les contacts entre les médecins et les patients. ». [13]

Aujourd'hui, ces dispositifs connectés pourraient servir au domaine de la santé, en améliorant par exemple la prise en charge des patients dans les déserts médicaux, ou encore en améliorant la rétention et la participation des patients dans les essais cliniques.

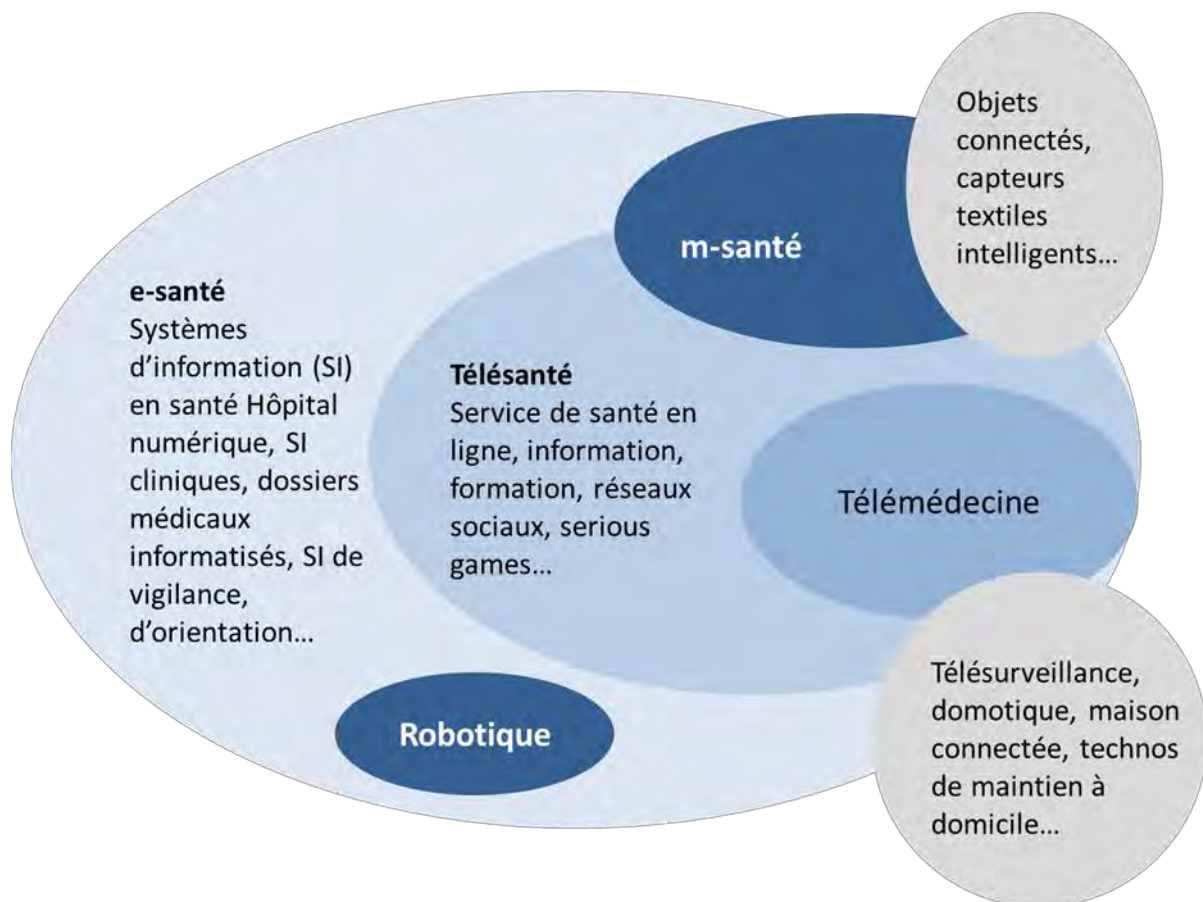


Figure 4 : les différentes composantes de la santé connectée [13]

4.2 La Santé Connectée au service de la Recherche Clinique

L'application de la santé connectée au domaine de la recherche clinique peut se faire au travers de multiples usages, mais dans un but bien précis, améliorer l'expérience, la prise en charge et le confort du patient au cours de l'essai clinique.

Evidemment, l'intérêt pour le monde de l'industrie se trouvera par la suite dans le taux de rétention et de compliance, ainsi que dans l'amélioration du taux de recrutement qui est en chute libre depuis une dizaine d'années.

4.2.1 Trouver l'information par Internet

4.2.1.1 Pour le patient

En raison de la disponibilité et de l'accessibilité à Internet, les patients utilisent de plus en plus les réseaux sociaux tels que Facebook, Twitter, et les blogs pour accéder à de l'information sur les essais cliniques.

Selon une enquête, 52 millions d'adultes aux États-Unis ont utilisé Internet pour accéder à de l'information médicale. [16]

De nos jours, avant de s'inscrire dans un essai clinique, les patients prennent du temps pour s'informer sur leur maladie, sur le mécanisme d'action du médicament à l'essai, ils veulent connaître les lieux des centres d'investigation clinique où se déroule l'essai et même s'informer des résultats d'essais cliniques similaires ; tout cela à travers Internet.

D'après la figure 5 ci-dessous, résultat d'un sondage de 2015, auprès de 12009 patients, les professionnels de santé - médecins généralistes ou spécialistes - sont les sources préférées d'informations sur la recherche clinique (51%). Cependant, on s'aperçoit qu'un pourcentage de patients relativement faible reçoit effectivement des informations provenant de ces mêmes sources (23%). [17]

Environ une personne sur cinq préfère recevoir des informations sur la recherche clinique par l'intermédiaire des pharmaciens, mais un très faible pourcentage le fait en réalité (11%).

Internet et les médias sont dans la réalité, les principales sources utilisées pour la recherche d'information sur les essais cliniques.

Preferred and Actual Sources for Information about Clinical Research Studies

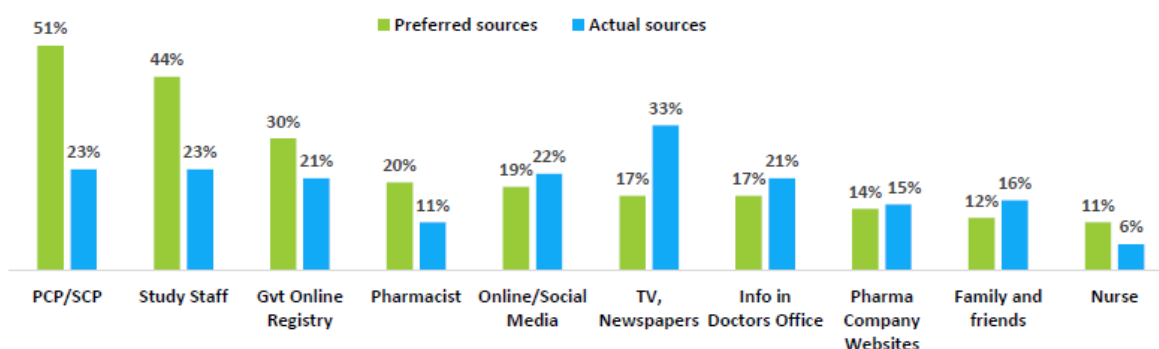


Figure 5 : Sources privilégiées versus sources réelles d'information sur la recherche clinique [17]

4.2.1.2 Pour l'industrie

L'utilisation des réseaux sociaux par l'industrie pharmaceutique a pour objectif :

- de faire prendre conscience des maladies, des essais cliniques en cours, des médicaments et de leurs effets secondaires
- de faire participer les patients
- de communiquer sur la réussite de précédents essais et sur les lancements de nouveaux produits
- de construire une relation avec les patients et de les mettre en confiance

Les médias sociaux s'appuient sur la collaboration et la communication et facilitent l'écoute du patient afin de fournir de meilleures options de soins de santé.

Des sites d'information de santé populaires comme WebMD, Yahoo Santé, Medicine Net, Mayo Clinic, Everyday Health, et Drugs offrent de l'information sur les maladies et les médicaments.

Les sociétés pharmaceutiques sont également tenues de publier les résumés de protocoles de leurs essais cliniques en cours et les résultats des études réalisées dans des registres d'essais cliniques tels que *ClinicalTrials.gov* et *International Clinical Trial Registry Platform*. Ces registres servent de référentiels en ligne afin que les patients en quête d'informations sur les essais disponibles puissent déterminer la pertinence d'y participer ou non. [18]

4.2.2 Recrutement des patients via Internet

Le recrutement en ligne, par Internet, se démocratise de plus en plus au sein des laboratoires pharmaceutiques, dans un souci de gain de temps, permettant d'adresser les « bons » patients directement à l'investigateur.

La méthode la plus courante du recrutement des patients en ligne commence avec le « clic » du patient sur un lien ou une publicité sur le Web, le redirigeant vers le site officiel de l'essai clinique où il recevra des informations sur l'étude clinique.

Si le patient poursuit et souhaite déterminer son éligibilité à l'essai clinique, il peut répondre à une simple série de questions concernant son état de santé sans fournir d'informations de contact.

Ce processus de *pré-screening* en ligne redirige les patients vers un essai clinique existant ciblant des patients aux conditions de santé similaires.

Ensuite, si le patient choisit d'être contacté pour participer à l'étude clinique, le site de recrutement en ligne renvoie le patient à un médecin investigateur.

Enfin, l'investigateur termine le recrutement du patient grâce à une visite de screening sur site, pour ensuite inclure et randomiser le patient.

Cas pratique

Merck *Research Laboratories* recrute habituellement 20 à 30% de ses patients pour un essai donné via Internet. [9]

KPMG *Technology Insider* rapporte que dans un effort de recrutement pour la recherche sur le diabète, 43 000 personnes ont visité le site Internet de Merck à la recherche d'informations sur l'étude clinique. [9]

Plus de 5700 patients ont répondu à une série de questions préliminaires en ligne, ce qui correspond au deuxième niveau de « l'entonnoir » montré sur la figure 6 ci-après. [9]

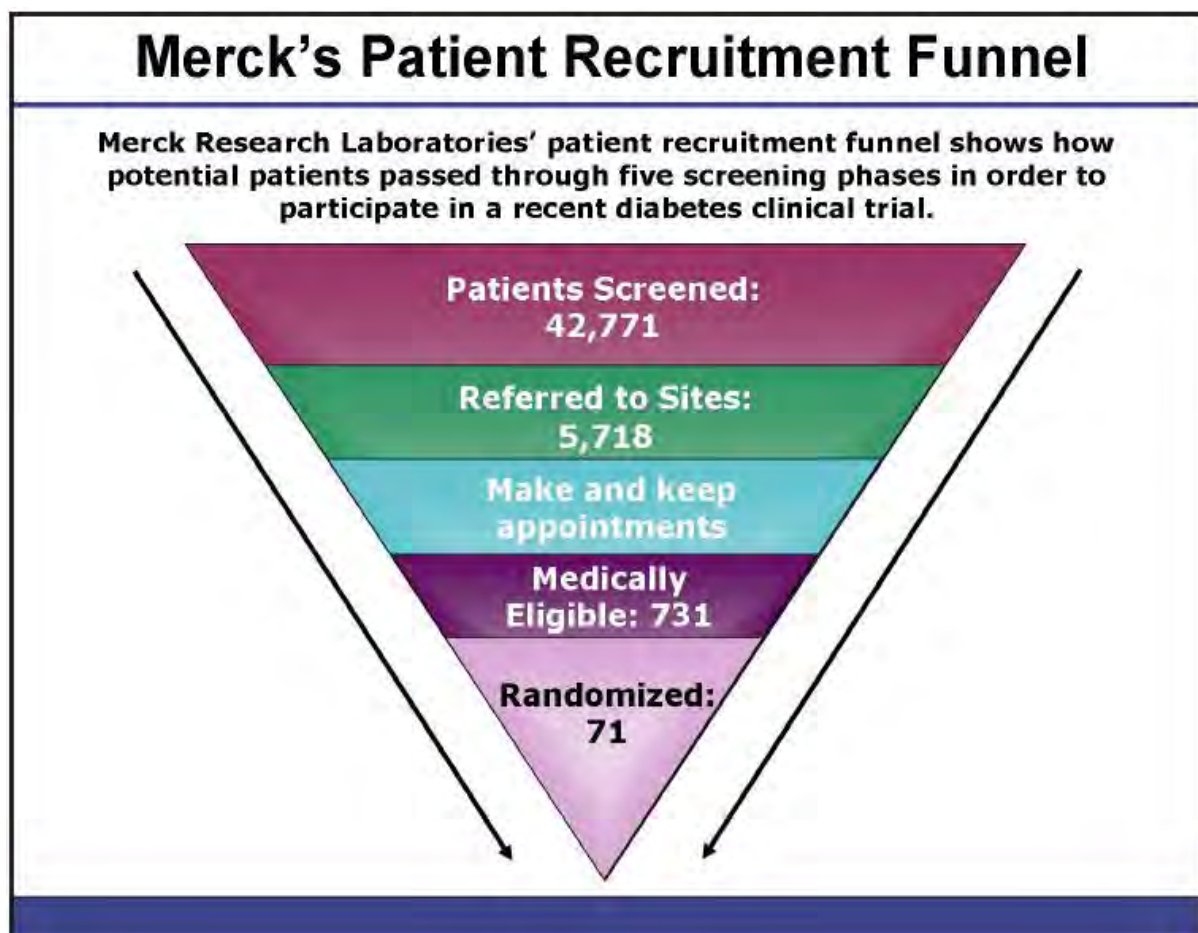


Figure 6 : L'« entonnoir » de recrutement [9]

Les patients ayant répondu aux questions en ligne ont pu obtenir des informations de base sur l'essai clinique proposé par Merck.

Parmi ces patients, 731 ont atteint le troisième niveau de « l'entonnoir », rendant ces patients médicalement éligibles pour participer à l'essai clinique.

Un total de 71 patients ont atteint la dernière étape de « l'entonnoir » et ont été randomisés dans l'étude.

En dehors de « l'entonnoir » patient, l'autre avantage que Merck a obtenu grâce au recrutement en ligne fut un pool important de futurs patients.

Plus de 1600 patients se sont inscrits pour recevoir des informations sur les prochains essais cliniques de Merck pour lesquels ils estiment être potentiellement intéressés. [9]

4.2.3 L'utilisation des appareils mobiles dans les essais cliniques

Une communication efficace entre toutes les parties prenantes dans les essais cliniques tels que les patients, les investigateurs, le personnel du site d'investigation clinique, promoteurs, contribue à la réussite d'un essai dans les temps et avec des budgets réduits.

Aujourd'hui, les solutions de communication telles que les appareils mobiles (*smartphones* et tablettes) sont utilisées pour le recrutement, la rétention, la participation des patients, la capture de données et le maintien de la compliance.

4.2.3.1 Pour l'aide au recrutement

La technologie de la voix et la messagerie texte offre une connectivité rapide et rentable entre les patients et les intervenants appropriée dans les essais cliniques.

Les GPS intégrés aux tablettes et smartphones ont permis aux patients de localiser les sites d'essais cliniques à proximité.

Par exemple, GlaxoSmithKline a développé une application pour iPhone « *CancerTrialsApp* » qui fournit des informations sur les lieux de l'essai pour 12 cancers courants et un accès facile aux essais sur le cancer en cours à des oncologues et des patients atteints de cancer. Il énumère les essais par phase, le sexe, l'âge et le type d'étude, et fournit une revue complète de ces essais accompagnée d'informations de contact et une carte visuelle qui indique à l'utilisateur les centres d'investigation cliniques les plus proches dans un rayon de 800 kilomètres environ. [19]

De même, Novartis utilise *Clinical Trial Seek* and *My Net Manage*, applications mobiles pour les smartphones qui permettent aux patients d'utiliser les données de localisation du téléphone pour chercher dans la base de données des *National Institutes of Health* (NIH) la disponibilité des essais cliniques dans leurs zones géographiques. [20] [21]

Les patients qui utilisent la technologie mobile pour participer à des essais cliniques peuvent recevoir des alertes sur leur état de recrutement.

Les solutions mobiles peuvent également être utilisées pour envoyer des questionnaires de *pré-screening* à des patients volontaires potentiels et partager des informations spécifiques à l'essai, des vidéos pour les éduquer sur les avantages et les risques de l'essai.

Selon les restrictions réglementaires, les sites de recherche utilisent de plus en plus la messagerie texte pour créer des interactions confidentielles avec les patients et ainsi aider à améliorer le recrutement des patients, la rétention et la compliance d'une manière rentable.

Les patients peuvent désormais exprimer facilement leur intérêt à s'inscrire et à participer à des essais en cours en envoyant directement leurs requêtes ou des réponses de leurs téléphones mobiles à un numéro court intégré dans une forme traditionnelle de publicité de recrutement.

4.2.3.2 Pour la rétention dans l'essai

Maintenir les patients inclus dans l'étude est crucial pour la réussite des essais cliniques. Les solutions mobiles développent la communication directe aux patients, réduit le nombre de « perdus de vue », et induit donc une augmentation de la rétention.

Avec les approbations réglementaires appropriées, il y a plusieurs façons d'utiliser les technologies mobiles pour aider à la rétention des patients et la compliance de l'étude.

Les services de messagerie sont de plus en plus utilisés au cours de l'essai clinique pour envoyer des messages texte, *e-mail*, et fournir des rappels téléphoniques basés sur des horaires choisis par les patients. Des programmes de rappel automatisé sont utilisés pour obtenir un meilleur respect de l'étude en aidant à la compréhension des instructions de dosage du médicament; aider à maintenir le plan de prise des médicaments; et alerter les patients sur les horaires de visites à venir.

Pour les essais complexes, les sponsors et le personnel du site peuvent offrir des supports matériels à l'étude et du matériel éducatif aux patients par *e-mail*, SMS ou messagerie vocale. Cela permet au patient de mieux comprendre l'essai auquel il participe et de s'y sentir impliqué.

Les patients peuvent communiquer avec le personnel du site d'investigation clinique pour demander des clarifications liées aux études complexes et demander immédiatement au médecin des avis sur les effets indésirables et/ou des effets secondaires. La relation patient/site d'investigation clinique est donc rendue plus facile et le patient sent qu'il est épaulé à tout moment, dès qu'il a une question.

Sweet Talk, un programme de mobilité, a été développé principalement pour soutenir les patients diabétiques entre deux visites consécutives à la clinique par le biais de messages texte envoyés à leurs téléphones mobiles. Bien que le programme ait été conçu pour envoyer des messages de rappel, il a depuis été utilisé avec succès pour recruter de jeunes patients dans un essai diabétique.

Sweet Talk est également un moyen efficace pour les patients de soumettre des données et des questions à leur équipe de soins, envoyer des demandes d'approvisionnement, et demander la confirmation des visites de suivi. [22]

4.2.3.3 Pour la capture des données

La capture de données en direct est une mesure rentable éprouvée pour faire participer les patients et améliorer la rétention.

Parmi plusieurs modes de collecte de données pour les patients, certains ont trouvé une meilleure acceptabilité par les deux parties (les patients et l'industrie pharmaceutique) :

- Appareils portables tels que tablettes et *smartphones*
- Applications téléchargées sur les téléphones des patients
- *Electronic Patient Reported Outcome* (e-PRO) tels que des *e-diaries*

Les *diaries* sont des questionnaires patients destinés à évaluer la qualité de vie du patient, ses symptômes, sa compliance vis-à-vis de son traitement de fond etc.

La plupart des patients trouve encombrant de reporter des données dans des *diaries* papier, en effet, le patient complète ses *diaries* tous les jours chez lui, puis doit rapporter les questionnaires papiers sur site lors de la visite, le médecin investigateur doit ensuite les envoyer au sponsor par courrier.

Par la suite, le sponsor doit faire de la saisie manuelle de ses papiers dans la base clinique. Le risque de perte de données et d'erreurs de saisie est énorme. De plus ces questionnaires sont traduits selon les différents pays, ainsi le report par le sponsor dans la base de données peut s'avérer compliqué.

Comme des données incomplètes peuvent conduire à une analyse de données incorrecte avec de graves conséquences, l'industrie investit du temps et de l'argent pour développer des outils normalisés pour la collecte de données auto-déclarées.

Les *Electronic Patient Reported Outcome* (e-PRO) tels que les *e-diaries* sont conçus pour les patients afin qu'ils puissent enregistrer et communiquer des observations bien définies et fiables de manière électronique. Au cours d'un essai clinique, les patients peuvent électroniquement communiquer des données sur leur état de santé, tels que l'amélioration des symptômes, les effets indésirables et d'autres résultats. [23]

Les instruments e-PRO aident à minimiser les erreurs de saisie de données et les informations manquantes par rapport aux systèmes à base de papier, ils offrent un accès en temps réel à des données, activent et déclenchent des alertes et des notifications.

Le graphique ci-dessous montre la compliance de remplissage des *diaries* papier versus électroniques. Nous observons que la compliance réelle des *diaries* papier est en-dessous de 20%, tandis que celle sur *diaries* électronique est de plus de 80%. [24]

On remarque qu'il y a une différence entre la compliance reportée sur papier et la compliance réelle, en effet dans cette étude, 79% des patients ont falsifié les *diaries* papiers, en les remplissant juste avant la visite à la clinique par exemple et non de manière régulière. En revanche, pour les *diaries* électroniques, cette étude ne permettait qu'une fenêtre de 30 minutes par jour pour les compléter, d'où une parfaite égalité entre compliance reportée et réelle. Il n'y avait aucun moyen de compléter les *diaries* électroniques *a posteriori*. [24]

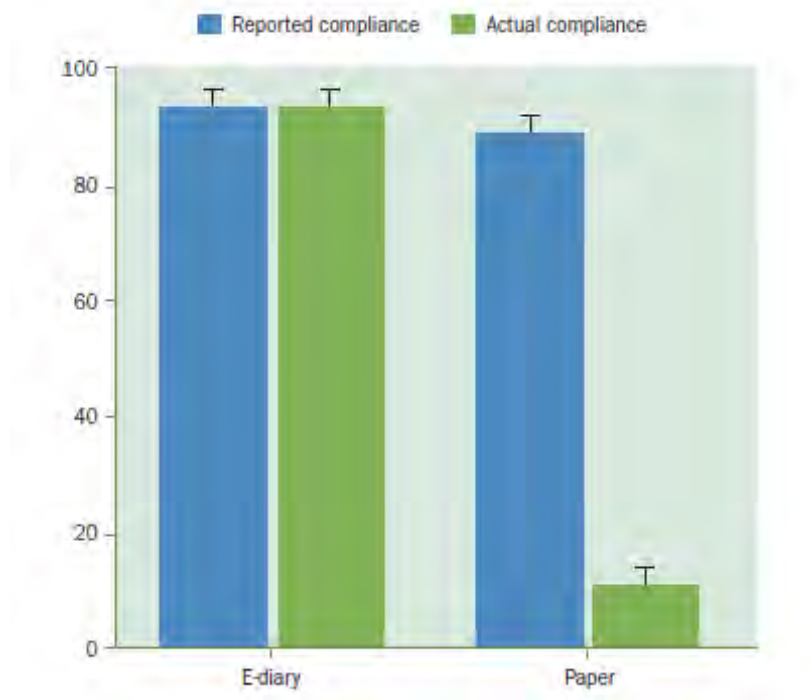


Figure 7 : La compliance des patients reportée versus réelle sur *diaries* papier et électroniques [24]

En plus de permettre le *safety monitoring* et le traitement immédiat des patients et des ajustements de protocole appropriés, les données des e-PRO peuvent être considérées comme des critères d'efficacité primaire ou bien être des données supportives.

Les autorités de santé mettent désormais l'accent sur le bien-être du patient et la protection des droits et de la vie privée. Ces organismes audient de plus en plus les données reportées par les patients pour leur validité et leur fiabilité.

En 2004, le NIH a lancé le *Patient Reported Outcome Measurement Information System* (PROMIS). PROMIS fournit des évaluations efficaces, fiables et valides de patients, de santé auto-déclarée, et contribue à la gestion de la maladie en identifiant des plans de traitement appropriés. [25]

Actuellement, PROMIS fournit des outils pour améliorer le *reporting* et la quantification des changements dans les PROs, tels que la douleur, la fatigue, le fonctionnement physique, émotionnel, la détresse, et l'aspect social qui ont un impact majeur sur la qualité de vie à travers une variété de maladies chroniques telles que le cancer, l'insuffisance cardiaque congestive, la dépression, l'arthrite et la sclérose en plaques. [26]

4.2.4 Réutilisation des données patients

Nombreux sont les établissements de santé à maintenant posséder des Dossiers Médicaux Patients Informatisés ou en anglais *Electronic Health Record* (EHR).

Les données issues de l'EHR offrent des possibilités importantes pour l'avancement de la recherche médicale, l'amélioration des soins de santé, et la promotion de la sécurité des patients, et permettent de conduire des essais cliniques plus efficaces et de manière plus rentable.

En outre, les EHRs peuvent être mis à profit pour éduquer les patients au sujet de leur santé. En accédant à leur EHR, les patients peuvent prendre la responsabilité de leur santé en identifiant un ensemble de données pertinentes pour juger de leur état de santé. L'EHR peut être utile pour contrer les obstacles à la communication entre le patient et médecin, en diminuant l'apparition d'erreurs médicales, et en réduisant l'utilisation excessive du système de santé (faire deux fois le même examen, par exemple).

Au cours de ces dernières années, il y a eu une augmentation du nombre de bases de données contenant des données médicales et de recherche pouvant être issues des EHRs, d'études de cohorte (dans laquelle un groupe d'individus est suivi pour un certain nombre d'années), d'études spécifiques à la maladie, etc.

Cependant, comme ces données sont dispersées dans diverses plateformes, elles ne peuvent pas être pleinement exploitées. Regrouper toutes ces données au sein d'une même plateforme permettrait aux scientifiques de progresser de manière significative dans la recherche médicale et pour le développement de médicaments.

Dans la pratique, cela est assez difficile car les données sont fragmentées, les systèmes de codage peuvent être différents, les langues sont différentes, et des restrictions juridiques et éthiques peuvent entraver les efforts entrepris pour combiner ces sources de données.

Les EHRs peuvent être mis à profit pour améliorer la vitesse et la qualité du processus de recrutement des patients. Un référentiel mondial de données de la santé facilement accessible sous la forme d'un EHR peut aider à identifier les patients pertinents pour les essais cliniques avec des chances réduites de *screen failure*, identifier les sites de recrutement à proximité de la population de patients visant à améliorer les chances de recrutement, et d'améliorer la sensibilisation des patients aux essais.

Cependant, le développement de ce genre de référentiel nécessite la disponibilité des données relatives à la santé de différentes sources, de formats standards pour la collecte des données, l'intégration des différents systèmes en un seul système centralisé.

L'industrie pharmaceutique et les organisations de santé sont impliquées dans le développement de ces plateformes interopérables qui permettront la réutilisation des données à partir des EHRs pour la recherche clinique, en conformité avec la réglementation et la protection de la vie privée.

Le *Nationwide Health Information Network*, dirigée par le *US Department of Health and Human Services*, est un « réseau de réseaux » qui propose de relier les systèmes régionaux d'information sanitaire pour créer un Échange de données sur la santé. [27]

Des programmes similaires sont en cours au Royaume-Uni, en France, Singapour, et en Autriche, promettant un système d'enregistrement de données de santé de tout le pays.

Le projet EHR4CR

Ce projet se nomme *Electronic Health Records for Clinical Research* (EHR4CR). Il est l'un des plus grands partenariats public-privé visant à fournir des solutions adaptables pour la réutilisation de données patients provenant des dossiers de santé électroniques dans la recherche clinique.

Le projet s'est étalé sur 5 ans (2011-2015) avec un budget de plus de 16 Millions d'euros et implique 34 partenaires académiques et industriels, parmi lesquels [28] :

Industries

- Roche
- Sanofi
- AstraZeneca etc.

Académiques

- Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
- University College London
- Université de Rennes etc.

Ce projet est financé par l'*Innovative Medicines Initiative* (IMI), qui est la plus grande initiative publique-privée européenne visant à accélérer le développement de médicaments plus efficaces et plus sûrs pour les patients. L'IMI soutient des projets de recherche collaboratifs et construit des réseaux d'experts industriels et universitaires afin de stimuler l'innovation pharmaceutique en Europe. L'IMI est une initiative conjointe entre l'Union européenne et l'*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* (EFPIA).

Ce projet a conduit à la mise en place d'une plateforme informatique ouverte qui déverrouille les informations stockées dans les dossiers médicaux patients informatisés pour améliorer la recherche clinique tout en respectant pleinement la confidentialité des patients. La plateforme permet une communication efficace entre les promoteurs/sponsors et les médecins investigateurs ; cela accélérerait la conception du protocole d'essai clinique et le recrutement des patients.

En effet, le sponsor pourrait interroger cette plateforme en fonction des critères d'inclusion/exclusion prévus au protocole et évaluer si ses critères sont trop restrictifs ou pas, en fonction du nombre de patients y répondant. La sélection des sites pourrait également être facilitée en choisissant des hôpitaux où des patients répondant aux critères d'inclusion du protocole d'essai sont suivis. Le recrutement des patients s'en trouverait donc amélioré.

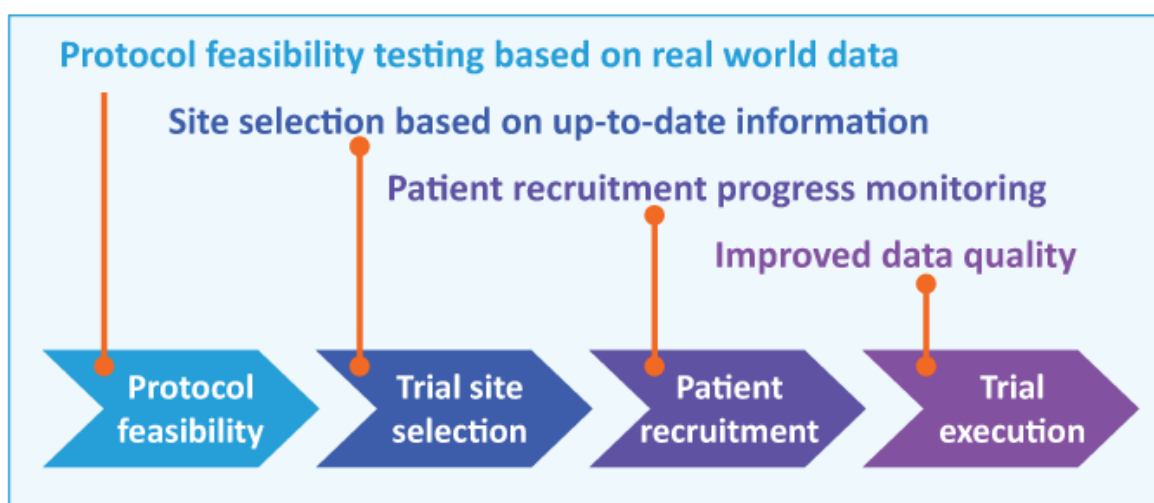


Figure 8 : Le projet EHR4CR et les étapes impactées [29]

Les données privées des patients ont été une préoccupation majeure pour la conception de la plateforme EHR4CR. Un comité d'éthique externe d'experts internationaux - y compris les représentants des organisations de patients - a été activement impliqué dès le début de ce projet.

De ce fait, aucune donnée de patients ne quitte le site de l'hôpital au cours de la faisabilité du protocole et lors des étapes de recrutement des patients. Différents niveaux d'accès peuvent être configurés conformément aux politiques de confidentialité locales.

En Mars 2016, s'est tenue à Paris, une conférence en vue d'inaugurer un institut européen pour l'innovation à travers les données de santé. Cet institut se nomme l'iHD pour « *The European Institute for Innovation through Health Data* », il aura un rôle facilitateur pour un accès plus efficace et plus fiable aux données de santé partout en Europe. [30]

Cela assure une continuité au projet EHR4CR, avec le lancement du programme « Champion », consistant à assurer la connexion des entrepôts de données de plusieurs établissements de santé en Europe et d'en offrir l'accès aux laboratoires pharmaceutiques via la plateforme opérationnelle, pour permettre de prévoir le nombre de patients éligibles à un essai clinique, d'assurer la faisabilité de l'étude et d'identifier les sites hospitaliers les plus pertinents.

La mise en place d'un entrepôt de données de santé est actuellement en cours à l'AP-HP, alimenté par le déploiement du système d'information Orbis.

Le Programme Champion

AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Janssen, Roche, Sanofi et ICON pour le côté industriel et plus de 20 centres hospitaliers participent à cette initiative.

La plateforme InSiteTM issue du projet EHR4CR est développée par la société belge CUSTODIX qui a participé au projet.

Actuellement, 6 hôpitaux sont déjà connectés à InSiteTM et plus de 66 centres hospitaliers sont prévus d'être raccordés au système dans les deux années à venir.

Le Programme Champion est un pilote qui permettra aux industriels d'évaluer le potentiel réel du système quant à l'interrogation des bases de données des hôpitaux. Il est évident que la pratique actuelle est bien en dessous des espérances en termes de renseignement systématique des données de patients dans les bases. Les données de laboratoire par exemple : glycémie, hématologie, etc. sont très fortement présentes dans les bases de données alors que les données relatives aux traitements concomitants ou antécédents médicaux semblent moins renseignées lorsqu'elles ne sont pas absentes.

Les données démographiques, largement représentées pourraient également permettre de conduire *a posteriori* des études d'épidémiologie.

Ce pilote aura à terme pour effet d'instaurer une bonne pratique « électronique » pour l'ensemble des hôpitaux faisant partie de ce réseau.

Cette initiative est importante aux yeux des acteurs de la santé : le projet TriNetX, qui est l'exacte réplique du projet EHR4CR a démarré aux Etats-Unis et s'étend actuellement au reste du monde.

Une nouvelle vague d'acteurs va donc voir le jour dans les années à venir grâce à ce type d'outil non exploité jusqu'alors et qui est bénéfique non seulement pour les industries pharmaceutiques et les centres hospitaliers (qui reçoivent une compensation financière en échange de leurs flux de données) mais également pour le patient, dont les protocoles d'études *in fine* seront mieux ciblés, permettant ainsi aux médicaments d'arriver plus vite sur le marché.

Quid du consentement du patient ?

C'est une question sur laquelle tous les partenaires se sont penchés mais la réponse reste jusqu'à ce jour dépendante des pays desquels les données sont extraites.

Pour rappel, la plateforme InSite™ ne présente qu'un nombre de patients correspondants à un set de critères d'éligibilité et ne permet en aucun cas aux industriels d'identifier individuellement les patients ou de remonter leur piste, on parle d' « agrégation de données ». La fonction de levée d'anonymat n'est ouverte qu'aux académiques utilisant ce système. Par exemple en France, la question de la liberté informatique est très présente dès lors que l'on aborde un système d'information. Aussi, pour que la plateforme InSite™ puisse permettre d'agréger les données des patients il faudrait en amont recueillir le consentement éclairé de chacun de ces patients, ainsi qu'obtenir l'aval de la Commission Nationale de l'Informatique et des libertés qui régit toutes les lois d'exploitation de données personnelles en France.

Autres projets

- *European Medical Information Framework*, un projet européen qui vise à développer un système commun d'information regroupant des données patient. Ce projet s'est concentré sur des données de patients obèses ou atteints de la maladie d'Alzheimer. Il implique des industries pharmaceutiques telles que GlaxoSmithKline Research and Development, Boehringer Ingelheim International, ou encore Pfizer, mais aussi des institutions publiques telles que de universités. Il est au même titre que EHR4CR, financé par l'IMI et l'EFPIA. Ce projet est en cours et doit s'achever en 2017.
- TriNetX (vu plus haut) est un réseau de données cliniques fédérées par des institutions et des industries pharmaceutiques, utilisé pour améliorer la conception des essais cliniques et accélérer le recrutement des sites investigateurs et des patients. Cela permet aux entreprises pharmaceutiques de trouver les bons patients dans les bons sites pour les essais cliniques. Pour les sites investigateurs, cela peut augmenter leur participation à des essais cliniques sponsorisé par l'industrie et d'améliorer leur visibilité. En Mars 2016, une collaboration avec les laboratoires Novartis est annoncée. [31]

4.2.5 Interactive Response Technology (IRT)

Les Systèmes IRT tels que *Interactive Web/Voice Response System* (IWRS et IVRS) sont basés sur la technologie dans laquelle on utilise un téléphone ou le web afin d'interagir avec une base de données en recueillant des informations ou à y entrer des données.

Les systèmes IRT sont largement utilisés dans les essais cliniques, par l'industrie clinique pharmaceutique afin d'optimiser la disponibilité des médicaments pour les sites d'investigation clinique; tenir un registre de la quantité de médicaments dispensés, utilisés, et à renvoyer au sponsor; mise à jour de la titration de dose, date d'expiration du médicament, et levée d'aveugle.

Un exemple spécifique est l'utilisation potentielle des IVRS / IWRS pour justifier de la suppression des dates d'expiration sur les étiquettes du produit expérimental. Un des avantages de cette approche serait d'éviter les problèmes liés au ré-étiquetage des kits, comme pour les mises à jour des dates d'expiration. [32]

Au-delà du rôle que peut jouer l'IWRS dans la gestion du produit à l'étude et donc une utilisation unique par les sites d'investigation clinique, il peut aussi être utilisé par le patient dans un but de rétention et d'engagement du patient dans l'essai clinique. [33][34]

Il peut par exemple, permettre au patient de communiquer directement avec l'équipe clinique via son téléphone. Ils peuvent répondre à des messages vocaux les questionnant sur leur état de santé. Sur la base de leurs réponses, ils vont recevoir des recommandations, des conseils adaptés à leur état de santé. L'équipe clinique va recevoir instantanément des mises à jour sur l'état de santé du patient, lui permettant de mieux suivre son patient. Cela apporte donc une étroite surveillance de la condition du patient et un meilleur management de l'auto-prise en charge du patient.

Malgré ces avantages, des doutes subsistent quant à la complexité relative de l'utilisation de cette technologie pour certains patients (personnes âgées par exemple). De même, l'utilisation de l'IVRS nécessite un accès au téléphone, ce qui peut limiter son utilisation aux pays développés.

4.2.6 Consentement éclairé électronique

Le consentement éclairé est l'une des exigences éthiques principale de la recherche clinique. Le processus de consentement éclairé implique la divulgation complète et l'explication complète des avantages et des inconvénients d'une étude aux patients par le médecin investigateur.

Pour beaucoup, le terme de consentement éclairé est considéré à tort comme synonyme de l'obtention de la signature du patient ou du représentant légal du patient sur le formulaire de consentement éclairé.

La FDA estime que l'obtention d'un consentement éclairé oral ou écrit d'un patient ne constitue qu'une partie du processus de consentement. Le consentement éclairé consiste à fournir au patient potentiel des informations adéquates sur l'essai clinique pour permettre une décision éclairée sur la participation volontaire du patient. [35]

En outre, ce processus se poursuit souvent au-delà de l'obtention du consentement initial du patient au moment de l'inclusion. Il peut impliquer de fournir des informations en cours d'étude clinique ou dès que le patient le demande.

Les industries pharmaceutiques montrent aujourd'hui un grand intérêt dans l'utilisation des nouvelles technologies pour fournir des informations généralement contenues dans le formulaire papier de consentement, pour évaluer la compréhension du sujet de l'information présentée, et pour documenter le consentement du patient. Les processus électroniques pour obtenir le consentement éclairé peut utiliser une interface interactive, facilitant la capacité du sujet à retenir et à comprendre l'information.

En outre, ces procédés électroniques peuvent permettre de notifier rapidement les patients en cas de modifications concernant le consentement éclairé qui pourraient éventuellement influencer sur leur volonté de continuer à participer.

En effet, le processus de consentement éclairé peut être très lourd si le protocole d'essai clinique subit de multiples changements, cela nécessitera des demandes de consentement du patient à chaque nouvelle version de formulaires de consentement.

Avec le processus du consentement éclairé électronique, les participants n'ont pas à se rendre sur site et peuvent revoir le formulaire de consentement à leur convenance, améliorant ainsi leur capacité à prendre une décision éclairée. [36]

Les processus électroniques peuvent également favoriser l'entrée en temps voulu de toutes les données relatives au consentement éclairé électronique dans la base de données de l'étude.

Mytrus, une société de technologie innovante, a lancé une application iPad qui explique le consentement éclairé avant l'inclusion dans un essai clinique.

Il s'agit d'un système interactif en ligne de consentement avec des options pour lire le formulaire de consentement en ligne ou sous forme imprimée. Mytrus utilise l'animation et d'autres aides visuelles pour simplifier l'éducation des patients. [37]

5 LES PROJETS INNOVANTS : ESSAIS CLINIQUES A DISTANCE

L'utilisation d'essais virtuels dans la recherche clinique est l'une des technologies centrée sur les patients et demandant de gros efforts à l'industrie pharmaceutique.

L'adoption d'essais virtuels dans la recherche clinique est une initiative technologique visant à améliorer le confort des patients en minimisant leurs visites sur les sites d'investigation clinique.

Les essais virtuels permettent aux patients de participer à distance aux essais cliniques en utilisant les *smartphones* et les ordinateurs.

Ce type d'étude à distance centrée sur le patient met les individus, plutôt que les sites d'investigation cliniques, au centre du processus de recherche. La conception et le fonctionnement de ces études tournent autour des patients (voir Figure 9).

La plupart des études à distance centrées sur le patient partagent trois caractéristiques fondamentales : la participation des patients, l'utilisation d'un nombre limité de sites d'étude qui seront coordonnés par un centre unique, collecte des données à partir de plusieurs sources.

Le recrutement à distance des patients, les programmes d'inclusion et de rétention des patients, la collecte de données, et le suivi à long terme des patients, offrent des possibilités d'accroître l'efficacité de la recherche.

Dans le même temps, cette approche intensifie la *patient centrality* en engageant directement les patients dans les fonctions de recherche, en dépassant les obstacles géographiques, et en incorporant l'avis du patient dans le processus de recherche. Le modèle centré sur le patient à distance offre un grand potentiel pour faire avancer autant les études observationnelles que les essais cliniques contrôlés randomisés.

Open enrollment	Limited sites and centralized management	Data collection
• Patients are recruited and enrolled without regard to their proximity to a study site • Any patient with adequate access to the required technology (telephone, internet, smartphone, etc.) can participate	• Uses a limited number of sites (typically one per country) handled by a single "virtual" study coordinating center under the direction of the PI(s) • The study coordinating center facilitates all research activities, including recruitment, screening, informed consent, enrollment and data collection • PI reviews data as it is collected, monitoring the health and safety of study participants	• Data collection is facilitated by the study coordination center • Can include many types of data, both qualitative and quantitative • Can collect primary data from a wide variety of sources, including: ➢ Patients or caregivers ➢ Health care providers ➢ EHR, other databases ➢ Laboratories ➢ Home health agencies

Figure 9 : Tableau des caractéristiques générales des essais cliniques virtuels [38]

L'approche d'essais virtuels a le potentiel de développer les éléments suivants :

- le recrutement des patients et leur rétention
- la participation des patients et leur compliance
- l'auto-gestion des soins de santé des patients
- la distribution de médicament et recharges
- la saisie des données et l'analyse des données de l'étude

Malgré les avantages considérables d'essais virtuels, des limitations et contraintes réglementaires empêchent son utilisation généralisée.

5.1 Recrutement/Rétention du patient

Dans les études à distance centrées sur le patient, les activités de sensibilisation et de recrutement sont ciblées directement vers les patients afin de les engager au maximum dans le processus de recherche.

Les patients intéressés ont généralement un premier contact avec l'étude via le site Internet de l'étude ou via un *contact center* par le biais duquel ils peuvent en apprendre plus sur l'étude et la façon dont ils peuvent y contribuer et y participer, s'ils sont éligibles.

Les patients éligibles peuvent alors s'auto-inscrire directement dans l'étude sans visite sur le site d'investigation clinique.

Tout patient éligible qui est intéressé et qui a accès à la technologie requise (téléphone, Internet, smartphone, etc.) peut participer à une étude à distance, même ceux qui vivent dans les zones rurales ou qui sont incapables de se déplacer (par exemple, les personnes âgées, les personnes handicapées, les nourrissons).

Cette approche a le potentiel de maximiser l'engagement et l'inclusion de tous les patients éligibles.

Par exemple, une étude a révélé que 69% des sujets ayant participé à un essai clinique à distance sur Internet ont indiqué qu'ils préféreraient participer à ce type d'essai à nouveau plutôt que de participer à la recherche qui a utilisé d'autres modes de collection de données. [38]

5.2 Un centre principal de coordination de l'étude / Nombre limité de sites

Parce que les patients ne sont pas tenus de se rendre dans un site d'investigation clinique particulier, il n'y a souvent qu'un seul site ou, pour les études internationales, un site unique dans chaque pays participant, pour gérer les soumissions réglementaires.

Les études sont gérées de manière centralisée par un centre de coordination de l'étude à distance qui facilite toutes les activités de recherche, incluant le recrutement, le *screening*, le consentement éclairé, l'inclusion et la collecte de données. Une équipe médicale, dirigée par l'investigateur principal, surveille la santé et la sécurité des participants à l'étude en examinant toutes les données telles qu'elles sont rapportées en temps réel.

En comptant sur un site unique ou un nombre limité de sites, l'approche à distance centrée sur le patient est très rentable, étant donné que les estimations de coûts pour la gestion d'un site actif varient de 1500 \$ à 2500 \$ par mois. [38]

5.3 Collecte de données

Dans les études à distance centrées sur le patient, il est possible de recueillir de nombreux types de données, à la fois quantitatives et qualitatives, à partir d'une grande variété de sources.

Contrairement aux études basées sur les sites, les données ne sont pas collectées par les investigateurs lors de visites, mais plutôt par le centre principal de coordination de l'étude.

Les études à distance centrées sur le patient prennent en charge la collecte des données directement à partir des patients eux-mêmes, des soignants, des dossiers patient électroniques (DPE), bases de données, des laboratoires.

En fonction du *design* de l'étude, les données recueillies peuvent inclure des données démographiques de base ; données biologiques ; antécédents médicaux, familiaux, professionnels ; état de la maladie ; information sur le traitement ; qualité de vie, invalidité liée à la maladie ; et de l'information sur la satisfaction par rapport traitement.

5.4 L'étude REMOTE par PFIZER.

En 2011, Pfizer a conduit l'étude REMOTE (*Research on Electronic Monitoring of OverActive Bladder Treatment Experience*), premier essai clinique randomisé "virtuel".

L'étude est entièrement gérée à l'aide d'outils électroniques et permet aux patients de participer à l'essai clinique indépendamment de leur proximité des sites cliniques. Cet essai pilote incluait un téléphone mobile et de la technologie basée sur le Web pour recueillir les données nécessaires, sans visites sur site d'investigation clinique. [39]

La molécule à l'étude était le Detrol LA (tolerodine tartrate) à longue durée d'action, un anti muscarinique utilisé contre la vessie hyperactive et déjà approuvé par la FDA. Ce traitement a été choisi car largement utilisé et ayant démontré son efficacité et sa sécurité dans de précédents essais cliniques classiques, sur sites d'investigation clinique.

Le syndrome de la vessie hyperactive a été choisi de par ses critères diagnostics bien établis et standardisés, ainsi que de par ses critères d'efficacité basés sur des mesures définies et validées, reportées par les patients.

Cet essai de phase IV randomisé, monocentrique, a été mené en double-aveugle, groupe parallèle et visait à tester un nouveau design d'essai clinique basé sur le web, évaluant l'efficacité et la sécurité de la tolerodine tartrate longue durée d'action chez des patients nord-américains présentant une vessie hyperactive.

Les critères d'inclusion et d'exclusion, ainsi que les critères d'efficacité étaient basés sur ceux de précédents protocoles d'essais cliniques classiques.

L'étude se composait de 2 semaines, en simple aveugle, placebo suivies de 12 semaines de traitement en double aveugle, avec des évaluations basées sur le Web utilisant des *e-diaries* et des questionnaires. [40]

5.4.1 Le recrutement

Les potentiels patients ont été recrutés en utilisant diverses sources basées sur le Web, y compris des publicités ciblées dans les moteurs de recherche en ligne et les sites relatifs à la santé, les forums traitant de la vessie hyperactive, les sites Internet de défense des patients, ou encore les réseaux sociaux.

L'éligibilité des patients potentiels a d'abord été évaluée par des questionnaires à compléter en ligne et par des analyses de laboratoire (*pré-screening*).

Des procédures additionnelles ont été mises en place pour authentifier l'identité des patients. Ainsi, pour minimiser de potentielles fraudes, les participants ont subi une vérification de leur identité en ligne.

Les participants ont ensuite complété un formulaire de consentement en ligne, puis répondu à des questionnaires de *screening* basés sur les critères d'éligibilité.

Les participants ayant signé le formulaire de consentement et répondant aux critères d'éligibilité à l'étude ont été contactées par l'équipe du site clinique pour discuter plus amplement de l'étude.

Les participants ont ensuite subi un examen clinique par un médecin local. Pour assurer l'exactitude des antécédents médicaux reportés en ligne, les questions relatives au *screening* auxquelles les patients ont répondu, ont été répétées par le médecin lors de la consultation clinique. Un rapport du médecin local était fourni à l'investigateur de l'étude pour l'évaluation de l'éligibilité des participants.

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

A la suite de cela, les participants entraient dans une phase placebo qui a été envoyé directement chez les participants ; ceux-ci devant confirmer la bonne réception via le portail web de l'étude. Les participants devaient prendre une capsule par jour.

Les participants ont aussi reçu un téléphone mobile contenant une application dédiée à l'étude afin que le patient puisse entrer ses données, avec des instructions sur comment compléter les questionnaires.

Les participants devaient collecter et reporter dans leur *diary*:

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

Suivant les résultats obtenus, les femmes se sont vues exclues ou randomisées dans l'étude. L'attribution du traitement s'est fait via un IVRS/IWRS avec soit le Tolerodine LP 4mg ou le placebo une fois par jour pendant 12 semaines.

Il est à noter que selon la législation fédérale américaine, les molécules à l'étude doivent être envoyées aux médecins investigateurs pour une administration chez des patients qui sont directement sous leur supervision. Une dispense a été demandée à la FDA par Pfizer, qui l'a obtenue. Les produits ont donc pu être envoyés directement chez les patients.

Concernant le report des effets indésirables apparus au cours de l'étude clinique, ceux-ci étaient reportés soit directement par le patient soit par le médecin traitant via plateforme téléphonique, ou via une adresse e-mail sécurisée.

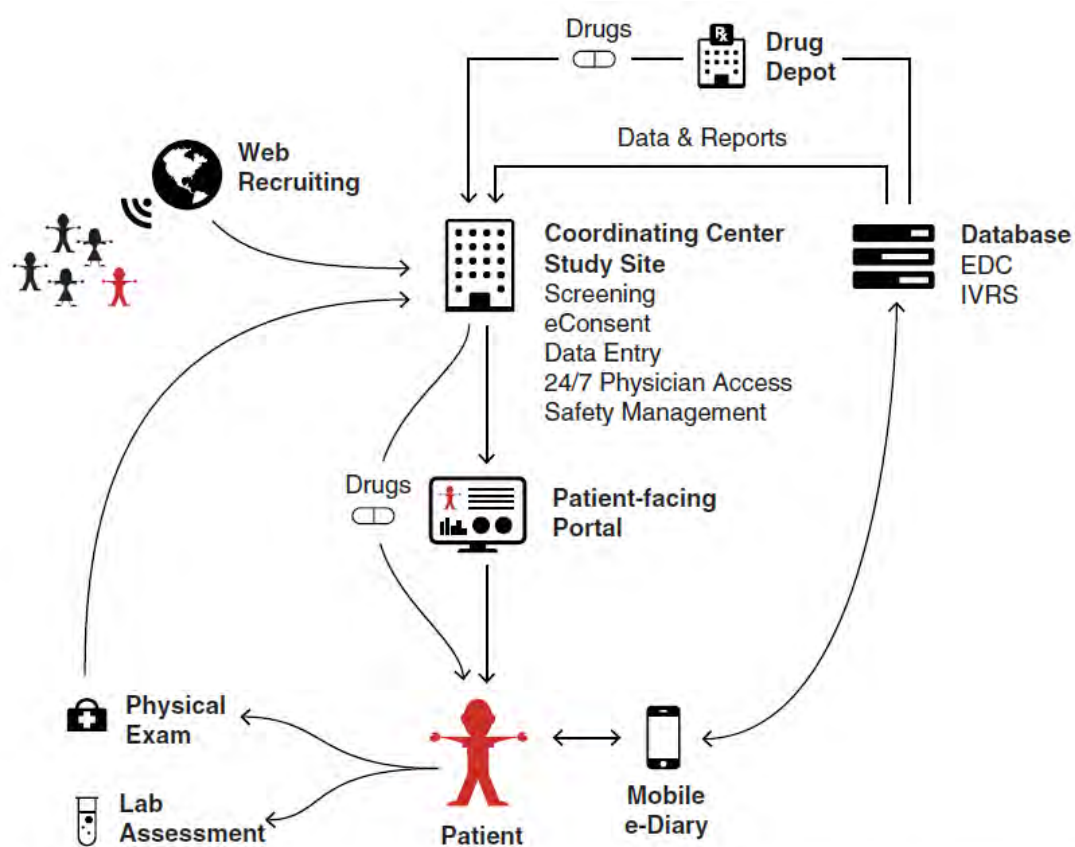


Fig. 2. Electronic data collection and management. EDC = electronic data capture, IVRS = interactive voice response system.

Figure 10 : Schéma du circuit des données générées par le patient [40]

5.4.2 Résultats

Sur les 7230 individus s'étant enregistrés pour une participation potentielle à l'étude, 5157 ont bien confirmé leur adresse *e-mail* et 1519 avaient l'âge et le sexe requis par l'étude.

456 individus ont signé le consentement en ligne et 119 ont réellement été inclus dans la phase initiale de placebo. La différence s'explique par les résultats obtenus lors de la revue des antécédents médicaux, lors de l'examen clinique ou les résultats des analyses biologiques, basés sur les critères d'inclusion de l'étude.

L'étude s'étant arrêtée prématurément à cause du faible taux d'inclusion des patients, au moment de l'arrêt, seulement 18 patients ont été randomisés et ont reçu le traitement en double-aveugle. [40]

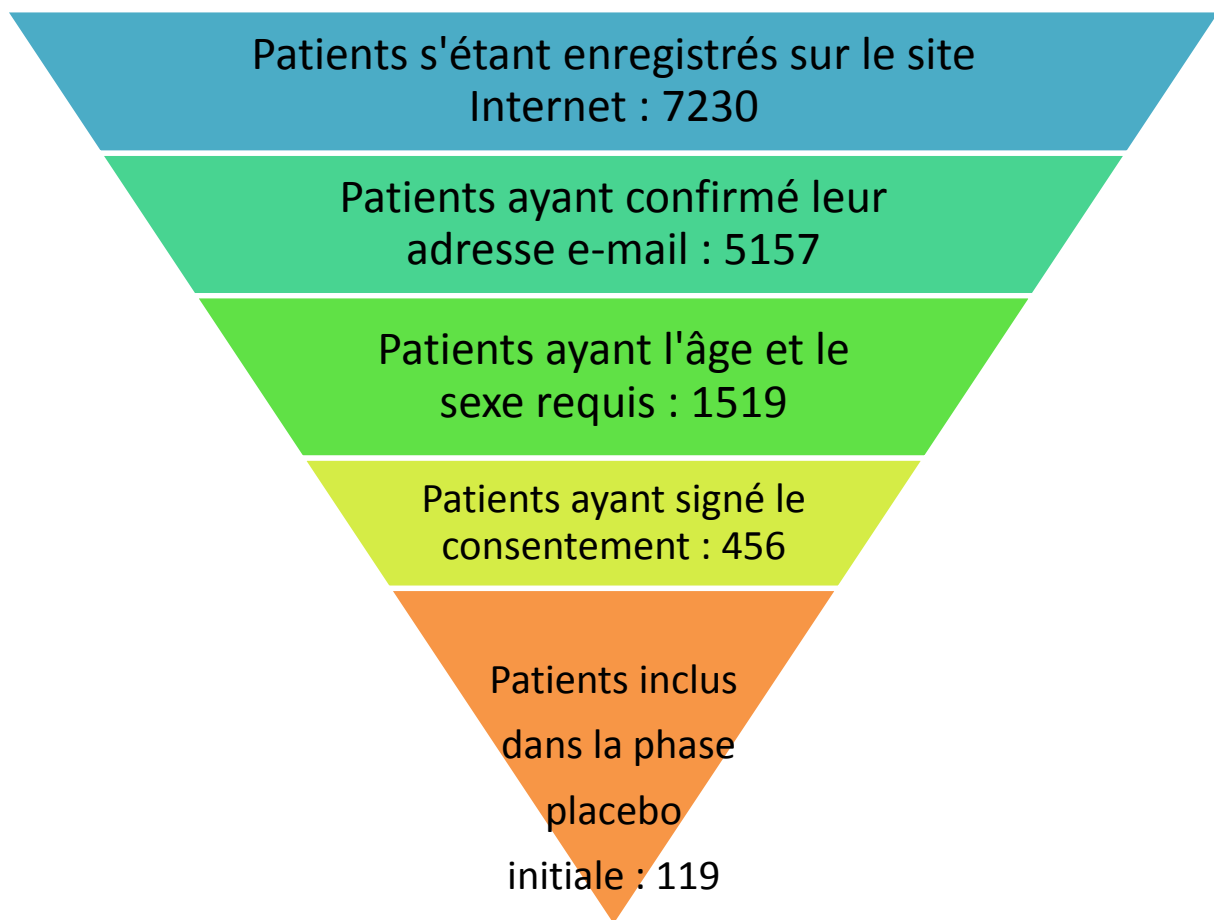


Figure 11 : Diminution significative du nombre de participants entre le pré-screening et l'inclusion

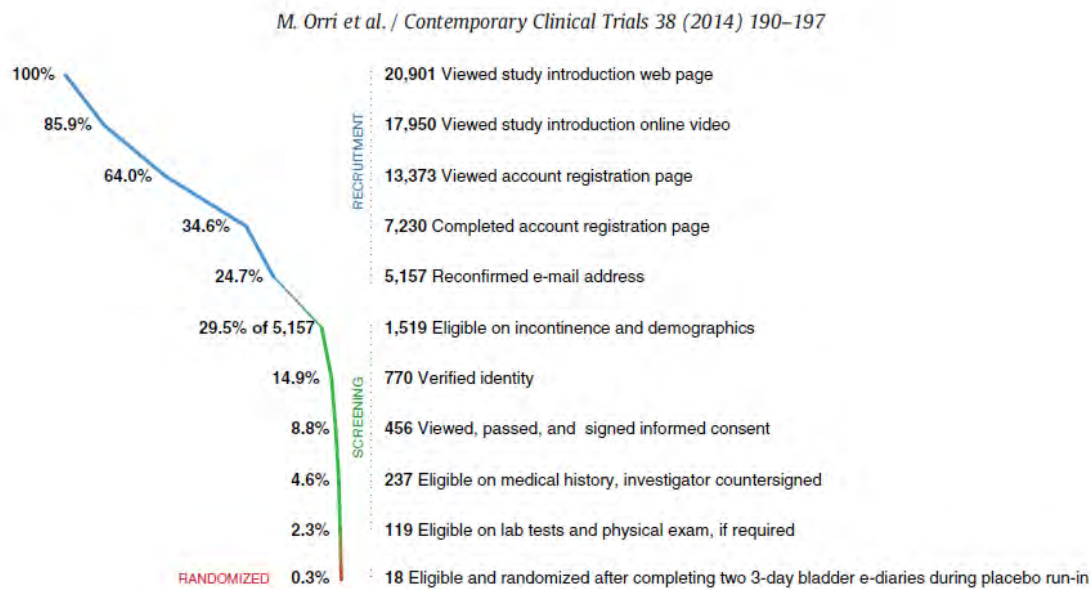


Figure 12 : Pourcentage de patients restants à chaque étape du recrutement [40]

5.4.3 Conclusion

L'étude REMOTE représente le premier essai clinique à recruter, obtenir une signature du consentement électronique et à suivre des patients uniquement au moyen de technologies basées sur le web, sans aucune visite sur un site d'investigation clinique.

Malgré le petit échantillon de patients, les caractéristiques des participants et les résultats d'efficacité et de sécurité obtenus sont cohérents avec ceux reportés précédemment dans des essais cliniques classiques.

Un essai clinique entièrement basé sur les technologies web peut offrir au patient une qualité de vie non négligeable, le patient n'ayant pas à se déplacer.

Le *self-reporting* des données peut s'avérer également bénéfique du fait de la rapidité d'obtention des données.

La sélection de sites, l'initiation de sites, les coûts de transport des patients ainsi que la vérification des données reportées versus les documents sources (travail généralement réalisé par les attachés de recherche clinique) sont évités et apportent un gain économique certain.

L'essai clinique REMOTE a également été conduit dans le but de montrer la faisabilité de conduire toutes les étapes de l'essai standard (recrutement des patients, *screening*, consentement éclairé, dispensation du médicament, collection/management de données) via des technologies basées sur le Web.

Le processus de signature de consentement en ligne a prouvé son efficacité et pourra facilement être utilisé dans de futurs essais cliniques.

En revanche, le processus de recrutement des patients en plusieurs étapes avec des procédés sécurisés permettant de vérifier l'identité des participants en ligne, et le *screening* peuvent s'avérer fastidieux pour les participants et a conduit à une diminution significative des participants, comme le montre les figures 11 et 12. Cela pourrait être simplifié au profit d'une approche simplifiée pour le patient.

Egalement, un taux d'abandon significatif et supérieur à celui attendu (85%) a été observé entre l'inclusion des participants dans la phase initiale placebo et la randomisation en phase de traitement en double-aveugle.

Des améliorations concernant le recrutement des participants et le *screening* afin de diminuer le nombre d'étapes pourraient inclure des options plus flexibles pour la vérification de l'identité et pour la collecte des données, comme par exemple la visite d'une infirmière à la maison pour aider à la saisie de données, le recrutement du participant par le médecin traitant et de limiter la sollicitation du patient quant à l'entrée des données dans les systèmes électroniques (collection passive des données de santé).

L'étude REMOTE de Pfizer a pu démontrer :

- Qu'il est possible de modeler un essai clinique « à distance » centré sur le patient, randomisé, qui est acceptable pour les agences nationales de santé, et les comités d'éthiques.
- Que le fait de s'appuyer uniquement sur la technologie, sans interaction « d'humain à humain », peut impacter négativement la participation des patients à l'essai.

Il est à noter que l'étude pilote Pfizer était une étude de phase IV avec un profil de sécurité du médicament bien établi, les essais virtuels peuvent poser un risque pour la sécurité des patients dans les essais exploratoires et de confirmation. Notamment, si les patients sont atteints de maladies susceptibles d'entraîner un décès et où une surveillance rapprochée du patient est nécessaire. [41]

5.5 VERKKO : Première étude clinique virtuelle européenne

Il s'agit du premier essai clinique virtuel à être mené en Europe, et approuvé par le comité d'éthique finlandais. L'étude est sponsorisée par Sanofi.

L'étude Verkko vise à évaluer l'efficacité d'un glucomètre sans fil.

Le second objectif est d'évaluer l'efficacité d'un système de communication en ligne patient/investigateur.

Soixante patients ont été recrutés, tous via Facebook, sans aucune visite sur un site d'investigation clinique requise durant l'essai.

Les patients étaient redirigés vers une plateforme de recrutement en ligne, Clinpal™, dans laquelle ils pouvaient s'enregistrer afin de monter leur intérêt pour l'étude.

Le centre principal d'investigation pouvait ensuite revoir les candidatures des patients en ligne et sélectionner les patients potentiellement éligibles à l'essai.

Les participants peuvent en apprendre plus sur l'étude par le biais d'une fiche d'information électronique du patient qu'ils peuvent étudier à la maison à leur convenance.

Avant de signer électroniquement les formulaires de consentement éclairé électroniques, ils peuvent poser des questions à l'investigateur en utilisant les fonctions de messagerie de la plateforme. Une fois inclus dans l'étude, le matériel nécessaire à la poursuite du patient dans l'étude d'étude est livré au domicile du patient.

La plateforme électronique aide ensuite le patient à paramétrer le glucomètre sans fil.

Une fois connecté, le glucomètre guide les patients par le biais d'un protocole structuré pour établir leur profil glycémique. Les patients ont aussi accès aux rapports détaillés contenant leur profil glycémique en temps réel.

Le glucomètre envoie automatiquement les taux de glycémie du patient aux médecins de telle sorte que les mesures nécessaires peuvent être prises en temps réel pour stabiliser la glycémie si besoin.

5.5.1 Résultats

Soixante-quatorze individus se sont enregistrés dans Clinpal™, soixante ont été inclus dans l'étude, ce qui fait un taux d'inclusion de 81%.

L'âge moyen des patients était de 56 ans, dont plusieurs participants de 70 ans et plus, ce qui peut montrer que l'utilisation d'Internet et des nouvelles technologies intéressent aussi les personnes âgées.

La satisfaction des patients a été mesurée à 4.52 sur 5 grâce à un sondage effectué à la fin de l'essai. [42]

6 CONCLUSION : LE DEVENIR DES ACTEURS DE L'ESSAI

6.1 Le médecin

Les applications et objets connectés de santé peuvent constituer des outils complémentaires utiles à la prise en charge des patients. Ils peuvent soutenir et renforcer la relation patient/médecin. Des dispositifs de m-santé, sous réserve de leur fiabilité, peuvent contribuer à améliorer l'adhésion des patients aux conseils de prévention, d'hygiène de vie et aux protocoles de soins, à faciliter les contacts entre les médecins et les patients. Les patients se montrent d'ailleurs en attente de conseils en la matière de la part de leurs médecins.

Les trois quarts des médecins possèdent un *smartphone*, selon le baromètre Cessim 2014, et plus de 9 sur 10 (94 %) l'utilisent à des fins professionnelle ou mixte, d'après le 2e baromètre Vidal-CNOM des « Usages numériques en santé » (mai 2013). Ce, qu'ils soient généralistes ou spécialistes, libéraux ou salariés, hommes ou femmes, et quel que soit leur âge.

Le baromètre Vidal-CNOM révèle que près de 9 médecins sur 10 laissent leur *smartphone* allumé en consultation, 81 % n'hésitent pas à y répondre et plus d'un médecin sur deux communique son numéro aux patients.

Ils ne sont cependant, selon l'enquête Isidore, que 24 % à déclarer que les applications mobiles de santé sont devenues tout à fait « incontournables » dans leur pratique, et 40 % à admettre qu'elles le sont « probablement ». [13]

Toutes les enquêtes indiquent que les usages professionnels de santé mobile par les médecins augmentent à un rythme rapide. D'une part, les usages du médecin lui-même dans son exercice, s'intensifient dans la mesure où le *smartphone* constitue un véritable ordinateur de poche qui facilite l'accès à tout un ensemble de bases de données, aide-mémoires, calculateurs, etc. en toute situation.

D'autre part, de plus en plus de médecins (un sur dix environ actuellement) conseillent une application santé à leurs patients. Leurs avis et recommandations concernant des objets connectés suivront sans doute logiquement et assez rapidement.

La m-santé s'intègre donc progressivement à la pratique de la médecine. C'est, selon le CNOM, inéluctable et positif.

Le CNOM estime, par conséquent, qu'il doit accompagner le développement de cette nouvelle donne technologique, non seulement pour mettre en garde vis-à-vis des risques mais aussi pour en souligner les intérêts.

Les applis et objets connectés peuvent en effet soutenir la relation patient/médecin, la sécuriser et la compléter.

6.2 Le pharmacien

Le pharmacien d'officine est le premier maillon de la chaîne de santé. Le patient va privilégier un premier contact avec le pharmacien de sa pharmacie de quartier, car il peut bénéficier des conseils d'un professionnel de santé rapidement, et sans rendez-vous. Le pharmacien a un rôle crucial dans le conseil, l'éducation thérapeutique et la prévention en santé. Selon un sondage Ifop de Janvier 2015 sur un échantillon de 1001 personnes [43], 73% des interrogés pensent que l'objet connecté permet de mieux échanger avec le professionnel de santé et 79% pensent qu'il leur serait utile pour un meilleur suivi de leur état de santé. Il est à noter que 77% des interrogés se disent prêts à partager les données recueillies par des objets connectés avec leur pharmacien, afin d'obtenir des conseils personnalisés.

Les pharmacies d'officine restent donc le lieu privilégié pour promouvoir des dispositifs innovants en matière de prévention, de suivi et d'éducation thérapeutique. Mais, pour le moment, seuls les objets disposant du statut de dispositif médical ou visant au maintien à domicile figurent sur la liste positive et peuvent être délivrés en officine.

Or, aujourd'hui, la plupart des objets connectés et des applications mobiles sont conçus par des acteurs étrangers au monde de la santé. Ils ne connaissent pas les exigences liées à la sécurité des usagers et arrivent sur le marché par le biais des réseaux classiques de diffusion de produits numériques. Ce contexte doit aussi faire réfléchir sur les précautions nécessaires pour lutter contre des allégations santé fallacieuses ou d'éventuels mésusages.

La réglementation actuelle peut être un frein à l'innovation, dans un domaine où tout va très vite. Il serait dommage de se priver d'innovations réellement utiles pour améliorer la santé des patients parce que les temps de développement seraient trop longs et trop coûteux. Mais il faut également s'assurer que ces produits et services apportent des preuves de valeur ajoutée.

6.3 Le patient

Nous avons vu tout au long de cette thèse que la santé connectée permet de replacer le patient au cœur de l'essai clinique. Cela pour impliquer le patient dans le suivi de sa santé mais aussi pour améliorer la relation patient/professionnels de santé.

Toujours d'après le sondage Ifop [43], 44% des interrogés achèteraient un objet connecté pour le suivi de leurs constantes (tension, température corporelle etc.) et 39% des interrogés l'achèteraient pour en partager l'information collectée avec leur médecin.

Aujourd'hui plus que jamais, le patient a une réelle volonté d'être acteur de sa propre santé. L'industrie pharmaceutique l'a bien compris et opte donc pour l'approche *patient-centric* dans la conduite de ses essais cliniques.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Augmentation des investissements en R&D entre 1995 et 2015 par les industries pharmaceutiques.....	10
Figure 2 : Stagnation du nombre de nouvelles molécules approuvées par la FDA ..	11
Figure 3: Processus de recrutement des patients dans l'essai clinique, <i>traduit</i>	18
Figure 4 : les différentes composantes de la santé connectée	27
Figure 5 : Sources privilégiées versus sources réelles d'information sur la recherche clinique	29
Figure 6 : L'« entonnoir » de recrutement.....	32
Figure 7 : La compliance des patients reportée versus réelle sur <i>diaries</i> papier et électroniques	38
Figure 8 : Le projet EHR4CR et les étapes impactées	43
Figure 9 : Tableau des caractéristiques générales des essais cliniques virtuels.....	51
Figure 10 : Schéma du circuit des données générées par le patient.....	57
Figure 11 : Diminution significative du nombre de participants entre le pré-screening et l'inclusion	59
Figure 12 : Pourcentage de patients restants à chaque étape du recrutement	60

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Food and Drug Administration, « Using Technologies and Innovative Methods To Conduct Food and Drug Administration-Regulated Clinical Investigations of Investigational Drugs; Establishment of a Public Docket », oct-2015. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2015-N-3579-0001>.
- [2] F. E. Casty et M. S. Wieman, « Drug Development in the 21st Century The Synergy of Public, Private, and International Collaboration », *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, vol. 47, n° 3, p. 375-383, mai 2013.
- [3] PhRMA. 2016. « 2016 PhRMA Annual Membership Survey ». <http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/annual-membership-survey-results.pdf>.
- [4] Food and Drug Administration. 2016. « Novel Drugs 2015 ». Janvier 2015 <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/UCM485053.pdf>.
- [5] « Summary of NDA Approvals & Receipts, 1938 to the Present ». 2016. En ligne. <http://www.fda.gov/aboutfda/whatwedo/history/productregulation/summaryofndaapprovalsreceipts1938tothepresent/default.htm>.
- [6] « The World Factbook — Central Intelligence Agency », 26-sept-2016. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cia.gov/library/publications/resources/the-world-factbook/geos/fr.html>.
- [7] Agence Nationale de Sécurité du Médicament, Les essais cliniques [En ligne] Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Les-essais-cliniques/(offset)/0)
- [8] « Overview of Clinical Trials | CenterWatch », 26-sept-2016. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.centerwatch.com/clinical-trials/overview.aspx>.
- [9] « Web-Based Patient Recruitment », *Cutting Edge Information*, 26-sept-2016.
- [10] « Emerging-Technologies-Clinical-Trials-1113-2.pdf ».
- [11] Eye for Pharma, « Patient-centered Innovation in Clinical trials ». 2015.
- [12] « The Corporate Reputation of Pharma in 2014 —the Patient Perspective ».
- [13] Conseil National de l'Ordre des Médecins, *Santé connectée - de la e-santé à la santé connectée*. 2015.

- [14] R. S. H. Istepanian, S. Laxminarayan, et C. S. Pattichis, Éd., *M-Health*. Boston, MA: Springer US, 2006.
- [15] « WHO | eHealth », *WHO*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/ehealth/en/>.
- [16] L. Rainie et S. Fox, « The Online Health Care Revolution », *Pew Research Center: Internet, Science & Tech*, 26-nov-2000. .
- [17] CISCRP, « Perceptions Insight Survey - Decision to participate ». 2015.
- [18] N. S. Sharma, « Patient centric approach for clinical trials: Current trend and new opportunities », *Perspect Clin Res*, vol. 6, n° 3, p. 134-138, 2015.
- [19] P. Mansell, « GSK, MedTrust launch iPhone/iPad app for cancer trials », 08-juin-2010. [En ligne]. Disponible sur: http://www.pharmatimes.com/news/gsk%2C_medtrust_launch_iphoneipad_app_for_cancer_trials_983110.
- [20] « Mobile App for Carcinoid Cancer and Neuroendocrine Tumor Patients », *Carcinoid Cancer Foundation*, 26-sept-2016. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.carcinoid.org/for-patients/general-information/mobile-app-for-carcinoid-cancer-and-neuroendocrine-tumor-patients/>.
- [21] Novartis turns from social networking to apps for trial recruitment », 19-mars-2013. [En ligne]. Disponible sur: http://www.pmlive.com/blogs/digital_intelligence/archive/2013/march/novartis_turns_from_social_networking_to_apps_for_trial_recruitment_468161.
- [22] V. L. Franklin, A. Greene, A. Waller, S. A. Greene, et C. Pagliari, « Patients' Engagement With "Sweet Talk" – A Text Messaging Support System for Young People With Diabetes », *J Med Internet Res*, vol. 10, n° 2, juin 2008.
- [23] P. R. Deshpande, S. Rajan, B. L. Sudeepthi, et C. P. Abdul Nazir, « Patient-reported outcomes: A new era in clinical research », *Perspect Clin Res*, vol. 2, n° 4, p. 137-144, 2011.
- [24] M. Hufford, A. Stone, S. Shiffman, J. Schwartz, et J. Broderick, « Paper vs. Electronic diaries - Compliance and Subject Evaluations », août-2002. [En ligne]. Disponible sur: http://images.alfresco.advanstar.com/alfresco_images/pharma/2014/08/22/bb34ba55-e950-4531-8c08-aa1f3da6e0e3/article-26823.pdf.
- [25] « PROMIS », 26-sept-2016. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis>.

- [26] « PROMIS: Clinical Outcomes Assessment - Overview », 26-sept-2016. [En ligne]. Disponible sur: <http://commonfund.nih.gov/Promis/overview>.
- [27] B. E. Dixon, A. Zafar, et J. M. Overhage, « A Framework for evaluating the costs, effort, and value of nationwide health information exchange », *J Am Med Inform Assoc*, vol. 17, n° 3, p. 295-301, 2010.
- [28] G. De Moor, M. Sundgren, D. Kalra, A. Schmidt, M. Dugas, B. Claerhout, T. Karakoyun, C. Ohmann, P.-Y. Lastic, N. Ammour, R. Kush, D. Dupont, M. Cuggia, C. Daniel, G. Thienpont, et P. Coorevits, « Using electronic health records for clinical research: the case of the EHR4CR project », *J Biomed Inform*, vol. 53, p. 162-173, févr. 2015.
- [29] « Electronic Health Records for Clinical Research - (EHR4CR) ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ehr4cr.eu/views/solutions/platform.cfm>.
- [30] « Inaugural Conference, Paris, March 9-10, 2016 », *i-HD*, 07-juill-2016. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.i-hd.eu/index.cfm/resources/presentations/inaugural-conference-paris-march-9-10-2016/>.
- [31] T. Inc, « TriNetX Executes Agreement to Revolutionize Clinical Trial Design to Enhance and Accelerate the Development of New Drugs », 26-sept-2016. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.prnewswire.com/news-releases/trinetx-executes-agreement-to-revolutionize-clinical-trial-design-to-enhance-and-accelerate-the-development-of-new-drugs-300230793.html>. [Consulté le: 26-sept-2016].
- [32] « EMEA Reflection paper on the Use of Interactive Response Technologies (Interactive Voice/Web Response Systems) in Clinical Trials ».
- [33] « IVRS FOR PATIENT SELF CARE », 26-sept-2016. [En ligne]. Disponible sur: http://www.ivrsdevelopment.com/ivrs_patient_self_care.htm.
- [34] J. D. Piette, A.-M. Rosland, N. S. Marinec, D. Striplin, S. J. Bernstein, et M. J. Silveira, « Engagement with automated patient monitoring and self-management support calls: experience with a thousand chronically ill patients », *Med Care*, vol. 51, n° 3, p. 216-223, mars 2013.
- [35] Food and Drug Administration guidance, « Use of Electronic Informed Consent in Clinical Investigations ».
- [36] M. C. Rowbotham, J. Astin, K. Greene, et S. R. Cummings, « Interactive Informed Consent: Randomized Comparison with Paper Consents », *PLOS ONE*, vol. 8, n° 3, p. e58603, mars 2013.

- [37] « Mytrus, Inc. », 26-sept-2016. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.mytrus.com/en/news/detail/20120409-ipad-icd>.
- [38] D. Covington, « The Remote Patient-Centered Study Approach in Clinical Research », 26-sept-2016. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.appliedclinicaltrialsonline.com/remote-patient-centered-study-approach-clinical-research?pageID=5>.
- [39] « Pfizer Conducts First “Virtual” Clinical Trial Allowing Patients to Participate Regardless Of Geography | Pfizer Pharmaceutical News and Media | Pfizer: the world’s largest research-based pharmaceutical company », 26-sept-2016. [En ligne]. Disponible sur: <http://press.pfizer.com/press-release/pfizer-conducts-first-virtual-clinical-trial-allowing-patients-participate-regardless->.
- [40] M. Orri, C. H. Lipset, B. P. Jacobs, A. J. Costello, et S. R. Cummings, « Web-based trial to evaluate the efficacy and safety of tolterodine ER 4 mg in participants with overactive bladder: REMOTE trial », *Contemp Clin Trials*, vol. 38, n° 2, p. 190-197, juill. 2014.
- [41] J. C. Dooren, « A Clinical Drug Trial Via Phone, Computer », 07-juin-2011.
- [42] « eClinicalHealth Announces Successful Results for an Entirely Remote Online Clinical Trial | Business Wire », 21-juin-2016. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.businesswire.com/news/home/20160621005604/en/eClinicalHealth-Announces-Successful-Results-Remote-Online-Clinical>.
- [43] « Ifop - Les Français et l’E-Pharmacie ». Janvier 2015. [En ligne]. Disponible sur : http://www.ifop.com/?option=com_publication&type=poll&id=2946.

Titre : Solutions digitales appliquées aux essais cliniques : la santé connectée

Résumé : Les nouvelles technologies font aujourd'hui partie intégrante de notre environnement. Leur utilisation étendue au domaine de la santé permet d'accéder à de nouvelles méthodes de prise en charge des patients. Les applications mobiles, Internet et les réseaux sociaux permettent désormais aux patients d'être acteurs de leur propre santé. Les industries pharmaceutiques l'ayant bien compris, elles adoptent maintenant une approche centrée sur le patient, notamment dans ses essais cliniques. A l'aide de divers outils visant à impliquer le patient dans le processus de recherche clinique, elles donnent au patient non plus un rôle de simple « cobaye », mais de collaborateur. Plusieurs projets ont vu le jour, visant à simplifier la mise en place des essais cliniques, tout en améliorant l'expérience du patient au cours de l'essai. Parmi ceux-ci, des projets innovants d'essais cliniques à distance comme l'étude REMOTE de Pfizer ou encore VERKKO, la première étude virtuelle européenne, sont abordés, détaillés et analysés dans le cadre de ce travail de thèse.

Nous sommes à l'aube d'une révolution dans la recherche clinique, à laquelle tous les acteurs de santé, dont le pharmacien, devront s'adapter.

Title: Digital solutions applied to clinical trials: e-health

Summary: Web-based technologies are now entire part of our environment. Their use can be extended within health domain to support patients' healthcare. Mobile applications, Internet and social media allow patients to be actors of their own health. Pharmaceutical industries now changed their strategy adopting patient-centricity approach for their clinical trials. With the help of several tools involving patient in the clinical research process, they give to the patient the opportunity to be a real collaborator. Several projects were undertaken in order to simplify the clinical trials set-up, improving the patient experience during the clinical study. Among them, innovative fully remote clinical trials such as REMOTE study from Pfizer and VERKKO, the first European remote clinical study, will be thoroughly analyzed in this thesis.

We are on the edge of a revolution in clinical research, to which every single healthcare provider, including the pharmacist, will have to fit in.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Essais cliniques – Santé connectée – Patients –Médicaments – Santé digitale

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
UFR des sciences pharmaceutiques
35 chemin des maraîchers
31400 Toulouse**Directeur de thèse : Professeur Jean-Edouard Gairin**