



Sous le parrainage
de Geneviève Fioraso,
Ministre de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche

COLLOQUE

2^{èmes} Assises de l'Innovation Thérapeutique

“La recherche clinique à l'heure du numérique”

SYNTHÈSE
Auteur : Nicolas Brizé

Mercredi 5 Novembre 2014
de 9h00 à 13h00

Amphithéâtre Deloitte,
136, Avenue Charles de Gaulle
92200 Neuilly-sur-Seine

Édito

La transformation numérique de la recherche clinique : une chance pour la France ?

Source de progrès thérapeutique et de l'amélioration de la qualité des soins, la recherche clinique ne manquera pas d'être profondément et durablement transformée par les nouvelles technologies numériques. Cette transformation nécessitera un profond réaménagement du cadre réglementaire actuel et posera, de toute évidence, des questions éthiques et juridiques, en particulier soulevées par l'exploitation de données personnelles. Elle ne manquera pas, non plus, d'avoir un effet positif sur le délai nécessaire à la mise sur le marché d'innovations thérapeutiques, tout en apportant une meilleure sécurité grâce à la mise en œuvre de programmes d'observance et de suivi des patients dans leur vie réelle.

Ainsi, les enjeux scientifiques et économiques du numérique pour la recherche clinique sont considérables, tant pour les médicaments que pour les dispositifs médicaux. D'ores et déjà, les solutions numériques de e-recrutement de patients, de collecte de données d'études cliniques ou d'analyse de « big data » constituent des avancées importantes en termes d'efficacité et de réduction des délais. Et la révolution numérique pour la recherche clinique n'en est qu'à ses débuts comme en témoignent par exemple les promesses de la « médecine in silico » en matière de modélisation et de simulation pour l'étude des effets secondaires ou de la pharmacocinétique.

La transformation numérique de la recherche clinique est aussi une nouvelle chance pour la France, notamment dans l'actuel contexte de la délocalisation vers l'Europe de l'Est et les pays émergents. A condition, toutefois, non seulement d'accompagner mais encore de soutenir cette transformation par un cadre réglementaire rénové. L'ambition de ces 2^{èmes} Assises de l'Innovation Thérapeutique, en mobilisant les principaux acteurs de la recherche clinique et les meilleurs experts, est d'y contribuer.

Yves JARLAUD,
associé conseil, responsable du secteur Santé, Deloitte

Jacques MARCEAU,
président d'Aromates et co-fondateur du Collectif Santé Numérique

RÉSOUTRE LES PLUS GRANDS PROBLÈMES DE SANTÉ MOBILISE CHACUN D'ENTRE NOUS

Il faut de la volonté pour explorer de nouvelles voies. Et nul ne peut y parvenir s'il est isolé.

C'est pourquoi, les équipes AbbVie travaillent chaque jour en collaboration avec des pairs, des universitaires et des experts cliniciens pour affronter ensemble les plus grands défis de santé.

En unissant l'expertise et la stabilité d'un laboratoire pharmaceutique avec la passion et l'esprit novateur d'une biotech, nous sommes capables d'aller au-delà de la pensée conventionnelle et d'adopter une approche innovante qui fait une réelle différence.

La science est le point de départ qui nous permet de trouver des solutions qui améliorent la vie de millions de patients de par le monde.

Pour en savoir plus : www.abbvie.fr



DES ÉQUIPES. UNE PASSION.
DES POSSIBILITÉS.

abbvie





Bio-Modeling Systems The R&D booster for life Sciences discoveries

OUI, le taux d'échec de la recherche clinique n'est pas une fatalité si l'on accepte de penser en dehors de la boîte!

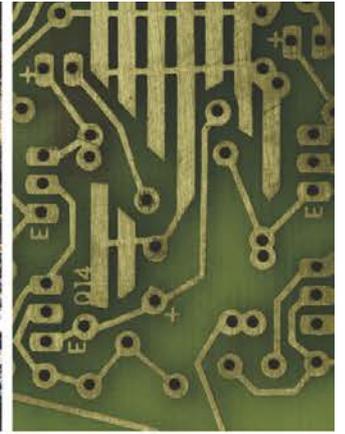
- En 2002, un groupe de médecins, de scientifique et d'ingénieurs a décidé de proposer un changement de paradigme majeur.
- De cette volonté est née CADI™ Discovery, la première plateforme opérationnelle de modélisation heuristique mettant en application le concept disruptif de « Mechanisms-Based Medicine » dont la mission est de découvrir, comprendre et valider les mécanismes causaux des maladies.
- A partir de cette connaissance validée, les signatures de biomarqueurs, les cibles, les solutions thérapeutiques deviennent des conséquences de ces mécanismes.
- Nos découvertes, publications, brevets et création de spin-offs pharmaceutiques illustrent notre capacité à reformuler et répondre aux questions critiques des responsables R&D du secteur.
- Notre société, profitable depuis 2006, est basée sur Paris.

Bio-Modeling Systems

The Mechanisms-Based Medicine Company

The discovery of cost-effective
Innovative diagnostic, therapeutic & prevention solutions
for medicine, cosmetics, and nutrition

Pour nous contacter: manuel.gea@bmsystems.net



DEMAIN commence ici.



©2014 Cisco Systems, Inc. Tous droits réservés.

Aujourd'hui, on mesure avec émerveillement tout le chemin parcouru. Nos téléphones communiquent avec nos téléviseurs pour enregistrer nos émissions préférées. Des médecins en Estonie soignent des patients au Danemark. Les entreprises s'appuient sur les réseaux sociaux pour améliorer leur service client. Et pourtant, plus de 99 % du monde n'est toujours pas connecté à Internet.

Mais nous y travaillons.

Et demain, nous pourrons donner vie à n'importe quel objet.

Les arbres parleront à des réseaux qui eux-mêmes parleront du changement climatique avec les scientifiques.

Les feux de signalisation parleront aux voitures qui parleront aux capteurs routiers de manière à mieux réguler la circulation.

Les ambulances parleront aux dossiers médicaux qui parleront aux médecins pour sauver plus de vies.

Une nouvelle ère s'annonce : celle de l'Internet des objets. C'est une opportunité sans précédent qui s'offre aux entreprises d'aujourd'hui.

Demain ?

Nous réveillerons le monde. Et nous observerons, les yeux grands ouverts, comment les choses prennent vie.

#tomorrowstartshere


CISCO



À la croisée des chemins, la bonne décision prend tout son sens.

Deloitte, ce n'est pas seulement l'offre la plus complète du marché en matière de services aux entreprises. Ce sont surtout des experts, pluridisciplinaires, capables de repérer parmi la multitude de données disponibles, celles qui serviront à l'élaboration de stratégies performantes et personnalisées.

www.deloitte.fr

Deloitte.



La santé
a un prix
et il doit être
raisonnable.

Profitez d'une complémentaire santé performante, à un budget maîtrisé, incluant :

- le tiers payant : vous n'avancez aucuns frais auprès de nombreux professionnels de santé.
- des réductions allant jusqu'à 40 % sur les verres, grâce au 1^{er} réseau national d'opticiens partenaires.
- des remboursements rapides.



Harmonie Mutuelle, 1^{re} mutuelle santé de France.



**Harmonie
mutuelle**

En harmonie avec votre santé

harmonie-mutuelle.fr



ORGANISME DE RECHERCHE, SOURCE D'INNOVATION

La réponse
aux enjeux
stratégiques
et aux attentes
des acteurs
économiques

- 4 800 salariés
- 12 500 étudiants
dont 1 725 doctorants
- Plus de 120 M€ de
ressources contractuelles
issues de la recherche
- 100 créations d'entreprises par an
dans les incubateurs des écoles

- Numérique
- Énergie
- Matériaux avancés
- Environnement et
ressources naturelles
- Économie, entreprise
et Société
- Santé
- Transports durables

 mines.telecom  @Mines_Telecom
www.mines-telecom.fr

MINES ALBI-CARMAUX - MINES ALÈS - MINES DOUAI - MINES NANTES - MINES PARISTECH - MINES SAINT-ETIENNE
TÉLÉCOM BRETAGNE - TÉLÉCOM PARISTECH - TÉLÉCOM SUDPARIS - TÉLÉCOM ÉCOLE DE MANAGEMENT
TÉLÉCOM LILLE - EURECOM

NOS SOLUTIONS POUR L'OBSERVANCE**CRÉATION DE PROGRAMMES
D'OBSERVANCE**

**Messages et informations*
patient personnalisés**
Algorithmes,
séquençage,
monitoring...

**CONSEILS**

Recherches & publications
Comment bâtir et
déployer un programme
d'observance ?

**E-SANTÉ**

Outils digitaux
d'accompagnement patient
à destination des
professionnels de santé
et des établissements
de soins

**FORMATION**

Se former,
former ses équipes à
conduire un projet
d'observance

**ÉVALUATION**

Etude observationnelle,
mesure d'efficacité des
programmes patients...

*tous nos contenus sont validés par un comité d'experts de la santé

IL Y A FORCÉMENT UNE PÉPITE DANS VOS DONNÉES

Cabinet de conseil en valorisation de données dans le domaine de la santé, Quinten améliore le rendement informationnel de vos données et vous accompagne dans le ciblage de vos actions. **Parce que vos données sont précieuses, et méritent d'être exploitées, Quinten vous aide à en tirer le meilleur parti, de manière originale et approfondie.**



Une expertise unique, des savoir-faire pointus

Une technologie d'intelligence artificielle propre et déposée :
le Q-finder[®], permettant d'extraire des enseignements clés de tout type de données.

Quinten favorise notamment l'accélération de vos programmes d'optimisation de molécules, l'amélioration des taux de succès en phases cliniques avancées, l'anticipation de problèmes de sécurité du médicament et l'identification de nouvelles combinaisons de biomarqueurs ciblés.

UNE OFFRE SOUPLE ET SUR-MESURE, UNE TECHNOLOGIE D'AVANT-GARDE ET UNE ÉTHIQUE RIGOUREUSE

ILS NOUS FONT CONFIANCE : SANOFI, IPSEN, NOVARTIS, ROCHE, NOVAGALI, BAYER,
TRANSGENE, AMGEN, ABBOTT, IGR, SERVIER, STALLERGENES, ASTRAZENECA...

quinten[®]

En savoir plus : quinten-healthcare.com / Contact : Alexandre Templier : a.templier@quinten-france.com

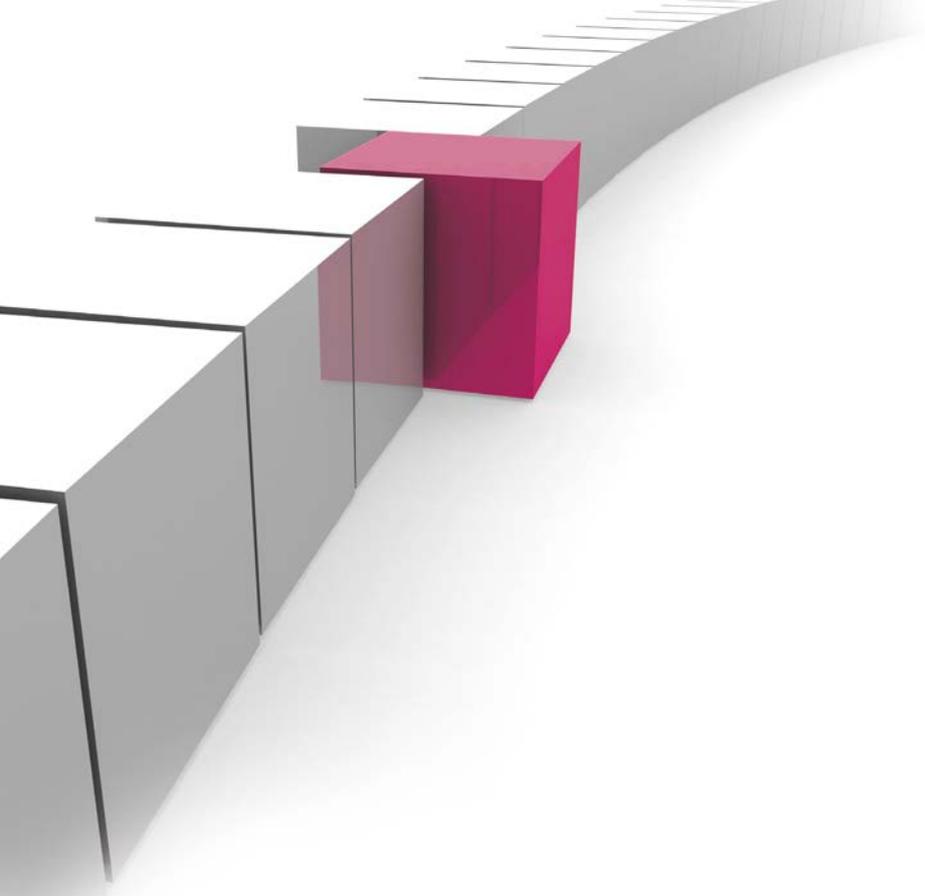


1^{er} laboratoire pharmaceutique français indépendant

Plus de **21 000** salariés. Près de **3 000** chercheurs y préparent les médicaments du futur. **27 %** du chiffre d'affaires consacrés à la recherche et au développement en 2013. **50** nouvelles entités chimiques et biologiques actuellement en cours de recherche dans les domaines thérapeutiques suivants : les maladies cardiovasculaires, le système nerveux central et la psychiatrie, la cancérologie, le diabète et le métabolisme, la rhumatologie. Une présence sur les **5** continents, dans **140** pays. **91 %** des médicaments **SERVIER** sont prescrits en dehors de la France . Un chiffre d'affaires de **4,2** milliards d'euros pour **2013**. **SERVIER** contribue à hauteur de **35 %** à l'excédent de la balance commerciale française pour l'industrie pharmaceutique en 2013.



Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Téléphone : 01 55 72 60 00
www.servier.fr



Programme

8h00 - 9h00 : Petit déjeuner - networking

9h00 - Ouverture : « La recherche clinique au cœur du progrès thérapeutique »

- **Professeur Jean-François DHAINAUT**, Président du Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation d'Ile de France, Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD), AP/HP

9h15 - « Les TIC au service de la recherche clinique en France, en Europe et dans le monde »

- **Yves JARLAUD**, associé conseil, responsable du secteur Santé, Deloitte

9h30 - « Qu'attendre de la rénovation du cadre français et européen ? »

- **Denis COMET**, Président, AFCROs (Association Française des Entreprises de la Recherche Clinique)

9h45 - Table ronde 1 « Opportunités et risques : numérisation de la recherche clinique »

Introduction et animation :

Denis FOMPEYRINE, PhD, Consultant Life Sciences and Health Care

Intervenants :

- **Manuel GEA**, co-fondateur et CEO, Bio-Modeling Systems
- **Corinne MARSOLIER**, directeur, Cisco Consulting Services, Cisco EMEAR
- **Sophie OLLIVIER**, directeur gestion des données cliniques et support logistique clinique, Servier
- **Didier RENARD**, président, Cloudwatt
- **Alexandre TEMPLIER**, co-fondateur et dirigeant, Quinten

10h45 - Table ronde 2 « Suivi dans la vie réelle et « Big data » : changement de paradigme ou fin de la recherche clinique ? »

Introduction et animation :

Hubert MÉCHIN, président, Drugee

Intervenants :

- **Laurent ALEXANDRE**, président, Dnavision
- **Kevin DOLGIN**, président, Observia
- **Francis JUTAND**, directeur scientifique, Institut Mines-Télécom
- **Jean-François THEBAUT**, membre du collège, HAS

11h45 - Table ronde 3 « Quelle place pour la France et l'Europe dans une recherche clinique qui se numérise ? »

Introduction et animation :

Jean-Pierre THIERRY, médecin en santé publique, consultant

Intervenants :

- **Frédéric BIZARD**, économiste de la santé, enseignant à Sciences Po Paris et au Conservatoire national des arts et métiers (CNAM)
- **Olivier LOUVET**, chef du bureau innovation et recherche clinique, DGOS
- **Jean-Luc PLAVIS**, patient-expert – délégué général de ReMéDié (Réseau National de Médiation en Santé), et secrétaire des instances du CISS IDF
- **Olivier VERAN**, député de l'Isère

12h50 - Clôture

Avertissement : Copyright

Tous les textes, images, éléments graphiques, et leur disposition sur le présent document sont couverts par le droit d'auteur et autres protections applicables en matière de propriété intellectuelle ou de concurrence déloyale.

Ces objets ne peuvent pas être copiés à des fins commerciales ou de diffusion, ni être modifiés ou utilisés sans l'autorisation de Aromates.

L'utilisateur de cette synthèse, s'engage à n'en révéler aucune partie et à n'en faire aucun autre usage contraire aux pratiques honnêtes en matière commerciale.

Aromates
169, RUE D'AGUESSEAU
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT - FRANCE
Aromates 2014 ©. Tous droits réservés.

SOMMAIRE DETAILLE

1. Ouverture

Jacques MARCEAU, président d'Aromates

2. La recherche clinique au coeur du progrès thérapeutique

Professeur Jean-François DHAINAUT, président du Groupement interrégional de recherche clinique et d'innovation d'Ile-de-France, Département de la recherche clinique et du développement (DRCD), AP/HP

2.1. État des lieux de la recherche clinique

2.2. Les impacts médico-économiques

2.3. Repenser la recherche clinique

2.4. Un tsunami de données

2.5. La révolution des patients

2.6. Vers de nouvelles approches de recherche

2.7. Financer les projets collaboratifs

3. Technologies : le potentiel de transformation du numérique pour le futur de la recherche clinique

Yves JARLAUD, associé conseil, responsable du secteur Santé, Deloitte

3.1. Trois défis majeurs

3.2. L'e-recrutement de patients

3.3. Les avancées dans la collecte et la gestion des données

3.4. Advanced analytics

3.5. De nouvelles approches de modélisation et de simulation

4. Réglementation : qu'attendre de la rénovation du cadre français et européen ?

Denis COMET, président, AFCROs (Association française des entreprises de la recherche clinique et épidémiologique)

4.1. Sept mesures de l'AFCROs pour la recherche clinique

4.2. Application du nouveau règlement européen au 2^{ème} semestre 2016

4.3. Quatre points à retenir dans le règlement européen

4.4. Des freins et des facteurs de succès

4.5. Ce qui reste à faire

4.6. Une opportunité pour la France

5. Table ronde 1 – **Opportunités et risques : numérisation de la recherche clinique**

5.1. Introduction et animation

Denis FOMPEYRINE, PhD, consultant Life Sciences and Health Care

5.2. L'impact du numérique sur les essais cliniques chez Servier

Sophie OLLIVIER, directeur gestion des données et support logistique clinique, Servier

5.2.1. De nouveaux experts dans l'organisation

5.2.2. L'amélioration des essais cliniques

5.2.3. Vers des études 100% électroniques

5.3. Des opportunités pour Cisco

Corinne MARSOLIER, directeur, Cisco consulting services, Cisco EMEAR

5.3.1. L'exploitation des bases de données

5.3.2. De nouveaux modèles économiques

5.4. Sécurisation des données de santé : les enjeux de la cybersécurité

Didier RENARD, président, Cloudwatt

5.4.1. Secret médical : le risque zéro n'existe pas

5.4.2. Quantified-self : la donnée de santé va plus loin

5.4.3. Les différentes couches du cloud souverain

5.5. La valorisation des données

Alexandre TEMPLIER, co-fondateur et dirigeant, Quinten

5.5.1. L'échantillonnage des populations est-il représentatif ?

5.5.2. Affiner les études cliniques en contextualisant les données

5.6. Réfléchissons avant d'agir

Manuel GEA, co-fondateur et CEO, Bio-Modeling Systems

5.6.1. Des biologistes intégrateurs à l'origine de BM Systems

5.6.2. Comprendre les mécanismes causaux des pathologies

5.6.3. Comprendre avant de mesurer

5.7. Discussion

5.7.1. Human Brain Project, un projet fédérateur ?

5.7.2. Promouvoir l'open data dans les hôpitaux français

5.7.3. Se fédérer autour de la data pour en extraire de la valeur

5.7.4. Les freins réglementaires

5.7.5. Où en est le Dossier Médical Personnel ?

5.7.6. Gouvernance des données : les médecins resteront-ils aux manettes ?

6. Table ronde 2 – Suivi dans la vie réelle et « big data » : changement de paradigme ou fin de la recherche clinique ?

6.1. Introduction et animation

Hubert MECHIN, président, Drugee

6.2. L'avènement des systèmes experts est inévitable

Laurent ALEXANDRE, président, Dnavision

- 6.2.1. Datadélugue
- 6.2.2. La « watsonisation » de la médecine
- 6.2.3. Le transfert de la valeur vers les GAFA
- 6.2.4. Gestion de données temps réel et mobilité sont liées
- 6.2.5. Ne sous-estimons pas les systèmes experts

6.3. Co-évolution : magie, promesses et limites du big data

Francis JUTAND, directeur scientifique, Institut Mines-Télécom

- 6.3.1. La magie
- 6.3.2. Les promesses
- 6.3.3. Les limites
- 6.3.4. La co-évolution entre l'homme et la machine

6.4. La vie réelle au secours de la non-observance

Kevin DOLGIN, président, Observia

- 6.4.1. Un coût humain et financier
- 6.4.2. Les profils psychologiques de non-répondeurs

6.5. Régulation : La data, un outil pour améliorer l'efficacité en santé

Jean-François THEBAUT, membre du collège, HAS

- 6.5.1. Le big gaspillage des dépenses de santé
- 6.5.2. Utilisation des données en recherche clinique
- 6.5.3. Qualification des données
- 6.5.4. Les limites à l'interprétation des données
- 6.5.5. À quoi vont servir les données ?

6.6. Discussion – Algorithmes ou médecins ? Les cohortes, l'éthique et le monopole des grandes plateformes

7. Table ronde 3 – **Quelle place pour la France et l'Europe dans une recherche clinique qui se numérise ?**

7.1. Introduction et animation

Jean-Pierre THIERRY, médecin de santé publique, consultant

- 7.1.1. La dynamique financière de l'industrie pharmaceutique
- 7.1.2. La compétitivité européenne et française
- 7.1.3. Comment financer l'innovation ?

7.2. L'analyse prédictive peut financer l'innovation

Frédéric BIZARD, économiste de la santé, enseignant à Sciences Po Paris et au Conservatoire national des arts et métiers (CNAM)

- 7.2.1. Un système de santé en échec face à l'abondance d'innovations numériques
- 7.2.2. L'innovation prédictive
- 7.2.3. L'innovation sociale et politique

7.3. Le régulateur face à la diffusion de l'innovation

Olivier LOUVET, chef du bureau innovation et recherche clinique, DGOS

- 7.3.1. Faire de la recherche un outil de décision médico-économique
- 7.3.2. Le niveau de preuve des données est-il suffisant ?
- 7.3.3. Adapter la régulation à la diffusion de l'innovation

7.4. Le point de vue du patient

Jean-Luc PLAGIS, patient-expert – délégué général de ReMédiÉ (Réseau national de médiation en santé), secrétaire des instances du CISS IDF

- 7.4.1. Le manque de transparence
- 7.4.2. Décloisonner le système

7.5. Les leviers pour soutenir l'innovation et la recherche

Olivier VERAN, député de l'Isère, rapporteur du volet assurance-maladie PLFFS 2015

- 7.5.1. L'e-Santé, un champ complexe à légiférer
- 7.5.2. Une politique de soutien à l'innovation et à la recherche
- 7.5.3. L'attractivité des territoires
- 7.5.4. Lever le tabou européen

7.6. Discussion

- 7.6.1. L'écueil du médico-économique
- 7.6.2. Pour un observatoire dynamique du panier des soins et services
- 7.6.3. La prise de conscience des pouvoirs publics
- 7.6.4. Des méthodes pour décloisonner les organisations

8. Clôture

Jacques MARCEAU

1. Ouverture

Jacques MARCEAU, président d'Aromates

Qu'il s'agisse de prévention, de diagnostic ou de soin, il ne se passe pas un jour sans que l'annonce d'une innovation ne vienne apporter sa part de transformations à la médecine et, avec elle, plus de sécurité, plus de confort et surtout de nouvelles chances de guérisons pour les patients.

Source du progrès thérapeutique et de l'amélioration de la qualité des soins, la recherche clinique ne manque pas, non plus, d'être rapidement, profondément et durablement transformée par les nouvelles technologies numériques.

Tout d'abord, parce qu'en devenant un élément constitutif d'un traitement, les dispositifs médicaux numériques et les services qui leur sont associés nécessitent, au même titre qu'un médicament, d'être testés et évalués, ce qui non seulement étend le champ, mais encore augmente la complexité des essais cliniques. Car si l'on maîtrise aujourd'hui l'évaluation d'une molécule, la difficulté est tout autre quand il s'agit d'évaluer cette dernière associée à un smartphone, à des services en ligne ou à un programme d'observance.

Au-delà de l'élargissement de son périmètre, et pendant ce temps, la recherche clinique effectue sa propre mutation, notamment avec l'utilisation de capteurs connectés qui, associés au *cloud computing*, autorisent le suivi de patients dans leur « vraie vie » tout en générant la collecte de véritables océans de données. C'est dans ce contexte que les technologies du big data sont appelées à jouer un rôle déterminant en transformant non seulement l'organisation de la recherche clinique, mais encore son territoire en la sortant du vase clos de l'hôpital pour la faire entrer dans la vie de tous les jours. Ainsi, un individu équipé de capteurs connectés, soit parce qu'il est atteint d'une maladie chronique et fait l'objet d'un suivi permanent, soit parce qu'il a cédé à la mode du *quantified-self* ou, plus prosaïquement, parce que son assureur lui a promis une baisse de ses cotisations en échange de ses données, devient un patient impliqué dans la recherche clinique. À terme, et avec le développement du big data associé à la multiplication des capteurs connectés de toutes sortes, nous serons tous un jour, malades ou bien portants, peu ou prou, occasionnellement ou de façon permanente, impliqués dans la recherche clinique.

Ces évolutions nécessiteront bien entendu un profond réaménagement du cadre actuel de la recherche et posera, de toute évidence, des questions éthiques et de souveraineté, en particulier soulevées par l'exploitation de données personnelles, qui ne seront d'ailleurs pas toutes des données de santé, mais qui le deviendront une fois traitées.

Cette transformation numérique de la recherche clinique ne manquera pas, non plus, d'avoir un effet positif sur le délai nécessaire à la mise sur le marché d'innovations thérapeutiques tout en apportant une meilleure sécurité, notamment grâce à la mise en œuvre de programmes d'observance et de suivi des patients dans leur vie réelle.

Sur le plan économique enfin, la transformation numérique de la recherche clinique est une nouvelle chance pour la France, notamment dans l'actuel contexte de sa délocalisation vers l'Europe de l'Est et les pays émergents.

À condition, toutefois, non seulement d'accompagner mais encore de soutenir cette transformation par un cadre réglementaire rénové. L'ambition de ces 2^{èmes} Assises de l'Innovation Thérapeutique est d'y contribuer en réunissant ce matin les meilleurs experts de ces questions que je remercie vivement pour leur venue et leur implication.

Avant de passer la parole au professeur Jean-François Dhainaut pour introduire ce colloque, je voudrais remercier l'ensemble de nos partenaires, en particulier Deloitte qui nous accueille dans ce bel amphithéâtre et les membres du Collectif Santé Numérique avec qui nous avons conçu ce passionnant programme et réuni ce prestigieux panel d'experts. Je remercie également Madame la Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, Geneviève Fioraso, pour son parrainage et sa fidélité à nos rencontres.

2. La recherche clinique au cœur du progrès thérapeutique

Professeur Jean-François DHAINAUT, président du Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation d'Ile-de-France, Département de la Recherche Clinique et du Développement (DRCD), AP-HP

Le Groupement interrégional de recherche clinique et d'innovation en Ile-de-France a pour but d'aider les centres hospitaliers d'Ile-de-France à organiser la recherche clinique et à suivre les règles du promoteur. Nous créons des réseaux entre l'Institut Gustave Roussy, l'Assistance Publique, les autres Centres Hospitaliers franciliens. La promotion de ces réseaux, qui sont nombreux en Ile-de-France, stimule la collaboration entre ces différents hôpitaux.

2.1 Etat des lieux de la recherche clinique

- **L'AP-HP**

Prenons l'exemple de l'Assistance Publique. Elle regroupe 37 hôpitaux et se place au 4^{ème} rang des institutions mondiales en santé selon le classement Scimago 2011. Entre 2010 et 2011, l'évolution de l'AP-HP a été très importante (+18), contrairement aux autres institutions qui étaient stagnantes.

La recherche clinique implique un très grand nombre de personnels et de protocoles. Plus de 3 000 projets de recherche en 2013, 918 professionnels dédiés à son organisation et à sa mise en oeuvre, 940 collections biologiques, près de 500 brevets et 9 300 publications. Vis-à-vis des MERRI (Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation), 742,5 millions d'euros ont été alloués à l'AP-HP pour l'ensemble des activités académiques de l'institution.

La recherche clinique est assez variée dans ces branches. Elle comprend la recherche interventionnelle (Recherche biomédicale et Soins courants) et la recherche non interventionnelle (Collections biologiques, Observationnelle sur l'être humain, Recherche sur les données). C'est un environnement institutionnel complexe qui nécessite beaucoup d'agrément, si bien que l'investigateur se sent parfois un peu « ligoté ». Pour arriver à leurs fins, les investigateurs publics ou privés doivent nécessairement faire appel à des professionnels capables d'organiser la recherche clinique.

En 2011, l'Assistance Publique comptait 2 800 projets de recherche en cours, tous promoteurs confondus. L'AP-HP était promoteur dans 30% des projets, elle participait à 27% des projets dont la promotion était faite par d'autres institutions, enfin les 43% restant, correspondait à la participation à des projets de promotion industrielle. Cette proportion de projets à promotion industrielle ne fait que croître.

La recherche clinique, en particulier la recherche biomédicale, est de plus en plus guidée par l'*Evidence-Based Medicine*. Par conséquent, le Gold standard, ce sont les études randomisées, comparatives, en double aveugle. Il inclut un nombre très important de patients, demande beaucoup de temps de réalisation, et aussi beaucoup d'argent.

2.2 Les impacts médico-économiques

Le taux d'échec des projets de R&D industriels en santé est très élevé. Le cycle du médicament avoisine les 15 années. Seule 1 molécule sur 9 arrive sur le marché. Chaque année depuis 40 ans, seulement 20 à 30 nouveaux médicaments sont approuvés par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA), sans que ceux-ci n'augmentent, malgré des dépenses qui sont multipliées par 10. Le coût de R&D pour une molécule mise sur le marché est environ d'1 milliard \$.

Entre 1950 et 2010, l'évolution des investissements en R&D aux Etats-Unis stagne au National Institutes of Health (NIH), alors que, pour l'industrie pharmaceutique, elle continue à grimper. On note aussi que les coûts augmentent sur toute cette période, alors que le nombre de molécules reste relativement stable, surtout depuis les années 2000. Rapportée au nombre de médicaments, cette évolution montre que l'efficacité est de plus en plus basse, alors que les dépenses de R&D en US\$ ne cessent de croître. Pour arriver à obtenir un agrément pour un médicament, il faut dépenser de plus en plus d'argent.

2.3 Repenser la recherche clinique

Ce contexte nous oblige à réfléchir sur la recherche clinique. En effet, la recherche clinique classique passe par une chaîne complexe, très longue à réaliser : procédures réglementaires, organisation logistique, recrutement et suivi des patients, suivi de l'étude, sécurité des personnes et qualité des soins... Tout cela pour *in fine* générer des données.

Le cycle de la recherche clinique est toujours le même : obtention d'un financement sur un protocole privé ou public, ce qui oblige à recruter du personnel pour manager l'étude et à inclure de nouveaux malades, et à la fin de l'étude, le personnel est souvent licencié, puis le cycle recommence pour une nouvelle étude avec la recherche de nouveaux financements.

Ces vagues régulières ne sont pas d'une grande efficacité. Un article récent paru dans Science préconise que, pour chaque question ou médicament, il faut arrêter de créer une organisation spécifique destinée uniquement à répondre à cette question. D'autres articles incitent à améliorer l'efficacité de ce dispositif. Il se caractérise en effet par de grands essais multicentriques, contrôlés contre placebo, qui ne répondent finalement qu'à une seule question et ne trouvent que difficilement une large application en clinique.

D'autre part, les sources de données se multiplient : registres, cohortes, e-cohortes, systèmes d'information hospitaliers divers, réseaux sociaux, Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie (le SNIIRAM étant la plus grosse base de données médico-administratives dans le monde), auxquels s'ajoutent maintenant les partages de données entre divers réseaux. Elles doivent servir pour élaborer les études cliniques.

En conclusion, les études spécifiques ne sont utiles que dans certains cas particuliers.

2.4 Un tsunami de données

Les data sont produites par des milliards de citoyens et de capteurs divers. Il faut se préparer à les utiliser. Des réseaux existent. On s'en sert de plus en plus souvent, dans tous les domaines : la surveillance des repas (nutrition), la surveillance des cardiaques ou la surveillance de l'environnement et son impact sur la santé (exposome) pour ne citer que ceux-là.

- Dans le domaine de **l'épidémiologie**, le réseau Sentinelles, basé depuis 1984 sur un réseau de médecins généralistes en France métropolitaine, est présent sur Google et Twitter pour surveiller un certain nombre d'épidémies de maladies émergentes et non émergentes. Les études épidémiologiques confirment la pertinence de données issues de ces réseaux. Donc il faut s'en servir.
- Dans le domaine de la **pharmacovigilance**, qui est focalisée sur les essais cliniques, on doit admettre que c'est un mécanisme continu et qu'il faut pouvoir suivre les patients pendant longtemps. C'est ce que font des réseaux de pharmacovigilance tels que Treato, qui utilise les données fournies par les patients pour alerter d'un nouvel effet secondaire.
- Concernant les **essais thérapeutiques**, les patients sont également prêts à intervenir. PatientsLikeMe est le premier site qui a montré l'importance du rôle du patient dans ce domaine. Il permet d'obtenir une foule de données que les patients « rentrent » eux-mêmes. Celles-ci s'avèrent souvent plus pertinentes au cours des essais cliniques sur les informations concernant le suivi du patient, et parfois même, elles sont en avance sur les études cliniques.

2.5 La révolution des patients

PatientsLikeMe a démarré en suivant des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA). Un article paru dans la revue de l'Académie des Sciences Américaine PNAS (*Proceedings of the National Academy of Sciences*) concluait que le traitement au Lithium sur un modèle murin de SLA avait des effets bénéfiques et qu'ainsi les perspectives pour le traitement des patients atteints d'une SLA étaient « très prometteuses ». Sur PatientsLikeMe, certains patients se sont mis à prendre du Lithium, d'autres pas. Très rapidement, ils ont montré que le Lithium n'avait strictement aucun effet sur l'évolution de la maladie.

Quelques mois plus tard, une étude du NIH sur le sujet du Lithium avait démarré, alors que PatientsLikeMe avait déjà donné la réponse sur le Web. Cette étude du NIH a finalement été stoppée par le comité de surveillance indépendante pour futilité, confirmant les résultats négatifs de l'étude sur le Web.

À ce sujet, un éditorial paru dans Nature Biotechnology indiquait deux éléments importants : d'une part, il fallait se servir beaucoup plus de la collecte de données par les patients, de façon à améliorer la rapidité de réponse à une question ; et d'autre part, il fallait faire des essais dans le monde réel.

Les patients utilisent internet, à l'instar du site NutriNet-Santé que dirige une unité INSERM. Ce programme de recherche sur les relations entre nutrition et santé a été lancé dans sa version actuelle en juin 2009. Il suit une cohorte de 500 000 internautes francophones pendant une période d'au moins 5 ans, via le site internet.

Les essais cliniques commencent à voir le jour sur le Web. Pour la première fois, un médicament qui avait une forme galénique différente a obtenu un agrément FDA à partir d'une étude unique sur le Web. Les dispositifs médicaux font également l'objet d'essais cliniques sur internet, par exemple sur l'ostéoarthrite du genou.

Les revues scientifiques et les institutions prônent « la révolution des patients » : le British Medical Journal, le Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI), l'Office Policy for Patients... Tous considèrent que le rôle des patients va se démocratiser et devenir de plus en plus important.

2.6 Vers de nouvelles approches de recherche

Le constat est là : la recherche clinique classique, c'est-à-dire les essais randomisés, est de plus en plus complexe et coûteuse. Le délai moyen entre l'idée et la publication est incompatible avec les attentes des malades et des décideurs : 10 ans d'après l'étude du NIH, et dans le meilleur des cas ! De plus, le nombre de questions est aussi incompatible avec les capacités de financement, d'où la nécessité de répondre à plusieurs questions avec une seule étude.

Les évolutions technologiques, qui permettent un accès facilité aux données, apportent des solutions. D'ailleurs l'intérêt scientifique pour ces données observationnelles s'est accru, en particulier pour les données rapportées par les patients. Du *Patient-Reported Outcome* (PRO) jusqu'aux données sur la vie réelle des patients, avec ou sans médicaments, avec ou sans dispositifs médicaux, ces données sont extrêmement intéressantes aujourd'hui.

Le terrain est favorable. Les malades sont de plus en plus connectés. Et ils désirent de plus en plus s'impliquer.

2.7 Financer les projets collaboratifs

Dans un contexte où les financements sont de plus en plus limités, la recherche clinique doit vraiment s'adapter à l'évolution de notre environnement :

- En tirant avantage des nouvelles technologies ;
- En tirant parti du déluge de données existantes, même si un certain nombre de problèmes se posent en termes de confidentialité ou d'éthique. Ils sont solubles ;
- En prenant en compte l'évolution des malades : la « révolution e-patients » ;
- En abordant de nouveaux thèmes de recherche non abordés par les recherches classiques ;
- En optimisant le retour sur investissement des budgets investis dans la recherche.

C'est bien de financer des projets, mais il vaut mieux financer des projets collaboratifs de façon à avoir des outils partagés qui vont servir à tout le monde. Nous devons absolument travailler tous ensemble. Ce travail collaboratif de partage de données est indispensable si l'on veut véritablement être efficace et répondre aux questions que les patients attendent de nous.

3. Technologies : le potentiel de transformation du numérique pour le futur de la recherche clinique

Yves JARLAUD, associé conseil, responsable du secteur Santé, Deloitte

3.1 Trois défis majeurs

Au nom du cabinet Deloitte, partenaire du collectif Santé numérique, nous sommes heureux de vous accueillir aujourd'hui. Cette introduction a bien posé les enjeux et les évolutions de la recherche clinique, en particulier par rapport au numérique. Le champ de la recherche clinique va bien au-delà des essais cliniques, qui correspondent en fait à la recherche biomédicale interventionnelle. Elle englobe également toute la partie non interventionnelle qui vient d'être évoquée, notamment les études épidémiologiques. Enfin il y a les deux grands types de promoteurs, les industriels d'une part et les institutions et les organisations académiques d'autre part. Tous ces domaines et tous ces acteurs sont concernés aujourd'hui par la formidable transformation qu'apporte le numérique. Mais comme le sujet est beaucoup trop vaste pour être couvert en 15 minutes, j'ai choisi de me focaliser sur trois défis de la recherche clinique auxquels le numérique peut apporter des éléments de réponse intéressants :

- **L'efficacité.** Les méthodes traditionnelles pour le recrutement des patients, la collecte et l'analyse des données, sont des approches très lourdes, coûteuses, globalement peu efficaces et ne permettent pas de s'adapter à des changements rapides de paramètres.
- **Les coûts de développement** d'un nouveau médicament sont de l'ordre du milliard d'euros et atteignent parfois plusieurs milliards d'euros si l'on prend en compte les dépenses engagées pour des molécules qui n'arrivent pas au stade de la mise sur le marché. L'essentiel de ces coûts sont induits par la complexité et par la durée des essais cliniques, conséquence des exigences de plus en plus fortes des régulateurs mais aussi souvent d'un manque d'efficacité. C'est l'un des problèmes majeurs auxquels sont confrontés les industriels des produits de santé et nous sommes de plus en plus consultés sur ce sujet par nos clients qui cherchent à réduire les coûts et à améliorer l'efficacité des processus de développement.
- **La faisabilité.** Certaines analyses ou modélisations étaient tout simplement impossibles avant l'avènement des outils numériques. C'est le cas par exemple pour ce qui concerne la collecte et l'analyse de quantités très importantes de données cliniques portant parfois sur un grand nombre de variables.

Voyons maintenant quelques exemples qui illustrent comment le numérique peut aider à faire face à ces défis.

3.2 L'e-recrutement de patients

Les industriels des produits de santé présents dans cette salle savent à quel point le ciblage et le recrutement de patients est un problème de plus en plus difficile. Il y a une vraie compétition aujourd'hui pour l'accès à ces patients.

- En 2014, il y a eu plus de 150 000 essais cliniques dans le monde. Si l'on songe au nombre de patients que l'on doit enrôler en phase III, on comprend pourquoi la question de l'accès aux patients devient aussi critique.
- 9 essais cliniques sur 10 sont retardés en raison de difficultés de recrutement.
- Globalement on passe 1/3 du temps consacré aux essais cliniques à recruter les patients.
- Un jour de dérapage par rapport au calendrier correspond à plusieurs dizaines de milliers d'euros en moyenne de coûts directs opérationnels induits, et souvent plusieurs centaines de milliers d'euros de coûts d'opportunité.

Réduire les délais de ciblage et de recrutement de patients constitue donc un enjeu considérable.

Les outils e-recruiting. Un certain nombre de laboratoires pharmaceutiques ont commencé à utiliser à la fois les médias sociaux et les technologies mobiles (smartphones, tablettes, etc.) afin d'améliorer le processus de ciblage et de recrutement de patients. Nous avons eu l'exemple d'un de nos clients qui dans le cadre d'une étude multicentrique de phase II portant sur une molécule destinée au traitement d'une maladie rare a réussi à recruter en dix jours les patients sur l'ensemble des centres. Il faut cependant reconnaître qu'aujourd'hui seule une faible proportion des essais cliniques bénéficie de ces outils d'e-recruiting : un peu plus de 10% dans le monde, dont la grande majorité est basée aux États-Unis. Les enquêtes effectuées auprès des laboratoires pharmaceutiques soulignent d'ailleurs qu'à court terme les outils d'e-recruiting continueront d'être principalement mis en œuvre en Amérique du Nord.

Les principaux médias sociaux utilisés sont Facebook, Twitter, mais aussi les plateformes communautaires de type généraliste (comme PatientsLikeMe) ou dédiées à une pathologie. Ils servent bien sûr à communiquer mais aussi à motiver, notamment grâce à l'effet d'entraînement et d'émulation communautaire. Pour autant, leur utilisation reste encore trop focalisée sur la communication des industriels vers les patients et, nonobstant les contraintes réglementaires qui existent dans certains pays, l'enjeu pour les prochaines années sera de développer beaucoup plus fortement de véritables échanges interactifs.

3.3 Les avancées dans la collecte et la gestion des données

La collecte, la gestion des données d'essais cliniques et la gestion des essais cliniques eux-mêmes constituent probablement aujourd'hui le domaine sur lequel le numérique est le plus mature en matière de recherche clinique. La gamme d'outils est très diversifiée (outils standards du marché ou outils développés spécifiquement) et assez largement utilisée.

Trois grands types d'outils : 1. Capture de données électroniques (EDC : *electronic data capture*) 2. Gestion de bases de données cliniques (CDMS : *clinical data management system*) 3. Gestion d'essais cliniques (CTMS : *clinical trial management system*).

Ces outils apportent de réels gains de performance, à la fois en termes de collecte et de gestion des données et leur utilité est largement démontrée et reconnue. Quelques exemples :

Le temps de close-out est divisé par 5 à 7. La capture et la transmission numérique de données permet, sur une phase de close-out d'un essai clinique, de passer d'un délai moyen de 4 à 8 semaines (remontée manuelle de *clinical report form*) à un délai de 4 à 8 jours.

Les coûts d'étude de phase II peuvent être réduits de 50% (d'après une enquête de Forester avec un grand laboratoire pharmaceutique), en utilisant systématiquement ces outils de collecte et de gestion de données d'essais cliniques.

La qualité et la sécurité des données sont largement améliorées. Il n'y a plus de ressaisies. Les protocoles sont stricts au niveau de la transmission et du stockage d'informations ainsi que de la signature électronique, ce qui en fait des outils très appréciables pour garantir la traçabilité et pour répondre aux obligations imposées par les régulateurs, en particulier la FDA.

3.4 Advanced analytics

La recherche, qu'elle soit interventionnelle ou non, est aujourd'hui amenée à traiter des quantités considérables de données dont le volume et la complexité croissent de manière exponentielle. Le big data, associé aux Advanced analytics, offre des possibilités extraordinaires en matière de croisement de données et d'analyse multifactorielle. Il s'agit au final de transformer de la donnée brute en information exploitable et intelligible.

Les bénéfices pour la recherche clinique sont très importants, par exemple :

- Pour effectuer des ciblage plus rapides et plus pertinents de groupes de patients
- Pour détecter rapidement des éventuels effets indésirables, notamment en analysant les données issues de sources diverses comme les réseaux sociaux

- Pour nourrir des approches de recherche translationnelle ou pour suggérer des pistes de repositionnement de médicaments en mettant en évidence des corrélations inattendues.

Il faut également souligner que de nouvelles approches permettent d'explorer de manière systématique les hyper-espaces définis par les variables observées sur une population pour y **détecter des signaux faibles** qui ne peuvent pas être identifiés par les méthodes à base statistique classiquement utilisées dans le Big Data. Grâce à ce type d'algorithme, nous avons aidé un client à identifier, au sein d'un groupe de patients, des combinaisons de variables (parmi plus de 150) qui étaient explicatives du taux de réponse à un nouveau traitement antidépresseur.

3.5 De nouvelles approches de modélisation et de simulation

Je ne voudrais pas terminer sans évoquer les nouvelles approches de modélisation et de simulation qui constituent un des domaines les plus fascinants, et peut-être les plus prometteurs pour le futur de la recherche clinique.

D'ores et déjà, des laboratoires comme Roche utilisent des outils de simulation pour par exemple optimiser la conception des essais cliniques.

Mais la vraie révolution, la nouvelle frontière, concerne ce qu'il est convenu d'appeler la *recherche clinique in silico*, c'est-à-dire le développement de méthodes et d'outils qui permettent de modéliser et de simuler sur ordinateur l'impact de médicaments ou de dispositifs médicaux sur des organes ou des tissus. Cela implique bien évidemment la mise en œuvre de bases de connaissance énormes et d'une puissance de calcul très importante.

Les enjeux pour la recherche clinique sont considérables. Les promesses de la recherche *in silico* portent notamment sur la diminution, voire la disparition des essais sur l'animal, sur une réduction très importante des coûts et des délais de développement (certains évoquent des gains de plusieurs années), et aussi sur l'amélioration la sécurité des patients.

Des projets ambitieux mobilisant une multitude d'acteurs voient le jour un peu partout et pourraient révolutionner la recherche biomédicale et clinique dans les 10 ou 15 prochaines années.

- **Le projet Human Brain¹** en est une parfaite illustration. Il s'est fixé pour ambition, d'ici 2025, de modéliser le fonctionnement du cerveau humain. Sans le numérique, c'est évidemment totalement impossible.
- **Le projet Living Heart** de Dassault Systèmes vise à simuler le fonctionnement du coeur en testant *in silico* un certain nombre de traitements et de dispositifs médicaux afin d'aider les cliniciens et les chercheurs à apprécier le plus possible en amont les impacts des solutions proposées avant l'essai clinique *in vivo*.

Enfin, il faut également évoquer les perspectives extraordinaires ouvertes par la **bio-impression en 3D** qui utilise des encres biologiques pour produire des fragments de tissus biologiques fonctionnels. Même si on est encore très loin d'applications thérapeutiques, un certain nombre d'acteurs (dont l'INSERM) se sont déjà engagés dans des développements qui devraient permettre dans les prochaines années d'utiliser la bio-impression pour développer des modèles prédictifs afin de tester des candidats médicaments, à l'intersection du *in vivo* et du *in silico*.

En conclusion, même si je n'ai pu illustrer que quelques domaines d'application, j'espère que ces exemples vous auront convaincu que le numérique est en train de transformer profondément les approches traditionnelles de la recherche clinique.

4. Réglementation : qu'attendre de la rénovation du cadre français et européen ?

Denis COMET, président, AFCROs

L'AFCROs a été créée en 2002 dans le but de fédérer et représenter les CRO¹, sociétés prestataires de services en recherche clinique et épidémiologique. Cette association française regroupe aujourd'hui 63 sociétés de services et de conseil en développement pharmaceutique et médical pour les produits de santé, dont 70% sont présentes et exerçant en France.

L'AFCROs est aussi à l'origine de la création d'une fédération européenne, l'EUCROF (*European CRO Federation*), qui regroupe environ 280 entreprises, et dont les interlocuteurs privilégiés sont l'Agence européenne des médicaments (EMA), la FDA, etc.

4.1 Sept mesures de l'AFCROs pour la recherche clinique

En juillet 2013, l'AFCROs a publié 7 mesures de bon sens pour améliorer et faire progresser la recherche clinique en France² :

1. Créer un guichet réglementaire unique et dématérialisé pour l'approbation des essais cliniques.
2. Finaliser une convention hospitalière unique et globale regroupant tous les aspects de la recherche clinique.
3. Créer un site internet unique de référencement et d'information pour faciliter le travail des médecins Investigateurs.
4. Valoriser la recherche clinique auprès des médecins et des patients.
5. Créer un Tiers à la recherche clinique (sur le modèle du commissaire aux comptes).
6. Imposer une relocalisation européenne partielle de la recherche clinique et épidémiologique.
7. Unifier le taux du Crédit d'Impôt Recherche (CIR) : à même recherche, même CIR !

Cette tribune a été largement reprise dans la presse, puisqu'elle a été publiée une semaine avant la publication du Comité Stratégique des Industries de Santé (CSIS) présentant les mesures du gouvernement³.

4.2 Application du nouveau règlement européen au 2^{ème} semestre 2016

L'environnement réglementaire des essais cliniques repose sur plusieurs réglementations :

1. **Le règlement européen⁴**. Voté en avril 2014, il abroge la Directive de 2001. Son entrée en application est prévue au 2^{ème} semestre 2016.
 - Son périmètre comprend les essais interventionnels et les essais à faible intervention dans le domaine du médicament uniquement.

¹ CRO : Organisation de recherche clinique par contrat (*Contract Research Organisation*)

² Télécharger le document complet ici :

<http://www.afcros.com/myfiles/file/actualites/AFCROS%207%20Mesures%20pour%20la%20RCE%20juin%202013.pdf>

³ *Industries et technologies de santé : mesures stratégiques pour une industrie responsable, innovante et compétitive contribuant au progrès thérapeutique, à la sécurité sanitaire, à l'économie nationale et à l'emploi en France*. Premier ministre, CSIS / CSF, 5 juillet 2013. www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/CSIS-CSF_SANTE.pdf

⁴ Résolution législative du Parlement européen du 2 avril 2014 sur la proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et Règlement essais cliniques abrogeant la Directive de 2001. <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P7-TA-2014-0273+0+DOC+XML+V0//FR#BKMD-37>

- À la différence du précédent cadre réglementaire européen, il ne sera pas transposé, mais va s'appliquer tel quel. Les déclarations vont se faire sur un portail internet dont la validation est prévue au 1^{er} semestre 2016. Logiquement, le règlement européen devrait donc entrer en application au 2^{ème} semestre 2016, avec une période transitoire de 3 ans.
2. **La Loi Jardé⁵**. Votée en mars 2012, cette loi révisé la réglementation sur la recherche clinique en France. Les décrets d'application n'ont pas été publiés. Cette loi a été gelée par l'arrivée du règlement européen avec lequel elle va s'interfacer, probablement au 2^{ème} semestre 2016.
 - Son périmètre est complémentaire à celui du règlement européen. Il comprend les essais interventionnels et les essais à risques minimales (comparables aux essais à faible intervention dans le règlement européen) dans le domaine hors médicament, c'est-à-dire les dispositifs médicaux et autres produits de santé. Il inclut en plus les études observationnelles dans le domaine du médicament et hors médicament.
 - Une loi de santé publique sera présentée et votée en France en 2015. Elle devrait permettre la mise en œuvre de la loi Jardé au 2^{ème} semestre 2016, probablement par voie d'ordonnance. De cette façon, le cadre réglementaire français sera homogène et couvrira tout le champ de la recherche clinique, interventionnelle ou non, médicament et hors médicament.
 3. **Le Contrat Hospitalier Unique⁶**, réservé au médicament et aux établissements publics, a été mis en place en juin 2014. La loi de santé, présentée en octobre 2014, examinée en 2015 au Parlement français⁷, va probablement élargir le cadre du CHU en vue d'une simplification. Un même contrat, pour tous les hôpitaux et tous les médecins en France, qui s'impose à tous les participants à la recherche.
 - En France, les contrats sont actuellement très différents d'un centre hospitalier à l'autre, et auprès de chaque médecin. Ils doivent être validés par la maison-mère du promoteur. Les circuits de validation sont compliqués et très longs (entre 3 et 6 mois pour signer un contrat avec le médecin, auxquels s'ajoutent les autorisations).
 - L'Angleterre, qui était très en retard en la matière, a mis en place ce type de contrat hospitalier unique. Son impact a été fort sur la vitesse de mise en œuvre des essais, et par voie de conséquence, sur la crédibilité, l'attractivité et les emplois de ce pays.

4.3 Quatre points à retenir dans le règlement européen

1. **Un portail et une autorisation unique pour les essais multinationaux, avec un accord tacite en 60 jours.** Dès lors que le dossier sera déposé sur le portail unique européen, le chronomètre se mettra en marche automatiquement et l'autorisation de mener la recherche dans les 28 Etats membres sera tacite au bout de 60 jours, sauf question (délai repoussé à 91 jours).
 - Les parties techniques sont centralisées, les parties éthiques et méthodologiques reviennent aux comités d'éthique locaux.
 - La France avait déjà une procédure centralisée unique, ce qui était un avantage par rapport à ses concurrents européens. Mais le texte européen est fait pour améliorer l'attractivité de la zone euro, et mécaniquement la France devrait bénéficier de ce retour d'essais cliniques sur la zone euro.
2. **Une approche basée sur le risque.** C'est nouveau et important pour la recherche clinique à faible intervention. Aujourd'hui, que le médicament soit déjà sur le marché ou qu'il s'agisse d'un essai d'enregistrement, on demande le même monitoring et la même vigilance pour une étude à très faible niveau d'intervention. Ce n'est probablement pas adapté au risque. En basant l'approche sur le risque, le règlement européen devrait permettre de réduire les coûts de recherche.

⁵ LOI n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025441587>

⁶ Instruction relative à la mise en place d'un contrat unique pour les recherches biomédicales à promotion industrielle dans les établissements de santé publics, DGOS, 17 juin 2014. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Contrat_Unique_-_Circulaire_195-2.pdf

⁷ Projet de loi de santé - « Garantir un accès aux soins équitables » <http://www.gouvernement.fr/action/la-loi-de-sante>

3. **Des données fiables et fondées.** C'est un cheval de bataille de l'AFCROs. Aujourd'hui rien n'impose aux industriels (du médicament ou du dispositif médical) d'apporter des résultats qui soient basés sur des populations européennes pour un enregistrement en Europe.

- Pour des raisons de rapidité d'accès au patient, et donc d'optimisation de la recherche, on a vu les recherches se délocaliser vers les pays de l'Est, et maintenant vers l'Asie ou les pays du Sud. Cela pose un problème en termes de transposabilité des résultats. Ces populations ne sont pas strictement les mêmes. On peut avoir quelques surprises lors de l'utilisation de ces médicaments, en termes de comorbidité, de co-traitement, etc.
- Même si l'EMA veille à ce que les données soient bien représentatives, plusieurs articles dans le règlement européen précisent clairement que les données devront être fiables et fondées. À noter que le règlement ne va pas jusqu'à imposer un pourcentage de patients inclus dans les recherches, ce qui serait très difficile à gérer par les industriels.
- Ce besoin de garantir des données fiables et des résultats transposables explique aussi pourquoi il y a de plus en plus de demandes d'études observationnelles après que l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ait été obtenue. Pour que la recherche se poursuive, on doit disposer d'un ensemble de données permettant de conforter les résultats des recherches. Les études observationnelles sont tout à fait complémentaires.

4. **Open Data : transparence et ouverture des données vers le public et les chercheurs.**

- **Avant l'AMM**, les textes comportent des notions de protection des informations, confidentielles ou difficiles à diffuser.
- **Après l'AMM**, non seulement les résultats, mais aussi les bases de données, seront certainement de plus en plus accessibles.
- **La confiance.** Ces outils sont de nature à restaurer la confiance dans les produits de santé auprès des patients, des médecins et de la communauté en général. Une nécessité.

4.4 Des freins et des facteurs de succès

- **Il faudra une excellente articulation entre le règlement européen et la loi Jardé.**
 - **Le délai de 60 jours.** D'un côté, on a l'impression qu'on va regagner de la compétitivité en termes de délais, mais il ne faut pas que les 60 jours se transforment en 6 mois. Or, entre la préparation d'un projet et sa mise en oeuvre sur le terrain, il peut se passer de 12 à 18 mois. C'est énorme. Il est toujours très difficile pour les entreprises de la recherche clinique d'expliquer aux médecins que ce circuit de validation prend du temps. Le numérique peut optimiser ce circuit sans déroger aux règles de sécurité, de validation et d'autorisation.
 - **Un contrat unique étendu et appliqué.** Avec le contrat hospitalier unique, c'est l'établissement hospitalier qui touche l'argent, et non plus les médecins, lesquels sont considérés comme des salariés à temps plein au sein des hôpitaux. À l'étranger, ce principe de redistribution indirecte est habituel pour un chercheur ou un médecin hospitalier. En France, ce n'est pas habituel, et il n'est pas toujours bien accepté par les médecins. La loi de redistribution n'est pas forcément évidente et fléchée pour les médecins. C'est pourquoi il faut communiquer. Ce principe de contrat unique doit être défendu.
- **Attention aux spécificités françaises**
 - **Le tirage au sort des comités d'éthique de la recherche.** Les affaires sanitaires de ces dernières années ont fait des dégâts collatéraux. Afin d'éviter tout lien de connivence et toute suspicion avec des industriels, les parlementaires, au travers de la loi Jardé, ont exprimé leur volonté de tirer au sort les Comités de protection des personnes (CPP). Nous sommes le seul pays au monde à le faire. Si l'intention est bonne, il ne faut pas que cela devienne un frein. Certains CPP travaillent beaucoup, d'autres très peu. Tout le monde n'a pas les mêmes compétences. Et quels sont les impacts réels du tirage sur les délais ?

Quelles en sont les modalités de choix ? Le numérique peut aider, en modélisant bien, à ne pas perdre l'avantage, tout en respectant la volonté de la représentation nationale.

- **Le principe de Refus Tacite.** Le contrôle a priori des autorisations par la CNIL sous format de Refus Tacite peut se justifier quand il fonctionne dans les délais. Mais aujourd'hui les institutions qui étudient les dossiers de recherche clinique sont débordées et ne respectent plus du tout les délais. D'où une perte d'attractivité du territoire. Dans les autres pays européens, c'est la notion d'autorisation tacite qui est prévue, avec un certain délai.
- **Ne pas perdre le « leadership France ».** La médecine française et sa recherche clinique sont réputées. Nous devons garder ce poids au sein de l'EMA. S'il s'avère que la France, en rajoutant des surcouches, n'est pas le pays le plus performant dans la mise en œuvre du règlement européen, alors les autres pays vont décider assez vite de ne pas choisir la France comme Etat membre rapporteur des recherches cliniques. Ils sont très pragmatiques. Et ce sont les industriels et les entreprises de la recherche clinique française qui en pâtiront.

4.5 Ce qui reste à faire

L'AFCROs préconise trois points clés :

- **Une articulation réussie avec la future révision de la loi Informatique et libertés et la loi Jardé.** La MR001 est aujourd'hui la seule méthodologie de référence. Une extension des méthodologies de référence permettrait de faciliter le travail et la prise de décision tout en restant dans un cadre très déterminé. Il s'agit de concentrer les équipes sur les dossiers compliqués et non pas sur ceux qui sont déjà très cadrés. L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en est un exemple. Le protocole est écrit par l'ANSM, il n'y a pas de discussion, et pourtant aujourd'hui, il n'existe pas de procédure spécifique pour ce type de projet.
- **Un portail unique en France pour tout ce qui ne relève pas du périmètre du règlement européen et qui est hors médicament,** de même qu'il y a un portail unique européen pour tout ce qui en relève.
- **Ne pas oublier de poursuivre le dialogue, l'information et la transparence vers les médecins et les patients.** Sans eux, il n'y a pas de recherche clinique. Pour qu'ils participent, ils doivent avoir confiance. Cette confiance se fonde sur le dialogue.

4.6 Une opportunité pour la France

La mise en place d'une zone euro plus attractive en recherche clinique, en termes de délais, de coûts et de fiabilité, est une opportunité à saisir pour la France. Sans tarder – et sans erreur – la France doit :

- Redevenir le 1^{er} de la classe européenne en recherche clinique ;
- Garder sa place au sein de l'EMA, et ses emplois ;
- Rester pionnier sur le médicament, le dispositif médical, la pharmaco-épidémiologie, la recherche universitaire.

5. Table ronde 1 – Opportunités et risques : numérisation de la recherche clinique

5.1 Introduction

Denis FOMPEYRINE, PhD, Consultant Life Sciences and Health Care

Au Massachusetts Institute of Technology (USA), j'ai rencontré une start-up qui propose un système digital de gestion d'une pathologie à une base de 2 millions de patients américains. Quand je leur ai demandé s'ils faisaient du big data, ils m'ont répondu : « *Non, surtout pas. Le big data, c'est tout et n'importe quoi.* » – Allez-vous lancer une étude clinique ? « *Non, ce n'est pas nécessaire. Nous vendons directement notre application à nos patients au prix de 75 \$, avec en sus un abonnement à 17 \$/mois. Ils en ont absolument besoin. Les études cliniques, on en a déjà fait. C'est trop compliqué.* »

Pourtant, quelques jours plus tard, lors d'une réunion avec un professeur de Harvard Medical School, j'ai pu constater l'intérêt des équipes médicales vis-à-vis des nouveaux produits numériques et tout ce qui n'avait jamais été fait auparavant. On souhaite essayer, pour ne pas risquer de rater une chance thérapeutique supplémentaire pour le patient. C'est un paradoxe mondial.

Un exemple avec l'entreprise new-yorkaise Kinsa qui a développé un thermomètre intelligent. Pour l'instant, ce thermomètre est vendu uniquement aux Etats-Unis. Il permet de conserver les données de température de votre enfant sur une période de quelques jours. Très simple d'utilisation, il suffit de le plugger sur l'entrée des écouteurs d'un smartphone. Vous pouvez ensuite aller montrer ces données au pédiatre lors d'une consultation. Certes, le pédiatre possède déjà toutes les informations requises pour effectuer son diagnostic, et c'est d'ailleurs ce que certains investisseurs avaient reproché au projet il y a quelques mois... avant que celui-ci ne soit capitalisé par une société de capital risque qui a fondé Cisco Systems, Google, Oracle, Apple, etc. La raison profonde de cet investissement, c'est qu'il y a une forte demande de la part des patients pour posséder leurs propres informations médicales.

Alors, avec la révolution du numérique, va-t-on rater le tournant scientifique comme le pensent certains Américains ? Va-t-on un jour finir par se passer des études cliniques pour lancer un produit ? Quels sont les risques du numérique pour la recherche clinique, et quelles sont ses promesses ?

Pour y répondre, je vais d'abord demander à Sophie OLLIVIER de nous dire ce que le numérique, de son point de vue, a apporté aux études cliniques chez Servier.

5.2 L'impact du numérique sur les essais cliniques chez Servier

Sophie OLLIVIER, directeur gestion des données et support logistique clinique, Servier

5.2.1 De nouveaux experts dans l'organisation

En ce qui concerne le numérique dans les essais cliniques, le domaine le plus mûr aujourd'hui est certainement la partie de collecte et d'acquisition de données. Je rejoins Yves Jarlaud sur ce point. Chez Servier, cette histoire a commencé il y a dix ans et elle nous amène aujourd'hui à une situation où cette question de l'acquisition électronique des données n'en est plus une.

Néanmoins, pour y arriver, on est passé au travers d'une révolution dans l'organisation des essais cliniques. Auparavant, ce sont les profils médicaux qui s'occupaient de la mise en place des essais cliniques. En introduisant ces outils numériques, on a dû faire appel à des expertises qui ne pouvaient plus être entièrement gérées par les profils médicaux. Donc création d'expertise.

On a évoqué aussi le degré de réglementation lié aux systèmes informatisés. Maintenant ceux-ci sont systématiquement utilisés. Et là aussi les expertises sont nécessaires, au-delà des profils médicaux.

Finalement, grâce à l'introduction du numérique dans la collecte des données cliniques, un esprit collaboratif a gagné notre recherche.

5.2.2 L'amélioration des essais cliniques

Malgré tout, pendant longtemps l'introduction du numérique n'a pas transformé cette recherche. Les personnes impliquées dans les essais cliniques se rattachaient aux anciens process connus. Ils utilisaient ces outils numériques un peu comme ils utilisaient le papier au préalable. Sans forcément profiter entièrement de l'apport du numérique. Ce n'est qu'assez récemment qu'on a véritablement commencé à bénéficier pleinement de la donnée en temps réel, et donc de la capacité à réduire les délais, que ce soit en cours d'étude ou en fin d'étude, et aussi avec l'introduction des approches orientées risque (le monitoring allégé des essais cliniques a été évoqué). Cela ne signifie pas qu'on va tendre vers moins de qualité. On va utiliser au maximum le potentiel de l'accès à la donnée en temps réel pour optimiser le monitoring de nos essais cliniques sur les données et les process principaux, critiques pour les prises de décision suite aux résultats de nos essais.

Concrètement, au travers de ces données accessibles en temps réel, on obtient un meilleur suivi des critères d'inclusion de la population recrutée dans les essais, un meilleur suivi du protocole par les centres investigateurs, avec éventuellement des actions correctrices immédiates au niveau des centres.

5.2.3 Vers des études 100% électronique

Chez Servier, les essais ne sont pas encore entièrement numérisés au niveau de la collecte. Bon nombre de données patients ou d'échelles investigateurs sont encore collectées avec des process sur papier. Les études sont mixtes, avec encore une fois des résistances qui viennent de la lourdeur des mises en place. Elles sont dues à un manque d'interopérabilité des systèmes, un manque de standards systématiques pour intégrer des données. Mais c'est clairement une voie de progrès pour atteindre le 100% électronique.

Enfin, et cela a été dit, les objets connectés vont entrer dans le cadre de nos essais très rapidement. On voit également arriver des données de type biomarqueurs en volumes importants, entraînant de nouvelles problématiques, à la fois en termes de stockage et d'exploitation. Il va falloir apprendre.

5.3 Des opportunités pour Cisco

Corinne MARSOLIER, directeur, Cisco Consulting Services, Cisco EMEAR

L'internet of everything est pour nous, après celle de l'internet, la nouvelle vague révolutionnaire. C'est la connexion intelligente des personnes, des processus, des données, des objets. D'ici 2020, on parle de 50 milliards d'objets connectés, de capteurs tous azimuts qui vont pouvoir ramener des informations pertinentes, environnementales, dans toutes les disciplines. Un tsunami. Parmi les industries qui vont en bénéficier le plus, le manufacturing et la santé sont toujours cités en priorité. Chez Cisco, on s'atèle à voir comment cette révolution va créer de nouveaux modèles d'affaires, de nouveaux modèles économiques, de nouveaux services.

5.3.1 L'exploitation des bases de données

Parallèlement, il est important de savoir comment on va pouvoir exploiter ces volumes de données existants, considérables, massifs, hétérogènes. Les technologies de bases de données et d'exploitation évoluent très rapidement. Ces dernières années, des vagues d'innovation ont eu lieu, dont l'une en particulier dans le domaine de la virtualisation et de la fédération des données.

Composite Software. Cisco est au cœur de cette nouvelle vague technologique, à travers l'acquisition en 2013 de Composite Software. Ces solutions technologiques permettent à des chercheurs de pouvoir exploiter non seulement leurs bases de données internes, mais aussi des bases de données hétérogènes, dans le service public, le big data et autres sources. Et tout cela avec la plus grande sécurité. On peut parfaitement filtrer l'accès aux données selon le nom, le profil, la fonction de la personne. Les autres champs resteront grisés.

Ces technologies offrent des performances incroyables. C'est la possibilité pour des milliers de personnes d'exploiter et de travailler en parallèle des bases de données, et ce par la création d'un niveau d'abstraction qui va masquer la complexité des bases d'informations (et s'affranchir du besoin de déplacer les données). Simplification, mais aussi traçabilité. Pour connaître l'origine d'une donnée, on est capable de savoir à quelle source exacte elle se rapporte.

Toutes ces technologies sont en train de révolutionner le monde de la banque et de l'assurance. La Pharma est un marché clé. Celui des Télécoms aussi. Un exemple concret avec ce responsable de l'information chez Pfizer (<http://www.ciscoservicesdynamics.com/edition/9/Data-Virtualization>). Initialement les scientifiques travaillaient sur des tableurs Excel chacun dans leur coin, et progressivement il les a amenés à mieux exploiter l'ensemble des informations disponibles en faisant en sorte qu'ils travaillent en mode collaboratif, avec à la clé une réduction de tous les délais, des gains de productivité, une réduction des coûts tous azimuts, une satisfaction.

5.3.2 Nouvelles approches, nouveaux modèles économiques

Les technologies agiles. En matière de recherche, une nouvelle approche se dessine, en phase avec les évolutions dans le monde Engineering, à savoir les *Agile Technologies*. Désormais on va pouvoir faire de la recherche par itération. On lance des requêtes, et si ce n'est pas exactement sur ces pistes qu'on veut progresser, on peut effectuer une modification, rapidement relancer de nouvelles requêtes et obtenir des réponses en temps réel. Des projets qui duraient des mois auparavant pourront se faire en deux semaines voire quelques heures.

D'une façon plus globale, qu'est-ce qui apparaît non seulement pour le monde de la Pharma, mais pour l'ensemble des secteurs de l'industrie autour de la 'donnée'? La concrétisation des concepts de plateformes d'échanges d'informations, comme par exemple dans le domaine du transport aérien. Des standards sont mis en œuvre. Des nouveaux concepts de fédération (Next-generation Intercloud federation), de *brokerage*, d'échanges d'informations, de nouveaux modèles économiques voient le jour.

Évidemment, la sécurité est un élément primordial. Beaucoup d'experts y travaillent chez Cisco et ils le font remonter au niveau des standards de l'IETF (*Internet Engineering Task Force*).
<http://www.itu.int/en/ITU-T/wtsa12/Pages/gss/session03/Monique-MORROW.aspx>

C'est vraiment une révolution qui a lieu pour la recherche clinique. L'accès aux données va pouvoir être monétisé. De nouveaux modèles économiques vont pouvoir voir le jour et les organisations de recherche vont pouvoir accéder et partager de nouvelles données pour accélérer leurs projets.

5.4 Sécurisation des données de santé : les enjeux de la cybersécurité

Didier RENARD, président, Cloudwatt

Cloudwatt est un cloud souverain co-détenu par l'Etat. Depuis deux jours, nous accélérons notre entrée dans le domaine du stockage et de la puissance de calcul pour les professionnels de santé, grâce à notre partenariat avec la société Netplus, hébergeur de données de santé. Notre périmètre couvre une couche très vaste. Nous travaillons sur le temps de latence, la disponibilité de la donnée, et surtout sur la sécurisation de la donnée de santé. Pour l'anecdote, 2015 sera l'année du 800^{ème} anniversaire de la Grande Charte des Libertés (Magna Carta Libertatum) de l'Habeas Corpus. Notre réflexion s'inscrit dans le monde 2.0 de l'homme connecté, de la santé connectée, de l'homme équipé et bientôt amélioré.

5.4.1 Secret médical : le risque zéro n'existe pas

Il revient à l'individu équipé de donner un certain nombre d'informations sur tel ou tel site. Mais finalement, ce qu'on appelle le *self-regarding act* n'est pas aussi simple. L'individu n'est pas un professionnel de santé. S'il accepte de partager des informations, c'est qu'il estime qu'elles ne sont pas confidentielles. Or le big data et certaines algorithmies pourraient très bien transformer ces données.

Dans le monde de l'entreprise par exemple, grâce au partage des données de santé, les employeurs vont pouvoir demander un certain nombre d'éléments relatifs à la santé de leurs collaborateurs. Même si cela relèvera du volontariat, il y aura un risque de discrimination pour tous ceux qui s'y refusent. On voit bien que le traitement est collectif et non pas individuel.

Ensuite il y a un risque de hacking au niveau du partage de l'information avec les professionnels de santé. On s'amuse tous de voir des photos de stars hollywoodiennes sur internet. Si demain ce sont des dossiers médicaux, ce sera moins drôle.

Au-delà de l'accès à l'information, l'homme équipé peut également avoir accès au pilotage de dispositifs médicaux implantables sans fil. Ce n'est pas de la science-fiction. Barnaby Jack, célèbre hacker américain, avait fait la démonstration de retirer de l'argent d'un distributeur de billets sans débiteur les comptes clients. Il est décédé une semaine avant la conférence Black Hat 2013 à Las Vegas, où il devait faire la démonstration qu'à une distance de 15 mètres, il pouvait prendre la main sur un pacemaker ou une pompe à insuline, et finalement créer la mort du porteur du device. Dans la série Homeland, un vice-président américain a ce genre de problème.

5.4.2 Quantified-self : la donnée de santé va plus loin

Une Directive européenne en préparation donne la définition suivante de la donnée de santé : « *toute information relative à la santé physique ou mentale d'une personne, ou à la prestation de service de santé à cette personne* ». Cette définition exclut le *Quantified-self*. Effectivement, il paraît normal d'exclure du champ de la donnée de santé le nombre de pas que l'on fait chaque jour par exemple. Mais encore une fois, si l'on combine un historique de ces simples données sur des échantillons suffisamment importants, on obtiendra des statistiques de *Quantified-self* qui vont devenir une information de santé, parce qu'elle sera rapportée à une « normalité », ou à une « anomalie » du comportement, du poids, etc. La définition de la donnée de santé n'est donc pas si claire. Elle mérite d'être travaillée.

Dès lors que ce champ est bien défini, il faut aller plus avant sur la question de la sécurisation de la donnée, au niveau de son support de stockage, de son transport, si elle est chiffrée ou pas, si l'oubli est natif ou pas, etc.

Le risque zéro n'existe pas en matière de données de santé. On va jouer en permanence au gendarme et au voleur avec les hackers sur le domaine de la santé, comme sur le reste.

5.4.3 Les différentes couches du cloud souverain

_ **Denis FOMPEYRINE** : *Peut-on encore avoir un cloud souverain et gérer des informations au niveau national de façon totalement sécurisée ?*

_ **Didier RENARD** : Oui, même si aujourd'hui la notion de souveraineté numérique s'inscrit davantage dans une démarche. Dès lors qu'un Etat a la volonté d'être souverain, il va mettre tout en oeuvre pour le devenir. Toutes ces décisions vont contribuer à l'être de plus en plus, ce qui sous-tend un certain nombre d'obligations en termes de relations contractuelles avec ses clients, de choix de plateformes technologiques, logiciels et matériels, avec toujours comme objectif la protection des données de ses clients. La logique voudrait que l'on prenne les couches les unes après les autres, des réseaux à la puce, et que l'on descende jusqu'en bas. À un moment, il y a une limitation.

Pendant l'affaire Snowden, il avait été dit que sur tous les switches de Cisco, il y avait une « bague d'or » qui allait alimenter les datacenters de la NSA. C'est faux. Quand on veut être souverain, il y a beaucoup de possibilités, dont une en France : l'Anssi, l'Agence nationale de sécurité des systèmes d'information, qui valide les composants. À partir du moment où vous utilisez des composants qui ont été validés par l'Anssi, le risque diminue considérablement.

Un cran plus bas dans les couches, il y a la fabrication des serveurs. Un domaine qui est en train d'évoluer, mais qui nécessite des économies d'échelle assez importantes. C'est par exemple l'Open Compute Project (OCP), une usine d'assemblage qui permet de monter soi-même ses serveurs en respectant un certain nombre de normes. Toute cette méthodologie a été mise en oeuvre par Facebook en particulier. Des choses intéressantes se font actuellement. OCP Europe a son siège en France sur le plateau de Saclay depuis peu et le sommet OCP Europe 2014 a eu lieu en octobre à l'Ecole Polytechnique⁸. Mais il faut quand même avoir quelques centaines de milliers de serveurs pour le faire et un modèle économique intéressant.

Un cran plus bas, il y a le système d'exploitation pour passer côté logiciel. Aujourd'hui il y a des tentatives, par exemple pour essayer d'extraire un noyau Linux « dépouillé » qui serait estampillé « clean ».

Et puis tout en bas, on arrive au niveau du processeur. Les puces sont principalement montées en Asie, ce qui pose un problème en termes de souveraineté. L'échelle de fabrication coûte entre 5 et 10 milliards de dollars. On ne peut pas reconstituer une filière industrielle comme ça.

⁸ <http://www.opencompute.org/community/events/summit/ocp-european-summit-30-31-october-2014-old2/>

5.5 La valorisation des données

Alexandre *TEMPLIER*, co-fondateur et dirigeant, *Quinten*

Quinten est une société composée de 25 « *data scientists* » dont le rôle est d'aider les organisations à tirer parti des données internes ou externes. La data science est basée sur trois compétences clés : les mathématiques et statistiques appliquées, l'informatique et l'algorithmique (permettant d'explorer les données de manière non nécessairement statistique), et enfin la stratégie métier, c'est-à-dire la capacité à parler à des experts de tous horizons, et il y en a beaucoup en santé : cliniciens, biologistes, chimistes, modélisateurs de toutes disciplines : moléculaire, biostatisticien, informaticien, data miner, etc.

À partir de ces trois compétences clés, notre métier consiste à proposer aux industriels un regard nouveau sur toutes ces données pour en extraire ce qui va être utile à leurs experts, de façon à ce qu'ils deviennent des « supers experts » (certains diront des « cyber-experts »). En tout cas, leur donner un avantage clé, un certain nombre d'avantages concurrentiels qui vont leur permettre de mieux maîtriser leurs performances et leurs risques.

5.5.1 L'échantillonnage des populations est-il représentatif ?

Aujourd'hui, on constate que les experts, y compris avec l'aide de leurs modélisateurs et de leurs statisticiens, n'exploitent qu'une petite partie du potentiel de leurs données, quel que soit le volume de ces données. On entend souvent parler de Big Data ces derniers temps, mais beaucoup d'industries ne traitent que des small ou medium data. En santé, comme ailleurs, générer des données peut coûter très cher. La taille des échantillons est donc très souvent minuscule comparée au domaine dans lequel on veut extrapoler ses conclusions. La finalité des études cliniques est de valider des hypothèses empiriques. Tout le processus est basé sur cette validation progressive. Lorsqu'une hypothèse empirique cesse d'être vérifiée, le processus s'arrête. Ce peut être une bonne nouvelle si le traitement en question était effectivement inefficace et dangereux. Ce peut être une mauvaise nouvelle si le traitement était en fait un bon traitement, mais qu'il apparaît mauvais simplement parce qu'on a par hasard échantillonné un peu trop de patients non-répondeurs.

Les non-répondeurs. Le problème est qu'on ne connaît pas les profils de répondeurs ou de non-répondeurs dans la population-mère, qui peut compter des dizaines ou des centaines de millions de patients. Or on intuite tous très bien l'existence de ces populations. Les experts cliniques de n'importe quelle discipline vous diront tous qu'il existe plusieurs profils de répondeurs et de non-répondeurs. Le problème, c'est qu'on ne les connaît pas⁹. On ne sait pas ce qui les caractérise. On sait seulement qu'ils sont répondeurs ou non-répondeurs pour des raisons qui leur sont propres. Quelle est la probabilité, sur un échantillonnage de quelques centaines ou quelques milliers de patients, pour que tous ces sous-groupes soient présents dans votre échantillon dans des proportions comparables à celles dans lesquelles ils sont représentés dans la population-mère ? Cette probabilité est quasi nulle.

En définitive, aujourd'hui il n'y a aucun moyen de vérifier si ces populations ont été échantillonnées de manière équilibrée par rapport à la population mère. Pourtant les conclusions sont tirées et les décisions prises en se basant sur la moyenne de l'étude en partant du principe que les données échantillonnées sont représentatives de la réalité et que les tirages sont indépendants. Or, nous savons tous que ces hypothèses ne sont jamais vérifiées. C'est là un problème central auquel font face de nombreuses industries, et en particulier l'industrie pharmaceutique.

5.5.2 Affiner les études cliniques en contextualisant les données

La valorisation des données, le *machine learning*, est une dimension clé de la big data et du digital. Pour que l'exploitation des données ait un intérêt, il convient de contextualiser ces données – de savoir quand et comment elles ont été générées. Manuel Gea me parlait à l'instant d'une équipe de recherche qui ne sait plus avec quelle machine certaines mesures ont été réalisées. Cela peut évidemment poser un vrai problème. Mais il faut aussi savoir identifier les multiples contextes dans lesquels les phénomènes d'intérêt se produisent. Ces multiples contextes ne sont en effet rien d'autre que les traces des fameux sous-groupes dont nous parlions précédemment.

⁹ Ces profils « physiologiques » de non-répondeurs sont à mettre en parallèle avec les profils de non-répondeurs « psychologiques » qui sont évoqués à la table ronde n° 2 > **ch. 6.4.2**

Retour d'expérience avec l'Institut Gustave Roussy. Le Pr Jean-Charles Soria, chef du Service des Innovations Thérapeutiques Précoces, a fait appel à Quinten pour exploiter les données d'une étude clinique sur l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante dans le cadre du traitement du cancer du poumon. Son équipe travaillait depuis plusieurs années sur une cohorte de 120 patients atteints d'un cancer du poumon traités chirurgicalement. Les tumeurs réséquées ont fait l'objet d'une analyse transcriptomique. 60 patients ont été traités par chimiothérapie adjuvante, contrairement aux autres 60 patients. L'analyse en moyenne des données des deux groupes n'avait rien donné. Aucune différence en termes de survie et de rechute entre les deux populations n'avait été identifiée malgré des efforts significatifs en data mining et en bio-informatique. En moyenne, les courbes de survie des deux populations étaient totalement superposables. Conclusion apparente : le traitement de chimiothérapie adjuvante utilisé dans cette étude semblait n'avoir aucune efficacité.

120 patients multipliés par des dizaines de milliers de variables, c'est très problématique à analyser. L'Institut Gustave Roussy a confié ces données à Quinten et nous avons mis en évidence un gène d'intérêt. Ce gène était exprimé au-delà d'un certain seuil dans les tumeurs d'environ 50% des patients chez lesquels les traités avaient 2 fois moins de risque de rechute que les non-traités.

Ce gène était surtout très intéressant dans des contextes spécifiques ; lorsqu'il était combiné à d'autres gènes. Associé à 3 autres gènes, il identifiait en effet 30% de la population dans laquelle il y avait 7 fois moins de rechutes chez les traités (13% de rechutes chez les traités contre 85% chez les non-traités). Associé à 4 autres gènes, il identifiait 35% de la population (avec 4% de taux de rechute chez les non-traités et 80% de récurrence chez les traités).

En conclusion, notre étude a permis de mettre en évidence deux profils génétiques de patients pour lesquels ce traitement adjuvant avait a priori un effet bénéfique (sur 30% de la population) et un effet délétère (sur 35% de la population).

À ce stade de l'étude, ces résultats n'étaient que des hypothèses. Depuis deux ans, des études complémentaires d'immunohistochimie et de validation sur des bases externes ont été menées. Les résultats de ce travail ont été soumis pour publication en septembre 2014 : ce gène semble en effet avoir un rôle pivot dans la réponse au Cisplatine, qui est sur le marché et largement prescrit depuis plus de 30 ans.

5.6 Réfléchissons avant d'agir

Manuel GEA, co-fondateur et CEO, Bio-Modeling Systems

5.6.1 Des biologistes intégrateurs à l'origine de BM Systems

Le concept de Bio-Modeling Systems a été créé en 2002 par des biologistes intégrateurs. L'informatique ne décide rien et ne construit pas les modèles. Des informaticiens leur ont créé des outils pour les aider à travailler.

Ces biologistes intégrateurs sont partis des constats d'échec de tous les programmes de biologie d'intégrative basés sur la sélection positive d'hypothèses, en essayant de trouver une façon de faire différente. Il faut savoir que 50% des publications sont des « contes de fée » qui ne sont pas reproductibles, 25% sont de la fraude, et cela ne va pas aller en s'arrangeant. Pourtant il y a des pépites quelque part. Nous avons développé CADI™ Discoverey (*Computer Assisted Deductive Integration*), une méthode permettant d'éliminer ce qui n'est pas possible, de conserver ce qui l'est, et de développer la médecine basée sur les mécanismes causaux (*Mechanisms-Based Medicine*) et non pas sur l'*Evidence-based medicine*.

Si vous comprenez les mécanismes causaux des pathologies, les biomarqueurs sont des conséquences indirectes non spécifiques mesurables. Le traitement consiste à agir sur ces voies dérégulées avec des combinaisons de molécules. Nous utilisons des molécules existantes, parce que c'est plus simple et plus rapide, mais il n'est pas interdit de faire de nouveaux développements.

Concernant les études cliniques, si vous n'avez pas les éléments pour comprendre ce que vous allez faire, c'est-à-dire des étapes intermédiaires de mesure simples, comment anticiper les modifications que vous allez devoir apporter ? C'est par ce chemin-là cela que nous nous sommes intéressés aux études cliniques. Nous sommes aussi des utilisateurs. Dans le domaine de la psychiatrie par exemple, on ne peut pas couper le cerveau en petits morceaux pour faire des analyses. Il a fallu collecter cette information à partir de cohortes, de suivis. Et l'on s'est rendu compte, surtout dans la psychiatrie où ce n'est pas net, que beaucoup de données voulaient dire n'importe quoi.

- **C'est l'histoire du traitement HIV en Floride.** Comme ça ne marchait pas, les gens ont arrêté le programme. Mais ce qu'il fallait voir, c'est qu'en Floride, on prend du pamplemousse au petit-déjeuner. Si l'on en prend en même temps que les médicaments, il y a inhibition. Il est donc très important de connaître le contexte pour agir.

En 2004, BM Systems a signé un contrat industriel, en 2006 nous sommes devenus profitables, et aujourd'hui deux sociétés pharmaceutiques ont été créées à partir de nos découvertes. La première est Pherecydes-Pharma (infections nosocomiales et lutte contre le terrorisme) qui vient de passer en clinique avec un programme FP7 européen. La deuxième est Theranexus spin-off du CEA qui exploite un brevet commun BMSystems / CEA (issu de façon indirecte de nos découvertes sur la maladie de Creutzfeldt-Jakob) qui propose dans le domaine de la psychiatrie des solutions thérapeutiques permettant de baisser les doses de psychotropes (baisse des effets secondaires) pour un même résultat thérapeutique.

5.6.2 Comprendre les mécanismes causaux des pathologies

À l'époque, toutes les recherches étaient focalisées sur l'action du prion sur les neurones. D'ailleurs je ne vais pas vous dire ce que je pense de Human Brain Project... Chez BM Systems, nous nous sommes intéressés à ce qu'il y avait autour du neurone, en nous posant cette question : pourquoi les neurones qui vont de l'intestin au système nerveux central ne sont pas détruits dans Creutzfeldt-Jakob, alors que dans le système nerveux central, ils sont détruits ? Autour, ce n'était pas la même chose. Réponse : ce sont les astrocytes¹⁰ qui tuent majoritairement les neurones dans la maladie Creutzfeldt-Jakob. Nous avons expliqué la phase finale, qui a été validée expérimentalement *in vivo* du CEA-iMETI (Institut des maladies émergentes et des thérapies innovantes), à Fontenay-aux-Roses (le prion résiste aux radiations).

Ces recherches en partenariat avec l'équipe CEA-IMETI nous ont également permis de découvrir un mécanisme d'autorégulation du cerveau au niveau des astrocytes. Dès lors que nous avons compris ce mécanisme, nous avons essayé de le recréer « artificiellement ». Et nous avons trouvé un anti-inflammatoire qui, utilisé à faible dose, était capable de faire cette régulation. Ensuite nous nous sommes rendu compte que ces mécanismes étaient impliqués dans la résistance aux traitements utilisés en psychiatrie. Après avoir compris le mécanisme, nous avons combiné sur des modèles animaux qui ne décrivaient que ce mécanisme-là des combinaisons de psychotropes avec cette molécule. On a fini par démontrer qu'on obtenait les mêmes résultats en baissant les doses de psychotrope de 5 à 20 fois. Nous avons déposé le brevet en 2008 en collaboration avec le CEA. Theranexus créée par l'équipe de recherche du CEA IMETI vient de lever 3,6 millions d'euros pour développer cette plateforme et lancer sa première étude clinique.

Lorsque vous dissociez les conséquences des causes, le numérique prend tout son intérêt. Rapidité pour valider expérimentalement les résultats, et dans le cadre de collaborations, possibilité de tester en phase I, suivie d'une phase II très rapide. Quand on sait ce qu'on fait, le développement d'une molécule ne coûte plus 1 milliard \$, c'est 4 fois moins. Et après, je me plante ou pas.

5.6.3 Comprendre avant de mesurer

L'autre point que je souhaitais aborder concerne les objets connectés. On sait mesurer des choses, mais que va-t-on faire de toute cette masse d'informations ? Pour les valoriser, il faut connaître le contexte dans lequel elles ont été produites. Malheureusement quasiment toutes ces données ne sont pas exploitables. Je pense que cette révolution numérique n'aura de sens que si je comprends les mécanismes et que je sais pourquoi je fais les choses. Peut-être alors que je vais être amené à demander des mesures particulières.

Un exemple. Nous travaillons actuellement sur la mesure de l'anxiété chronique. Le mouvement de la main d'un anxieux chronique est différent de celui d'un parkinsonien débutant. Si vous savez sur quel type de différence il faut se baser, vous aurez un outil qui va vous permettre de suivre ce qui se passe.

Un autre exemple pour mesurer une décharge d'adrénaline. En mesurant deux paramètres particuliers sur la peau, d'une certaine façon vous êtes capable de savoir quand se produit une décharge d'adrénaline.

Le problème aujourd'hui, c'est que le monde de la e-Santé est coupé du monde de la e-R&D. Pour être rentable, il faut cesser de lancer des études cliniques que l'on ne peut plus arrêter, parce qu'après c'est trop tard. Les données que l'on va obtenir ne seront pas utilisables dans la vraie vie. Il faut repenser ce schéma. Le numérique est un formidable potentiel. Les gens doivent se mettre à communiquer ensemble.

¹⁰ Cellules gliales du système nerveux central.

Mais que faut-il mesurer ? Et dans quel but ?

Le potentiel du numérique est colossal. Essayons de ne pas faire les mêmes erreurs que d'autres. Réfléchissons avant d'agir.

5.7 Discussion

5.7.1 Human Brain Project, un projet fédérateur ?

_ **Corinne MARSOLIER** : Je souhaite rebondir sur les commentaires de Manuel Gea concernant le projet HBP. Avant de suggérer d'abandonner ce projet – 1 milliard d'euros tout de même –, je proposerais à Manuel Gea que, s'il découvre des éléments importants de son côté, cela puisse être réinjecté dans le projet Human Brain. De cette façon, nous saurons quelles informations pertinentes et contextuelles il faut aller collecter dans les différents hôpitaux. Ce serait un gain fantastique pour la recherche européenne.

Mes collègues chez Cisco sont en contact avec les équipes de ce projet. Pour les data scientists, il y a une opportunité d'accéder et d'analyser l'ensemble des informations qui existent dans les différentes bases de données des hôpitaux connectés dans le cadre du projet. Aujourd'hui, il y en a 8, mais demain ce seront des milliers d'hôpitaux qui seront reliés. Cet accès et l'utilisation d'outils analytiques sur l'ensemble des bases de données sont possibles sans déplacer les données de recherche clinique, qui restent la propriété de l'hôpital et doivent respecter les politiques de sécurité (enjeu de souveraineté nationale). Aujourd'hui, les technologies permettent de mener des analyses scientifiques sur des données distribuées, quelque soit l'endroit où l'on est sur la planète, tout en respectant la politique de sécurité (droit d'accès, autorisations). Ce sont des ruptures technologiques fondamentales qui existent depuis quelques années.

5.7.2 Promouvoir l'open data dans les hôpitaux français

_ **Corinne MARSOLIER** : Deuxièmement, je voudrais revenir sur l'enjeu de la compétitivité de la France. Un groupe pharmaceutique international me confiait récemment qu'ils étaient en train de réunir des données concernant les pratiques médicales des hôpitaux et des centres primaires en Angleterre (<http://www.cprd.com/intro.asp>), aux États-Unis, en Suède et en France. D'après eux, le volume de données françaises publiques disponibles sur ces pratiques ne dépassait pas 1% de l'ensemble des données disponibles ailleurs ! La France a des progrès à faire sur l'open data, pour que ses données publiques (pseudo-anonymisées) deviennent disponibles et utilisables par les groupes pharmaceutiques, la biotechnologie et les autres organisations de recherche.

_ **Denis FOMPEYRINE** : Sophie Ollivier, vous m'aviez confié hier que le numérique était pour vous une opportunité pour capter l'information et diminuer les coûts d'outillage.

_ **Sophie OLLIVIER** : On a déjà beaucoup parlé de l'équipement du patient lui-même. Il ne faut pas oublier que pour les essais cliniques, on a besoin de faciliter le travail de nos investigateurs. En ce qui concerne aujourd'hui la mise à disposition des informations numériques dans les hôpitaux, si la partie acquisition des données a été informatisée, nous avons beaucoup de lourdeurs administratives ou de ressaisies de données. Ce sont des facteurs très pénalisants qui rallongent la durée des essais. Nos essais sont internationaux. D'un pays à l'autre, le niveau d'informatisation des hôpitaux est très varié. C'est vraiment quelque chose sur lequel il faudrait essayer d'évoluer.

Concernant l'outillage, on a besoin de normaliser davantage. L'utilisation d'outils tel l'eTMF (*electronic trial master file*) permettra de dématérialiser une bonne partie de la documentation papier qui alourdit les essais.

_ **Corinne MARSOLIER** : L'Angleterre a une longueur d'avance sur l'open data. Elle a aussi la chance depuis cette année d'avoir un ministre en charge des Sciences du Vivant - **George Freeman MP** - et de l'innovation en santé à la NHS. De cette façon, elle peut optimiser la synergie entre le monde de la santé publique et celui de la recherche clinique. Genomics Enterprise (entité de Genomics England) proposera à l'industrie (pharmaceutique, biotechnologie, dispositifs médicaux) l'accès à leur base de données de 100 000 génomes humains à travers un modèle d'affaires en construction. L'objectif premier étant d'accélérer la recherche clinique -nouveaux diagnostics et traitements -, mettre en œuvre des conditions uniques d'attractivité, favoriser la création d'emplois et le développement des start-ups.

Pourquoi la France ne pourrait-elle pas partager ses données (pseudo-anonymisées), développer de nouveaux modèles économiques et stimuler l'attractivité de la recherche clinique en France?

5.7.3 Se fédérer autour de la data pour en extraire de la valeur

_ **Alexandre TEMPLIER** : Cette initiative est remarquable. C'est ce qui nous manque en France, où pourtant nous sommes bien placés pour le faire. Comme l'a dit le Pr Dhainaut en introduction, nous devons travailler ensemble et dépasser ces réactions quasi instinctives et viscérales. La data est un merveilleux vecteur pour créer cette alchimie entre les personnes, pour que les bonnes volontés s'organisent et commencent à agir pour extraire de la valeur.

Chez Quinten, nous le vivons depuis six ans maintenant. À chaque fois, cette alchimie se concentre très vite sur la donnée. L'expertise des experts empiriques dont j'ai parlé précédemment n'est absolument pas remise en cause par l'approche data. Ensuite, il revient aux parties prenantes de valoriser les recherches en aval. Les laboratoires pharmaceutiques par exemple peuvent tirer le miel des données sans y avoir accès. Même si l'on connaît les énormes problèmes de confidentialité et d'éthique, les laboratoires y trouvent aussi leur compte en termes de rapidité et de facilité.

Tout est là. Des initiatives non partisans doivent se monter, centrées autour de la donnée, sans qu'il y ait nécessairement une institution au centre névralgique de ce système, au risque d'inhiber les bonnes volontés. Nous sommes à la veille de l'apparition de ces structures virtuelles, ce qui ne les empêche pas d'être extrêmement productives. L'histoire l'a démontré à plusieurs reprises. Lorsque nous arriverons à une masse critique d'initiatives de ce type, il y aura naturellement une fédération autour de la data.

_ **Corinne MARSOLIER** : En décembre 2013, le président de Novartis intervenait à Londres dans la conférence Global Healthcare 2013 - organisée par la London Business School - sur l'innovation en Santé. Lorsqu'une personne de la salle lui a demandé s'il était prêt à partager ses données de recherche clinique, il a spontanément répondu positivement. C'est une question d'éthique. Il faut donner la possibilité aux groupes industriels de travailler ensemble. Le futur sera à la fois Compétition et Coopération.

5.7.4 Les freins réglementaires

_ **Manuel GEA** : Les pharma vont partager leurs données. C'est un scoop ! J'attends de voir, en particulier les résultats négatifs d'études cliniques. C'est fondamental.

Un exemple. Bio-Modeling Systems a pu avoir accès à une molécule qui ne marchait pas en clinique alors qu'elle aurait dû marcher en scientifique (molécule abandonnée en Parkinson). Comme je vous l'ai décrit, nous avons compris qu'avant d'arriver au cerveau, cette molécule était absorbée par l'intestin. Dans ce cas il y avait trois ruptures. Et il manquait de comprendre le transporteur-stockeur. Nous l'avons trouvé en construisant notre modèle. Maintenant que nous avons trouvé une molécule pour le faire monter, notre idée est de mettre la molécule pour arriver directement au cerveau.

Mais à présent, le problème est d'ordre réglementaire. Comme ces deux molécules sont utilisées depuis très longtemps, leurs profils de risques sont exceptionnels. Dans ce cas très particulier, la première molécule et la deuxième ne sont pas données au même moment. Donc il n'y a pas besoin de faire de phase I de sécurité. Comme ça ne marche pas en clinique, on ne va pas faire d'étude clinique globale avec une seule de ces molécules. *In vitro*, ça marche, mais objectivement, cela ne sert à rien. Avec les animaux, le mécanisme n'est pas là, donc là aussi, ça ne sert à rien. Alors on s'est dit qu'on allait faire une preuve de concept scientifique directement sur l'homme. Mais en France, du point de vue de la réglementation, c'est incompréhensible.

En réalité, c'est une question de temps. Une preuve de concept scientifique pour déposer un brevet dure 12 mois. Aujourd'hui en France, pour obtenir une autorisation pour une validation de concept sur l'homme, qui n'est même pas une étude clinique, je suis au-delà des 20 mois. En Belgique, on est à 14 mois. On voit bien que nous sommes dans un vieux schéma de développement – les systèmes précliniques, cliniques,... Aujourd'hui, le problème c'est que quand vous allez devant un comité d'éthique, le truc est pratiquement diffusé, il y a donc un problème de protection des idées.

Résultat : parce qu'on n'a pas trouvé le cadre réglementaire et la sécurité, notre programme a été mis en attente. C'est incroyable ! Si l'on ne repense pas le cadre réglementaire et les approches, on va faire une transposition du papier en numérique, mais on va passer à côté de la vraie révolution et de toutes ses

opportunités. Tout le monde parle de médecine translationnelle, mais on n'en a pas tiré la substantifique moelle. Ce sont des mentalités, des façons de raisonner et surtout de travailler ensemble qui doivent évoluer.

Si l'on veut tirer profit de toutes ces données, je dirais premièrement que les résultats cliniques négatifs nous feront gagner beaucoup de temps, car il y a une gabegie en termes de ressources à ce niveau-là. Deuxièmement, c'est surtout le cadre réglementaire et les approches qui devront évoluer, de façon à ce que dans certains cas très particuliers, on ne soit pas obligé d'utiliser le marteau-pilon pour écraser une cacahuète.

5.7.5 Où en est le Dossier Médical Personnel ?

_ **Un médecin dans la salle** : Vous n'avez pas parlé de la relation entre l'hôpital et la médecine de ville. Les patients sortent de l'hôpital sans compte rendu et je les vois revenir en consultation les mains vides.

_ **Alexandre TEMPLIER** : Aux dernières nouvelles, la gestion et le déploiement du DMP seraient transférés de l'Asip (Agence des systèmes d'information partagés) à la Cnamts (Caisse nationale d'assurance maladie) et il serait recentré sur les maladies chroniques. Compte tenu de la complexité de la modélisation de toutes ces anthologies dans toutes ces disciplines, je ne suis pas sûr que le DMP va arriver très vite. En tout cas, il semble que l'un de ses objectifs devrait contribuer à résoudre ce que vous décrivez dans la relation entre la médecine de ville et l'hôpital.

_ **Manuel GEA** : Vous vous souvenez tous du RSS dans les années 97, un truc tellement sécurisé que personne ne s'en est servi et tout le monde est passé sur internet. Aujourd'hui le système s'appelle « des documents Word balancés sur des emails ». Il faudrait peut-être une solution intermédiaire plutôt que quelque chose que personne n'utilise.

_ **Jacques MARCEAU** : Je signale à ce sujet que l'agence Aromates a consacré en 2013 une édition de ses Assises des Technologies Numériques de Santé au sujet du parcours de soins¹¹. L'édition 2014 était consacrée à la place de l'humain dans le numérique en santé¹². Je vous invite à lire ces deux comptes rendus en ligne.

5.7.6 Gouvernance des données : les médecins resteront-ils aux manettes ?

_ **Alexandre TEMPLIER** : Si j'étais plus terre-à-terre, je dirais que cela démontre aussi que les systèmes d'information ne font pas tout. J'ai eu un accident de scooter l'an dernier. Aux urgences, on m'a fait une radio au bout de 4 heures et l'on m'a renvoyé chez moi parce que c'était musculaire. Le lendemain je suis allé voir mon généraliste, sans le compte rendu radiologique. Son diagnostic a été identique : c'était musculaire. La nuit suivante, j'ai appelé le SAMU. J'avais 4 côtes cassées, un pneumothorax, un hémithorax, et personne n'avait rien vu. Système d'information ou pas... Voilà.

_ **Manuel GEA** : Je rejoins Alexandre Templier. Moi aussi je suis allé faire des radios aux urgences récemment. Heureusement que mon ostéopathe n'a pas lu le compte rendu et qu'il a pu voir la radio, parce que c'était n'importe quoi. Ce n'est pas un problème d'informatique. Soit ce sont de vrais cliniciens qui savent lire des radios et qui savent penser, soit ce sont des ordinateurs qui vont pondre les rapports, et ce jour-là, je serai très inquiet des conséquences. Je suis pour le numérique, mais avec l'individu et la qualité des cliniciens. Revenons aux bonnes bases : la clinique, le colloque singulier et les médecins, avec les outils pour les aider à travailler, et non pas pour se substituer à eux.

_ **Dr Sophie BAUER, chirurgien, vice-présidente de l'association Femme médecin libéral (FML)** : La Pharma est un monde fascinant auquel la faculté de médecine ne nous a pas du tout préparé. En tant que praticien au chevet du patient, on se demande quelles sont les données qu'il ne faut pas rentrer dans un dossier. Vous nous dites qu'il faut prendre en compte tout l'environnement de la saisie des données. Mais lorsqu'on saisit les antécédents d'un patient, on se dit : « Combien de temps cela va-t-il nous prendre ? Où va-t-on s'arrêter ? » D'un autre côté, toutes ces données que l'on va saisir, comment peut-on avoir la

¹¹ « Vers un parcours de soins intelligent ? » - 4^{èmes} Assises des technologies numériques de santé, Aromates, Maison de la Chimie, janvier 2013. <http://technologiesnumeriquessante.aromates.pro/wp-content/uploads/2011/08/Synthese-TNS2.pdf>

¹² « Numérique en santé : quelle place pour l'humain ? » - 5^{èmes} Assises des technologies numériques de santé, Aromates, Amphithéâtre Deloitte, mars 2014. <http://www.aromates.fr/public/SyntheseTNS2014.pdf>

garantie qu'elles vont être utilisées intelligemment dans le sens du bien public et du bien des patients, plutôt que de tomber entre des mains néfastes ?

_ **Corinne MARSOLIER** : Vous avez tout à fait raison. Lors de la conférence « *Enterprise data & business intelligence* » les 3-5 novembre 2014 à Londres (<http://www.irmuk.co.uk/edbi2014/>), la première intervention concernait justement cette question de la gouvernance des données. Comment mettre en place des bonnes pratiques de référencement ? Une organisation à but non lucratif s'est montée. Un sous-groupe s'est créé en matière de santé, parce qu'il y a urgence pour que les gens comprennent quelles sont les données qui peuvent être rentrées et comment les systèmes fonctionnent entre eux. Un interlocuteur doit pouvoir chapeauter cette thématique de la gouvernance des données.

_ **Manuel GEA** : C'est une question de choix. De plus en plus, les données vont être captées. La facilité va se faire. Nous serons dans une période où l'on va peut-être faire des choses qui ne servent à rien. Il faut vivre le numérique complètement. D'autres données seront supprimées, parce qu'elles ne présentent pas d'intérêt. C'est la compréhension des pathologies et des mécanismes dans la pratique quotidienne, qui va faire en sorte que tout cela se stabilise. Si l'on respecte certains critères de contexte et d'évolution, la sélection se fera naturellement.

Aujourd'hui je rejoins ce que vous dites. Ce que l'on voudrait mesurer pour nos programmes n'est pas mesuré, parce qu'on ne mesure que ce que l'on sait mesurer aujourd'hui. Or ce n'est pas cela qui est intéressant. Le numérique est un véritable tsunami. On parle même de technologies exponentielles. Pour autant, les ordinateurs et la puissance de calcul ne remplaceront pas le bon sens et la capacité des médecins à diagnostiquer des patients. Le numérique est avant tout une aide et un soutien. Je milite pour que l'on réforme des physiologistes à l'université, pour que l'on forme des médecins ou des biologistes qui comprennent les choses, afin que l'application soit locale et que les cliniciens et chercheurs se mettent enfin à travailler ensemble. À l'heure actuelle, les outils de mesure des études cliniques sont inexploitablement lorsqu'on passe dans la vraie vie. Quel gâchis. On réussira cette révolution numérique à deux conditions : si la communication se fait entre ces deux mondes et si c'est avant tout une affaire de cliniciens, de physiologues, etc.

_ **Jacques MARCEAU** : À travers le lien entre ceux qui produisent de la donnée, la propriété industrielle liée au médicament et ceux qui vont la traiter, on voit émerger cette notion de double compétence, voire de multiples compétences, que les travaux de la Fondation Concorde ont notamment mis en avant en proposant des doubles cursus médecins-ingénieurs informaticiens. Ils ne manqueront pas d'être nécessaires¹³.

¹³ Proposition n°7 : Développer les doubles cursus au sein des universités. Source : « *Innovation thérapeutique : faire de la France un territoire attractif pour la recherche – relever le défi du financement*, étude de la Commission Santé de la Fondation Concorde, septembre 2012. <http://www.fondationconcorde.com/docs/data/publications/documents/94-108.pdf>

6. Table ronde 2 – Suivi dans la vie réelle et « big data » : changement de paradigme ou fin de la recherche clinique ?

6.1 Introduction

Hubert Méchin, président, Drugee

On a compris depuis 15 ans que l'évaluation des produits de santé (médicament ou device) ne s'arrête pas à l'autorisation de mise sur le marché. L'évaluation en vie réelle est un enjeu fondamental au service de la santé publique mais aussi de la sécurité des patients. Les malades traités dans les essais cliniques ne ressemblent pas à ceux qui sont traités en vie réelle. Si les essais cliniques sont très efficaces pour prouver l'efficacité du médicament, ils le sont nettement moins pour prouver sa sécurité.

Il y a aussi des raisons économiques. Les études en vie réelle analysent l'usage et l'impact des produits de santé. Le payeur qui rembourse un produit de santé est légitime pour savoir si ce produit est efficace et bien utilisé.

Enfin, c'est un changement de paradigme. Jusqu'à présent les études cliniques consistaient à aller chercher des patients, et avec des médecins investigateurs, on essayait de récupérer des données sur l'usage. Désormais on récupère des données qui existent. Tout le monde nous envie la grande base de données de la Cnamts (SNIIRAM). On rêve de l'utiliser pour avoir les données sur les consommations de médicaments. Mais très vite, ces données, on va pouvoir les récupérer auprès d'Apple ou de Google, sur les devices connectés.

Laurent Alexandre, vous présidez Dnavision, leader européen du séquençage du génome. Qu'attendre des smartdata dans le suivi en vie réelle des produits de santé ?

6.2 L'avènement des systèmes experts est inévitable

Laurent ALEXANDRE¹⁴, président, Dnavision

Lire ce qu'écrivaient les médecins, c'était le facteur clé de l'industrie de l'essai clinique. Dans le monde réel, les datamanagers recopiaient sur ordinateur ce que les médecins avaient écrit dans les cahiers d'observation en papier. Ce n'étaient nullement des data scientists. L'arrivée des technologies NBIC¹⁵ va changer les choses : sur le recueil de la data, sur la structure des acteurs qui vont structurer des essais cliniques, et nous allons voir arriver de nouveaux acteurs, côté CROs, mais aussi côté Développement. Ce sont eux qui vont produire les produits de santé les plus innovants. La Pharma traditionnelle s'est complètement assoupie ces dernières années pour toutes les raisons que vous savez. Demain, l'innovation de rupture viendra de la Silicon Valley.

6.2.1 Datadélugue

Très simplement, le big data, c'est quand un cerveau humain ne peut plus traiter la data. La santé est entrée dans l'ère du big data puisque plus aucun médecin ne peut traiter la data médicale. Les sciences du cerveau, mais surtout la génétique et l'internet des objets vont entraîner une explosion du volume de données.

- Un séquençage ADN, c'est 10 000 milliards d'informations par patient. La lentille de contact pour diabétiques développée par Google va fournir des milliers puis des millions d'informations par jour. Ces données ne pourront pas être traitées manuellement.

6.2.2 La « watsonisation » de la médecine

J'ai entendu dire que rien ne va remplacer le médecin. Je suis en décalage complet avec cette vision. C'est aussi faux que lorsqu'on disait il y a dix ans qu'aucune voiture ne pourrait rouler sans conducteur. Aujourd'hui la *Google Car* fonctionne toute seule.

¹⁴ Auteur de « *La mort de la mort- comment la technomédecine va bouleverser l'humanité ?* » Lattès, 2011 et « *La défaite du cancer – histoire de la fin d'une maladie* » Lattès, 2014.

¹⁵ Convergence des nanotechnologies (N), de la biomédecine (B), de l'informatique (I) et des sciences cognitives (C).

Rien ne remplacera le médecin ? La puissance informatique est multipliée par 1000 chaque décennie. D'ici 2035, la puissance informatique sera multipliée par 100 000 à 1 million de fois. Dr House lui-même ne peut plus traiter les données. Evidemment ce ne sont ni le patient, ni mes anciennes lectrices de Doctissimo qui vont analyser les 10 000 milliards d'informations de leur séquençage, auxquels s'ajoutent 1 Gigaoctet par jour fourni par la *Google Contact Lens*. C'est la fin de l'ère Doctissimo. Nous entrons dans l'ère de la « watsonisation » de la santé.

- Récemment Watson¹⁶ a trouvé en quelques secondes la solution à un problème médical de cancérologie très complexe sur la mutation du gène p53. Il aurait fallu 38 années pleines à un oncologue pour uniquement lire la littérature sur le sujet.

Nos neurones ont 550 millions d'années. Le transistor a 60 ans, et il progresse beaucoup plus vite que nous. La loi de Moore continue sous une forme ou sous une autre. La « watsonisation » de la médecine est inévitable. Le système expert à la place du cerveau humain va entraîner une restructuration complète, où l'*electronic medical record* sera indispensable. Tout malade pourra être un malade utile inclus implicitement dans des essais cliniques virtuels. C'est en cela que l'essai clinique est mort.

Cela ne veut pas dire qu'on ne va pas évaluer les médicaments. On va se servir des cohortes, mais sachant que tous les malades auront chacun leur *electronic medical record*. Parce que les 10 000 milliards d'informations d'un séquençage ADN sur des feuilles Bristol, ça représente quand même beaucoup de pièces, rien que pour les stocker.

6.2.3 Le transfert de la valeur vers les GAFA

Tous les secteurs vont dans un trou noir d'aspiration de la valeur par les algorithmes. La plupart des métiers ne valent plus grand-chose aujourd'hui. Il vaut mieux être eBooking, Tripadvisor ou Expedia plutôt qu'Accor.

- L'entreprise WhatsApp (Mountain View, Ca) avec ses 55 salariés et ses 4 ans d'existence vaut 22 milliards \$ pendant que Peugeot avec un siècle d'existence et 150 000 salariés vaut 12 milliards \$.

Va-t-on assister à un transfert de la valeur de même nature entre l'industrie de la CRO, l'industrie de la Pharma, les industries qui concourent aux essais cliniques et à la recherche clinique vers les fabricants d'algorithmes ? J'en suis persuadé. Déclarer que jamais rien ne remplacera le cerveau humain me semble complètement faux.

Certes, il y a des incertitudes sur le scénario technologique. Nous ignorons jusqu'où Google et les différents acteurs de la galaxie californienne iront dans les nanobiotechnologies. Leurs ambitions sont considérables et susceptibles de changer toute notre économie. Ils peuvent lever des centaines de milliards de dollars. D'ailleurs les laboratoires en rigolaient il y a trois ans. Aujourd'hui les états-majors sont paniqués.

Dans le domaine de l'intelligence artificielle, Google a-t-il raison de penser qu'en 2045, il sera 1 milliard de fois plus intelligent que la réunion des 8 milliards de cerveaux humains ? Larry Page, son PDG et cofondateur, dit-il vrai quand il déclare qu'on va avoir rapidement une intelligence artificielle forte ? Sergey Brin, cofondateur, prétend que nous aurons bientôt des machines qui pensent, qui raisonnent et qui font mieux les choses que nous, y compris pour la médecine. Je ne parle pas de la robotique. Google, en devenant leader mondial, aura des conséquences très importantes sur la façon dont les données vont être recueillies.

Quand la chirurgie sera automatisée, sans chirurgien, avec uniquement l'automate, on va pouvoir capter des millions d'informations par seconde sur l'état du malade pendant l'opération. Selon le processus, on captera la pression artérielle à plein d'endroits. On fera du doppler temps réel, analysé informatiquement. Etc.

Il faut peut-être prendre au sérieux Bill Gates quand il explique qu'en 2035, les automates auront remplacé les infirmières, ce qui là encore générerait de la data. Je ne dis pas que cela ferait une médecine humaine. En tout cas, l'automate pourrait capturer plus de données qu'une infirmière. Et cela vaut pour beaucoup de métiers, dont les CRO.

Les GAFA (Google, Apple, Facebook, Amazon) vont-ils réussir ? Jusqu'où vont-ils modifier notre économie ? Dans certaines branches industrielles, on ne sait même pas ce que veut dire GAFA. Les acteurs traditionnels découvrent ce qui s'est passé une fois qu'ils sont écrabouillés et que la chaîne de valeur a

¹⁶ Watson est un système cognitif conçu par IBM pour des analyses complexes du langage naturel.

disparu au profit des GAFAs. Dans la réservation hôtelière, Accor a découvert GAFAs le jour où GAFAs l'avait écrasé. Peut-être faudrait-il se servir des exemples du passé pour ne pas reproduire le même schéma de vassalisation.

GAFAs pose un problème d'équilibre économique majeur. Nos industries sont vieilles. Nos Agences Régionales de Santé sont vieilles. L'industrie pharmaceutique a une démographie, une pyramide des âges de vieux ! C'est comme au Japon, il n'y a plus de jeunes. Dans la Silicon Valley, il n'y a que des gamins et ils sont dix fois mieux payés que dans l'industrie pharmaceutique. Il faut faire attention.

Google est ultra diversifié : robotique, lutte contre la mort, domotique, drone, satellites,... Google ne réussira pas tout. Mais les laboratoires concurrents de Novartis ont très mal vécu que la *smart contact lens* soit développée par Google et Novartis. Ils ont très mal vécu l'accord entre Abbott et Google...

6.2.4 Gestion de données temps réel et mobilité sont liées

Aujourd'hui, dans vos métiers, on doit gérer des données pour faire de la recherche clinique. Les plus belles entreprises qui font de la gestion de la data au sens large sont dans l'entourage des GAFAs, notamment de Google. Le premier propriétaire au monde de dossiers médicaux cancérologiques, c'est la start-up américaine Flatiron Health. Pas vous. Foundation Medicine, DNAnexus, 23andMe, Google's Baseline Study, Calico, etc., sont en train de construire des bases de données géantes qui vont forcément modifier radicalement votre métier.

L'entrée d'Apple est tout aussi problématique. Cela rejoint le problème de la donnée temps réel. Au fur et à mesure que la *Watch* et les différents dispositifs médicaux de Google vont se développer, la façon de recueillir la data va changer. Là encore, les gens d'Apple ont montré qu'ils sont plus rapides et plus intelligents que la Pharma. Depuis 10 ans, Pfizer est en train de mourir de sénescence, Apple a conquis le monde.

Le portable pourrait s'avérer un outil très important dans les essais cliniques. Il permet l'authentification, il est multi-capteur, communautaire, mondial. La base installée est immense. C'est du PatientsLikeMe au cube ! Android est installé sur 2 milliards de téléphone, Apple le sera bientôt sur 1 milliard. Une taille critique immense qui permet d'envoyer des notifications, par exemple pour demander aux malades si par hasard ils n'auraient pas une sclérose en plaque à tel stade.

Cet univers est l'épicentre de la concurrence, de la compétition et de l'innovation. Forcément les acteurs de la mobilité vont modifier notre chaîne de valeur.

- **HLI (Human Longevity Inc.)** pourrait bien être représentatif de la façon de faire de la recherche clinique de demain. Son fondateur n'est autre que Craig Venter, l'inventeur du shot gun du séquençage ADN. Il a eu l'idée de séquencer 400 000 puis 1 million d'Américains et de le corréliser avec un bon *electronic medical record* en s'alliant un groupe d'assureurs à la tête de 3 millions d'assurés.

Ce type d'initiative va générer plus de data que tout ce qu'on peut faire comme coup foireux dans nos campagnes en mettant l'ARS, trois sous de la CPAM, plus le soutien du préfet et un cocktail et des petits fours à l'inauguration. Je mets à part Grenoble où M. Olivier Véran, député de l'Isère, structure l'écosystème local¹⁷.

6.2.5 Ne sous-estimons pas les systèmes experts

Il va bien sûr y avoir un choc. Je ne parlerai pas du choc éthique et de la réaction contre les GAFAs. Je veux parler du choc entre deux mondes. D'un côté, le monde des GAFAs, de la Silicon Valley, de la big data, de la loi de Moore, et de l'autre le vrai monde, celui des bureaucrates, des règlements nécessaires, de la pyramide des âges de nos structures. Dans nos pays, la pyramide des âges des médecins est catastrophique. Nous sommes des écosystèmes vieillissants, bureaucratiques, qui ne regardons pas le futur.

Je regrette que notre bac à sable ne fasse pas plus de prospective. Je suis frappé de voir à quel point on sous-estime le développement des systèmes experts. L'histoire a montré qu'ils ne se sont pas développés dans le passé, mais ce n'est pas significatif par rapport au futur. Aujourd'hui nous avons un gros travail pour

¹⁷ Intervention d'Olivier Véran >ch.7.5.3

imaginer le futur, sinon la vassalisation de nos acteurs traditionnels par des acteurs comme les GAFAs est inévitable. Ma conviction, c'est que les médecins de 2030 seront les infirmières d'aujourd'hui. Ils seront assujettis aux systèmes experts comme aujourd'hui l'infirmière reçoit les ordres du docteur. Je ne connais pas le futur, mais je sais qu'il est sombre pour notre bac à sable si nous ne réfléchissons pas un peu à la façon dont nous pouvons exister dans la chaîne de valeur de demain.

6.3 Co-évolution : magie, promesses et limites du big data

Francis JUTAND, directeur scientifique, Institut Mines-Télécom, membre du Conseil national du numérique

6.3.1 La magie

La magie est un mélange de croyances, de connaissance, d'ignorance et de business. La magie du big data repose sur :

1. Sa capacité à produire énormément de données, « *internet of everything* », le « double numérique » qui se constitue actuellement.
2. Sa puissance de calcul « infinie ».
3. La certitude qu'on trouvera les algorithmes pour résoudre la complexité de tous les problèmes. L'humain en est un de taille.
4. L'idée que la connaissance du génome liée à une bonne conduite va résoudre tous les problèmes de santé.

6.3.2 Les promesses

Certaines de ces promesses sont sérieuses. Dans la chaîne de prévention, du diagnostic, de l'efficacité thérapeutique, du suivi ou de la qualité de vie, le big data est effectivement d'un apport considérable pour avancer : e-Santé et suivi à distance, hôpital virtuel pour étendre la médecine ambulatoire, structuration des territoires de soins pour augmenter la performance de notre système de santé, et tout le potentiel pour la recherche médicale d'historicisation des personnes, de la famille, des réseaux de malades, etc. Il serait coupable de ne pas se lancer résolument dans ce potentiel qui est très fort.

Il faut comprendre aussi tout le potentiel que peuvent apporter dans ce processus les personnes, les patients, les médecins et les aidants.

Enfin, la médecine translationnelle consiste aussi à faire coexister les chercheurs, les professionnels et les utilisateurs pour qu'ils avancent et mettent au point un certain nombre de solutions.

Le potentiel est réel. Mais il s'inscrit dans un système de santé complexe, qui ne se limite pas à l'équation génome – solution – traitement, et qui a des limites.

6.3.3 Les limites

Ces limites sont de plusieurs ordres : scientifiques, techniques, économiques, humaines.

Pour fusionner des sources de données, il faut commencer par qualifier ces sources, ce qui pose des problèmes scientifiques ardues. L'Institut Mines-Télécom y travaille dans les domaines de la santé, du transport et beaucoup d'autres.

L'école du traitement de données à la française (J.P. Benzécri et autres) a démontré il y a bien longtemps que lorsqu'il y avait beaucoup de dimensions au problème, notre capacité à résoudre n'était plus la même. Prendre massivement toutes les données, toutes les sources, vouloir les combiner, cela pose en soi quelques problèmes théoriques.

Sur la puissance de calcul sans limites, cela fait longtemps qu'on ne suit plus la loi de Moore. On avait prévu d'aller jusqu'en 2020, mais déjà on consomme beaucoup et on s'en éloigne, sans alternative scientifique si ce n'est les « technologies d'avenir » pour augmenter la puissance. Elles mettent parfois longtemps à venir. Certes, on va s'organiser autrement, mais la loi de Moore et les NBIC, il faut commencer à les relativiser.

Un autre sujet plus retors concerne les datacenters où ces données sont traitées. Aujourd'hui, on estime qu'ils consomment 2% de l'électricité mondiale. En 2020, ce sera 5% et cela va continuer de croître. Pour chaque phénomène exponentiel, on atteint des limitations et des régulations. Ce qui nous obligera sans doute à faire moins de bruit de force et à avoir plus d'élégance dans la façon dont on va calculer. Et surtout peut-être qu'on va y intégrer la connaissance, ce qui nous permettra de travailler autrement.

Il y a aussi des seuils d'acceptabilité. On ne peut pas observer les gens n'importe où, n'importe comment et sur n'importe quoi.

On produit des données, mais ces données posent des problèmes de vie privée. Certains passent allègrement au-dessus, mais tous ne sont pas forcément adeptes.

Il y a des problèmes de propriété. Le monde des données est en évolution. Il n'y a pas de régulation. Il y a bien des lois sur les données privées, sans qu'on sache toujours où celles-ci s'arrêtent. Est-ce qu'elles appartiennent au système technique qui les produit, ou pas ? Il y a des bras-de-fer mondiaux sur ce thème.

En Europe, des réglementations vont arriver en 2015. Les discussions sont en cours. Dès l'an prochain, il y aura des obligations d'études d'impact sur tous les produits et services qui vont émaner des données personnelles.

Enfin, des problèmes plus profonds vont se poser. Le déterminisme, la longévité, la liberté de comportement, ce sont des questions fondamentales dans nos sociétés.

6.3.4 La co-évolution entre l'homme et la machine

Le think tank « Futur numérique » a publié en 2013 « La métamorphose numérique »¹⁸. Là où cet ouvrage collectif rejoint Laurent Alexandre, c'est qu'on est parti dans un mouvement très profond et très long. Cependant, dans les conclusions, il faut rester très prudent. Le transhumanisme est un mouvement porté par Google. Si les infirmières deviennent des robots et que les médecins deviennent des infirmières, ils deviendront un jour des robots. A quoi sert l'homme ? Une variable dans l'adaptation.

Il existe des alternatives. La co-évolution entre l'homme et la machine. C'est un peu comme au jeu d'échecs. Le jour où l'on a dit que la machine avait battu l'homme, c'était une manière très particulière de décrire les choses. En fait, la machine avait été conçue avec des maîtres d'échecs, et le maître lui-même qui a été battu s'entraînait avec des machines. C'est cela le schéma de la co-évolution.

Je pense que le développement de notre société va s'inscrire dans ce schéma de co-évolution. Il y a beaucoup d'informations qu'il faut aller chercher entre le médecin et le patient. Ce n'est pas Watson OU le médecin à l'ancienne. C'est Watson ET le médecin qui évoluent ensemble. À ce moment-là, il sera de notre devoir de faire appel à toute la puissance de Watson, au risque de se faire dépasser.

Enfin, il y a toute l'intelligence métier. Elle va, peut-être, nous faire bénéficier de tout ce que les GAFAs peuvent nous apporter en capacité d'innovation et de traitement, mais en même temps, d'un monde moins monocore. Je vous invite à lire à ce sujet le rapport du Conseil national du numérique sur les plateformes de ces GAFAs¹⁹.

6.4 La vie réelle au secours de la non-observance

Kevin DOLGIN, président, Observia

6.4.1 Un coût humain et financier

Avant d'arriver à la singularité que M. Laurent Alexandre suggère implicitement, de notre point de vue, ce que l'arrivée des données va changer rapidement, notamment au travers des objets connectés, c'est l'attitude des payeurs. Ils vont demander des éléments supplémentaires, d'autres études.

¹⁸ « La métamorphose numérique : Vers une société de la connaissance et de la coopération », ouvrage collectif sous la direction de Francis Jutand, éditions Alternatives, avril 2013.

¹⁹ « Avis sur la neutralité des plateformes : réunir les conditions d'un environnement numérique ouvert et soutenable », CNum/groupe Plateformes piloté par Francis Jutand, juin 2014. http://www.cnumerique.fr/wp-content/uploads/2014/06/CNNum_Rapport_Neutralite_des_plateformes.pdf

Aujourd'hui les études cliniques visent à démontrer l'effet d'un produit dans le corps d'un malade en supposant une observance à 100%. Mais le payeur paie un résultat. Et ce résultat ne repose pas seulement sur l'effet d'un médicament dans le corps du malade. Le résultat est également sujet au comportement d'une personne par rapport à ce médicament. Pour le moment en France, ce n'est pas étudié.

Mais les payeurs aux Etats-Unis et à la NHS en Grande-Bretagne ont déjà commencé à faire du risk-sharing. Si votre étude clinique indique que votre médicament réduit le taux de rechute de 30%, ils seront prêts à payer pendant un an, parce qu'ils vont le regarder sous un angle purement médico-économique. Mais si après la mise sur le marché, il s'avère que le taux de rechute ne baisse que de 10%, alors le payeur n'aura pas le retour médico-économique escompté. Pourquoi ? Parce que l'observance typique dans le traitement des pathologies chroniques est souvent aux alentours de 50%²⁰.

Si demain vous sortez un traitement qui guérit l'hépatite C dans 80% des cas à condition qu'on le suive pendant trois mois, et que son coût est de 60 000 \$, le payeur va faire le calcul et estimera que cela vaut la peine. Mais que se passe-t-il si le patient ne suit le traitement que pendant dix semaines ? Ou s'il saute le traitement 2 jours sur 7 ? Quel sera alors le taux de réussite ?

Le payeur a besoin d'évaluer l'impact médico-économique dans la vraie vie. Les objets connectés et les protocoles comportementaux permettent d'y arriver.

6.4.2 Les profils psychologiques de non-répondeurs

De plus, on commence à trouver des profils « psychologiques » de répondeurs et de non-répondeurs. En cela, je rebondis sur les profils « physiologiques » de répondeurs et de non-répondeurs, du point de vue des biomarqueurs ou de la génétique, qu'évoquait Alexandre Templier dans la table ronde précédente²¹.

Contrairement au non-répondeur physiologique, il est clair qu'aucun système de santé va refuser de vous traiter parce que vous avez un profil psychologique de non-répondeur. Mais dans ce cas, le système médical doit agir pour mieux comprendre comment aider à changer ce comportement de non-répondeur, à travers une étude du comportement du patient envers la prise de médicament.

6.5 Régulation : La data, un outil pour améliorer l'efficacité en santé

Jean-François THEBAUT, membre du collège de la Haute autorité de santé

En septembre dernier, le Haut Comité pour l'Avenir de l'Assurance Maladie, dans un colloque consacré à l'innovation, regrettait « *qu'en termes d'innovation, on soit encore sans doute trop focalisé sur les innovations des produits de santé* », alors que les innovations que permettraient des modifications structurelles des organisations sont insuffisamment promues. Il en est ainsi pour la prévention, les parcours de soins, les coopérations interprofessionnelles ou les systèmes d'information que facilite l'utilisation des nouvelles technologies et l'exploitation des données multiples qu'elles génèrent.

6.5.1 Le big gaspillage des dépenses de santé

L'évolution extrêmement rapide et efficace des technologies de santé s'est accompagnée d'une augmentation majeure du coût du progrès incrémental. Ainsi une étude réalisée en 2012 par G. Meyer²² montre très bien l'évolution exponentielle des coûts hospitaliers, alors que la baisse de la mortalité stagne. Donald Berwick en 2012 montrait également quelles étaient les principales pistes d'efficacité à prendre en compte pour limiter « *le gâchis* »²³.

²⁰ Ces données figurent dans le livre blanc de la Fondation Concorde : « *L'observance des traitements : un défi aux politiques de santé* », mars 2014. <http://www.fondationconcorde.com/docs/data/publications/documents/126-170.pdf>

²¹ **ch. 5.5.1** : L'échantillonnage des populations est-il représentatif ?

²² G Meyer. Two Hundred Years of Hospital Costs and Mortality — MGH and Four Eras of Value in Medicine. N Engl J Med. 2012

²³ D. Berwick et Al. Eliminating Waste in US Health Care. JAMA 2012

6.5.2 Utilisation des données en recherche clinique

La mise à disposition de données de gros volumes (Big) ne remet sûrement pas en cause ni le principe ni les fondamentaux de la recherche clinique. Bien au contraire, ces données peuvent constituer un matériau formidable pour fonder de nouvelles méthodes de recherche permettant de valider ou de contredire des hypothèses scientifiques classiques ou inexplorées. Pour autant, la rigueur scientifique de la recherche fondée sur des preuves est absolument indispensable pour valider les conclusions qui pourraient émerger d'une analyse hâtive, voire partisane. A titre d'exemple, la capacité d'extraction, à partir de cohortes de grande taille, de sous-groupes spécifiques par exemple, à partir de leurs caractéristiques génétiques, devra être validée par des méthodes à priori, et non pas être considérée comme une vérité absolue à posteriori. Il en est ainsi des réserves que l'on porte toujours sur des conclusions tirées de l'analyse post hoc de sous-populations particulières dans les essais randomisés classiques. Comme l'a bien démontré précédemment Alexandre Templier, la mise en évidence de sous-groupes de répondants dans une population mère devra être secondairement validée par une étude complémentaire.

En d'autres termes, la masse des données ne fait pas pour autant une vérité.

6.5.3 Qualification des données

En premier lieu, la qualification de l'origine des données est fondamentale :

- S'agit-il uniquement de métadonnées issues des empreintes numériques laissées çà et là, plus ou moins volontairement, pouvant traduire un cyber-comportement d'une valeur commerciale certaine (behavioral targeting) mais d'intérêt scientifique médical limité en dehors des recherches sociologiques et comportementales ?
- S'agit-il de données qualifiées personnelles cliniques (forums, communauté de patients, sites de conseil) ou paracliniques, physiologiques (capteurs) communément appelées « quantified-self » ? Ces données sont le plus souvent authentiques et sincères mais elles proviennent de sujets spontanément volontaires induisant donc par définition des biais de recrutement qui doivent par principe soulever des réserves au moment de l'analyse finale ?
- Il s'agit enfin, et ceci plus rarement, de données médicales personnelles (administratives, cliniques, biologiques ou même génomiques..) qui nécessitent alors des précautions de traitement respectant scrupuleusement l'autonomie des patients et l'éthique médicale.

6.5.4 Les limites à l'interprétation des données

Ces données, quelle qu'en soit l'origine, doivent toutes être considérées avec prudence et leurs limites doivent être bien identifiées.

- Elles n'échappent pas au classique effet réverbère : leur existence ne justifie pas forcément leur intérêt.
- Les acteurs émetteurs, patients ou usagers, sont également en position singulière. Ainsi sont-ils acteurs de la mesure où le simple recueil peut modifier leur comportement, créant ainsi un véritable principe d'incertitude comportementale ; parallèlement, il est aussi reconnu que la dématérialisation peut entraîner une virtualisation fantasmatique du comportement ne reflétant plus la réalité du sujet qui crée ainsi un avatar de lui-même vivant ou ressentant d'autres symptômes. Ce phénomène banal dans l'environnement ludique peut même être utilisé en thérapeutique, comme par exemple dans certains *serious games*.
- Enfin il existe un biais de sélection, puisque ces données n'impliquent par définition que les personnes ayant la possibilité de se connecter. Cette population peut être assez différente d'une population représentative plus importante qui pourrait pourtant tirer un profit optimal de ce type de prise en charge. Ainsi, selon l'enquête d'IMS Health de 2013²⁴, seuls 15% des plus de 65 ans aux US possèdent un smartphone et seulement 8 % ont utilisé au-moins une app. Une autre étude en 2011 montrait que seulement 62% des patients atteints de pathologies chroniques avaient accès à

²⁴ Rapport IMS octobre 2013 « patient app for improved healthcare »

internet, contre 81% d'une population d'adultes sains, comme le rapportait Susannah Fox lors du colloque HIMSS à Ryad en 2011.

6.5.5 A quoi vont servir ces données ?

Mais il importe surtout de définir les objectifs de recherche à partir de besoins identifiés, et non d'essayer d'utiliser des données présentes mais pas forcément pertinentes ni utiles ; car ce serait alors prendre le risque de paraphraser le célèbre humoriste new-yorkais « *J'ai des réponses, qui a une question ?* »

Pour certains thèmes de recherche, l'analyse des *Big Data* peut s'avérer particulièrement pertinente. Il en est ainsi par exemple pour ce qui concerne :

- La médecine préventive à l'aide d'études épidémiologiques de masse.
- La prévention et la détection de la iatrogénie par les capacités de recueil et d'analyse des *signaux faibles*.
- La redéfinition des cibles thérapeutiques voire des critères pathologiques grâce aux recueils de données multiples que permettent les capteurs connectés. Il en a été ainsi, par exemple, pour la définition de l'HTA et des valeurs cibles thérapeutiques, progressivement modifiées par l'utilisation de l'automesure ou de la MAPA versus celle de la mesure uniquement casuelle au cabinet du médecin.
- La prise en charge des maladies rares dont les données individuelles sont très peu nombreuses mais qui peuvent ainsi faire masse.
- L'analyse des impacts des modifications des organisations comme la mise en place de systèmes d'information, de parcours de soins, de télémédecine ou d'incitatifs ; autant de modes d'interventions multifactorielles qui nécessitent une grande masse de données pour en montrer les impacts.

Le développement de la santé connectée offre également des pistes de recherche très prometteuses impliquant directement les patients, comme toutes celles qui concernent:

- L'observance thérapeutique dont il est largement démontré les coûts indirects dans plusieurs études.^{25, 26}
- La prévention, que ce soit par le repérage épidémiologique (terrain/épigénétique), mais aussi à partir d'un meilleur ciblage des populations à risque.
- Les répercussions sur le mode de vie ayant conduit au concept de *laboratoire vivant* ou *living-lab*.²⁷

Signalons à ce propos le paradoxe d'une société qui demande la mise en place de moyens accrus de prévention, de dépistage et même de précaution, alors même que se développe une revendication forte au nom de la liberté individuelle, de poursuite de certaines conduites à risque (drogues, tabac ou alcool par exemple).

Pour conclure :

A n'en pas douter, l'exploitation de ces données de masse doit permettre de développer de nouveaux types de recherche clinique innovants pour répondre aux enjeux de demain que sont :

- L'allongement de l'espérance de vie et les modifications comportementales qui entraînent une explosion des maladies chroniques.

²⁵ IMS Health. Responsible use of medicines report 2012

²⁶ Jalma. Les enjeux de l'observance 19 juin 2014 www.jalma.fr

²⁷ Picard, L. Poilpot .Pertinence et valeur du concept de « laboratoire vivant » en santé et en autonomie. CGIET, R.juillet 2011

- La généralisation de l'accès aux soins qui augmentent les dépenses et les besoins de professionnels alors que les ressources - tant financières qu'humaines - stagnent. Ainsi selon l'OMS, il manque à ce jour dans le monde 2,3 millions de professionnels de santé ; principalement des médecins, et on prévoit selon la Fédération Européenne des Médecins Salariés, un déficit en Europe de 2 millions de professionnels de santé en 2020.
- Le coût du progrès incrémental qui devient insoutenable à organisation constante. Des choix s'imposent ; ainsi vaut-il mieux prévenir l'insuffisance cardiaque que de ne miser que sur le développement de cœurs artificiels, merveilles de technologie qui ne seront sûrement accessibles à tous.

Il faudra, enfin, absolument résister à la tentation de certains *data scientists*, cédant véritablement au *démon* déterministe de Laplace, d'exploiter ces gigantesques données pour essayer de prévoir des comportements individuels ou de masse. La recherche clinique doit rester au service des patients, et des médecins qui les soignent.

6.6 Discussion – Algorithmes ou médecins ? Les cohortes, l'éthique et le monopole des grandes plateformes

_ **Kevin DOLGIN** : En 2012, l'OMS a déclaré qu'une avancée dans l'observance aurait plus d'impact que n'importe quelle découverte médicale pour les raisons que vous venez d'évoquer.

C'est une réponse à la question de M. Jutand : quel sera le rôle de l'humain dès lors que les médecins et infirmières seront dotés d'intelligence artificielle ? La réponse est par définition le patient, c'est-à-dire le seul acteur irrationnel. Et donc il faut l'étudier.

_ **Jean-François THEBAUT** : Watson ne se remplit pas tout seul. Il se remplit de données qui ont été validées par ailleurs, et surtout issues de la recherche clinique. Or, dans un exercice médical de soins primaires par un médecin généraliste, 80% des interventions ne reposent pas sur de la littérature à niveau de preuve. On se rapporte à l'intuition, à l'expérience, à la connaissance du patient, de sa famille et de son histoire.

_ **Laurent ALEXANDRE** : On est d'accord. Dans un premier temps, ce sont des données humaines, validées de façon traditionnelle. Dans un second temps, c'est l'internet des objets, ce sont les capteurs automatiques. La connaissance sera faite par datamining et les systèmes experts, progressivement, sur quelques décennies, 10 ou 20 ans. En réalité, on va être marginalisé à cette étape-là.

_ **Une intervention de la salle** : Je voudrais mettre un peu d'eau froide dans la théière, parce que le micro-trading, on n'en garde pas un bon souvenir.

_ **Laurent ALEXANDRE** : Le système expert n'est pas bon en soi. Il permet de prendre des décisions, notamment lorsque le cerveau humain est dépassé. Ce qui est le cas du micro-trading. Le cerveau ne peut pas faire des transactions financières en 3 milliardièmes de seconde.

Ce qu'on va mettre dans les systèmes experts est fondamental. Compte tenu de l'explosion des données, nous entrons dans l'ère de l'après-éthique médicale. Ce n'est pas le pilote qui fait l'arbitrage entre la sécurité des passagers, la durée du vol, la consommation de carburant et la route qu'on prend. C'est l'ordinateur de bord. Oui, c'est un arbitrage implicite. Airbus a prévu qu'en 2030 il n'y aura plus de pilote dans le cockpit.

Demain, le médecin ne saura plus comment les décisions éthiques ont été prises. J'ai une bonne mémoire, mais reprendre les 10 000 milliards de données génétiques d'un malade, et les 3 téraoctets de données de l'internet des objets, je ne sais pas faire. A la fin, je signerai une ordonnance que je n'aurai pas construite. L'éthique de l'ordonnance, les choix éthiques seront implicitement ceux de l'algorithme, et non pas les miens. Après le *shot gun*, l'analyse d'un génome correspond à 100 millions de milliards d'opérations. Aucun d'entre nous ne sera capable de dérouler les millions de milliards d'opérations qui ont été faites par l'algorithme.

Il y a une réflexion à mener. Où met-on de l'éthique ? Et comment ? De mon point de vue, la HAS de 2030 n'accréditera plus des établissements et des docteurs, elle accréditera des systèmes et des logiciels experts. Il n'y en aura pas beaucoup. En cancérologie, le coût d'un système expert se situera entre 2 et 5 milliards \$. Seuls quelques acteurs mondiaux seront capables de développer ces algorithmes. Nous aurons dans la santé des monopoles à l'instar de ce que l'on trouve aujourd'hui avec iTunes ou Amazon.

_ Manuel GEA : Pour mettre au point ces programmes et ces logiciels, il faudra des gens qui feront de la découverte avec des outils particuliers. Effectivement, c'est la combinaison des deux.

Mais je voudrais clarifier un point. Il y a une confusion entre systèmes complexes et systèmes compliqués. Reproduire un Airbus A380, c'est compliqué, on y met le nombre d'ingénieurs et on y arrivera parce qu'il a été conçu par l'homme. Faire manger à un bébé un plat de spaghettis en sauce sans qu'il tache sa chemise, c'est complexe. La mère a trouvé la solution, c'est le bavoir. Sémantique générale. Approche de sortie du cadre. Ce n'est pas qu'il ne faut pas de taches, c'est qu'il faut que la chemise soit propre. Maintenant que la résolution est faite, vous avez des processus cartésiens de production pour concevoir ce bavoir. Les solutions cartésiennes sont besogneuses quand on veut approcher des problèmes complexes. Elles ne sont pas complexes et il n'y a pas d'effet d'échelle.

On est d'accord pour dire que ces GAFAs sont tout à fait exceptionnels. L'alliance entre ces GAFAs et des gens, qui vont continuer à aider à comprendre le vivant comme ils peuvent, risque de faire beaucoup de dégâts. Les systèmes experts ont été un grand échec parce que pour atteindre le génie humain, il fallait développer de tels outils que ça ne fonctionnait pas. Par contre, on peut combiner des systèmes experts qui vont résoudre 90% des problèmes, et puis quand il y a un problème, changer de process. La solution est là.

_ Laurent ALEXANDRE : Dans les systèmes experts qu'on a développés, on mettait 100 000 euros, 3 ingénieurs, leur bite et leur couteau, et on pensait réinventer la médecine. C'était totalement merdique et mille fois plus simple d'aller choisir son traitement de cancer du rein tout seul sans passer par le système expert.

Aujourd'hui, le paradigme a changé. Des acteurs vont mettre les meilleurs ingénieurs de la terre sur ces projets, en allant prendre des wagons de chercheurs à la sortie du Broad Institute of MIT and Harvard pour faire les corrélations phénotype-génotype, avec des milliards de dollars injectés. Cette fois-ci, ils vont sortir des systèmes experts qui seront les bons. Il y a un vrai danger d'« iTunisation » de la médecine, « d'Amazonisation » de la médecine. Aujourd'hui, 6 acteurs sont capables de développer un algorithme médical compétitif. Les GAFAs, Microsoft et IBM, en ajoutant peut-être Alibaba et quelques autres Chinois. Peut-être Cisco un jour, pas pour l'instant. Dedans, il n'y a pas la CPAM. Seuls les grands plateformes transversaux mondiaux qui ont des centaines de millions d'abonnés ont cette possibilité. Cela va prendre beaucoup de temps et d'énergie. C'est une industrialisation de l'algorithme qui est en place.

_ Francis JUTAND : Ce qui est rassurant, c'est qu'au départ, il y avait un plateforme, puis il y en a eu 3, 4, 6, et maintenant les Chinois, et peut-être les Russes aussi. Il peut en naître d'autres. Le monde ne se réduit pas à cette simplicité.

Ce qui est également vrai, c'est que si on abandonne ces systèmes experts, on va manquer d'expertise.

Enfin, je dirais que les algorithmes ne sont pas forcément ce qu'il y a de plus cher à mettre en œuvre. Ce sont les systèmes experts capables de passer à l'échelle qui vont coûter cher.

_ Laurent ALEXANDRE : Pour produire un algorithme, il faut une énorme cohorte. 5 millions d'individus, les suivre avec l'internet des objets, alimenter sérieusement ces données de santé sur un *electronic medical record*, et après faire de la corrélation et du suivi.

_ Francis JUTAND : Honnêtement, cela peut scientifiquement se discuter. La taille de la cohorte n'est pas l'unique facteur à prendre en compte.

_ Laurent ALEXANDRE : Pour des raisons statistiques liées au génome, de toute façon il faudra de très grosses cohortes. C'est une certitude scientifique et statistique. Les mutations génétiques sont rares.

7. Table ronde 3 – Quelle place pour la France et l'Europe dans une recherche clinique qui se numérise ?

7.1 Introduction

Jean-Pierre THIERRY, médecin de santé publique, consultant

7.1.1 La dynamique financière de l'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique surpasse en performance l'ensemble des secteurs industriels depuis 25 ans. Même dans les périodes de crise, celle de 1992 ou de 2008, c'est toujours le cas. L'effort R&D de l'industrie pharmaceutique, mais aussi sa capitalisation sectorielle boursière suivie par des indicateurs, surpasse les GAFA.

Cette dynamique d'innovation est double, avec des cycles très différents. Mon métier s'intéresse à la partie professionnelle. J'essaie de trier, dans l'innovation informatique, ce qui procède du *hype* et du cycle court, en n'oubliant jamais que cette industrie procède aussi par bulles spéculatives assez puissantes. Parfois il faut savoir trier les effets d'annonce.

Il y a 8 ans, lors d'une réunion entre le Cancéropole de Toulouse et Oslo, un « fondamentaliste » a produit ce qu'il appelait « les joyaux de la couronne », le registre des cancers de Norvège qui pour 5 millions d'habitants était *staffé* par 200 personnes à temps plein. La qualité des données collectées par ce registre des cancers ne faisait aucun doute. La FDA pouvait encourager certains industriels en Norvège.

7.1.2 La compétitivité européenne et française

Pour illustrer le sujet de la compétitivité européenne et française, je vais citer deux exemples de politique à la fois privée et publique concernant la numérisation de la recherche clinique.

1. En 2010, le président de l'*American society of clinical oncology* (ASCO) déclarait à la commission du cancer auprès du président des Etats-Unis que « si nous n'investissons pas massivement dans la logistique, la révolution attendra ». Il parlait de la médecine de précision, l'impératif logistique lié à la mise en place et au développement des systèmes d'information.

- **CancerLink**, lancé par l'ASCO, a collecté environ 100 000 dossiers complets de cancer du sein. Il vise l'inclusion, à horizon 2025 ou 2030, de l'ensemble des patients dans un système consolidé qui permettrait à la fois le repérage, le traitement et le suivi. Cela ressemble fort à des essais cliniques et à de la recherche clinique opérationnelle généralisée.
- Le système d'apprentissage rapide poussé par l'Institut de médecine a inspiré CancerLink et les commissions fédérales, notamment « **From big data to knowledge** », animée par la NIH (National institutes of health), où l'on se pose d'ailleurs la question de la formation continue de nombreux chercheurs qui doivent aujourd'hui s'approprier les TIC.

2. **Prescription Drug User Fee Act (PDUFA)** : c'est la volonté américaine, à partir de 1992, d'accélérer l'arrivée des médicaments sur le marché. En Europe, l'EMA va suivre cette tendance. Il y a consensus pour débureaucratiser et accélérer l'accès à l'innovation pour les patients dans n'importe quel système de santé.

- La contrepartie de PDUFA, c'est le suivi en vie réelle, en phase III ou IV, sur une longue période, de l'efficacité réelle des médicaments. Les médicaments vont être de plus en plus autorisés, sans preuve d'efficacité en vie réelle. On a besoin de systèmes d'informations, et a priori, il faut s'attendre à des retraits d'autorisation. Exemple : le retrait du bevacizumab aux Etats-Unis en 2010 dans le cancer du sein métastatique. Pour des raisons que j'ignore, ce retrait n'a pas été suivi en Europe par l'EMA.

7.1.3 Comment financer l'innovation ?

J'ai été extrêmement positif sur la dynamique industrielle et financière de l'industrie pharmaceutique. Celle-ci finance entre 60 et 70% des essais cliniques dans le monde. Mais les pays en voie de développement ne sont pas les seuls confrontés aux surcoûts, c'est-à-dire un rendement marginal décroissant. Pour rebondir

sur la présentation de J-F. Thébaut, même en termes d'efficacité majeure d'innovation thérapeutique, il y a une quasi-impossibilité à voir comment on va financer l'innovation. Aux États-Unis, on parle ouvertement dans les milieux médicaux d'une non-soutenabilité du modèle de la médecine de précision.

7.2 L'analyse prédictive peut financer l'innovation

Frédéric BIZARD, économiste de la santé, enseignant à Sciences Po Paris et au Conservatoire national des arts et métiers (CNAM)

On peut s'étonner du paradoxe de la situation. Des spécialistes de la recherche médicale nous dépeignent un monde merveilleux, relativement prolifique en matière d'innovation et de bénéfice pour l'humanité dans les années à venir. D'un autre côté, il y a la situation réelle en France ou en Europe. Le résultat tarde à venir. Il est plutôt négatif. La France n'a pas encore réussi à mettre en place un DMP. Quels sont les facteurs bloquants ?

7.2.1 Un système de santé en échec face à l'abondance d'innovations numériques

Le capital de ressources d'innovation existe. A la confluence de plusieurs révolutions technologiques, les NBIC sont particulièrement prolifiques pour le secteur de la santé. Et en termes de formation, le capital humain est absolument unique dans l'histoire de l'humanité, aussi bien médical que non médical, en France, en Europe et dans tous les pays développés. Les ressources financières n'ont jamais été aussi grandes dans le système de santé, même si le budget public est aujourd'hui fortement contraint.

Paradoxalement, le système français est incontestablement en déclin. Malgré deux points de PIB de plus de dépenses, c'est-à-dire plus de 40 milliards d'euros, les performances sanitaires de la France sont dans la moyenne des pays européens.

Cela s'explique notamment par un système de financement de l'assurance maladie qui n'a pas été modélisé pour intégrer toutes ces innovations. Comme son nom l'indique, ce système a été conçu pour financer des soins une fois que le risque sanitaire est advenu. Le problème, c'est que les pathologies chroniques ont fortement accéléré besoins de soins. Ce système intervient *ex-post* du risque, il n'agit pas *ex-ante* du risque, c'est-à-dire sur la maîtrise des dépenses de santé, et encore moins sur la gestion du risque.

Au plan de la gouvernance et de l'organisation des soins, notre architecture, qui date de la Libération, a été le meilleur des systèmes dans l'ancien monde. Il peut redevenir la référence dans le nouveau monde sous réserve qu'on lui applique des réformes structurelles, ce qui n'a pas été fait depuis les années 70.

Chaque mois, il y a 3000 applications d'objets connectés nouvelles. Mais le Français moyen, il ne les a pas ces innovations. C'est révélateur de l'incapacité de notre système à financer toutes ces innovations.

Si l'on classe les innovations numériques par rapport à leur potentiel d'utilisation, elles permettent :

- Un suivi de la santé des bien-portants et des personnes atteintes d'une maladie chronique (internet des objets) ;
- Le maintien à domicile des personnes âgées ou handicapées (robotique, exosquelettes) ;
- L'optimisation des parcours de soins, en particulier pour les maladies chroniques, avec les aides à la décision, les partages de données, les domaines de la télémédecine (télé-expertise, télé-consultation,...) ;
- Les innovations à l'hôpital en matière de robotique, de nanorobots et d'imagerie médicale.

Pour les financer, il ne faut pas compter sur les financements publics. Pas simplement à cause des contraintes budgétaires, mais aussi parce que le système est bloqué, encastré dans le financement des grandes pathologies civilisationnelles et dans les soins traditionnels. Tel qu'il est organisé aujourd'hui, on ne peut pas sortir du système, à moins d'envisager des réformes systémiques que j'ai proposées dans un ouvrage récent²⁸.

²⁸ *Refonder le système de santé français : Pourquoi ? Comment ? 40 propositions pour réformer.* Frédéric Bizard, 2014. <http://www.wobook.com/WBLH8R34vc1P/Refonder-le-systeme-de-sante-francais.html>

Le financement privé existe aujourd'hui. D'abord il y a des gens aisés qui possèdent ces objets connectés. Ensuite, pour peu qu'elle innove, l'assurance privée peut lier les comportements à ses primes de risque.

- Le « *pay as you live* » est une formule que propose l'assureur sud-africain Discovery. En fonction de votre comportement, si vous faites du sport et/ou si vous mangez sainement, votre cotisation va baisser, et l'on vous proposera des places de cinéma et des réductions en tout genre. Dans son programme « Vitality », les assurés ont en moyenne des dépenses inférieures de 20 à 30%.

Somme toute, ce type d'initiatives est assez marginal et ne règlera pas le problème de l'abondance d'innovations et ce goulot d'étranglement en termes de financement. On n'arrive pas à trouver les fonds.

Cette abondance de progrès dans la recherche biomédicale et la connaissance du vivant a finalement conduit à quoi dans les dix dernières années ?

- Au numérique, qui permet en théorie de faire des gains de productivité colossaux dans la recherche clinique.
- Deux fois moins de molécules approuvées par les autorités de régulation.
- Un coût de recherche clinique pour une molécule qui est passé de quelques centaines de millions de dollars à plus d'1,5 milliards \$.
- En dix ans, on est passé d'1 molécule sur 8 qui était en développement et arrivait en phase de commercialisation à 1 molécule sur 13.

Globalement, le résultat de cette abondance de progrès abouti est décevant en matière de recherche clinique.

7.2.2 L'innovation prédictive

Parmi les raisons, il y a la bureaucratisation de ces grands centres de recherche, et probablement nos organismes biologiques normaux et pathologiques qui s'avèrent beaucoup plus complexes. Il y a 15 ans, la thérapie génique était la révolution de demain, on allait remplacer les gènes déficients. En fait, les gènes malades remplacés par des gènes réparés entraînent des dysfonctions sur le fonctionnement de l'ADN.

Aujourd'hui le modèle médical est encore réactif. On intervient sur le diabète une fois qu'il est exprimé. Le diabète adulte met 20 ans pour se développer. Si vous intervenez en amont de l'expression de ce diabète, son incidence peut être diminuée de 70%.

Des millions de patients sont sous statine pour faire baisser le cholestérol. Or on sait que lorsque le taux de cholestérol est très élevé, le risque d'accident cardiovasculaire est seulement de 15%.

L'avenir est dans la capacité de prédiction de ces pathologies, sous réserve qu'on progresse sur ce terrain de la prédiction. Il y a des raisons d'être optimistes. Les marqueurs prédictifs et pronostiques vont dans ce sens. La prédiction va permettre de faire des économies substantielles en termes de soins – seuls les gens qui doivent être traités seront effectivement traités – et ainsi de libérer un capital suffisant pour financer l'innovation.

Aujourd'hui, je soigne 100% des patients qui ont un taux de cholestérol élevé, alors que je ne pourrais en traiter que 15% (ceux qui ont un risque d'accident cardiovasculaire). Ce sont 85% des ressources utilisées à mauvais escient qui pourraient être utilisées à bon escient pour financer la recherche.

7.2.3 L'innovation sociale et politique

L'innovation médicale ne règlera pas tout. Il faut une innovation sociale et politique. Nos modèles sociaux ne sont plus adaptés aux enjeux de notre temps. Et c'est bien normal parce qu'ils ont été créés dans l'ancien monde. Ces innovations doivent s'accompagner d'un nouveau modèle social, qui incite les gens à être participatifs, proactifs dans la gestion du risque social.

Cela ne se fera pas tout seul. On ne lutte pas contre l'obésité par les pilules et les médicaments. C'est par les politiques de transport, de la ville, de l'agro-alimentaire, de l'éducation, du sport... qu'on y arrivera. La santé doit investir tout le champ des politiques publiques. On en est très loin.

_ Jean-Pierre THIERRY : L'accélération de l'informatique aux Etats-Unis vient d'une initiative publique, une partie de l'*American Recovery and Reinvestment Act*, une relance keynésienne à 800 milliards de dollars, dont 30 milliard \$ sont allés sur l'aide à la progression de l'informatisation de santé.

En Angleterre, on a cité Genomic Health dans la première table ronde qui est une filiale capitalisée à 150 millions d'euros du ministère de la santé anglais. La partie big data du Genomics Health (Genomic England) est discutée au niveau du bureau de James Cameron. Les chiffres qui circulent parlent d'1 milliard de livres sterling de subvention pour mettre en place l'infrastructure IT qui supportera la recherche en médecine de précision en Angleterre. Jeremy Hunt, secrétaire d'Etat à la santé au UK, a comparé le lancement de ce projet à l'explosion de l'internet.

M. Louvet, vous qui représentez le ministère de la santé, quelle est la position du ministère français face à cette double révolution ?

7.3 Le régulateur face à la diffusion de l'innovation

Olivier LOUVET, chef du bureau innovation et recherche clinique, DGOS

Je représente la Direction générale de l'offre de soins. Le modèle français de régulation reste encore éclaté, entre la Direction Générale de la Santé, la DGOS, et la Direction Générale de la Cohésion Sociale. Si l'on s'interroge sur qui doit payer, les frontières entre le sanitaire, le social ou le médico-social, sont sans doute moins étanches qu'elles n'apparaissent aujourd'hui.

7.3.1 Faire de la recherche un outil de décision médico-économique

Au-delà de la numérisation de la recherche clinique, je voudrais aussi qu'on s'interroge sur la place de l'utilisation des données numériques dans la régulation de l'offre de soins ou de la prise en charge du patient. Pas forcément au niveau macro, mais également à un niveau individuel, quotidiennement. L'aller-retour entre ces deux sujets est constant.

S'il y a une tendance à la numérisation de la recherche clinique et à dépasser les essais contrôlés randomisés standards, ce n'est pas la France qui va lutter contre ce mouvement. C'est un mouvement international. La question est plutôt : comment allons-nous adapter notre système de décision en santé à ces nouvelles preuves apportées par le traitement et l'utilisation des données, que ce soit par l'exploitation de données médico-administratives ou par le big data généré par des objets connectés quels qu'ils soient ?

La volonté de la France d'utiliser les retombées de la recherche pour des décisions en santé est un axe fort de la stratégie nationale de santé qui a été lancée en 2013 par la ministre de la santé.

Ce n'est pas aussi intuitif que cela peut paraître. Maintenant il est bien accepté que la recherche doit permettre de mieux soigner tout en gardant une soutenabilité des coûts du système de santé. Autoriser et rembourser des innovations technologiques qui apportent un bienfait pour le patient, c'est une évidence. Mais c'est aussi utiliser des données médico-économiques pour évaluer des stratégies de prise en charge, dont certaines sont à pousser, d'autres à freiner, voire à dérembourser. C'est utiliser dans l'intégralité de la régulation les données de la recherche clinique au sens médical, mais aussi médico-économique.

En 2013, la DGOS a créé un programme de recherche médico-économique dont l'objectif est bien de générer des données médico-économiques qui soient exploitables par la HAS pour des rendus d'avis sur des technologies de santé, qu'elles soient nouvelles ou déjà intégrées dans le panier de soins. Un des objectifs est de pouvoir réinterroger les technologies de santé utilisées quotidiennement pour réévaluer les décisions les éléments de leur diffusion, y compris le remboursement.

7.3.2 Le niveau de preuve des données est-il suffisant ?

Bien qu'elles soient coûteuses et lourdes, on sait utiliser les retombées des études cliniques traditionnelles, segmentées par des profils de patients, etc., de façon à prendre une décision d'indication thérapeutique et de tarification en fonction du service rendu.

Est-on certain aujourd'hui que le niveau de preuve généré par les nouvelles modalités de recherche basées sur les données est équivalent au niveau de preuve traditionnel ? Même les professionnels les plus avertis se demandent si le niveau de preuve est suffisant pour prendre des décisions concrètes généralisables. Il reste beaucoup à apprendre sur l'usage qui peut être fait de ces données. Faudra-t-il des revalidations plus

robustes et un peu *old fashion* via des essais contrôlés randomisés ? Ou les transcriptions dans la pratique vont-elles aller très vite ?

Les professionnels de santé auront accès aux données et ils vont changer leurs stratégies thérapeutiques. Les patients vont sur internet regarder en fonction des données qu'ils génèrent eux-mêmes comment la thérapeutique pourrait être adaptée ou comment elle l'a été à l'étranger. La comparaison de l'offre de soins est internationale sur la Toile.

On voit qu'avant d'en faire un outil systématique de décision publique, il y a encore beaucoup à maturer sur le niveau d'intégration directe possible des retombées de ces nouvelles modalités de recherche.

Néanmoins, si ce mouvement était international, la France devra adapter ses modalités de décision en regard de ce que font les pays qui nous entourent.

7.3.3 Adapter la régulation à la diffusion de l'innovation

Je reviens sur un sujet qui a été évoqué en introduction de la table ronde,, celui de la réduction du temps entre la recherche, où l'on expérimente, et le transfert dans la pratique. Nous le constatons tous, ces délais se réduisent très fortement entre l'intuition d'un bénéfice et le transfert dans la pratique, que ce soit par la volonté du praticien, sous la pression des patients ou des industriels.

Ce raccourcissement est sans doute assez irréversible dans le monde de l'information instantanée. La contrepartie, c'est une surveillance continue, être capable de détecter les signaux durant toute la vie du produit.

- **Le système feu rouge / feu vert**

Sans l'avis de la HAS, et sans la tarification *ad hoc* du produit de santé ou via l'acte associé, la technologie de santé ne diffuse pas, il ne faut pas l'utiliser, car on ne sait pas si elle peut apporter un bénéfice ou si elle est dangereuse. Tout le monde agit comme si elle n'existait pas même si les professionnels de santé les plus en pointe l'utilisent déjà et que les patients les mieux informés la demandent. C'est le feu rouge. Dès que la recherche apporte le niveau de preuve suffisant et qu'elle la technologie est évaluée positivement par l'HAS, puis est remboursée, elle reçoit le feu vert, c'est le sésame : on ne regarde plus ce qui se passe, la technologie est intégrée au panier de soins pour une durée indéterminée. Pour rappel, les deux derniers scandales sanitaires liés à des produits de santé étaient liés à des technologies intégrées dans le panier de soins, qui avaient reçus les précieux sésames en question. On avait dépassé le stade de la recherche, le feu était vert.

- **Les feux orange**

Sans doute faut-il décroisonner ce système. Construire un système de régulation basé sur des feux orange, décroissants ou croissants. Etre capable de collecter des signaux pour passer d'une étape qui va éclaircir la couleur du feu et donc généraliser la diffusion, voire augmenter le prix du tarif. Etre capable aussi de renforcer ce feu orange si des signaux apparaissent ou qu'une thérapeutique alternative émerge et qu'elle apporte un bénéfice supérieur, soit clinique pour le patient, soit médico-économique pour le système de santé.

Les modalités de régulation, au niveau de la validation et de la tarification, doivent s'adapter au rythme de diffusion de l'innovation. Cette capacité d'adaptation peut découler de la possibilité de capter des signaux au cours de la vie d'un produit, y compris ceux de bas bruit. En jouant sur l'obsolescence d'une technologie de santé, on pourrait aussi libérer des moyens, dans une enveloppe qui est somme toute fermée, pour prendre en charge les nouvelles technologies innovantes. Savoir mettre fin aux technologies de santé qui sont obsolètes, c'est aussi une façon de mieux diffuser l'innovation.

_ **Jean-Pierre THIERRY** : Cette problématique est partagée par l'ensemble des responsables des politiques de santé dans le monde, y compris aux Etats-Unis. Il y a deux approches. Si j'étais un industriel de la santé mobile, je prendrais un stand au Consumer Electronic Show à Las Vegas pour me faire connaître et j'irais au Sommet mHealth sur la santé mobile qui se tient annuellement à Washington, pour y rencontrer les responsables de la FDA et du NIH²⁹.

²⁹ Le mHealth est organisé par HIMSS (Healthcare Information and Management Systems Society) et la fondation des NHS. Francis Collins, directeur du NHS, est intervenu sur la mobilité santé en 2010. <http://mhealthsummit.org>

Comment la FDA va-t-elle réguler ? Où sont les évidences ? Dans le système dynamique représenté par Laurent Alexandre, de grands investisseurs cherchent à rendre le système disruptif, l'idée étant d'écarter les bureaucraties en allant directement au patient. Le marketing direct au consommateur est encore interdit en Europe. Nous verrons ce que donnera l'accord commercial trans-atlantique... Le patient est un enjeu pour les GAFA ou les TIC, et en même temps, Jean-Luc Plavis, vous qui êtes un patient expert, vous allez très bien comprendre le discours de la DGOS.

7.4 Le point de vue du patient

Jean-Luc PLAVIS, patient-expert – délégué général de ReMédiÉ (Réseau national de Médiation en Santé), secrétaire des instances du CISS IDF

7.4.1 Le manque de transparence

Je suis sur la réalité du terrain. Oui, je pense que le numérique a du sens dans la recherche clinique et que c'est un plus pour les patients. Mais il y a globalement un manque de transparence.

En tant que malade, je voudrais être informé de ce qu'on fait de toutes ces données, que ce soit au niveau de leur traitement, de leur stockage, etc. On manque de transparence dans la recherche clinique et sur tous ces outils numériques. Quand je télécharge une application, on me demande si j'accepte d'être géolocalisé. Je suis prévenu, mais pour autant, si je veux utiliser ces applications, on ne me laisse pas vraiment le choix.

D'autre part, la vision de la maladie et du handicap est négative en France et en Europe. Personnellement, je suis atteint d'une maladie inflammatoire chronique depuis 27 ans, la maladie de Crohn. Je n'ai pas choisi d'être malade et ce n'est pas quelque chose que je cache. Des portes se sont fermées pour moi au plan professionnel. La société doit accepter l'idée qu'on peut travailler tout en étant malade.

Sur l'observance, les outils numériques vont peut-être faciliter les choses. Mais là encore il y a un manque de transparence. Parfois les patients s'interrogent sur leur traitement.

- Un exemple. J'aide une patiente qui est atteinte de deux maladies rares. Des traitements lourds, difficiles à supporter... Elle a fait une tentative de suicide. Et puis elle a commencé à chercher des renseignements sur son traitement en allant sur des sites de communautés de patients. Depuis un an, elle a décidé de ne plus voir de médecin, elle a arrêté son traitement et elle va beaucoup mieux. Elle avait une surcharge de poids, elle a perdu du poids. Elle est même devenue modératrice sur un forum de discussion...

C'est l'aspect constructif des communautés de patients. Il y a aussi le versant délétère. Certains forums diffusent des informations parfois dangereuses. Le rôle du patient-expert est de les canaliser et d'apporter des informations complémentaires.

7.4.2 Décloisonner le système

Le système de santé est trop cloisonné entre le sanitaire, le médico-social et la médecine de ville. Il faudrait dépasser les intérêts particuliers, y compris dans les associations de patients, pour que tous les acteurs arrivent à travailler ensemble. La communication est un vecteur important pour éviter toutes sortes de conflits qui surviennent entre les professionnels de santé eux-mêmes, entre les professionnels et les usagers ou les associations.

En conclusion, la recherche clinique et le numérique vont ensemble. J'utilise beaucoup Google. J'ignore si c'est bien ou pas. En France, on n'a pas grand-chose. On le voit bien au niveau des systèmes informatisés où il n'y a pas non plus d'interopérabilité. Tous les acteurs doivent arriver à travailler ensemble pour faciliter la vie des professionnels de santé et celle des patients.

_ **Jean-Pierre THIERRY** : Un patient expert est aussi un consommateur éclairé sur la mobilité. Les patients experts seront de plus en plus consultés par les instances de décision et de régulation afin de procéder aux arbitrages que M. Bizard appelle de ses vœux.

M. Olivier Véran, vous êtes médecin neurologue, membre de la Commission des affaires sociales à l'Assemblée nationale, et rapporteur du volet assurance-maladie sur le Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2015 (PLFSS).

7.5 Les leviers pour soutenir l'innovation et la recherche

Olivier VERAN, député de l'Isère

7.5.1 L'e-Santé, un champ complexe à légiférer

Depuis que je suis député, je me pose des questions face à des enjeux pour lesquels je n'ai pas toujours les réponses. Je fais donc appel à votre expertise. En permanence, je suis écartelé :

- Entre les libertés des professionnels de santé en termes de prescription et d'installation, et les libertés et droits des usagers dans un souci de proximité, de qualité et de sécurité des soins.
- Entre le besoin de financer l'innovation et la maîtrise de l'évolution des dépenses.
- Entre la nécessité de maintenir la confidentialité, le droit des usagers, le respect des règles et des normes nationales et européennes, et le constat que si l'on ne développe pas davantage l'open data et le développement des algorithmes, ce chemin sera parcouru par d'autres acteurs industriels que les Européens. En tant que décideur de la puissance publique française, je suis obligé de tenir compte du fait que là où je suis producteur aujourd'hui je serai acheteur demain de produits conçus et fabriqués par les GAFA, en Chine ou ailleurs.

Est-ce une boîte de Pandore qu'il ne faut surtout pas ouvrir ? Ou ne s'ouvrira-t-elle pas de toute façon ? Peut-être qu'on se trompe. Le numérique en santé, l'e-Santé, ce sont autant d'opportunités qui vont améliorer la qualité des soins, la façon dont on soigne, l'efficacité de notre système de soins.

L'e-Santé est une notion très générique qui peut recouper de nombreux domaines :

- La télémédecine ? Le dermatologue qui va donner un avis au médecin généraliste installé dans un territoire sous-doté ?
- Le Dossier Médical Patient ?
- Le Dossier pharmaceutique ?
- Le Dossier de vaccination numérique ?
- Les cryptages de courriers de communication entre médecins ?
- Les objets connectés ? Ces petites montres qui nous informent de notre état de santé...
- L'e-Observance ? On attend une décision du Conseil d'Etat sur la télé-observance dans l'apnée du sommeil... Etc.

Je me situe à la croisée des chemins.

Ces lieux d'échanges comme aujourd'hui sont importants. Il faut expliquer pourquoi il ne faut pas avoir peur, quelles sont les précautions à prendre pour ne pas se laisser déborder, et enfin comment légiférer correctement.

7.5.2 Une politique de soutien à l'innovation et à la recherche

Dans le cadre de la politique de recherche et d'innovation en France, on maintient le Crédit d'Impôt Recherche, on le simplifie.

Parallèlement, on développe le Crédit d'Impôt Innovation, plus de 5 milliards d'euros pour une politique de soutien fiscal en faveur de la recherche et de l'innovation. C'est à ce prix qu'on gardera une industrie pharmaceutique florissante sur notre territoire.

On est obligé année après année de rogner sur le prix des médicaments pour arriver à maintenir la soutenabilité financière du système. On peut regretter les coups de rabot, mais dans le même temps, des réformes structurelles se mettent en place : la chirurgie ambulatoire pour ne citer qu'elle, et puis une réorganisation du parc hospitalier qui sera indispensable à terme.

7.5.3 L'attractivité des territoires

Aux côtés de tous ces arbitrages, nous essayons aussi de développer l'attractivité des territoires. A Grenoble, je soutiens :

- Notre candidature au **label Métropole French Tech** pour les technologies du numérique, dont une grosse partie est accordée au numérique en santé³⁰.
- **Le cluster MedTech-City**, un projet d'installation d'entreprises de technologies médicales que j'essaie de monter avec les industriels à Grenoble. Notre écosystème est bon, mais demain il y aura des grands blogs de technologies médicales et donc nous devons améliorer notre visibilité en intra et à l'international, avec une partie académique et une partie hôtel d'entreprises. Le numérique doit être partout. Ne surtout pas cloisonner le hard du soft. Les solutions, les systèmes intégrés, doivent appartenir au même écosystème. MedTech-City doit permettre d'y répondre.
- **Le centre de recherche biomédicale Clinatéc**, en partenariat avec le CEA, s'est presque développé selon un modèle à la Google, si vous me permettez l'expression, Google qui fait de la recherche translationnelle en donnant des crédits à des chercheurs pour la réhabilitation d'un paralytique après un traumatisme par exemple. Avec Clinatéc, nous avons confié au Pr Alim-Louis Benabid, prix de la Fondation Lasker, l'équivalent du Nobel américain, un centre de recherche flambant neuf pour qu'il trouve des traitements et méthodes intéressants pour les malades.

7.5.4 Lever le tabou européen

Il faut aussi penser les choses à l'échelle européenne. On y arrive dans les nanotechnologies. Mais dès lors qu'on parle de systèmes de santé et de projets européens, il y a un tabou.

Les professionnels me disent de ne pas bouger le numerus clausus alors que les pratiques internationales sont tellement dynamiques. On va payer des chasseurs de tête en France pour aller chercher des médecins roumains pour qu'ils puissent venir dans nos territoires sous-dotés. On voit des écoles étrangères s'ouvrir en France qui promettent des diplômes européens équivalents à des étudiants français qui ont échoué au concours d'entrée en médecine parce qu'ils ont raté un QCM sur Aristote ! Quand est-ce qu'on aura une réflexion européenne sur ces questions-là ?

Les questions de santé pures sont sorties du cadre de négociation de l'accord commercial trans-atlantique (TAFTA). Cela ne doit pas nous priver d'accords et de pistes de travail sur les démarches d'industrie de santé et d'une réflexion globale sur l'avènement des nouvelles technologies en santé. Sinon l'Europe sera complètement en dehors du coup.

_ **Jean-Pierre THIERRY** : Merci, vous avez ouvert la porte à des consultations, ce qui est vraiment appréciable.

7.6 Discussion

7.6.1 L'écueil du médico-économique

_ **Une intervention de la salle** : On avait Sophia-Antipolis en France, je n'ai pas l'impression que ça démarre. Nos jeunes informaticiens continuent d'aller à la Silicon Valley. Grenoble fera-t-il mieux ?

Par ailleurs j'interviens pour le syndicat des médecins libéraux dans le cadre de la Commission de la hiérarchisation des actes et prestations (CHAP). Je peux vous dire qu'ajouter une innovation technologique à la nomenclature, c'est plus qu'un marathon. Depuis 10 ans, nous essayons de passer la radiofréquence. On a prouvé que cette technique permettait de faire gagner de l'argent à la collectivité. On attend toujours le décret d'application. À ce rythme, nous regarderons passer le train de l'innovation technologique et nous serons les sous-développés de demain.

Enfin, l'innovation technologique nécessite une formation des professionnels. Or celle-ci se réduit comme peau de chagrin. D'un côté, l'industrie pharmaceutique ne peut plus nous payer des congrès. De l'autre, le

³⁰ L'écosystème « Digital Grenoble » a été labellisé Métropole French Tech le 12 novembre 2014 avec 9 autres écosystèmes. <http://www.lafrenchtch.com/content/les-metropoles-french-tech>

système qui était indépendant de l'industrie pharmaceutique en vient à dispenser une formation de médecin par an. La France va-t-elle prendre le train de l'innovation technologique dans l'intérêt des professionnels, de l'économie du pays, et surtout des patients ?

_ **Olivier VERAN** : Sur le premier point, vous avez complètement raison. A Grenoble, la pépinière d'entreprises « Biopolis » réunit 5 lauréats du concours mondial de l'innovation sur 20 start-up. Ils ont développé un logiciel de lecture 3D des cancers de la prostate qui permet de réduire les indications inutiles de chirurgie dans un grand nombre de cas. C'est génial quand on sait que c'est toujours une torture pour un urologue qui ne sait pas s'il y a une indication. Le logiciel a été développé à Grenoble, le transfert technologique a été fait à partir du CHU, avec les PU-PH (Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers) d'urologie. Et pourtant les urologues ne l'utilisent pas parce qu'ils ne sont pas équipés. Quand on leur demande pourquoi, les industriels vous expliquent qu'ils ont obtenu le marquage CE assez vite et qu'ils ont une autorisation de la FDA. Par contre, pour la France, ils attendent. Avant tout, il faut démontrer que c'est intéressant sur le plan médico-économique. Or sans une commande publique en France, ils n'ont pas de patients à suivre, et donc ils ne peuvent pas faire d'étude médico-économique. Résultat : ils sont allés vendre leur technologie aux États-Unis, où ils viennent de faire une levée de fond de 6 millions d'euros. L'équipe CHU leur a transféré la technologie à la Mayo Clinic aux États-Unis.

C'est dommage. L'incohérence est complète. J'ai fait visiter Biopolis à la ministre de la recherche, qui connaissait très bien puisque c'est elle-même qui a créé la structure. Axelle Le Maire, secrétaire d'État chargée du Numérique, l'a visitée il y a deux mois. J'ai proposé à Emmanuel Macron de venir et je ne désespère pas de faire venir le Premier ministre pour montrer tout l'intérêt qu'il y a à soutenir cette filière du développement des technologies médicales et les difficultés que rencontrent les acteurs et industriels pour accéder au marché et faire émerger une commande publique.

Un autre exemple avec le « forfait Innovation », un outil qui a été créé en 2008 et qui, jusqu'en janvier 2014, n'avait pas servi une seule fois ! En tant que rapporteur du PLFSS 2015, on m'a demandé de faire passer un article disant que : « jusqu'ici, pour bénéficier de ce forfait, il fallait faire montre d'un intérêt médico-économique. Après la loi, cet intérêt doit être majeur. » Vous comprenez que l'effort doit être collectif. Le diagnostic est partagé. Il y a des solutions. Le Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) a été monté pour cela. Des mesures seront prises. Dans la loi de santé, le délai pour pouvoir commencer les protocoles de recherche cliniques hospitalières vont passer de 18 mois à 2 mois. Nous avons du retard, mais croyez-moi, nous sommes motivés.

_ **Jean-Pierre THIERRY** : Le chiffre de valorisation d'Emory University, qui est à l'origine des deux tiers des antiviraux commercialisés dans le monde, est de 770 millions \$ depuis 1992. La vague d'innovation aujourd'hui aux États-Unis est le résultat de la loi Bayh-Dole Act qui permet à toutes les structures publiques sur financement public de valoriser leur recherche dans un cadre indépendant d'un contrôle public.

Aux USA, les CHU ont non seulement des incubateurs, mais aussi des fonds de capital risque dans leur concurrence. Sur la dynamique de l'innovation, il y a sans doute encore des marges de manœuvre à chercher en France. Cela dit, un autre débat à ouvrir porte sur la valeur ajoutée finale tenant compte de la rentabilité nette de l'ensemble de l'industrie pharmaceutique.

7.6.2 Pour un observatoire dynamique du panier des soins et services

_ **Frédéric BIZARD** : Les témoignages d'Olivier Véran et de Jean-Luc Plavis sont intéressants. Pourquoi ces blocages ? Pourquoi on n'arrive pas à intégrer dans l'architecture de notre système de soins ces innovations de façon régulière ? On prend du retard et on met dans le système une tension sociale très forte.

M. Olivier Louvet l'a dit : il y a d'abord un problème d'évaluation de ces technologies. Il n'existe pas un observatoire d'évaluation dynamique de ces technologies qui permette de passer ensuite au feu vert ou à la tarification pour entrer dans la vraie vie.

Pourtant il existe des solutions simples. Mais pour cela, il faut repenser le système. Notre panier de soins – malheureusement ce n'est pas un panier de services – n'a aucune dynamique. Il y a une raison : avant, on remboursait tout et donc on ne se posait pas la question, à l'exception des médicaments (ils constituent seulement 15% des dépenses) pour lesquels il existe un système d'entrée et de sortie. D'ailleurs c'est un psychodrame à chaque fois, alors que cela devrait être la logique. Un bien ou un service qui n'est plus innovant n'a plus lieu d'être pris en charge par la collectivité.

Donc mettons en place une gestion dynamique de l'ensemble des paniers de biens et services. Cela suppose une gouvernance pour la gérer. Mais si l'on pense que c'est l'Etat, je suis inquiet de ce qui est en train de se préparer. M.Olivier Louvet l'a dit : l'Etat n'a pas les compétences. Qui va la gérer ?

_ **Jean-Pierre THIERRY** : Je suis d'accord. Par exemple, la HAS a fait une recommandation sur l'inutilité du dépistage systématique du cancer de la prostate par dosage du PSA³¹. Il y a encore 4 ou 5 millions d'actes des généralistes parce que ce système dynamique que vous décrivez est absent.

7.6.3 La prise de conscience des pouvoirs publics

_ **Une intervention de la salle** : La transition numérique a du retard en France, dans la santé comme dans tous les autres domaines. A l'aune de la présentation brillante et vertigineuse du Dr Alexandre, n'avez-vous pas l'impression qu'il y a une forme d'aveu d'impuissance, voire de découragement ?

_ **Olivier VERAN** : Il ne faut surtout pas de désaveu. En France, nous avons la chance d'avoir une recherche fondamentale, une recherche translationnelle et un maillage territorial qui sont formidables. Rien que dans l'industrie pharmaceutique, il y a plus de 100 000 emplois directs. Au plan de la fiscalité, les patrons de grands groupes reconnaissent l'intérêt du Crédit d'Impôt Recherche.

Le mode de fonctionnement de notre pays est conservateur. C'est très difficile de franchir les étapes législatives. Par exemple, pour voter la loi autorisant la recherche sur les cellules souches, il a fallu s'y reprendre à quatre fois. Il y a eu un blocus de la droite jusqu'à 1 heure du matin.

La transition numérique repose sur la dynamique des industriels. La puissance publique est là pour faciliter et simplifier. Maintenant la prise de conscience est réelle dans ce pays. On y va.

_ **Jean-Pierre THIERRY** : Une prise de conscience assez réglementaire et juridique sur le fond et la culture. La vision à 5 ans du NHS vient d'être publiée³². Je vous engage à la lire. C'est une période de crise assez grave. Il y a au moins 6-7 pages sur l'informatique de santé et sur la mobilité. Le gouvernement anglais a versé une enveloppe de 100 millions de livres sterling pour financer un programme de mobilité pour les infirmières sur 2 ans. C'est l'équivalent de ce que la France investit pour agréger l'ensemble des webservices sur 5 régions. Le défaut d'investissement en France est assez bien documenté.

7.6.4 Des méthodes pour décloisonner les organisations

_ **André-Yves PORTNOFF, prospectiviste (Futuribles)** : Ces débats étaient passionnants. Mais j'ai remarqué qu'au sujet du big data, à chaque fois on commence par parler de technologie, et puis on constate qu'il y a des problèmes d'organisation et de relations humaines qui sont déterminants.

Un spécialiste du big data me faisait observer que dans une grande banque, on utilisait de magnifiques programmes big data, mais qu'ils les alimentaient avec n'importe quoi en données, parce qu'ils n'en disposaient pas. Les data, on veut bien les réunir, mais notre modèle de grande entreprise étant organisé en silos, on ne peut pas avancer. C'est un problème de dialogue entre personnes. Il faut faire sauter les silos au niveau de l'enseignement et de nos organisations, administrations et entreprises. Leur devoir est de faire collaborer entre elles les disciplines et les différentes fonctions.

Il existe des méthodes de créativité qui obligent à objectiver les objectifs et à faire travailler ensemble : **l'analyse de la valeur** (*value engineering*) ou le **Lean management**.

Au Centre Anti-Cancer de Nancy, un jeune consultant a fait travailler ensemble les médecins, infirmières et administratifs. Un mois plus tard, les résultats sont probants. Ce Centre traite trois fois plus d'appels et les femmes attendent 3 jours au lieu de 3 semaines. Tout le monde travaille moins, mais plus efficacement, parce qu'ils travaillent ensemble.

Barak Obama a eu le courage de signer un texte en décembre qui oblige son administration à utiliser l'analyse de la valeur dès qu'on dépasse 5 millions \$. En Europe, 754 experts et entrepreneurs français et

³¹ Première recommandation en 1999. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_961215/fr/la-haute-autorite-de-sante-maintient-ses-recommandations-sur-le-depistage-du-cancer-de-la-prostate

³² *Five Year Forward View*, NHS, octobre 2014. <http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2014/10/5yfv-web.pdf>

européens ont signé un manifeste interpellant les pouvoirs publics pour leur dire de faire la même chose. Un député présent sur un territoire scientifique, neurologue de surcroît, pourrait peut-être faire avancer les choses.

8. Clôture

Jacques MARCEAU

Nos échanges ont été riches et passionnants. Je retiendrai notamment que le coût d'un médicament est très impacté par celui des essais cliniques. Les évolutions que nous avons vues ce matin ne manqueront pas d'impacter le modèle même de l'industrie pharmaceutique et des industries de santé.

Ces industries étaient basées sur un modèle de rente que procure la propriété inaliénable d'une molécule, elle-même issue de la recherche, une recherche qui coûte de plus en plus cher. La transformation numérique va conduire de plus en plus ce modèle vers l'exploitation d'une autre valeur, celle de la donnée.

La donnée a été au centre de tous nos travaux. On a vu, notamment dans la première table ronde, qu'il fallait envisager une coopération, voire des cursus multiples, entre le médecin, l'informaticien, le mathématicien, etc., pour qu'ils travaillent ensemble.

Notre ami Laurent Alexandre l'a dit avec humour et une certaine violence : l'aspiration de la valeur par les algorithmes et ce qu'on pourrait appeler le « nouvel impérialisme des grandes plateformes ».

Francis Jutand a pour sa part évoqué la co-évolution, c'est-à-dire la nécessité d'envisager de l'humain dans tout cela : le professionnel de santé et le patient.

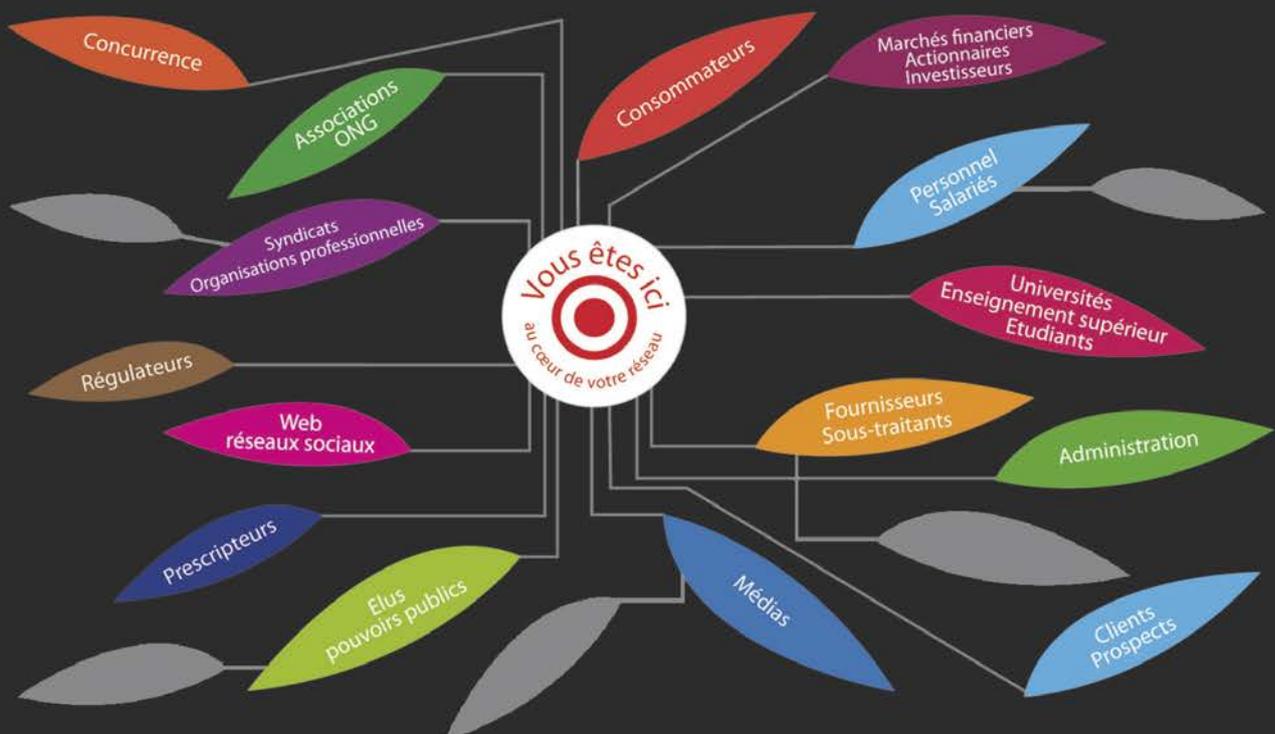
La confiance est à la base de l'économie numérique. Et quand il s'agit de sa santé, on a encore plus besoin d'avoir confiance. Ce patient, qui se trouve en bout de chaîne, et qui produit ces millions de données, il se pourrait bien qu'il fasse évoluer les choses. Il doit être à la base de cette co-évolution. Son comportement peut faire bouger l'impérialisme des grandes plateformes.

Je vous remercie tous, et je vous donne rendez-vous ici même en mars prochain pour la 6^{ème} édition des Assises des Technologies Numériques de Santé.

Mobilité, mondialisation, consolidation, convergence... ne sont plus des concepts abstraits mais une réalité avec laquelle chaque entreprise doit aujourd'hui composer pour rester compétitive et se développer dans un monde désormais en réseau.

Ce nouveau monde ne se construit pas sans nouveaux moyens : de simple outil de communication, les relations publics sont devenues un élément structurant, voire fondamental, de la stratégie des entreprises.

Dans une économie dorénavant dominée par l'immatériel et de plus en plus basée sur l'usage et le partage, le succès et la pérennité de l'entreprise repose plus que jamais sur la relation construite et entretenue avec ses parties prenantes.



Aromates
Relations Publics

Pour exister & agir dans un monde de réseaux

www.aromates.fr
01 46 99 10 80

Partenaires :

abbvie

AFCROs
LES ENTREPRISES DE LA
RECHERCHE CLINIQUE

anrt
association nationale
recherche technologie

ATF
Pensez Technion.

Association
INSTITUTS
CARNOT

BM
Systems

CISCO

Cloudwatt

gsk
être plus actif
se sentir mieux
vivre plus longtemps

Harmonie
mutuelle
En harmonie avec votre santé

INSTITUT
Mines-Télécom

mundi
pharma
THINK HUMAN® www.mundipharma.fr

observia

quinten
cultivateur de succès

Roche

SERVIER

Partenaires médias :

Alliancy
le mag
PARTENARIATS & BUSINESS IT

APM International
A Wilmington Company

DSiH

EHPAD MAG
Plateforme pour l'autonomie

HOSPIMEDIA
L'actualité des territoires de santé

Public Santé
La radio qui vous veut du bien

RHF
REVUE
HOSPITALIÈRE
DE FRANCE

Technologies @ Innovations
HOSPITALIÈRES

Aromates remercie Madame Geneviève FIORASO, ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche pour son parrainage ainsi que tous les intervenants pour leur participation.

