



unicancer



Séance académique – Académie nationale de Pharmacie
Enjeux scientifiques, juridiques et éthiques des applications de l'IA
aux produits de santé

Perspectives ouvertes par l'IA pour rénover la
recherche

Pr Muriel DAHAN
Directrice de la Recherche et du Développement d'Unicancer
Membre de l'Académie nationale de Pharmacie

Professeure associée Université Paris Cité
Co-Responsable UE Santé numérique

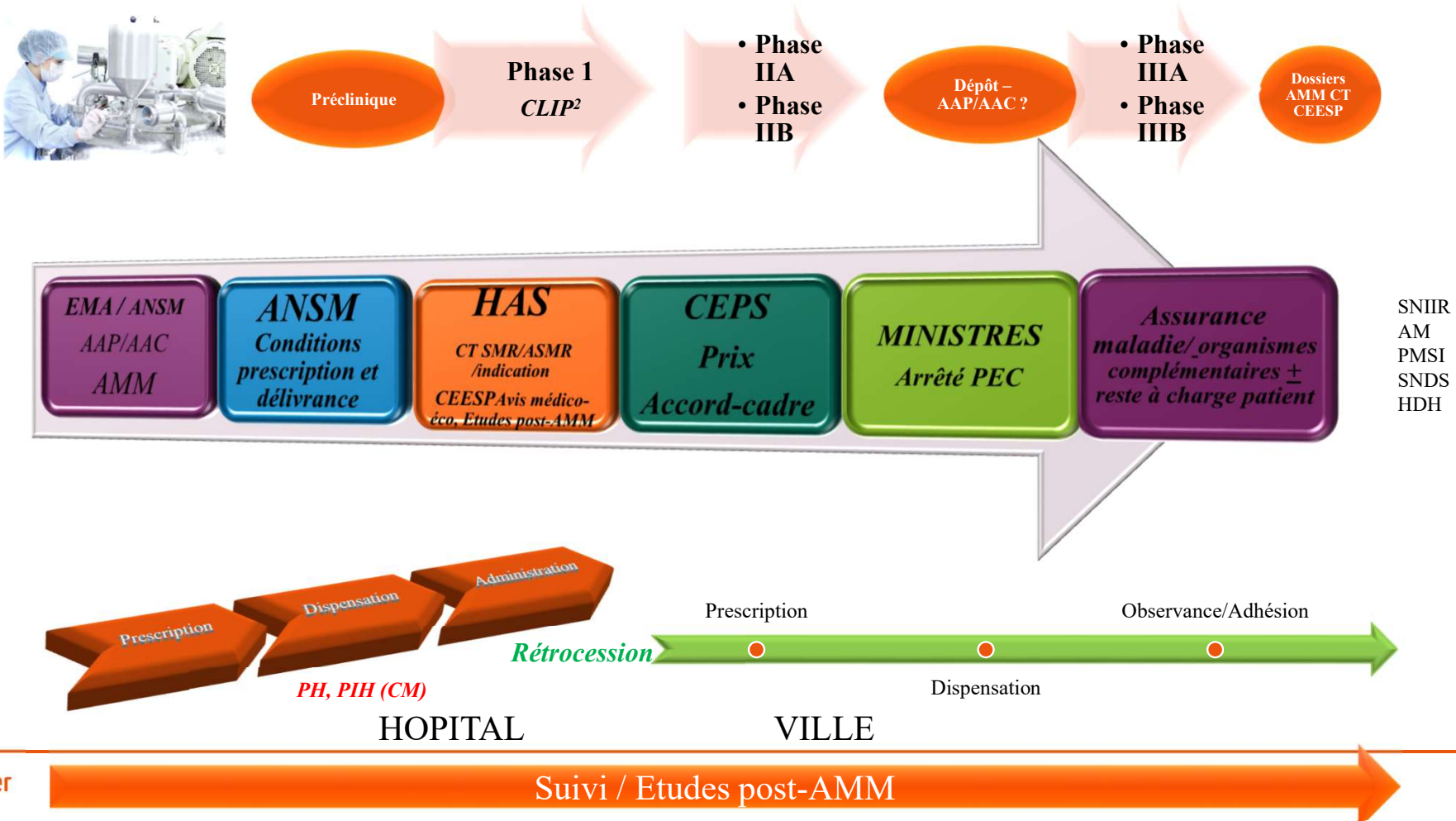


11 septembre 2024



L'accès à l'innovation commence par la recherche clinique

Chaîne et processus d'accès aux médicaments DM/DM numériques



La recherche c'est aussi aujourd'hui sur les données



Suivi / Etudes post-AMM

Données

Recherches/soins
Prems/Proms

Recherches
en vie réelle
IA, bras
synthétiques,
Applis...



Résultats



Hypothèses



Protocoles de
recherche clinique/
translationalnelle



L'intelligence artificielle en santé

Stratégie nationale pour l'intelligence artificielle (SNIA) « *AI for humanity – L'intelligence artificielle au service de l'humain* », 2018 - Base rapport de la mission Cédric Villani.

4 secteurs prioritaires : **santé**, transport, environnement, défense/sécurité – Public et privé

Europe : Centre commun de recherche (JRC) de la Commission européenne - Initiative AI Watch

OMS : *6 principes directeurs conception et utilisation* :

- Protéger l'autonomie de l'être humain ;
- Promouvoir le bien-être et la sécurité des personnes ainsi que l'intérêt public ;
- Garantir la transparence, la clarté et l'intelligibilité ;
- Encourager la responsabilité et l'obligation de rendre des comptes ;
- Garantir l'inclusion et l'équité ;
- Promouvoir une IA réactive et durable

Difficultés :

- Qualité de données non recueillies pour l'IA, validité scientifique
- Sécurité du patient
- Protection de la vie privée
- Interopérabilité des solutions,
- Hébergement des données en santé,
- Maturité des directions chargées des systèmes d'information hospitaliers (SIH), compétences médicales et informatiques



L'IA en santé : une réalité déjà mise en œuvre

Tableau 1 : Typologie des utilisations secondaires des données de santé, par domaine d'application

Axe	Domaine	Exemples
Recherche et développement d'outils et produits innovants	Recherche non interventionnelle- notamment à travers la constitution de cohortes et de registres	Etude des profils des patients pour une pathologie donnée, Evaluation des liens entre l'exposome des individus et leur état de santé Analyse des parcours d'errance diagnostique et de prise en charge ainsi que du fardeau d'une maladie
	Recherche clinique	Repérage de patients en vue de leur inclusion dans des essais cliniques (« pré-screening » des dossiers médicaux hospitaliers pour faciliter l'enrôlement des patients Utilisation des données rétrospectives d'essais passés (bras synthétiques) permettant l'accélération de la mise sur le marché Simulation de « bras virtuels », dans le cadre d'études dites « in silico » comprenant des patients fictifs générés à partir des distributions des données observées
	Recherche translationnelle	Recherche de biomarqueurs, de cible thérapeutique
	Recherche appliquée et développement d'innovations	Mise au point et entraînement d'algorithmes pour le développement de modèles prédictifs et de solutions d'intelligence artificielle, par ex pour <ul style="list-style-type: none"> ○ Mieux détecter les symptômes d'une pathologie ; ○ Faire un suivi prédictif de l'évolution d'une maladie ; ○ Aider à la décision clinique ; ○ Formuler des propositions thérapeutiques plus personnalisées ; ○ Optimiser une prise en charge à l'aide un jumeau numérique

L'IA en santé : une réalité déjà mise en œuvre

- **Imagerie, modèles numériques de tumeurs, accélérer diagnostics cancers**
- **Vision multimodale tumeurs** (+ données cliniques, biologiques, protéomiques et génomiques) pour choisir traitements/améliorer pronostic
- **Contouring**
- **Applis mélanome**

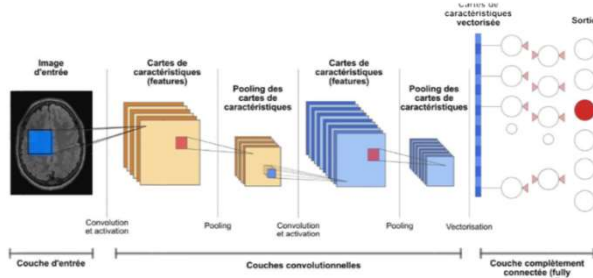
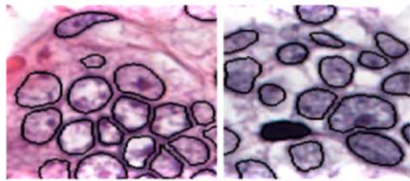


Figure 4) schéma général de principe de fonctionnement d'un réseau de neurones convolutifs.

- **Signatures : assistance IA prédiction caractéristiques microenvironnement tumoral - Architectures réseaux neurones convolutifs (CNN), optimisés pour analyse précise et rapide biomarqueurs critiques diag K**
- **Corrélations facteurs de risque/augmentation cas**
- **Screening profils de patients, matching traitements/inclusion dans essais**
- **Générer des signatures biologiques...**

Les jumeaux numériques : des espoirs à concrétiser

Réplique virtuelle - Modèle numérique dynamique = système physique, biologique, ensemble de processus complexes -
Construit à partir données produites par ce système = Données génétiques, antécédents médicaux, données physiologiques

Outil de simulation qui anticipe comportement système réel

- Solutions préventives/prédictives
- Simuler lien médicament-récepteur cellulaire
- Prédiction réponses individuelles traitement - Prises de décisions adaptées à chaque patient
- Optimiser traitements existants, tester schémas poso
- Mieux comprendre mécanismes sous-jacents maladies/mutations génétiques.
- Prévention, suivi temps réel état/constantes patient
- Former étudiants et praticiens = créer environnements virtuels - scénarios cliniques.

Pas de baguette magique : impossible de créer jumeau numérique patient complet

- Précautions nécessaires car toujours représentation simplifiée d'un patient.

Réduisent coût et temps pour générer données expérimentales

- Tester milliers de scénarios rapidement et à moindre coût.

Qualité des données = enjeu majeur pour précision et fiabilité des modèles



Les jumeaux numériques en recherche (avatars)

« On compare un patient à son plus proche jumeau »

- Profils anonymisés de patients déjà traités pour un cancer donné (ex: cancer du poumon métastatique)
- **Prise en compte de nombreux paramètres issus de sources diverses**
 - Cliniques et thérapeutiques,
 - Biologiques et histologiques,
 - Radiomique et génomique,
- **Identifier des profils similaires de patients**
 - déjà traités pour cette pathologie (des « jumeaux »)
 - Prédire une évolution de la maladie en se basant sur un petit nombre de patients présentant des profils très proches du nouveau patient métriques de similarité
- **Des méthodes d'harmonisation**
 - index radiomiques influencés par les protocoles d'acquisition
 - de reconstruction des images
 - des modalités d'imagerie



Les bras de contrôle synthétiques

« On compare un patient du bras expérimental avec un patient apparié dit « jumeau » »

- **Réutilisation des données**
 - De la recherche clinique (essais antérieurs)
 - Cohortes (ESME, CANTO)
 - Real World data
- **Exemple : Dassault System**
 - 26.000 essais, 8 millions de patients, 1 milliard d'images
 - Données standardisées, normalisées, même classification des effets secondaires (CTCAE)
 - En 2022, un essai a été autorisé dans le glioblastome avec 50 % de données synthétiques
- **Objectifs**
 - Evite le bras placebo (problème des cross-over) ou essais cliniques impossibles
 - Gagner du temps – diminuer le nombre de patients du bras contrôle
 - Accélérer les autorisations de mise sur le marché de nouveaux médicaments
- **Applications dans les études cliniques : modèle hybride**
 - L'essai randomisé en double aveugle reste le « gold standard » : les biais du bras contrôle
 - Critères identiques – appariement avec un patient qui présente le score le plus proche (similarité)



Focus sur les cohortes virtuelles/augmentées

Livre Blanc « Données de santé artificielles : analyse et pistes de réflexion » - Dr. JL Fraysse Pr. S. Allasonnière - 2024

- **Augmentation données** = augmenter taille ensemble données d'intérêt en créant **données artificielles annotées** ayant les mêmes caractéristiques que la population d'origine, sans toutefois reproduire les données réelles à l'identique.
- = « généralisabilité » des modèles.
- Collaboration entre domaines **mathématiques, statistiques et médicaux**
- Méthode permet aussi rééquilibrage nombre d'échantillons par classe en **suréchantillonnant les classes minoritaires**.
- Permet de traiter cas où une **sous-population pas assez représentée dans une étude**, ie populations fragiles, femmes enceintes, enfants, malades souffrants de maladie rares, etc.



La diffusion des innovations

Quels freins à la diffusion de l'IA ?

- **Les bases d'apprentissage**
 - L'accès aux données
 - La protection des personnes
- **Comment assurer l'appropriation par les médecins ?**
 - La visualisation des résultats
 - L'effet « boîte noire »
- **Quelle confiance apportée aux résultats ?**
 - La qualité des données
- **Les données en « texte libre »**



La qualité des données

Mesurer la qualité pour disposer de données qualifiées

- « la qualité d'une base de données n'est jamais parfaite »
 - Définir la qualité (principalement exactitude, exhaustivité, cohérence, fiabilité, validité)
 - Définir les objectifs à atteindre
 - Mesurer la qualité des données
 - Mettre en place des mesures de correction
- Un plan d'assurance qualité doit être défini et mis en œuvre
 - Monitoring avec comparaison avec les documents sources
 - Comparaison à des bases de référence
 - Comparaison du « data set » à un échantillon recueilli par des ARC
 - Traçabilité des corrections
 - Outil de mesure de la qualité et reporting
 - Etc.



Les autres défis

Nombreux défis à relever

- **La validation clinique**
 - Avec la possibilité de tester les algorithmes
 - Par le biais d'essais cliniques
- **Le partage des données**
- **Le contrôle des biais**
- **Les modifications d'organisation**
- **L'acceptabilité par les médecins**
 - L'expertise humaine reste nécessaire
- **Les défis éthiques, économiques et juridiques**



Les nouvelles technologies dans la recherche clinique : une révolution en marche

Evidence based medicine / médecine fondée sur les preuves / sur les données probantes

- Concept années 1980 désignant une pratique que les cliniciens avaient développée depuis plus d'une dizaine d'années = plus de 50 ans
- Preuves ← recherches cliniques « essais contrôlés randomisés en double aveugle » = Niveau de preuves max
- Utilisé par cliniciens, sociétés savantes, institutions...

Niveaux de preuve scientifique et grades des recommandations (Haute Autorité de santé)

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature

Grade des recommandations

Niveau 1 (NP1) Essais comparatifs randomisés de forte puissance (effectifs suffisants) - [Méta-analyse](#) d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision fondée sur des études bien menées

Preuve scientifique établie A (**Prouvé**)

Niveau 2 (NP2) Essais comparatifs randomisés de faible puissance (effectifs insuffisants) - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohortes

Présomption scientifique B (**Probable**)

Niveau 3 (NP3) [Études de cas-témoins](#)

Faible niveau de preuve C (**Accepté**)

Niveau 4 (NP4) Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)

Faible niveau de preuve C (**Accepté**)

En l'absence d'études

Les **recommandations** sont fondées sur un **accord professionnel**

Enjeux nouvelles générations d'essais – Rénover sans dégrader l'EBM

Modèle essais rando dble aveugle milieu hospitalier sur échant **pop strictemnt sélectionnée**, endpoints pour répondre **question choisie par promoteur** = nécessaire pour AMM mais **pas représentative ensuite de ce que vit le patient** (spécificité patient, histoire médicale et sociale, majorité soignés ambu où arsenal thérapeutique étendu, etc.)

Iatrogénie, pertes de chances, méconnaissance effets réels sur patients ne ressemblant pas à essais était = fatalité tant que nous ne disposons pas **d'outils études en vie réelle adaptées**

Nbx autres pays inclus depuis années dans procédures évaluation nvx types essais

Après la mise sur le marché, la PV/MV ne suffisent pas :
Population réellement traitée, EI réels, interactions non apparues durant les essais, Dosages optimaux selon profils de patients, Conditions de prescription réelles, Observance...

Des besoins de plus en plus nombreux : *Accès précoce, AMM conditionnelles, Évaluations conditionnelles, Réévaluations, Gestion des prix, Pertinence, efficacité, Compréhension des succès et échecs, Amélioration du bon usage et de la pertinence, Éviction des EI et pertes de chances, Observance...*

Besoin science = Connaissance effet réel produits, modalités optimales utilisation, stratégies évolutives avec innovations, ...

Exigence prise en compte depuis dizaine d'années, mais méfiance instances qui ne croient qu'en l'EBM fondé sur essai RDA

Modèle EBM créé dans les années 70 ne peut plus être l'unique « gold standard »

Multiplier les outils, stratégies thérapeutiques, constats cliniques = accumuler de la science fondée sur la réalité clinique

Essais adaptatifs
Bras synthétique
IA, jumeaux numériques
Essais simples, courts, peu coûteux 1QS 1RS 1an – de 1M€
Essais de stratégie thérapeutique

Etudes en vie réelle
Etudes in silico
Constitutions de nouvelles bases type biobanques /
financement des anciennes
Essais cliniques ambulatoires (en ville, en EHPAD)

Focus sur les essais adaptatifs / plateforme : Qu'est-ce que c'est ?

NHS trust Recovery – PF REMAP (Randomized, Embedded, Multifactorial, Adaptive Platform) Pittsburgh

Objectif global : mettre à jour en permanence panoplie optimale prises en charge vie réelle

Plateforme nationale ou régionale nécessaire avec ensemble acteurs de santé volontaires

Patients **randomisés** catégories traitements considérés équivalents (domaines) **testés en parallèle**

Données à partir patients déjà inclus guident pec patients suivants

PF gère ensemble liaison avec centres

(dizaines dans monde dont certains France <https://www.remapcap.org/>)

Avantages par rapport aux essais classiques multiples :

Limitation des résultats ambigus

Réponses dès que suffist données vs taille échant prédéterminée

Ss-gpes pat prédéf (stratification) évaluation relative des effets des pec

Toute nouvelle donnée utilisée pour accroître proba patients randomisés dans bras traitement, dont proba efficacité augmente

Nombreuses questions évaluées en parallèle

Nouvelles questions introduites à mesure réponses questions précédentes

- Essai perpétuel (**open-ended**)

Interactions interventions évaluées simultanément ou séquentiellement

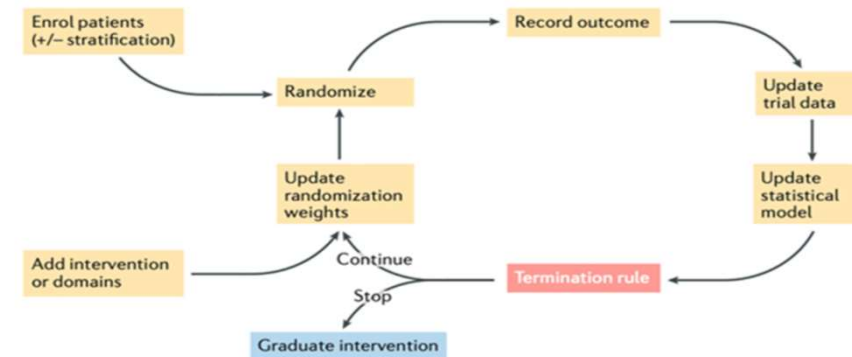
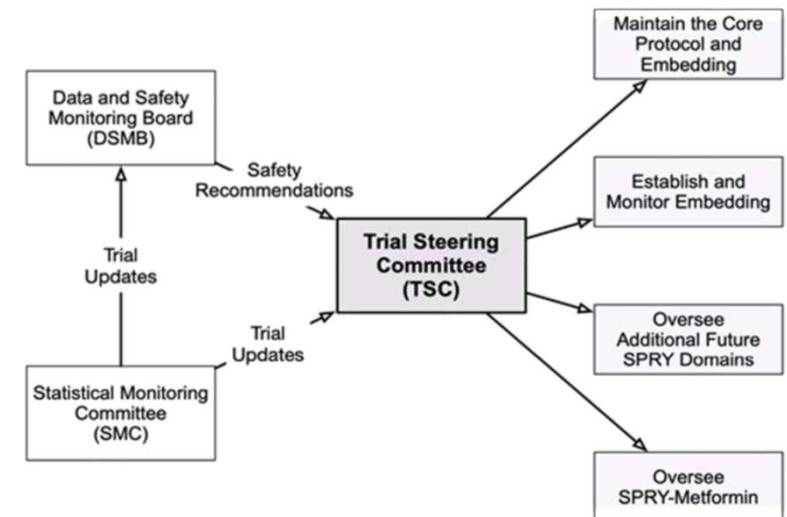


Fig. 1 | **General operational flow of an adaptive platform trial.** Although specifics vary for each identified step and additional features may be added, most adaptive platform trials (APTs) have a common set of activities. Enrolling patients, randomization, recording outcomes and updating trial data are in common with traditional randomized controlled trials. In APTs, however, this information is used in real or near-real time to update a statistical model that is then used to make decisions about termination for graduation (for example, demonstration of superiority) or futility of one part of the trial (for example, a comparison of one particular therapy to control) and for updating consequent randomization probabilities. Not shown: randomization and randomization updates are often specific for different patient subtypes.



Les essais cliniques complexes : orientations de l'ANSM

Objectifs des essais complexes

- ❖ Une approche dynamique dans la conduite des essais cliniques : Accélérer la recherche et optimisation des ressources.
- ❖ Optimisation des ressources opérationnelles : Mise en œuvre de **plusieurs essais cliniques simultanés**
- ❖ **Médecine personnalisée et une approche centrée sur le patient**

Quelles composantes d'un essai complexe

Master Protocol : Design d'étude clinique qui définit un ensemble de règles communes, définies en amont, et qui sont appliquées a des **multiple sous-protocoles** répondant tous a la même hypothèse globale.

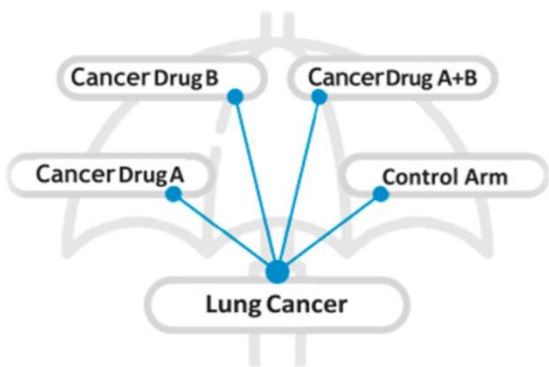
- ❖ **Sous-protocoles** : Segment spécifiques d'un master protocol qui portent sur une question de recherche particulière – Chaque SP a ses propres critères d'inclusion, objectifs...
- ❖ **Adaptabilité** : Changements dynamiques a la conduite de l'essai (fermeture/ouverture de sous-protocoles, réattribution des patients, analyses intérimaires...).

Perspectives

- ❖ Accélérer la recherche dans des aires thérapeutiques difficiles.
- ❖ Guidelines FDA et EMA
- ❖ Des meilleures technologies (médecine de précision, outils numériques, statistiques...)
- ❖ Amélioration de la collaboration : Guichet Innovation Orientation de l'ANSM

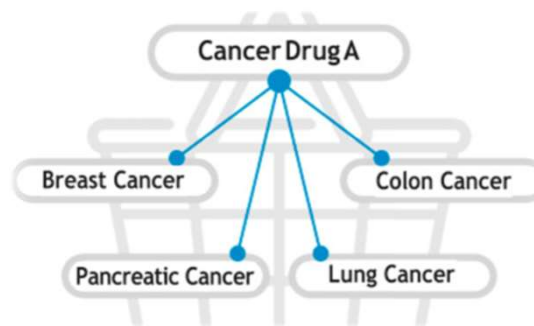


Les différents types d'essais cliniques complexes (source ANSM)



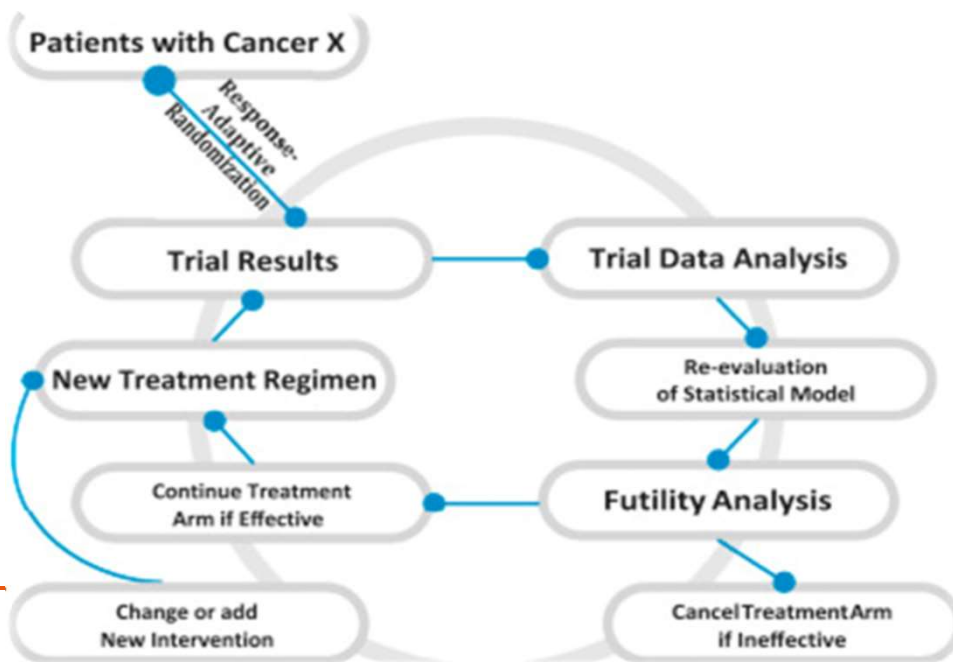
Umbrella

Essai permettant l'évaluation de plusieurs traitements expérimentaux sur des patients regroupés en fonction d'un diagnostic clinique commun



Basket

Essai permettant l'évaluation d'un médicament sur plusieurs patients regroupés en fonction de caractéristiques moléculaires ou génétiques



Platform

Structure évolutive permettant la conduite de multiples études évaluant plusieurs traitements expérimentaux ou plusieurs indication, tout en permettant l'intégration de nouvelles composantes au fil du temps.

Méthodologie des ECC

Design :

- Définir la méthodologie de l'étude en amont, respect des principes méthodologiques habituels.
- La réalisation de l'ECC doit être faite dans le cadre d'une hypothèse globale, toute modification déviant à celle-ci ne sera pas acceptée

Comparabilité du contrôle :

- Garder la contemporanéité du bras contrôle et le risque de la multiplicité des comparaisons.

Longue durée de vie :

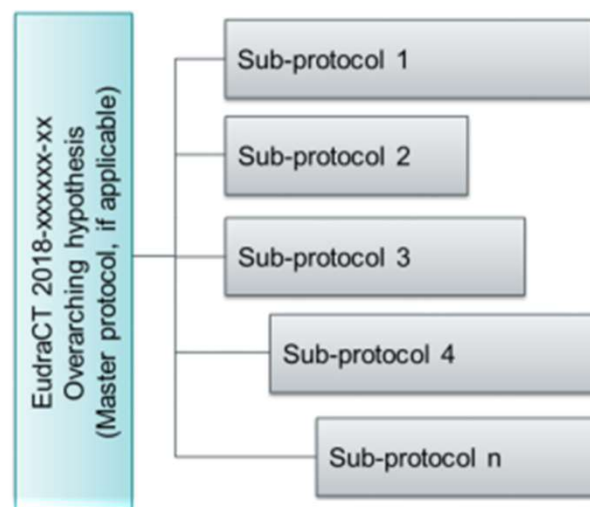
- Contrôle du changement du SoC et transparence pour chaque fin de sous-protocole.

Adaptabilité :

Gestion des multiples sous-protocoles difficile car restrictions du nombre d'MSA posées par CTIS

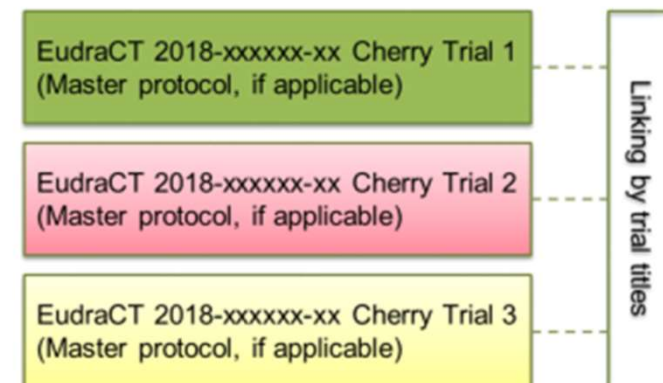


Un seul EC



S'il y a un groupe comparateur en un seul EC seulement

Chaque sous-groupe est un EC



IA et recherche : des opportunités si intelligence humaine

✓ L'usage des données et la modélisation dans la recherche clinique et post-clinique sont une chance pour la France, pour la recherche, pour les patients et leurs aidants

➤ **Pour les patients et leurs aidants :**

- ∞ Nouvelles techno/nouvelles méthodologies, une fois robustes → Réduction nombre de patients en bras contrôle,
- ∞ Plus de recherches possibles en soins de support, SHS, prévention, etc.
- ∞ Plus de crossover pour des parcours patients sans rupture soins/recherche/SDS
- ∞ Personnaliser pour éviter errances thérapeutiques et atteindre plus précocément bonnes cibles

➤ **Pour les équipes de recherche :**

- ∞ Réduction des délais
- ∞ Travail facilité, fluidifié, recentré sur le cœur de métier
- ∞ Rendre l'impossible progressivement possible, ouvrir de nouvelles perspectives

➤ **Pour la France :**

- ∞ Maintient son rôle de pionnier de la recherche, en particulier en cancérologie
- ∞ Réduit les coûts de la recherche clinique
- ∞ Phases précoces puis développement en France avant de s'exporter = coût moindre pour l'AMO, exportations, balance commerciale améliorée...
- ∞ Attractivité pays, apporte valeur, bon pour biotechs françaises : modèles répliquables, exportables, avec écosystème national, académique et industriel, initiatives, expertises leaders mondiaux.



➤ **Et pour l'hôpital ?**

Et pour l'hôpital ?

Salon HLTH Europe, APM 19 juin 2024



Les premiers cas d'usages qui passeront à l'échelle porteront sur des fonctions "basiques", comme la gestion des ressources humaines ou les tâches administratives, "les 40% de tâches qui pourraient être automatisées", selon la Dr Nadine Hachach-Haram, chirurgienne au Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust à Londres et directrice générale de l'éditeur de logiciels de bloc Proximie.

L'IA "permettra d'abord de maximiser l'utilisation des ressources" avant "de passer à la décision clinique" grâce au croisement de données de sources multiples.

Pour les cas d'usages les plus sophistiqués, comme l'automatisation en chirurgie, "on n'y est pas encore, mais peut-être que ça va arriver d'ici cinq ans ou plus".

"L'IA jouera un rôle majeur dans la santé d'ici quatre à cinq ans", selon Eyal Zimlichman.

"On peut utiliser l'IA pour le remboursement, l'administratif ou la gestion du manque de ressources humaines, mais le focus doit être sur le soin et l'environnement patient", a estimé le Dr Peter Gocke, directeur des systèmes d'information (DSI) de l'hôpital La Charité de Berlin.

L'établissement berlinois utilise déjà des algorithmes pour gérer les parcours patients. Une étude et la création d'algorithmes de calcul de risque chez les maladies du rein "a permis d'éviter la dialyse à 50 patients par an".

Demain, "le patient sera aussi soigné hors de l'hôpital, et l'IA pourra aider à déterminer si le patient doit venir ou pas, et quand".

L'IA améliorera surtout l'aide à la décision "sur tous les sujets", selon Eyal Zimlichman: le soin, mais aussi les dépenses, les ressources humaines, etc.

Elle "ne va pas creuser les inégalités de santé, au contraire, elle permettra de les réduire car c'est une technologie peu chère. L'IA reste un logiciel, son coût est faible comparé aux robots chirurgicaux ou ce genre de technologies."

"Il faut créer des preuves cliniques et des preuves de réduction des coûts. Quand ces deux types de preuves sont solides, l'adoption est très rapide."

"Ce n'est pas facile de calculer le retour sur investissement, en particulier pour un usage en prévention dans un système de paiement à l'acte", a tempéré Peter Gocke de La Charité.

"Aujourd'hui, je ne sais pas comment convaincre les gens d'investir dans les IA de prévention. En Allemagne, l'IA n'est pas financée par le cadre classique, donc on essaie d'avoir des financements pour la mettre en œuvre et montrer que ça marche."

Un avatar conversationnel en santé mentale

Le Sheba Medical Center a développé un avatar conversationnel utilisant l'IA générative pour "aider au triage et au dépistage des troubles de santé mentale", avec Microsoft et KPMG, a rapporté Eyal Zimlichman.

"Après une minute ou deux de conversation avec lui sur téléphone, vous oubliez que ce n'est pas un humain. Après 20 minutes, vous avez un diagnostic, une évaluation de la sévérité de la pathologie et une recommandation de traitement expédiée dans le dossier du médecin", a-t-il raconté.

Cet avatar, disponible dans 15 langues, a obtenu un taux de précision de 94% dans le diagnostic et l'évaluation de la sévérité. De plus, "il est parfois plus empathique qu'un humain".

L'établissement israélien a pour objectif d'en faire "le premier avatar remboursé" dans les prochaines années.

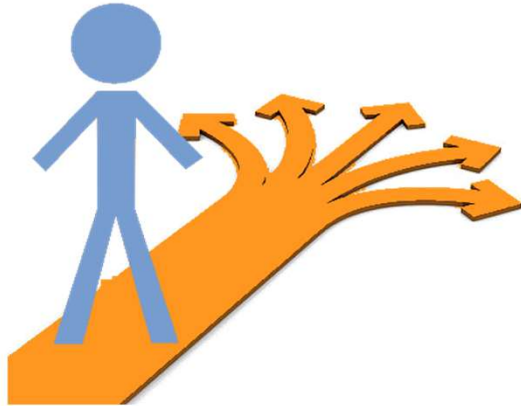
Prospective : le patient et son parcours personnalisé



RWE



Prévention – Diagnostic
Soins
Médecine personnalisée



Adaptation



Evolution pratiques
Cibles

Recherche





**RESTONS
CONNECTÉS**
www.unicancer.fr



facebook/unicancer
linkedin/company/unicancer
twitter.com/groupeunicancer
instagram.com/reseau.unicancer



101, rue de Tolbiac, 75654 Paris Cedex 13
Tél. 01 44 23 04 04
unicancer@unicancer.fr

