



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1  
FACULTE DE PHARMACIE  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n°30

**THESE**

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 25 avril 2023

par

Mme COSTE Pauline

Née le 26 novembre 1995

À Pierre-Bénite

\*\*\*\*\*

**LE DISPOSITIF MÉDICAL À HAUT RISQUE CONNECTE ET/OU INCORPORANT DE  
L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE : CHALLENGES ET OPPORTUNITES**

\*\*\*\*\*

**JURY**

Président du jury, directeur de thèse et tuteur pédagogique : M. ARMOIRY Xavier, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Docteur en Pharmacie

Mme GAILLARD Claire, Maître de Conférences Universitaire

Mme FARAH Line, Docteur en Pharmacie, coordinateur pour un centre d'innovation des dispositifs médicaux

M. SCHNEPP Caroline, Docteur en Pharmacie, business manager dans une société de conseil en Life science



# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Céline BROCHIER
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

## SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

## SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**  
**ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon**

**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE  
GALENIQUE**

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**  
Monsieur Raphaël TERREUX (PR)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
  
- **CHIMIE ANALYTIQUE**  
Madame Anne DENUZIERE (MCU)  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)  
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)  
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)
  
- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**  
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)  
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Madame Giovanna LOLLO (MCU)  
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)  
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)  
Madame Eloïse THOMAS (MCU)
  
- **BIOPHYSIQUE**  
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)  
Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)  
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

Thibault MASSIAS (ATER)°

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

- **DROIT DE LA SANTE**  
Madame Valérie SIRANYAN (PR)  
Madame Maud CINTRAT (MCU)
  
- **ECONOMIE DE LA SANTE**  
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)
  
- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**  
Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**  
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)  
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**  
Madame Alexandra CLAYER-MONTEBAULT (MCU)  
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)  
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**  
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)  
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)  
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**  
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)  
Madame Chloë HERLEDAN (AHU)

Maude BEAUDOIN (ATER)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**

- **CHIMIE ORGANIQUE**  
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)  
Madame Amanda GARRIDO (MCU)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)  
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**  
Monsieur Marc LEBORGNE (PR)  
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)  
Monsieur François HALLE (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**  
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)  
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**  
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)  
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)  
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)  
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)  
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)  
Madame Delphine HOEGY (PHU)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

- **TOXICOLOGIE**  
Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)  
Madame Léa PAYEN (PU-PH)  
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
- **PHYSIOLOGIE**  
Madame Elise BELAÏDI (PU)  
Madame Kiao Ling LIU (MCU)  
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)
- **PHARMACOLOGIE**  
Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)  
Monsieur Michel TOD (PU-PH)  
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)  
Monsieur Roger BESANCON (MCU)  
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH-HDR)  
Madame Evelyne CHANUT (MCU)  
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)  
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)  
Monsieur David BARTHELEMY(AHU)
- **COMMUNICATION**  
Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**  
Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A**

- **IMMUNOLOGIE**  
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)  
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)  
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH-HDR)  
Monsieur David GONCALVES (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**  
Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)  
Madame Sarah HUET (MCU-PH)  
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**  
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)  
Madame Florence MORFIN (PU-PH)  
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)  
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)  
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)  
Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)  
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)  
Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)  
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**  
Monsieur Philippe LAWTON (PR)  
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)  
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B**

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**  
Madame Pascale COHEN (PR)  
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)  
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)  
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)  
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)  
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)  
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur Jordan TEOLI (AHU)
- **BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)  
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

## **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Monsieur Philippe LAWTON (PR)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)  
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

**PR :** Professeur des Universités  
**PU-PH :** Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
**PHU :** Praticien hospitalo-universitaire  
**MCU :** Maître de Conférences des Universités  
**MCU-PH :** Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
**HDR :** Habilitation à Diriger des Recherches  
**AHU :** Assistant Hospitalier Universitaire  
**ATER :** Attaché temporaire d'enseignement et de recherche



## Remerciements

### *Aux membres du jury,*

A mon président et directeur de thèse, le Professeur Xavier Armoiry, un grand merci pour avoir accepté de m'encadrer, pour le temps que vous y avez consacré et vos précieux conseils. J'espère que ce travail est à la hauteur de vos attentes.

A Madame Claire Gaillard, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je vous remercie également d'avoir suivi ce travail, merci pour votre temps et vos conseils.

A Madame Line Farah, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci de me faire l'honneur de votre présence aujourd'hui.

A Caroline, merci d'être présente aujourd'hui en tant que jury et aussi en tant qu'amie. Merci pour ton aide et tes conseils.

### *A ma famille,*

A mes parents, merci pour tout ce que vous m'avez transmis. Merci de m'avoir soutenu tout au long de ces études et dans chacune de mes décisions, ça y est, on voit le bon bout. Je ne serais pas ici aujourd'hui sans vous et j'en suis très reconnaissante.

A mon frère, Jérémy, merci d'être toujours présent malgré la distance physique qui nous sépare. Je serai toujours là pour toi.

A mes grands-parents, mes cousins, oncles et tantes, merci pour tous les moments passés ensemble qui ont su me faire penser à autre chose. Merci de faire de cette famille, une famille si unie.

A ma belle-famille, merci pour l'accueil que vous m'avez réservé. J'ai hâte de passer encore d'autres moments ensemble. Un merci tout particulier à Charles de m'avoir acceptée au temple, là où l'écriture de cette thèse a commencé.

Et enfin, Olivier, je ne te remercierai jamais assez pour tout le soutien que tu m'apportes au quotidien. Merci d'être la personne que tu es, ne change jamais. Merci de rendre ma vie plus douce. J'ai hâte de découvrir encore plus le monde à tes côtés. Je t'aime.

*A mes amis,*

Ceux découverts lors de mes études,

A Laulau et Seb, le trio infernal. Merci d'avoir rendu ces années beaucoup plus agréables. Merci pour tous les moments passés ensemble qui continuent encore aujourd'hui. Les révisions galères ont été également bien ponctuées par nos soirées.

A mes acolytes pharma-ingé, Coco, Béné et Tiph, merci d'avoir été là pendant ces années tant pharma que CPE, sans vous ça aurait été bien plus dur.

A Agathe, mon binôme de pharma, je suis très heureuse de te compter parmi mes amis aujourd'hui. Merci pour tous ces TP, on s'est quand même bien marrées.

A Clémence, merci d'avoir été présente sur la fin de mes études et encore aujourd'hui. Je suis très reconnaissante de tout ce que tu as fait pour moi. Je suis heureuse de continuer de partager d'autres projets avec toi.

A Ingrid, Margaux et Hortense, je n'oublierai jamais notre périple Québécois. Je suis heureuse d'avoir partagé ces moments avec vous et j'espère qu'après cette soutenance on pourra s'organiser d'autres voyages ensemble.

A mes amis de CPE, Laure, Julie, Lucas, Eva, Valentine, Marion, Leslie, ... merci pour l'intégration que vous m'avez réservé à CPE. J'espère sincèrement qu'on aura l'occasion de se voir plus souvent.

A Marion et Eloïse, merci d'avoir partagé ces années pharma à mes côtés.

Ceux présents depuis mon plus jeune âge,

A Clem, Mel, Alicia et Alexia, merci pour nos moments passés ensemble, depuis tant d'années et j'espère encore pour longtemps. Mélanie, merci d'avoir partagé ces années pharma avec moi, et de m'avoir guider plus d'une fois. Alexia, merci particulièrement pour ta relecture sur la fin de cette rédaction.

A mes amis du lycée, Bap, Max, Sarah, Alexia, Joffrey, Océ, Engué, Math, Maïlys, Mel, Cyril, Benjam, Juju, Margaux... Merci pour ces belles années à vos côtés, j'ai beaucoup de chance de vous avoir.

# Table des matières

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>8</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>11</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>13</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>14</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>15</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>16</b>
<b>PARTIE A - GENERALITES SUR LES DISPOSITIFS MEDICAUX A HAUT RISQUE CONNECTES OU INCORPORANT DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE</b> .....	<b>17</b>
1. DEFINITIONS ET GENERALITES .....	17
1.1. <i>L'objet connecté vs dispositif médical connecté</i> .....	17
1.2. <i>L'intelligence artificielle</i> .....	19
1.3. <i>Le dispositif médical</i> .....	22
1.3.1. Accès au marché européen d'un dispositif médical .....	23
1.3.2. Classification des dispositifs médicaux : définition du DM à haut risque .....	25
1.3.3. Les différentes classes de DM selon la directive 93/42/CEE .....	25
1.3.4. Les différentes classes de DM selon le règlement européen 2017/745 ou MDR .....	26
1.3.5. Définition d'un dispositif médical à haut risque .....	28
2. EXEMPLES DE DISPOSITIFS MEDICAUX A HAUT RISQUE CONNECTES ET/OU INCORPORANT DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE .....	28
2.1. <i>DM utilisés en cardiologie</i> .....	28
2.1.1. Cœur artificiel total Aeson® .....	28
2.1.2. Cardiologs .....	31
2.1.3. Implicity – Smart Remote monitoring .....	33
2.2. <i>DM utilisés en diabétologie</i> .....	33
2.2.1. Pompe à insuline connectée .....	34
2.2.2. Capteur de mesure en continu du glucose interstitiel .....	35
2.2.3. Système de mesure en continu du glucose interstitiel couplé à une pompe à insuline – DBLG1 .....	37
2.3. <i>DM utilisés en ophtalmologie</i> .....	40
2.3.1. L'implant rétinien Argus II .....	40
2.3.2. Dispositif IDx-DR .....	41
2.4. <i>DM utilisés en neurologie</i> .....	43
2.4.1. Systèmes implantables de stimulation .....	43
2.4.2. Icobrain .....	45
2.5. <i>DM utilisés en chirurgie</i> .....	45
2.5.1. Système d'assistance robotique MAKRO® – Stryker .....	46
2.5.2. Le robot chirurgical DA VINCI Xi – Intuitive Surgical .....	48
2.6. <i>DM utilisés en oncologie</i> .....	49
2.6.1. Cyberknife – Accuray .....	49
2.6.1. ART-Plan, TheraPanacea .....	51
2.6.2. Moovcare .....	51
<b>PARTIE B - REVUE DE LA LITTERATURE : CHALLENGES ET OPPORTUNITES EN TERMES DE DEVELOPPEMENT, VERIFICATION ET MISE SUR LE MARCHE DU DM CONNECTE ET/OU INCORPORANT DE L'IA</b> .....	<b>53</b>
1. OBJECTIFS .....	53
2. QUESTIONS DE RECHERCHE .....	53
3. METHODOLOGIE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE .....	53
3.1. <i>Stratégie de recherche bibliographique</i> .....	53
3.2. <i>Critères et sélection des études</i> .....	55

4.	RESULTATS DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE .....	55
4.1.	<i>Recherche bibliographique</i> .....	55
4.2.	<i>Revue de la littérature</i> .....	56
4.2.1.	Outils existants pour développer et évaluer les DMC avec/sans IA .....	56
4.2.2.	Challenges et recommandations pour le développement du DMC avec ou sans IA .....	57
4.2.3.	Vérification, validation et mise sur le marché du DM .....	65
4.2.4.	Surveillance après la mise sur le marché et modifications sur le DM .....	72
4.2.5.	Accès au marché et remboursement des DMC et/ou avec IA.....	75
	<b>CONCLUSIONS</b> .....	<b>79</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>80</b>

## Liste des figures

Figure 1: Fonctionnement d'un objet connecté (3) .....	17
Figure 2: Fonctionnement objets connectés (4).....	18
Figure 3: Schéma d'un système expert (11).....	20
Figure 4: Schéma réseaux de neurones.....	21
Figure 5 : Intelligence artificielle vs Machine Learning vs Deep Learning (12) .....	21
Figure 6 : Étapes de l'accès au marché d'un dispositif médical (15) .....	24
Figure 7 : Image du cœur artificiel Aeson® .....	29
Figure 8 : Schéma système Aeson® .....	30
Figure 9 : Schéma représentant le Deep Learning du dispositif Cardiologs (21).....	32
Figure 10 : Pompe Omnipod 5 (22).....	34
Figure 11: Système Dexcom G6 (23) .....	35
Figure 12 : Dispositif FreeStyle Libre (Abbott) .....	36
Figure 13: Schéma représentant le système DBLG1 de Diabeloop .....	38
Figure 14 : Schéma du système Argus II (30) .....	40
Figure 15 : Photographie de l'utilisation du logiciel IDx-DR (33) .....	42
Figure 16 : Photographie du dispositif INTELLIS, Medtronic (35).....	44
Figure 17: Diagramme des robots chirurgicaux (37).....	46
Figure 18 : Image du robot MAKO (38) .....	47
Figure 19 : Photographie du système chirurgical Da Vinci Xi : 1=Chariot patient ; 2=Console du chirurgien ; 3=Chariot d'imagerie (39).....	48
Figure 20 : Illustration du système Cyberknife® (42).....	50
Figure 21 : Sélection des documents selon le diagramme de PRISMA .....	56
Figure 22 : Méthode du double diamant (50) .....	59
Figure 23 : Combinaison des approches SSI et ISO 14971 .....	61
Figure 24 : Aperçu des ensembles de données impliqués dans un algorithme par apprentissage automatique : développement et évaluation du modèle (60). .....	64
Figure 25 : Schéma résumé de la checklist MI-CLAIM .....	67
Figure 26 : Diagramme de test d'utilisabilité (68) .....	71
Figure 27: Arbre décisionnel : Quand soumettre une demande de notification 510(k) pour un DM avec IA déjà existant (FDA) (71).....	74

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des dispositifs médicaux en fonction du risque .....	25
Tableau 2 : Liste des recommandations internationales ou nationales.....	56
Tableau 3 : Méthodes d'évaluation clinique.....	65
Tableau 4 : Exemples d'études cliniques sur des DM connectés ou intégrant de l'IA.....	68
Tableau 5 : Liste des normes applicables aux dispositifs médicaux (68).....	71

## Liste des abréviations

ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ATG	Arthroplastie Totale du Genou
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CE	Conformité Européenne
CNEDIMTS	Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé
DL	Deep Learning
DM	Dispositif médical
DMC	Dispositif médical connecté
DMDIV	Dispositif médical de diagnostic in vitro
ECG.	Electrocardiogramme
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de Santé
IA	Intelligence artificielle
IMDRF	International Medical Device
IUD	Identifiant Unique des Dispositifs
LAN	Local Area Network
ML	Machine Learning
NHSx	National Health Service (Royaume-Uni)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Royaume-Uni)
NIST	National Institute of Standards and Technology (Etats-Unis)
OC	Objets connectés
OMS/WHO	Organisation Mondiale de la Santé
RGPD	Règlement Général sur la Protection des Données
SaMD	Software as Medical Device
SCC	Système Circulatoire Central
SNC	Système Nerveux Central
TGA	Therapeutic Goods Administration (Gouvernement australien)
UE	Union Européenne
UK	United Kingdom
WAN	Wide Area Network



## Introduction

Le monde du numérique est entré depuis quelques années dans une nouvelle ère pouvant donner lieu à de nombreux espoirs et à certaines craintes. Les dispositifs médicaux connectés et l'intelligence artificielle font maintenant partie intégrante du monde de la santé et jouent un rôle très important pour améliorer la qualité des soins au bénéfice du patient.

Bien qu'ils soient de plus en plus présents, les DM connectés incorporant ou non de l'intelligence artificielle nécessitent une réglementation. Le 26 mai 2021, le nouveau règlement 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux a été mis en application. Celui-ci engendre un renforcement des règles pour les dispositifs médicaux à haut risque ainsi que pour les logiciels : les investigations cliniques sont obligatoires et l'évaluation clinique des DM à haut risque est plus stricte qu'auparavant.

De ce fait, la problématique de cette thèse traite de l'encadrement des dispositifs médicaux connectés et / ou incorporant de l'intelligence artificielle en ce qui concerne leur développement, leur méthodologie d'évaluation ainsi que leur surveillance après la mise sur le marché.

Une vue générale sur les dispositifs médicaux connectés et/ou incorporant de l'intelligence artificielle sera tout d'abord traitée. Pour cela, plusieurs exemples de ce type de DM seront décrits en spécifiant notamment des parties techniques, réglementaires, cliniques et économiques.

Ensuite, nous discuterons, à travers une revue de la littérature, des challenges et opportunités en termes de développement et d'évaluations cliniques des DM connectés et/ou incorporant de l'intelligence artificielle.

# PARTIE A - GENERALITES SUR LES DISPOSITIFS MEDICAUX A HAUT RISQUE CONNECTES OU INCORPORANT DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

## 1. Définitions et généralités

### 1.1. L'objet connecté vs dispositif médical connecté

Les objets connectés sont devenus des produits populaires, 15 milliards d'objets connectés sont disponibles actuellement dans le monde. À court terme, ce chiffre prévoit d'être largement augmenté. (1) Les objets connectés sont souvent des produits peu encombrants et designs qui répondent de plus en plus aux besoins des consommateurs dans la vie de tous les jours. En étant pratiques et ludiques, ils sont devenus presque indispensables à notre vie quotidienne. Une montre, une voiture, une balance, une télévision... tous ces objets sont désormais intelligents ou connectés.

Aucune définition officielle du terme « objet connecté » n'existe à ce jour mais le terme a été défini par la HAS comme « dispositif connecté à l'Internet pouvant collecter, stocker, traiter et diffuser des données ou pouvant accomplir des actions spécifiques en fonction des informations reçues » (2).

Les objets connectés sont des objets communicants. Leur but est de collecter les données du ou des capteurs, de traiter ces données pour enfin les communiquer à l'aide d'une fonction de connectivité (Cf. Figure 1 et Figure 2)

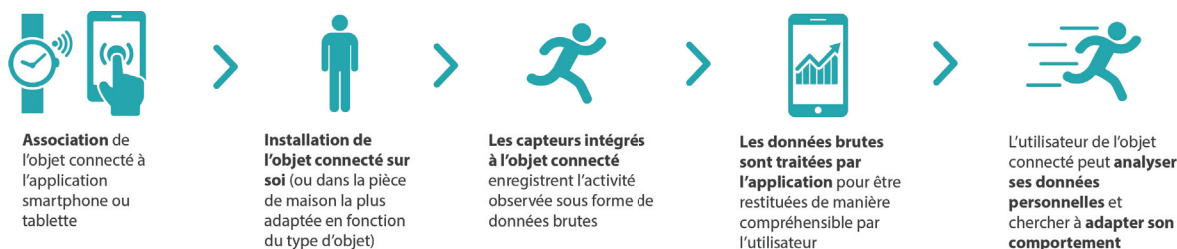


Figure 1: Fonctionnement d'un objet connecté (3)

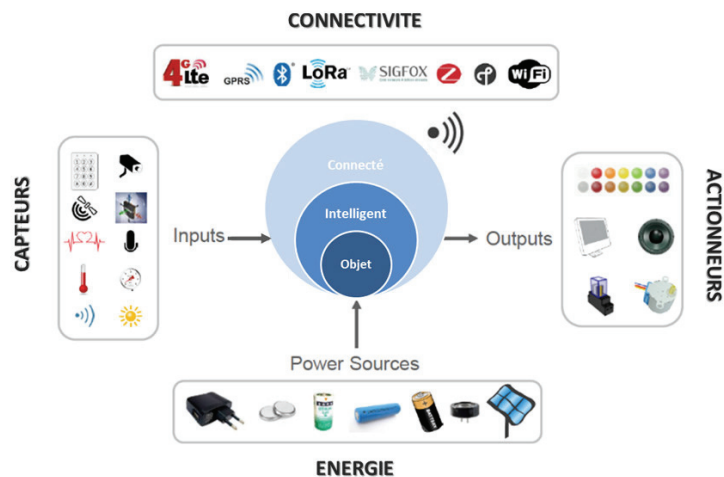


Figure 2: Fonctionnement objets connectés (4)

Leur mise en place passe par plusieurs phases (5):

- L'identification des objets connectés : être capable de savoir quel objet est connecté à quoi.
- L'installation de capteurs : Les capteurs sont indispensables puisqu'ils sont à l'origine des données qui vont alimenter l'objet. Les capteurs peuvent être par exemple des capteurs de température, de pression, etc.
- Effectuer la connexion des objets entre eux afin qu'ils puissent s'échanger des données.
- L'intégration dans le monde virtuel afin qu'ils puissent partager leurs données. Ainsi chaque objet connecté possède un moyen de communication sans fil (par exemple le WiFi, le Bluetooth...)
- La connexion à un réseau pour que les objets et leurs données soient reliés au monde informatique. Le réseau permettra aux utilisateurs de piloter leurs objets à distance.

Un réseau informatique se caractérise par un ensemble de systèmes informatiques reliés entre eux pour échanger entre eux des informations : les données. Le plus grand réseau au monde est Internet.

Il existe deux types de réseaux (6):

- Local Area Network (LAN) ou réseau local : les nœuds des connexions sont très proches les uns des autres, habituellement dans le même bâtiment. Parmi les réseaux LAN, nous retrouvons le Bluetooth, le Wifi, par exemple.

- Wide Area Network (WAN) ou réseau étendu qui sont géographiquement éloignés et reliés à l'aide d'un routeur. Internet est un WAN public accessible grâce à un abonnement à un fournisseur d'accès Internet (Free, Orange, ...). Les réseaux GSM, 2G, 3G, 4G, 5G sont également des WAN.

Il est nécessaire de bien différencier un objet connecté de bien-être d'un dispositif médical connecté. En effet, un objet connecté de bien-être n'a pas toujours une finalité médicale revendiquée. Un dispositif médical connecté aura en revanche une finalité médicale revendiquée par un fabricant et un processus de certification par marquage CE sera nécessaire. Que l'objet soit un DM ou non, il doit obligatoirement respecter les normes concernant le traitement des données à caractère personnel (RGPD).

Les montres, balances, ou encore les matelas connectés sont des exemples d'objets connectés de bien-être.

Les dispositifs médicaux connectés peuvent avoir une fonction thérapeutique ou diagnostique comme un capteur de glycémie connecté qui permet de calculer les doses d'insuline à s'injecter. Ils peuvent également avoir une fonction principale de télécommunication des données de santé, c'est le cas par exemple de l'application Cordiva. Cordiva est un programme de télésurveillance de l'insuffisance cardiaque. Ce dispositif est un pèse-personne associé à un appareil de transmission des données permettant de détecter de façon précoce une aggravation d'une insuffisance cardiaque en fonction d'une évolution rapide du poids du patient.

## **1.2. L'intelligence artificielle**

L'intelligence artificielle ou IA a été créée par John McCarthy en 1956 et peut être définie comme un ensemble de programmes informatiques et d'algorithmes capables de reproduire l'intelligence humaine en vue d'effectuer des actions classiquement réalisées par l'homme.(7) Cette discipline à l'interface entre l'informatique, les mathématiques et d'autres domaines comme l'électronique et la physique a pour but de comprendre comment fonctionne la cognition humaine afin de la reproduire. (8)

Deux types d'IA peuvent être distingués. L'IA dite « forte » met en œuvre des machines capables de raisonner comme l'humain. L'IA dite « faible » vise à créer des machines capables d'aider les humains dans leurs tâches. (10)

L'IA est basée essentiellement sur deux techniques de base :

- Les systèmes experts (Figure 3) qui sont des logiciels capables de résoudre des problèmes. Ils contiennent un moteur d'inférence prenant en compte les faits et règles connus pour produire de nouveaux faits afin de trouver la réponse à la question posée.

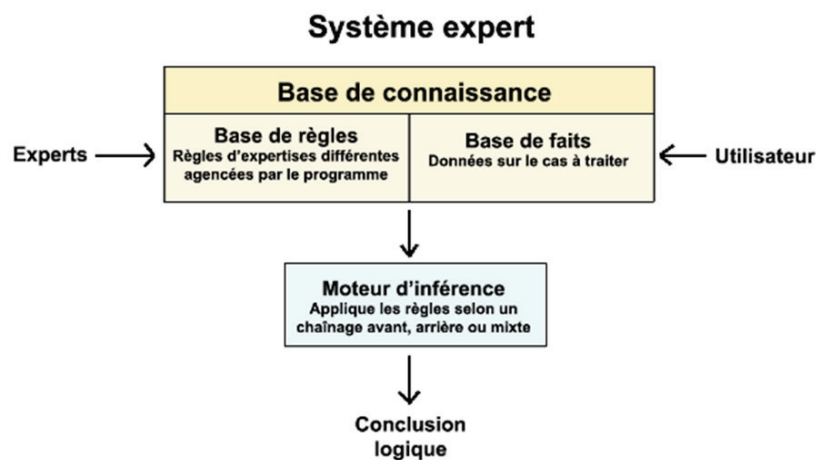


Figure 3: Schéma d'un système expert (11)

- Les réseaux neuronaux ou réseaux de neurones artificiels (Figure 4) sont des algorithmes supervisés qui apprennent par entraînement sur une base de données d'exemples. À partir de résultats connus, le réseau neuronal va minimiser les différences entre les prévisions et les résultats connus ; l'algorithme va se stabiliser et permettre la réception de nouvelles données et prédire des informations.

Les neurones formels sont organisés en couches. Chaque neurone reçoit l'information de ceux afférents auxquels il est connecté et calcule une valeur en fonction de ces informations et du poids des connexions à ses voisins. La valeur est transmise couche à couche jusqu'aux cellules de sorties.

Les réseaux de neurones de l'IA constituent la structure la plus performante pour simuler l'apprentissage.

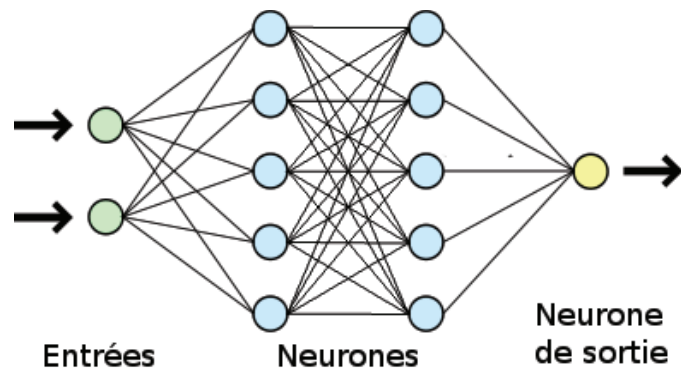


Figure 4: Schéma réseaux de neurones

Le machine learning (ML) et le deep learning (DL) sont des réseaux de neurones et donc un sous-ensemble de l'intelligence artificielle. Le Deep Learning est un sous-ensemble du Machine Learning (Cf. Figure 5). Le Deep Learning utilise des réseaux de neurones profonds en multipliant les couches de neurones cachés.

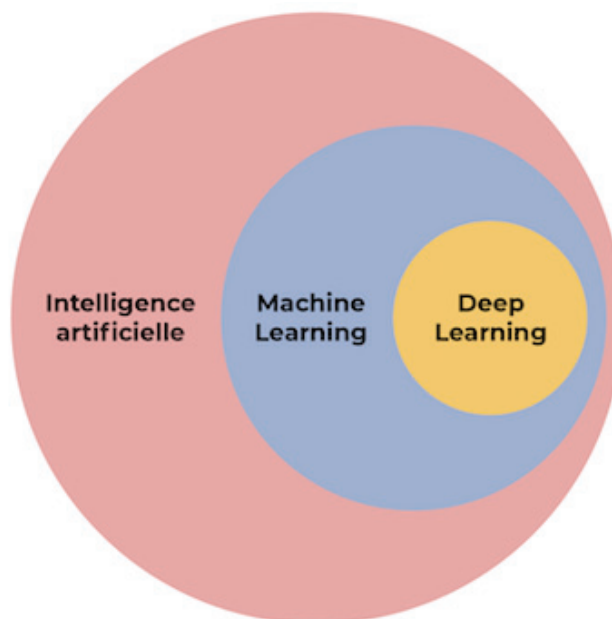


Figure 5 : Intelligence artificielle vs Machine Learning vs Deep Learning (12)

L'intelligence artificielle ou IA est aujourd'hui au cœur de la santé et se retrouve dans de nombreux domaines d'application tels que la médecine prédictive, l'aide à la décision, ou encore la chirurgie assistée par ordinateur.

Elle permet une innovation thérapeutique en proposant des solutions plus adaptées au besoin du patient, une meilleure détection des symptômes, le suivi d'une maladie, l'exploitation de résultats ou encore une hypothèse de diagnostic (8).

Les avancées de l'IA peuvent largement renforcer notre système de santé mais cela dépend de notre capacité à agréger une grande quantité de données, de la transformation des métiers que cela peut engendrer, mais aussi du système de surveillance des données de santé (8). Il n'est pas question de remplacer les humains par des machines mais d'optimiser des interactions entre les professionnels de santé et l'IA pour améliorer la qualité des soins.

Dans le domaine des dispositifs médicaux, une utilisation de plus en plus courante de l'IA/ML est le logiciel en tant que dispositif médical (SaMD). L'IA/ML comprend des algorithmes « verrouillés » ou « à apprentissage continu ». Les algorithmes « verrouillés » fournissent toujours la même sortie pour une entrée particulière. À l'inverse, les algorithmes « d'apprentissage continu » se modifient en temps réel en fonction des données entrantes du monde réel, sans versions logicielles contrôlées. Les algorithmes utilisés dans les dispositifs médicaux disponibles sur le marché sont principalement des algorithmes dits « verrouillés ».

### **1.3. Le dispositif médical**

Le règlement du parlement européen et du conseil de l'Union Européenne 2017/745 (13) définit un dispositif médical comme étant « tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes :

- diagnostic, prévention, contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie ;
- diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci ;
- investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique ;
- communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus ;

et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. »

Cette définition se différencie de celle du médicament. En effet, contrairement au médicament, l'action principale voulue par le dispositif médical n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques. Le code de la santé publique (article L.5111-1) définit le médicament comme étant « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

De cette définition du DM découle plusieurs types de dispositifs comme :

- Le dispositif médical actif dont le fonctionnement dépend d'une source d'énergie autre que celle générée par le corps humain. Le logiciel est un dispositif médical actif.
- Le dispositif médical implantable destiné à être introduit intégralement ou partiellement dans le corps humain ou à remplacer une surface épithéliale ou la surface de l'œil.

La définition du dispositif médical ne prend pas en compte le dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV) qui possède sa propre définition et donc son propre règlement. Un DMDIV est un produit ou instrument, y compris les accessoires et logiciels, destiné par son fabricant à être utilisé in vitro dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain (sang, urine, tissus, etc.), dans le but de fournir une information, notamment sur l'état physiologique ou pathologique d'une personne ou sur une anomalie congénitale (14). Cette thèse ne traitera pas de cette dernière catégorie.

### **1.3.1. Accès au marché européen d'un dispositif médical**

Pour circuler librement sur le marché européen, un dispositif médical doit obtenir le marquage CE qui certifie que le dispositif est conforme aux exigences générales en termes de sécurité et de performance. La Figure 6 décrit les différentes étapes d'accès sur le marché



d'un dispositif médical. L'évaluation de la conformité doit être démontrée par un organisme notifié. Cet organisme notifié est choisi par le fabricant. Dès lors que la conformité est démontrée, le fabricant peut rédiger la déclaration de conformité UE et apposer le marquage CE.

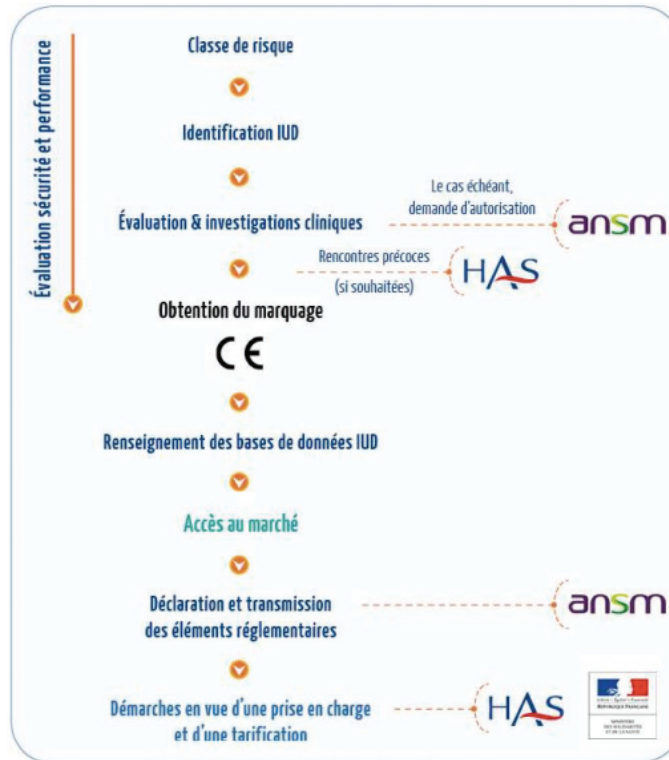


Figure 6 : Étapes de l'accès au marché d'un dispositif médical (15)

L'obtention du marquage CE nécessite plusieurs étapes préalables. La première étape est d'établir la classe du dispositif. La classe conditionnera le type de procédure d'évaluation requis. Les DM de classe I non stériles et/ou n'ayant pas de fonction de mesurage sont directement certifiés par le fabricant. Les autres dispositifs devront absolument être certifiés par un organisme notifié.

La seconde étape est l'identification et la traçabilité du dispositif grâce à un identifiant unique du dispositif (IUD) disponible sur l'étiquette du DM et sur tous les conditionnements supérieurs.

Enfin, l'évaluation et les investigations cliniques du DM sont indispensables pour l'obtention du marquage CE. L'évaluation clinique consiste en un recueil de toutes les preuves cliniques de conformité du produit à savoir une évaluation des publications

scientifiques et des résultats des investigations disponibles ainsi qu'un plan de surveillance du produit après commercialisation. Avec le nouveau règlement européen, les investigations cliniques (essais cliniques) sont obligatoires pour les DM implantables et les DM de classe III. L'organisme notifié est chargé d'effectuer un audit du système de management de la qualité ainsi qu'un contrôle de la documentation technique du dispositif.

### **1.3.2. Classification des dispositifs médicaux : définition du DM à haut risque**

Les dispositifs médicaux sont classés en fonction du niveau de risque lié à leur utilisation selon 4 classes comme indiqué dans le Tableau 1.

*Tableau 1 : Classification des dispositifs médicaux en fonction du risque*

<i>Classe</i>	<i>Niveau de risque</i>
<i>Classe I</i>	<i>Faible degré de risque</i>
<i>Classe IIa</i>	<i>Degré moyen de risque</i>
<i>Classe IIb</i>	<i>Potentiel élevé de risque</i>
<i>Classe III</i>	<i>Potentiel très sérieux de risque</i>

La directive 93/42/CEE relative aux DM a été mise en place le 14 juin 1998. L'annexe IX comprend les règles de classification et permet ainsi de pouvoir déterminer la classe d'un DM. Elle comprend 18 règles pour 56 critères.

En 2017, une nouvelle réglementation relative au DM a été élaborée : le règlement 2017/745/CE ou MDR (Medical Devices Regulation), en application depuis le 26 mai 2021 pour les nouveaux produits. Ce règlement abroge la directive 93/42/CEE. Ce règlement comporte 22 règles pour 80 critères.

### **1.3.3. Les différentes classes de DM selon la directive 93/42/CEE**

Selon l'annexe IX de la directive, la classification du DM se fait en fonction de plusieurs critères :

- La durée d'utilisation du DM : temporaire (moins de soixante minutes) ; court terme (entre soixante minutes et 30 jours) ; long terme (plus de 30 jours)
- Si le dispositif est invasif ou non
- Si le DM est un instrument réutilisable
- Si le DM dépend d'une source d'énergie (DM actif thérapeutique ou DM actif destiné au diagnostic)
- Si le DM est en lien avec le système circulatoire central (SCC) et/ou le système nerveux central (SNC)

La classe I comprend les DM non invasifs sauf ceux stockant du sang et ceux en contact avec une peau lésée. La classe I comprend également les DM invasifs à usage temporaire. La classe IIa comprend les DM invasifs chirurgicaux à usage temporaire et court terme sauf les instruments de chirurgie (I), les dispositifs de monitoring (III), les DM utilisés pour la délivrance de médicaments (IIb), les DM en contact avec le système nerveux central, cœur ou système central circulatoire (III), et les DM avec résorption ou action biologique (III).

La classe IIb comprend les DM chirurgicaux d'usage à long terme et implantables sauf : ceux utilisés sur les dents (IIa), le SNC ou le cœur (III), les produits résorbables ou contraception implantable (III), les médicaments intégrés (III), les DM d'origine animale (III).

La classe III comprend les DM invasifs en contact avec le SNC, le SCC, fabriqués avec des tissus d'origine animale ou avec des médicaments.

Dans cette directive, aucune règle ne concerne les dispositifs médicaux connectés et/ou intégrant de l'IA.

#### **1.3.4. Les différentes classes de DM selon le règlement européen 2017/745 ou MDR**

L'annexe VIII du règlement 2017/745/CE comprend dans son chapitre III les nouvelles règles de classification des DM. En comparaison avec la directive 93/42/CEE, un durcissement de la classification peut être observé. En effet, cinq règles ont été ajoutées et une douzaine de règles ont été modifiées.

La mise à jour des dossiers de marquage CE doit être effectuée pour vérifier si la classe de chaque produit évolue. Si besoin, une adaptation du marquage CE est à mettre en place.

La réglementation évolue en incluant clairement dans sa définition le logiciel en article 2. Le logiciel est caractérisé comme dispositif médical si sa finalité est médicale et peut être utilisé seul ou en association avec un DM. Il est donc nécessaire de bien dissocier les logiciels destinés à des usages de bien-être des logiciels destinés à des usages généraux tels que les logiciels de bureautique qui ne constituent pas des dispositifs médicaux.

Un produit qualifié de dispositif médical devra obtenir le marquage CE pour pouvoir circuler librement dans l'Union Européenne. L'obtention de ce marquage CE est alors plus contraignant qu'auparavant. Il demande une documentation conséquente du logiciel et une évaluation du dispositif plus stricte.

La classification du logiciel est nettement plus sévère puisque le logiciel peut être classé de I à III comme l'indique la règle 11 :

*“Règle 11: Les logiciels destinés à fournir des informations utilisées pour prendre des décisions à des fins thérapeutiques ou diagnostiques relèvent de la classe IIa, sauf si ces décisions ont une incidence susceptible de causer:*

- *la mort ou une détérioration irréversible de l'état de santé d'une personne, auxquels cas ils relèvent de la classe III, ou*
- *une grave détérioration de l'état de santé d'une personne ou une intervention chirurgicale, auxquels cas ils relèvent de la classe IIb*

*Les logiciels destinés à contrôler des processus physiologiques relèvent de la classe IIa, sauf s'ils sont destinés à contrôler des paramètres physiologiques vitaux, lorsque des variations de certains de ces paramètres peuvent présenter un danger immédiat pour la vie du patient, auxquels cas ils relèvent de la classe IIb.*

*Tous les autres logiciels relèvent de la classe I.”*

D'après cette règle 11, un logiciel d'aide à la prescription pourra alors être qualifié de DM. Les règles concernant les logiciels d'aide à la prise de décision sont nouvelles et pourront impacter de nombreuses applications disponibles sur le marché. Nous pouvons penser par exemple aux applications permettant la gestion d'une maladie chronique. Un logiciel de diagnostic de mélanome pourrait appartenir à la classe IIb et un logiciel de calcul des doses

d'insuline à la classe III. Un logiciel qui calcule un score de dépression est un dispositif médical de classe IIb.

Enfin, la règle 22 de la même annexe concerne les dispositifs actifs thérapeutiques ayant une fonction de diagnostic intégrée ou incorporée qui est déterminante dans la prise en charge du patient. Les systèmes en circuit fermé tels que le système de pancréas artificiel ou les défibrillateurs automatisés externes, relèvent de la classe III en application à cette règle.

### **1.3.5. Définition d'un dispositif médical à haut risque**

Nous pouvons définir un dispositif médical à haut risque, un DM relevant de la classe IIb (Potentiel élevé de risque) ou de la classe III (Potentiel très sérieux de risque).

## **2. Exemples de dispositifs médicaux à haut risque connectés et/ou incorporant de l'intelligence artificielle**

La liste de dispositifs présents dans cette partie ne contient que certains exemples de DM connectés et/ou intégrant de l'intelligence artificielle. En effet, il serait impossible de dresser la liste absolument complète de ces dispositifs.

### **2.1. DM utilisés en cardiologie**

#### **2.1.1. Cœur artificiel total Aeson®**

##### Informations cliniques :

La société Carmat, créée en 2008, a mis au point un cœur artificiel total. Ce dispositif est destiné au patient atteint d'insuffisance cardiaque terminale et est une alternative à la transplantation cardiaque.

L'insuffisance cardiaque est une pathologie se caractérisant par une pompe cardiaque qui n'est plus capable d'assurer un débit sanguin suffisant pour satisfaire les besoins de l'organisme en oxygène notamment en cas d'effort et même au repos. Elle entraîne une diminution du débit cardiaque et une augmentation des pressions atriales et pulmonaires.

Dans certains cas, les traitements médicamenteux ne suffisent pas à traiter l'insuffisance cardiaque chronique. Parfois, des traitements chirurgicaux sont indispensables tels que la pose de valvule artificielle, de stent ou d'un stimulateur cardiaque. Enfin dans les cas les plus graves, une transplantation cardiaque est indispensable. Du fait de la pénurie d'organes en bon état, la transplantation n'est pas toujours possible et le cœur artificiel peut être une bonne alternative.

Informations techniques :

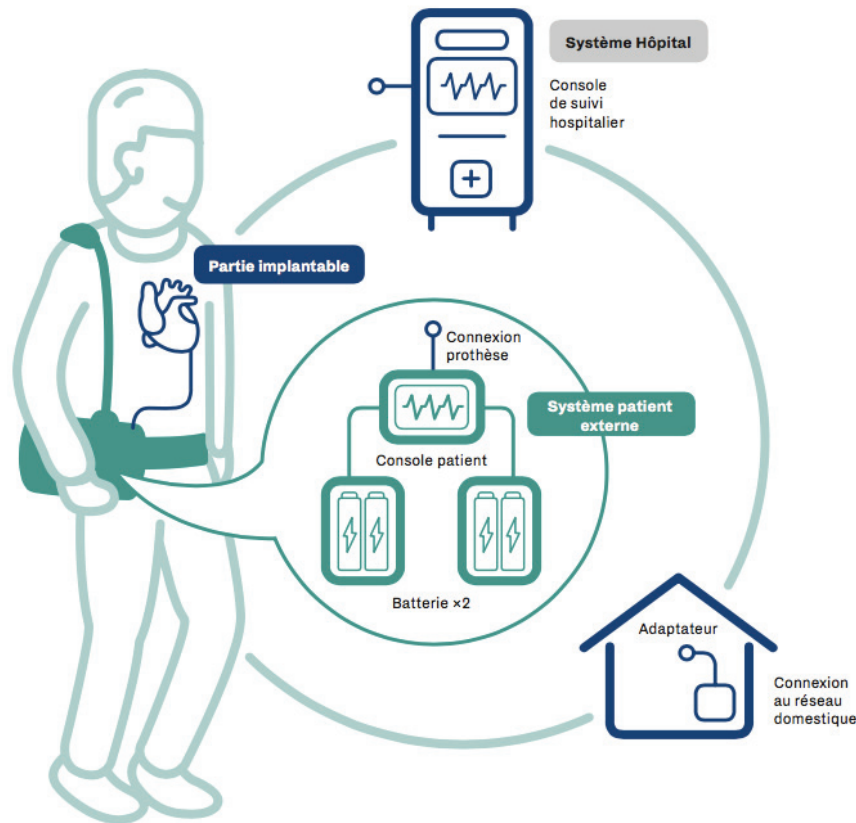
Cette prothèse se substitue au cœur et permet d'assurer la continuité de la circulation sanguine. Elle est biocompatible, pulsatile et s'autorégule (16).



*Figure 7 : Image du cœur artificiel Aeson®*

Le système est composé de trois parties :

- La prothèse elle-même composée de 4 valves, 2 ventricules et d'un système de régulation ;
- La sacoche pour le patient comprenant les 2 batteries (autonomie de 5h) et le contrôleur ;
- La console de soin pour l'hôpital qui permet à l'équipe médicale de piloter la prothèse pendant son implantation et également d'en assurer le suivi.



Source CARMAT – Schéma de principe de fonctionnement

Figure 8 : Schéma système Aeson®

La prothèse contient des capteurs et microprocesseurs capables de reproduire les connexions nerveuses. Les capteurs surveillent en continu plusieurs paramètres et les algorithmes présents dans la puce permettent au cœur artificiel de se réguler en fonction des différentes situations physiologiques (effort, repos) préalablement programmées dans les algorithmes. Par exemple, si le patient passe de la position allongée à la position debout brutalement, les données du capteur « inclinomètre » vont permettre d'ajuster la pression d'éjection afin de faciliter l'envoi du sang au cerveau (17).

L'autorégulation de la bioprothèse consiste à reproduire un fonctionnement physiologique en mettant en œuvre :

- un algorithme original : il permet la reproduction des caractéristiques viscoélastiques du cœur dans le respect de la loi de Starling. En effet, le muscle cardiaque se déforme sous l'effet de la pression en fonction de son élongation initiale.
- un algorithme de simulation du fonctionnement cardiaque en réponse aux modifications des résistances périphériques, elles-mêmes dépendantes du système

nerveux. L'analyse des pressions aortiques permet de corriger la fréquence cardiaque.

#### Informations réglementaires / économiques / essais cliniques :

La cœur artificiel Aeson<sup>®</sup>, DM de classe III, a reçu le marquage CE le 22 décembre 2020. La HAS a donné un avis favorable pour sa prise en charge au cours de l'étude EFICAS (forfait innovation). Cette étude prospective multicentrique non randomisée est menée en France sur 52 patients implantés et a pour objectif une survie à 180 jours après l'implantation sans AVC invalidant ou la conduite vers une transplantation cardiaque réussie dans les 180 jours suivant l'implantation. (18)

À ce jour, une étude PIVOT est en cours. Cette étude nécessite l'implantation de la prothèse chez 20 patients et a pour critère d'évaluation la survie du patient 180 jours après la pose. Le 6 novembre 2019, la société Carmat donne ses premiers résultats : 8 des 11 premiers patients ont atteint l'objectif. Concernant l'algorithme, le dispositif a prouvé sa capacité à répondre à la variation des efforts du patient.

### **2.1.2. Cardiologs**

#### Informations cliniques

Cardiologs, développé par la start-up française Cardiologs, est une application destinée à accompagner les cardiologues en analysant les électrocardiogrammes (ECG) en moins de 6 minutes. Cette solution permet de gagner du temps et permet une détection précoce des pathologies cardiaques. Le logiciel dépiste plusieurs types de pathologies cardiaques et notamment la fibrillation atriale qui est un trouble fréquent du rythme cardiaque et un facteur de risque de la survenue d'AVC. (19)

Plus le diagnostic est posé tôt, plus la fibrillation atriale est facile à traiter. L'analyse des ECG prenant plusieurs heures, Cardiologs va permettre de raccourcir ce temps d'analyse en classant par pertinence clinique les épisodes anormaux. (20)

#### Informations techniques

Basé sur le deep learning (réseau de neurones profonds), Cardiologs utilise un processus de pensée similaire à celui du cerveau, en traitant plusieurs anomalies et schémas complexes à



la fois (Cf. Figure 9). Le logiciel est construit à partir de plus de 20 millions d'enregistrements.

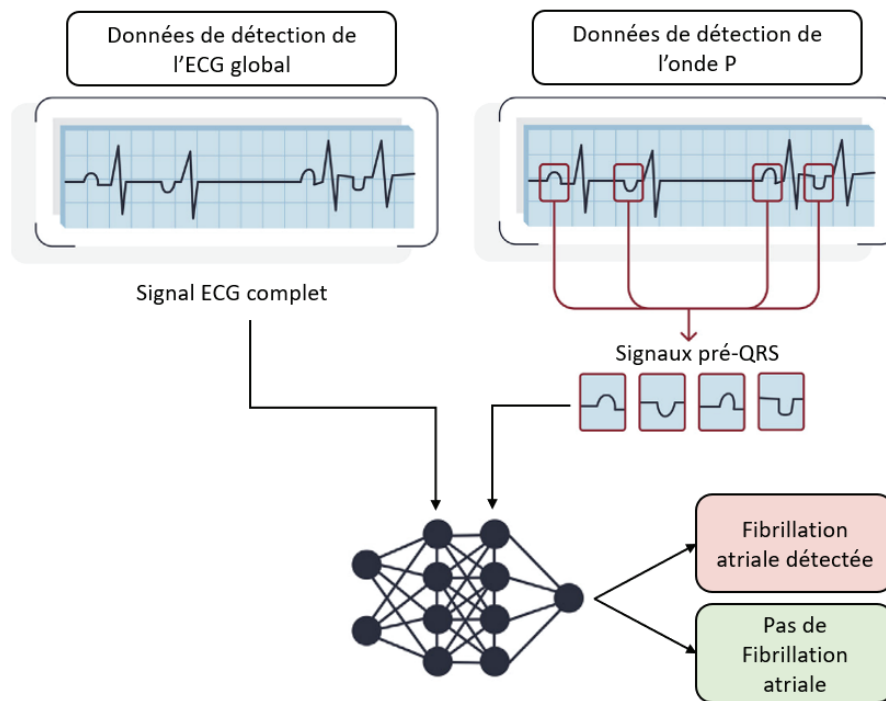


Figure 9 : Schéma représentant le Deep Learning du dispositif Cardiologs (21)

Lorsqu'un clinicien télécharge un ECG dans la plateforme Cardiologs, le signal passe d'abord par un réseau qui consiste à segmenter les différentes ondes électriques (P, QRS, T) du signal. Ce réseau est entraîné à l'aide de bases de données internes où les trois types d'ondes ont été annotées. En examinant le signal dans son ensemble, le système apprend de lui-même. Ces informations passent ensuite par un réseau de classification, qui analyse la carte pour prédire les probabilités de présence de chaque type principal d'anomalie dans les bandes d'ECG. (20)

#### Informations réglementaires / économiques

Cardiologs est le premier dispositif médical au monde basé sur le deep learning à avoir obtenu le marquage CE (2016). Selon le MDR, Cardiologs est un dispositif de classe IIb. Le dispositif a également eu l'approbation de la FDA en 2017.

### **2.1.3. Implicit – Smart Remote monitoring**

#### Informations cliniques / techniques

Implicit est une plateforme universelle de télésurveillance des patients porteurs de prothèses rythmiques (stimulateurs cardiaques, défibrillateurs implantables). La plateforme, intégrant de l'IA, permet la surveillance à distance des patients en priorisant les transmissions aux cardiologues. Cela permet de simplifier la télésurveillance. En France, environ 500 000 patients portent ces implants, produits par 5 fabricants différents. Les 5 fabricants ont tous leur plateforme de télésurveillance, Implicit permet au médecin de pouvoir avoir accès aux données de tous les appareils du marché sur un seul et même site Internet.

Les sites des fabricants génèrent de fausses alertes car ils ne sont pas liés au dossier du patient. Implicit avec ses modèles d'apprentissage automatique peut trier et ranger les alertes en fonction de leur gravité et recouper ces données avec les données du patient, cela facilite l'utilisation par l'équipe soignante.

#### Informations réglementaires / économiques

Implicit a reçu le marquage CE en 2019 et semble être un DM de classe III selon le MDR.

## **2.2. DM utilisés en diabétologie**

Le diabète de type 1 est une maladie chronique auto-immune qui se caractérise par une absence de production d'insuline provoquant un taux de glucose trop élevé dans le sang. Son seul traitement est l'injection d'insuline quotidiennement.

Traditionnellement, les patients diabétiques de type 1, contrôlent leur taux de glucose sanguin à l'aide d'un lecteur de glycémie plusieurs fois par jour pour limiter les hypoglycémies et hyperglycémies. En fonction des besoins du patient, des glucides ingérés pendant les repas et de l'activité physique le patient doit ajuster sa quantité d'insuline à injecter. La majorité des patients se font 3 à 5 injections d'insuline par jour.

### 2.2.1. Pompe à insuline connectée

La pompe à insuline est un appareil qui délivre des petites quantités d'insuline en continu ainsi qu'une dose supplémentaire d'insuline au moment des repas. L'utilisateur programme le dispositif en fonction des doses de glucides ingérés pendant le repas.

Il existe différents types de pompes :

- Les pompes à insuline externes, portables et programmables qui ne sont pas des dispositifs médicaux connectés. Elles sont composées de 3 éléments :
  - o Le réservoir d'insuline qui peut contenir entre 1,5 et 3 mL d'insuline rapide
  - o Un boîtier avec moteur électrique
  - o Une ligne d'administration (ou cathéter) de 60 à 100 cm de long en général. Elle se termine par un système d'insertion sous-cutanée.
  
- Les pompes à insuline externes sans tubulure extérieure dites « pompes patchs » : Le modèle commercialisé en France est Omnipod de la société Insulet. C'est un pod portable, étanche et sans tubulure connecté via Bluetooth à un gestionnaire personnel du diabète (application sur smartphone). Cette pompe administre de l'insuline en continu pendant 72h. La version Omnipod 5 a reçu son marquage CE en septembre 2022 et permet la possibilité d'être utilisé en système de boucle fermée.



*Figure 10 : Pompe Omnipod 5 (22)*

- Les pompes à insuline implantables : Le modèle commercialisé et remboursé en France est la pompe MINIMED 2007D de la société Medtronic. C'est un dispositif de classe III. L'insertion de l'insuline dans la pompe se fait à partir d'un cathéter tous

les 45-60 jours dans des centres spécialisés. La pompe contient un communicateur personnel qui permet au patient et au médecin de communiquer avec la pompe par radiofréquence afin de programmer les débits, activer les bolus et de garder en mémoire les données.

### 2.2.2. Capteur de mesure en continu du glucose interstitiel

Le capteur de mesure en continu du glucose interstitiel est un dispositif permettant au diabétique de type 1 de mieux gérer sa maladie. Le dispositif va permettre d'avoir une flèche de tendance et un historique des dernières heures. Ce dispositif a également pour avantage de ne plus avoir à se piquer le bout du doigt plusieurs fois par jour.

Le dispositif est composé :

- d'un capteur qui mesure le taux de glucose interstitiel
- d'un transmetteur qui communique le signal électrique du capteur au récepteur
- d'un récepteur qui reçoit le signal via une liaison sans fil et affiche les données (soit une pompe à insuline, soit un lecteur de glycémie, soit un moniteur spécifique qui peut être un smartphone par exemple)

Deux types de dispositifs existent :

- un système transmettant en continu les données au capteur (Dexcom G6, système minimed 640G) (Cf. Figure 11)



Figure 11: Système Dexcom G6 (23)

- un système affichant les données rétroactivement par scan du capteur ou système flash d'autosurveillance (FreeStyle Libre) (Cf. Figure 12)



*Figure 12 : Dispositif FreeStyle Libre (Abbott)*

Le Freestyle libre utilise la technologie NFC (Near Field Communication) pour échanger les données du capteurs avec le lecteur ou le smartphone. Il suffit de scanner le capteur avec le lecteur ou le smartphone.

Le Dexcom utilise lui le Bluetooth pour transmettre ses données au lecteur, sans avoir besoin de scanner le capteur.

#### Info réglementaires / économiques

Plusieurs capteurs sont marqués CE et remboursés par la sécurité sociale.

#### Essais cliniques

Les essais cliniques possibles sont des essais contrôlés, randomisés incluant une comparaison avec un groupe contrôle pratiquant l'autosurveillance glycémique par prélèvement capillaire. (24)

Des études observationnelles permettent d'évaluer l'intérêt du capteur en termes notamment de taux d'HbA1c, de temps moyen passé en hypoglycémie ou de satisfaction des patients.

### **2.2.3. Système de mesure en continu du glucose interstitiel couplé à une pompe à insuline – DBLG1**

#### Informations cliniques

Ce dispositif est indiqué chez les patients diabétiques de type 1 et a pour avantage de faciliter la vie du diabétique et d'améliorer sa période de temps dans la cible thérapeutique. En effet, cette période dans la cible thérapeutique est de 10 à 15 % plus longue, ce qui représente plus de 2h par jour.

#### Informations techniques

DBLG1 est un système permettant d'automatiser le traitement du diabète de type 1. C'est un système de mesure en continue du glucose interstitiel couplé à une pompe à insuline via un logiciel d'intelligence artificielle.

La boucle est composée de 3 éléments :

- un capteur de glucose interstitiel : le Dexcom G6 du laboratoire Dexcom
- une pompe à insuline : Kaleido du laboratoire Vicentra
- un appareil de commande qui intègre un algorithme auto-apprenant permettant à la pompe d'injecter automatiquement la bonne dose d'insuline en fonction des mesures de glucose interstitiel indiquées par le capteur. L'algorithme DBLG1 a été conçu par Diabeloop.

Les résultats de glycémie sont envoyés toutes les cinq minutes au terminal via Bluetooth. Le terminal comprenant l'IA va analyser les données reçues en temps réel et calculer la bonne dose d'insuline à injecter en fonction du patient et des informations qu'il aura renseigné (repas, activité physique, etc). Le terminal transmet ensuite via Bluetooth les informations à la pompe à insuline qui va injecter la dose d'insuline correspondante.

Le dispositif permet alors la régulation automatique de l'insuline basale. Les injections d'insuline au moment des repas sont quant à elles validées préalablement par le patient.

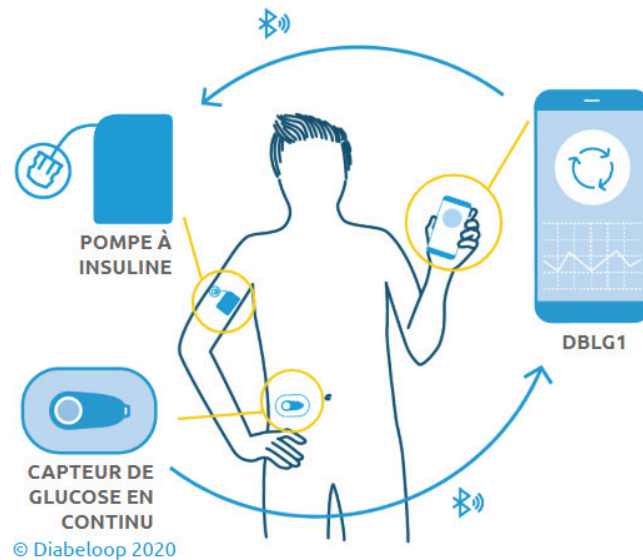


Figure 13: Schéma représentant le système DBLG1 de Diabeloop

Le logiciel DBLG1 est composé de 4 briques d'algorithmes (25) :

- La brique « Sécurité / Hypo Minimizer » intégrant un algorithme déterministe. Elle permet de s'assurer de l'absence d'hypoglycémie en prenant en compte le poids et la dose totale d'insuline quotidienne du patient.
- La brique « machine learning physiologique » intègre un algorithme génétique qui permet de prédire l'évolution de la glycémie et de calculer la dose d'insuline optimale. L'algorithme intègre une quinzaine de paramètres comprenant le temps d'action de l'insuline et des glucides, les paramètres de sensibilité à l'insuline, la production et consommation de glucose. En fonction des données d'entrées (mesures de glucose interstitiel, délivrance d'insuline, glucides ingérés lors des repas), et des données du patient, l'algorithme va optimiser la dose d'insuline optimale. Ce système comprend un dispositif qui teste en permanence sa fiabilité (superviseur).
- La brique « système expert » qui n'est mise en fonctionnement que si la fiabilité de la brique précédente n'est pas assurée. Cet algorithme prend le relais pour informer le patient des actions correctives à effectuer.
- La brique « auto-apprentissage long terme » qui intègre un algorithme déterministe capable de prédire à partir des données de plusieurs semaines l'évolution de la glycémie et d'ajuster les deux phases précédentes.

### Informations réglementaires / économiques :

Le logiciel DBLG1 est un dispositif médical de classe IIb (selon MDD) qui a obtenu le marquage CE en novembre 2018 et qui est donc autorisé à être mis sur le marché en Europe. Selon le MDR, le dispositif de Diabeloop est en classe III. DBLG1 est remboursé en France depuis le 29 septembre 2021.

### Essais cliniques réalisés par Diabeloop

Trois essais cliniques préliminaires ont été réalisés à l'hôpital :

- Mise au point de l'algorithme à partir des données de l'hôpital
- Test du prototype en milieu hospitalier
- Évolution en cross over du contrôle glycémique sur 3 jours en fonction des situations de sédentarité, des repas et de l'activité physique.

En juillet 2018, une étude a été conduite en temps réel sur 12 semaines comparant le système de Diabeloop avec un traitement comprenant une pompe à insuline et une mesure continue du glucose. L'essai était comparatif, croisé, randomisé, interventionnel, national et multicentrique et a montré des résultats intermédiaires positifs. L'objectif est atteint en terme d'efficacité clinique et de sécurité avec 69,3% de temps passé dans la cible avec DBLG1 contre 56,6% avec le traitement conventionnel soit 3h de plus sur 24h. (26)

En Mai 2019, les résultats finaux de l'étude en temps réel ont été publiés dans la revue « The lancet digital health » (27). Avec 68 patients inscrits dans un essai contrôlé multicentrique, randomisé, de 12 semaines, les résultats montrent :

- Une amélioration significative du contrôle glycémique et une réduction du risque d'hypoglycémie avec une augmentation de 10 points du temps passé dans la cible
- Aucun effet secondaire indésirable relié à une mauvaise décision de l'algorithme n'a été identifié.



## 2.3. DM utilisés en ophtalmologie

### 2.3.1. L'implant rétinien Argus II

#### Informations cliniques :

Un implant rétinien peut permettre à des patients aveugles de percevoir certaines sources lumineuses, des lignes au sol et certains objets par contraste. L'implant Argus II, de la société Second Sight agit en stimulant les cellules neuronales rétiniennes grâce à des électrodes placées sous la rétine qui transmettent le message au cerveau. Plus le nombre d'électrodes est grand, meilleure sera la vision artificielle (28).

#### Informations techniques :

L'implant Argus II est composé de plusieurs éléments (29) : le boîtier électronique, l'antenne de l'implant, le faisceau d'électrodes, la bande sclérale, le clou rétinien. La Figure 14 est un schéma du dispositif.

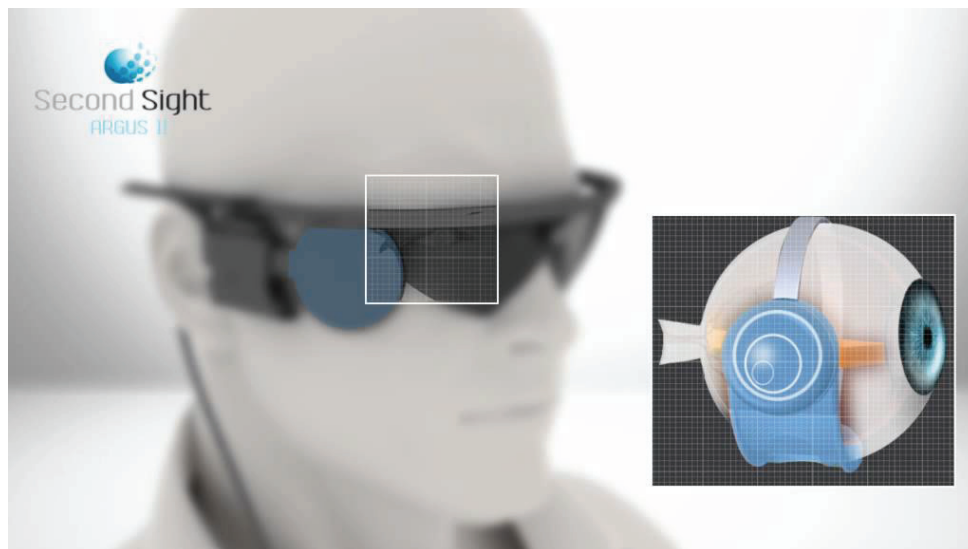


Figure 14 : Schéma du système Argus II (30)

En plus de l'implant, le patient doit porter les lunettes qui permettent d'enregistrer les images vidéo via une caméra et de transmettre ces données à une petite unité portable de traitement des données. Cette unité va capter et traiter les signaux avant de les envoyer à l'implant. Pour cela, l'unité réduit les images à des motifs de 60 pixels et les renvoie à un transpondeur dans les lunettes, qui les transmet sans fil à une antenne située à l'extérieur de l'œil. De là, le signal est transmis au réseau de 60 électrodes fixées sur la rétine du patient. Les

électrodes stimulent l'œil selon différents schémas plusieurs fois par seconde, créant des éclairs lumineux qui correspondent à l'image vidéo à basse résolution. De fait, les électrodes prennent la place des cellules photoréceptrices d'un œil sain qui réagissent à la lumière et envoient des informations au cerveau par le nerf optique (31).

#### Informations réglementaires / économiques :

Le dispositif Argus II est marqué CE et remboursé par la sécurité sociale. Le dispositif a été implanté sur environ 350 patients. Malheureusement, en 2022, la société fait faillite et n'est plus capable de faire de mise à jour de son dispositif. Les patients concernés ne savent donc pas si leur dispositif va devenir obsolète ou non d'ici quelques années. (30)

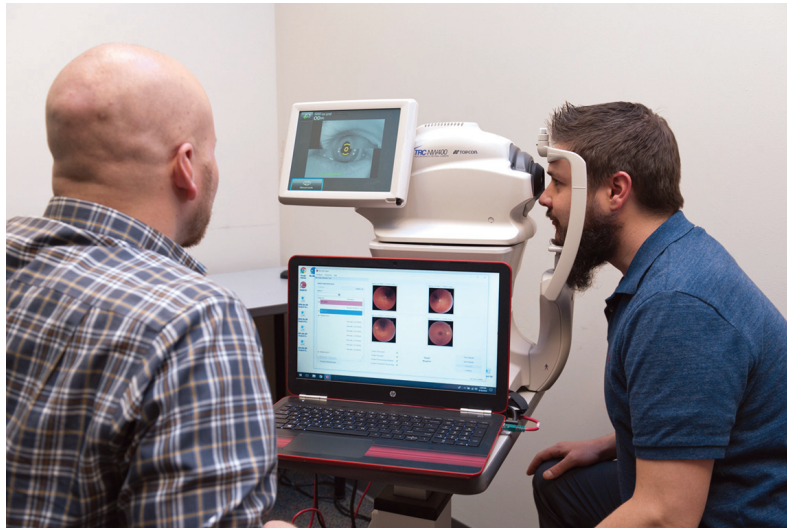
#### Essais cliniques :

Une étude nationale prospective, multicentrique avec 18 patients ayant une rétinopathie pigmentaire a été réalisée, financée par le forfait innovation. (32) L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité du dispositif Argus II chez des patients d'au moins 25 ans et atteints de rétinopathie pigmentaire. Les critères principaux évalués étaient l'impact de l'utilisation du dispositif sur la vie quotidienne du patient ainsi que la sécurité du dispositif avec l'évaluation de la survenue des effets indésirables associés. Les résultats de l'étude sont récupérés à partir d'un questionnaire d'évaluation fournis au patient après 24 mois d'utilisation.

### **2.3.2. Dispositif IDx-DR**

#### Informations cliniques

Le logiciel IDx-DR (Figure 15) est un logiciel permettant l'évaluation numérique d'images du fond de l'œil pour la détection des rétinopathies diabétiques.



*Figure 15 : Photographie de l'utilisation du logiciel IDx-DR (33)*

### Informations techniques

Une caméra de fond d'œil capture deux images par œil. Les images sont soumises à IDx-DR. IDx-DR, basé sur le deep learning, analyse les images pour détecter les signes de rétinopathie diabétique (y compris l'œdème maculaire) et fournit des résultats en moins de 30 secondes.

L'intelligence artificielle intégrée à l'appareil aide le patient à bien se positionner et permet de s'assurer que l'opérateur obtient des images de haute qualité.

### Informations réglementaires

IDx-DR a obtenu le marquage CE et l'approbation de la FDA. Il est classé IIa selon le MDR.

### Essais cliniques

L>IDx-DR a réussi à produire une évaluation de la maladie pour 96 % de 900 sujets d'un essai clinique. (34) L'essai a été réalisé en comparant le résultat d>IDx-DR et l'analyse par un expert.

## 2.4. DM utilisés en neurologie

### 2.4.1. Systèmes implantables de stimulation

Un neurostimulateur implantable est un dispositif médical implantable qui permet de stimuler des neurones ou des nerfs. Il est généralement constitué de sondes de stimulation liées à la zone nécessitant d'être stimulée.

L'épilepsie, la maladie de Parkinson ou le traitement de la douleur sont des exemples de maladies pouvant faire appel à des neurostimulateurs implantables.

Plusieurs types de neurostimulateurs implantables existent :

- Systèmes implantables de stimulation médullaire
- Systèmes implantables de stimulation du ganglion spinal
- Systèmes implantables de stimulation du nerf vague
- Systèmes implantables de stimulation cérébrale profonde

Un des exemples de neurostimulateur peut être cité, Intellis®, dispositif de la société Medtronic.

#### Informations cliniques :

Intellis® est un système implantable de stimulation médullaire indiqué pour la douleur chronique irréductible du tronc ou des membres, la prise en charge des maladies vasculaires périphériques et l'angine de poitrine réfractaire. Après différents bilans médicaux et un test de stimulation épidurale préalable à l'implantation définitive, le dispositif est implanté chez le patient au niveau de l'abdomen, du flanc ou des fesses. Comme présenté sur la Figure 16, le dispositif fonctionne à l'aide d'une tablette de programmation permettant une surveillance continue de l'activité du patient. La technologie AdaptiveStim permet d'ajuster les doses de stimulation afin de délivrer la bonne dose à l'endroit où se trouve la douleur.



Figure 16 : Photographie du dispositif INTELLIS, Medtronic (35)

#### Informations techniques :

Intellis® contient une source d'alimentation rechargeable. Le stimulateur est connecté à 16 électrodes au maximum et possède un système de communication par télémétrie recevant et décodant les signaux de radiofréquence produits par un émetteur, qui peut être l'ordinateur utilisé par le médecin ou la télécommande remise au patient, ceci permet une stimulation à courant constant.

La fonction « AdaptiveStim » constitué d'un capteur détecte en temps réel la position du patient pour adapter automatiquement l'amplitude de la stimulation.

La communication utilisée pour relier les dispositifs (stimulateur à la télécommande patient) est le Bluetooth.

#### Informations réglementaires / économiques :

INTELLIS® est un DMIA de classe III commercialisé en Europe depuis fin 2017 et inscrit sur la liste des produits et prestations remboursables par l'assurance maladie.

#### Essais cliniques :

Un essai contrôlé randomisé a démontré la supériorité de la stimulation médullaire (SCS) DTM™ (differential target multiplex) par rapport à la SCS conventionnelle pour le traitement des douleurs dorsales chroniques intractables sur 3 et 12 mois.

### **2.4.2. Icobrain**

#### Information clinique :

Le portfolio Icobrain (36), développé par la société Icometrix est une solution d'intelligence artificielle basée sur l'informatique dématérialisée pour quantifier les structures cérébrales spécifiques à une maladie sur l'IRM et le CT. Plusieurs sous-logiciels existent :

- Icobrain MS permet le suivi de la progression de la maladie chez les patients atteints de sclérose en plaque.
- Icobrain DM permet le diagnostic des troubles cognitifs comme la maladie d'Alzheimer.
- Icobrain TBI permet l'interprétation des scanners cérébraux pour les lésions cérébrales traumatiques.
- Icobrain EP permet le diagnostic des patients épileptiques.
- Icobrain CVA permet des décisions thérapeutiques plus rapides et plus précises en cas d'accident vasculaire cérébral.

Cette solution est employée par des hôpitaux et centres d'imagerie.

#### Informations techniques :

À partir de scanners ou d'IRM cérébraux, le logiciel, basé sur des techniques de machine learning et de deep learning, extrait automatiquement les informations cliniquement significatives.

#### Informations réglementaires/économiques :

Icobrain est approuvé par la FDA et marqué CE. Le logiciel pourrait être classé IIa selon le MDR.

### **2.5. DM utilisés en chirurgie**

Beaucoup de robots sont utilisés en chirurgie. Comme indiqué en Figure 17, plusieurs types de dispositifs existent. Seront présentés dans les parties suivantes, l'assistant de guidage semi-automatique « Mako » et le système de téléchirurgie multiports « Da Vinci Xi ».

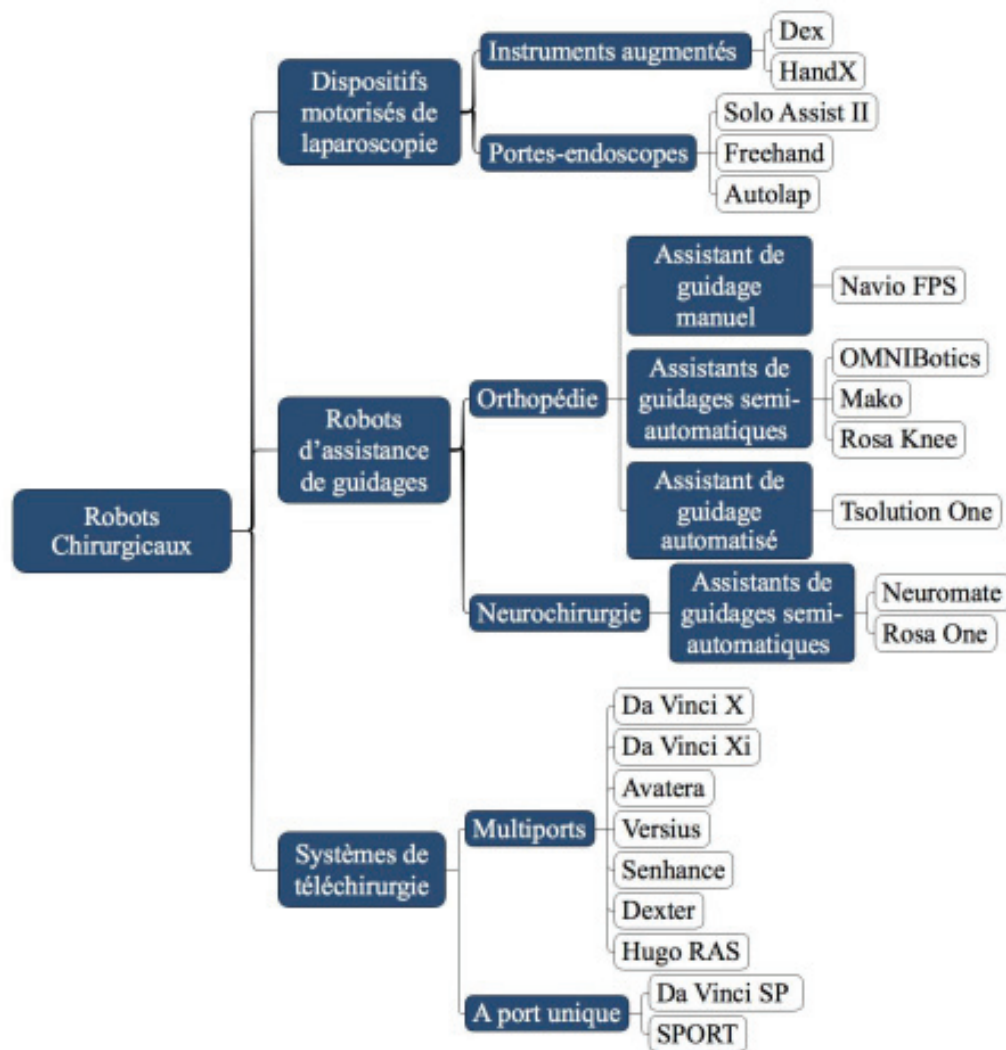


Figure 17: Diagramme des robots chirurgicaux (37)

### 2.5.1. Système d'assistance robotique MAKO® – Stryker

#### Informations cliniques :

Mako® (cf. Figure 18) est un outil de précision pour la pose de prothèse de hanche (Mako Total Hip) ou de genou (Mako Total/Partial Knee). Il s'adresse alors aux patients atteints d'arthrose du genou ou de la hanche. A partir d'un scanner du patient, le logiciel va créer un modèle anatomique en 3D. Le robot va suivre les indications du chirurgien et rendre le geste plus précis. La précision de l'intervention permet une chirurgie moins traumatisante et moins douloureuse pour le patient qui pourra alors mieux récupérer.



### Informations techniques :

L'IA permet la réalisation de coupure osseuse avec une grande précision. Mako aide les chirurgiens à travers ses trois composantes clés : la planification par tomographie 3D, la technologie AccuStop ainsi que l'analyse des données, tout cela en une seule plateforme.

Il s'agit d'un scanner qui crée une image en 3D de l'anatomie du patient. Ces informations permettent aux chirurgiens de créer le plan de leur patient, de l'évaluer et d'ainsi équilibrer l'articulation. Le chirurgien sait précisément ce qu'il a à couper pour chaque patient. Tout au long de la procédure, les chirurgiens et leurs équipes reçoivent des données en temps réel, ce qui leur permet d'évaluer en permanence la tension ligamentaire lors de l'amplitude du mouvement et l'articulation de l'implant et ainsi d'éviter la section involontaire de structures vitales. Les chirurgiens peuvent affiner le plan chirurgical en peropératoire pour un meilleur équilibre des tissus mous.



*Figure 18 : Image du robot MAKO (38)*

### Informations réglementaires / économiques :

Mako Total knee est un dispositif médical de classe III ayant obtenu le marquage CE en 2017.



### Essais cliniques :

Plusieurs études cliniques (cohorte appariée, analyse sur des cadavres, étude contrôlée par paires appariées) ont été réalisées en comparant l'arthroplastie totale du genou (ATG) avec le bras robotisé Mako et l'ATG manuelle.

Des tests ont été réalisés sur le logiciel :

- Application de la conception du traitement en exécution complète du logiciel
- Vérification de la précision de l'enregistrement osseux
- Application de la hanche totale Mako exécution complète du système

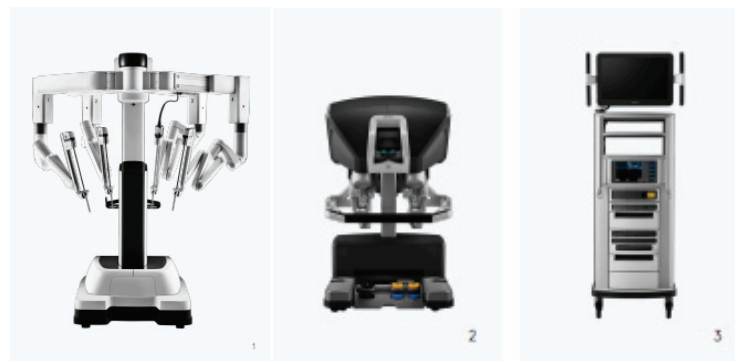
### **2.5.2. Le robot chirurgical DA VINCI Xi – Intuitive Surgical**

#### Informations cliniques :

Le robot Da Vinci Xi est un système de téléchirurgie : le chirurgien pilote à distance les instruments chirurgicaux, par l'intermédiaire d'une console (37). Il permet une opération d'une précision extrême de par ses bras très fins, une mobilité peropératoire du patient et une visibilité accrue.

#### Informations techniques :

Comme présenté en Figure 19, le système chirurgical Xi est composé de trois éléments : le chariot patient, intégrant tous les instruments nécessaires à la chirurgie ; la console du chirurgien permettant le pilotage du chariot patient à distance ; le chariot d'imagerie doté de composants d'imagerie mais aussi permettant la communication entre chaque élément du système.



*Figure 19 : Photographie du système chirurgical Da Vinci Xi : 1=Chariot patient ; 2=Console du chirurgien ; 3=Chariot d'imagerie (39)*

### Informations réglementaires/ économiques :

Le robot Da Vinci Xi, fabriqué par la société Intuitive Surgical, est un dispositif de classe IIb, en conformité avec la directive européenne 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux. Au regard du MDR, c'est plutôt un dispositif de classe III. Da Vinci Xi a obtenu l'agrément de la FDA en avril 2014 et le marquage CE deux mois plus tard en juin 2014.

### Essais cliniques :

Les tests du logiciel comprenaient des tests d'interface utilisateur, d'algorithme et de vérification du logiciel. Les tests de sécurité électrique et de compatibilité électromagnétique ont été réalisés par des laboratoires extérieurs et conformément aux normes reconnues. De multiples études de validation clinique, comprenant des procédures chirurgicales réelles, ont été menées sur des modèles animaux, cadavériques et inanimés. Des chirurgiens externes ont été utilisés pour une partie de ces tests. Les tests de validation clinique ont démontré une performance cliniquement acceptable du système chirurgical Da Vinci Xi et une équivalence substantielle avec le système chirurgical da Vinci Xi dans sa version précédente (40). Les tests d'utilisation simulés pour valider la conception ont été réalisés par des ingénieurs cliniques et des études d'évaluation des chirurgiens par des chirurgiens externes.

## **2.6. DM utilisés en oncologie**

### **2.6.1. Cyberknife – Accuray**

#### Informations cliniques :

Le système Cyberknife (Cf. Figure 20) de l'entreprise Accuray est un dispositif de radiothérapie stéréotaxique permettant le traitement des tumeurs par radiothérapie avec une extrême précision sans détériorer les tissus sains (41).

Ce système permet une adaptation du traitement de radiothérapie pour chaque patient en fonction de la position de la tumeur. La durée et le nombre de séances sont inférieurs en comparaison à la radiothérapie conventionnelle.



Figure 20 : Illustration du système Cyberknife® (42)

Informations techniques :

Ce système fonctionne avec la technologie Synchrony permettant :

- Le suivi de la zone cible
- La détection du mouvement pendant le traitement
- La correction et l'adaptation en temps réel sans interruption du traitement

L'objectif est de maximiser en toute confiance la dose délivrée à la cible, minimiser la dose aux tissus sains, en sachant que l'administration du traitement tiendra automatiquement compte du mouvement de la cible, pour améliorer l'efficacité du traitement et renforcer la lutte contre le cancer à long terme. Cela permet de réduire les effets secondaires et d'améliorer la qualité de vie des patients. Il permet aussi une réduction de la durée des traitements (43).

Le suivi de la cible et la compensation du mouvement sont obtenus grâce à l'utilisation du système d'imagerie intégré au système d'administration du traitement. Le système de guidage d'image calcule l'ajustement nécessaire à la position du patient. Pendant l'installation du patient, l'opérateur a l'option de permettre au système d'aligner automatiquement le patient ou d'ajuster manuellement le patient sur la table de traitement, selon les besoins. Pendant le traitement, le système corrige automatiquement la position du chariot (et donc le ciblage du rayonnement) pour tout mouvement du patient dans une tolérance spécifiée. (44)

### Informations réglementaires/économiques :

Le dispositif Cyberknife a obtenu le marquage CE en 2002 et relèverait de la classe IIb selon le MDR.

#### **2.6.1. ART-Plan, TheraPanacea**

##### Informations cliniques :

TheraPanacea est une startup française qui a mis au point ART-Plan, la première solution entièrement basée sur l'IA qui permet d'administrer une radiothérapie à la volée. (45) Elle consiste actuellement en un produit marqué CE pour le contour automatique de la tumeur et des organes environnants grâce à un apprentissage multi-atlas profond et préservé de l'anatomie. Le logiciel permet de diviser par 20 le temps de préparation d'une radiothérapie.

##### Informations techniques :

ART-Plan est un logiciel conçu pour assister le processus de contournage des régions anatomiques cibles sur des images 3D de patients cancéreux pour lesquels un traitement de radiothérapie a été planifié. Le module SmartFuse permet à l'utilisateur d'enregistrer des images 3D et de les afficher pour faciliter la comparaison et la délimitation des données d'image par l'utilisateur. Avec le module Annotate, les utilisateurs peuvent créer et modifier les contours des régions d'intérêt sur les images 3D. (45)

##### Informations réglementaires / économiques :

ART-plan a obtenu le marquage CE et la notification 510k de la FDA. C'est un DM de classe III selon le MDR.

#### **2.6.2. Moovcare**

##### Informations cliniques / techniques

Le dispositif Moovcare de l'entreprise Sivan Innovation est un dispositif de télésurveillance médicale des récidives et des complications des patients atteints d'un cancer du poumon non progressif. Le patient est amené à remplir un questionnaire en ligne de façon hebdomadaire. C'est un formulaire constitué de 12 items qui demande un état des symptômes. A partir des

différentes réponses au questionnaire, l'algorithme peut prédire les récurrences de cancer du poumon. Le soignant est alerté dès qu'un problème est détecté. Le patient peut également déclencher instantanément une alerte si nécessaire.

#### Informations réglementaires/économiques

Moovcare est un dispositif de classe IIb, marqué CE et remboursé par l'assurance maladie.

#### Essais cliniques

Une étude sentinelle a été effectuée avec une comparaison de la survie globale des patients suivis par Moovcare poumon à des patients avec un suivi classique (rendez-vous périodique avec le médecin). Les résultats indiquent 7 mois de survie supplémentaires avec Moovcare poumon (46).

## **PARTIE B - REVUE DE LA LITTÉRATURE : CHALLENGES ET OPPORTUNITES EN TERMES DE DEVELOPPEMENT, VERIFICATION ET MISE SUR LE MARCHÉ DU DM CONNECTE ET/OU INCORPORANT DE L'IA**

### **1. Objectifs**

L'objectif de cette revue de la littérature est de regrouper les informations disponibles sur :

- le développement, la vérification et la mise sur le marché des dispositifs médicaux connectés avec une fonction de connexion responsable de la finalité médicale
- le développement, la vérification et la mise sur le marché des dispositifs médicaux incorporant de l'intelligence artificielle
- les recommandations concernant les investigations cliniques à réaliser par les fabricants.

### **2. Questions de recherche**

Les questions de recherche sont les suivantes :

- Quelles sont les recommandations pour le développement, la vérification et la mise sur le marché d'un dispositif médical connecté avec une fonction de connexion responsable de la finalité médicale ?
- Quelles sont les recommandations pour le développement, la vérification et la mise sur le marché d'un dispositif médical intégrant de l'intelligence artificielle ?

### **3. Méthodologie de recherche bibliographique**

#### **3.1. Stratégie de recherche bibliographique**

Les bases de données et moteurs de recherche utilisés pour cette étude sont les suivants :

- Les sites web institutionnels pour trouver des documentations de références : HAS, ANSM, FDA, NICE, NHSX, WHO...
- PubMed Medline, la base de références d'articles dans les domaines des sciences biomédicales et de la santé.
- Web of Science : base de données scientifique internationale, en langue anglaise

Les mots-clés utilisés dans les bases de données ont été les suivants :

<b>Informations recherchées</b>	<b>Dispositifs médicaux</b>	<b>Intelligence artificielle</b>	<b>DM connectés</b>	<b>Développement, vérification, évaluation clinique</b>
<b>Mots clés en français</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Dispositif médical</li> <li>➤ DM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Intelligence artificielle</li> <li>➤ IA</li> <li>➤ Médecine algorithmique</li> <li>➤ Big Data</li> <li>➤ Données de santé</li> <li>➤ Logiciels</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Dispositif médical connecté</li> <li>➤ DMC</li> <li>➤ E-santé</li> <li>➤ Santé connectée</li> <li>➤ Objets connectés</li> <li>➤ Logiciels</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Recherche et développement</li> <li>➤ Sécurité</li> <li>➤ Performance</li> <li>➤ Qualité</li> <li>➤ Surveillance</li> <li>➤ Cybersécurité</li> <li>➤ Recommandations</li> <li>➤ Etude de validation</li> <li>➤ Evaluation clinique</li> </ul>
<b>Mots clés en anglais</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Medical device</li> <li>➤ MD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Artificial intelligence</li> <li>➤ IA</li> <li>➤ Health data</li> <li>➤ Software as medical device</li> <li>➤ SaMD</li> <li>➤ Machine learning</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Connected medical device</li> <li>➤ E-health</li> <li>➤ Connected health</li> <li>➤ Connected objects</li> <li>➤ Software as medical device</li> <li>➤ SaMD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Research and development</li> <li>➤ Design</li> <li>➤ Safety</li> <li>➤ Quality</li> <li>➤ Monitoring</li> <li>➤ Cybersecurity</li> <li>➤ Guideline</li> <li>➤ Validation study</li> <li>➤ Clinical evaluation</li> </ul>

Une recherche des mots MeSH et des synonymes a été effectuée afin d'avoir une recherche exhaustive.

Une des équations finales utilisée est la suivante :

("development" OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Validation Studies as Topic"[Mesh] OR "evaluation studies as topic"[MeSH] OR "clinical studies as topic"[MeSH]) AND ("equipment and supplies"[MeSH] OR "medical device"[Text Word]) AND (connected OR "artificial intelligence"[MeSH] OR "artificial intelligence"[Text Word] OR "software"[MeSH] OR Software[Text Word] OR SaMD)

### 3.2. Critères et sélection des études

Pour cette étude, la sélection des documents s'est faite selon les critères suivants :

- Le type de document : Les documents sélectionnés sont des guides méthodologiques (généraux ou par spécialité médicale), des checklists, des recommandations internationales ou des exemples d'études cliniques.
- La source des documents : les documents sélectionnés proviennent de revues spécialisées dans la santé, d'instances publiques gouvernementales, d'instances de régulation ou d'instances publiques à caractère scientifique.
- L'année de publication : de 2017 à 2022 afin de sélectionner des articles récents étant donné l'évaluation rapide de ce domaine. Certains rapports datant de 2016 peuvent être inclus à la recherche s'ils montrent un intérêt pour celle-ci.

## 4. Résultats de la recherche bibliographique

### 4.1. Recherche bibliographique

La présente revue de la littérature compte au total 3009 résultats obtenus à partir de la recherche bibliographique. Parmi ces références, 147 ont été sélectionnées par leur titre ou leur résumé. Beaucoup d'articles ont été exclus après lecture du titre ou du résumé, en effet avec les mêmes mots clés, de nombreux articles avaient pour sujet « l'évaluation clinique de dispositifs médicaux à l'aide d'un système d'intelligence artificiel » et non l'évaluation de l'intelligence artificielle en elle-même. Ces 147 documents ont été analysés et 72 références ont été exclues car elles ne répondaient pas aux critères de sélections.

*In fine*, comme indiqué dans le diagramme de PRISMA (47) en Figure 21, 75 documents ont été inclus pour cette revue. Le guide méthodologique de PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) énonce un ensemble de recommandations visant à encadrer la publication et le reporting des revues-systématiques – avec méta-analyses



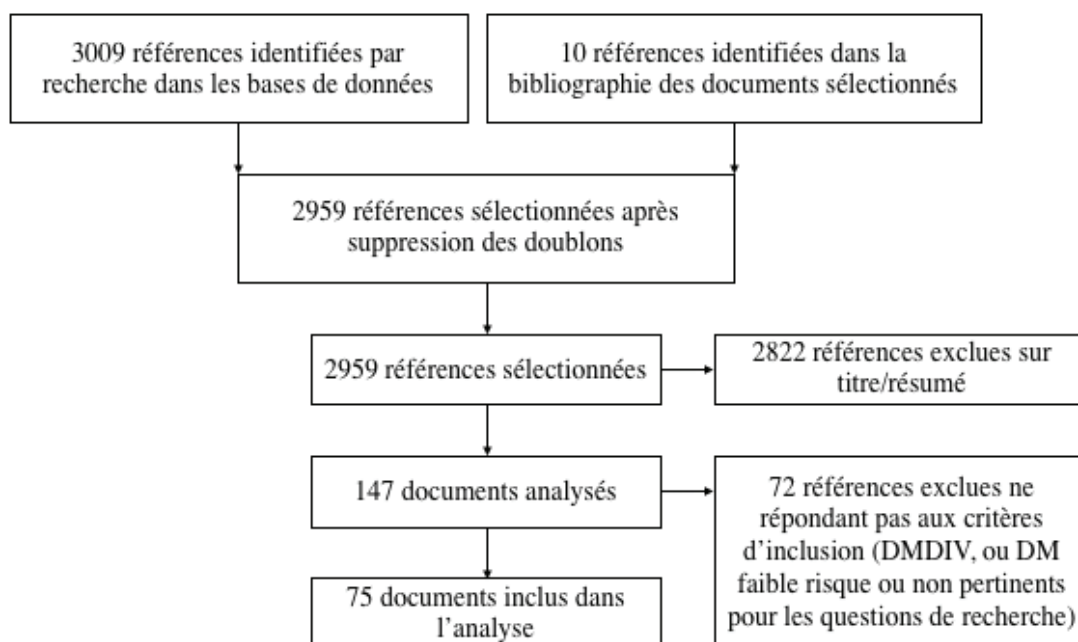


Figure 21 : Sélection des documents selon le diagramme de PRISMA

## 4.2. Revue de la littérature

### 4.2.1. Outils existants pour développer et évaluer les DMC avec/sans IA

De cette recherche ressortent plusieurs outils existants pour aider les fabricants de DM à développer et évaluer leurs dispositifs :

- Des guides méthodologiques par spécialité : Par exemple, Krittanawong et al. (2019) proposent un guide sur l'évaluation des applications d'apprentissage profond dans la recherche et la pratique clinique en médecine cardiovasculaire clinique.
- Des checklists : la grille de vérification de la HAS en est un exemple.
- Des recommandations ou standards internationaux. Le Tableau 2 récapitule ces rapports.

Tableau 2 : Liste des recommandations internationales ou nationales

Titre des rapports	Organisation	Date
Generating evidence for artificial intelligence-based medical devices: a framework for training, validation and evaluation	OMS	2021
Monitoring and evaluating digital health interventions: a practical guide to conducting research and assessment	OMS	2016

Guidelines for AI based medical device: Regulatory requirements (Brouillon)	ITU-T Focus Group on AI for Health	2020
Guidance on Clinical Evaluation (MDR) / Performance Evaluation (IVDR) of Medical Device Software	MDCG (EU)	2020
CONSORT-IA	EQUATOR	2020
SPIRIT-IA	EQUATOR	2020
SaMD : clinical evidence	IMDRF	2019
SaMD : clinical investigation	IMDRF	2019
SaMD : clinical evaluation	IMDRF	2017
Evidence standards framework for digital health technologies	NICE	2018
Rapport méthodologique d'évaluation d'un DMC	HAS	2019
Artificial intelligence : how to get it right ?	NHS UK	2019

#### **4.2.2. Challenges et recommandations pour le développement du DMC avec ou sans IA**

La partie connectée du DM et l'intelligence artificielle incorporée dans ces dispositifs engendrent de nouveaux challenges à prendre en compte dans le développement et l'évaluation. Ces challenges et opportunités seront détaillés dans les paragraphes suivants.

La mise au point technologique du dispositif est un des challenges. Cette phase est importante et les structures souhaitant proposer ces dispositifs doivent tenir compte de plusieurs points pour garantir la facilité d'utilisation, la sécurité et l'efficacité.

##### Concept, preuve du concept et identification des besoins

Plusieurs étapes préliminaires sont essentielles pour la mise au point technologique d'un dispositif médical connecté.

Une étude détaillée concernant le besoin des utilisateurs et une évaluation du travail à effectuer est essentielle. Le DMC doit être utile et répondre aux besoins des futurs utilisateurs. Les fonctionnalités et les options de design de l'algorithme devront être choisies

et mises au point en accord avec les futurs utilisateurs. Des études ethnographiques peuvent être mises en œuvre pour identifier les besoins des utilisateurs (48). Le patient doit être présent dès le début du développement afin que le dispositif lui soit adapté, tout comme chaque partie prenante (équipe de soin, équipe technique, association de patient...). Les besoins des futurs utilisateurs doivent être identifiés et le flux de travail doit être compris et documenté.

Une fois l'identification des besoins, une idéalisation de la solution se dessine. Le travail à effectuer doit être évalué et se faire en équilibre avec les processus cliniques et réglementaires. Le contexte social et économique dans lequel le dispositif va potentiellement être mis en œuvre doit être parfaitement compris et planifié puisqu'il pourra affecter la prise de décision. La stratégie de commercialisation doit également être prévue.

L'état de l'art des thérapies existantes de la concurrence doit être à jour et clairement documenté. Le dispositif doit pouvoir démontrer sa valeur ajoutée en rapport avec cette concurrence.

L'utilisation prévue doit être clairement énoncée. Les différents outils à disposition et notamment la grille descriptive de la HAS et le rapport de l'OMS proposent des listes de vérifications pour définir la finalité d'usage. Les exemples de points à vérifier sont les suivants :

- Quelle est la population visée ?
- Quelle est la partie du corps concernée ?
- Dans quel environnement le DM est destiné à être utilisé ?
- Quel est le principe de fonctionnement du DM ?
- Quels sont les risques associés à l'utilisation ?
- Quelles sont les non-indications et les contre-indications pouvant modifier le résultat attendu ?
- Quel est le type de résultat attendu avec la fonctionnalité « intelligente » du DM ?

La méthode du double diamant, développée par le UK Design Council peut être utilisée pour le développement technique d'un logiciel. Van der Walt et al. (2021) développent une solution numérique pour le suivi de la sclérose en plaque à distance grâce à cette méthode (49).

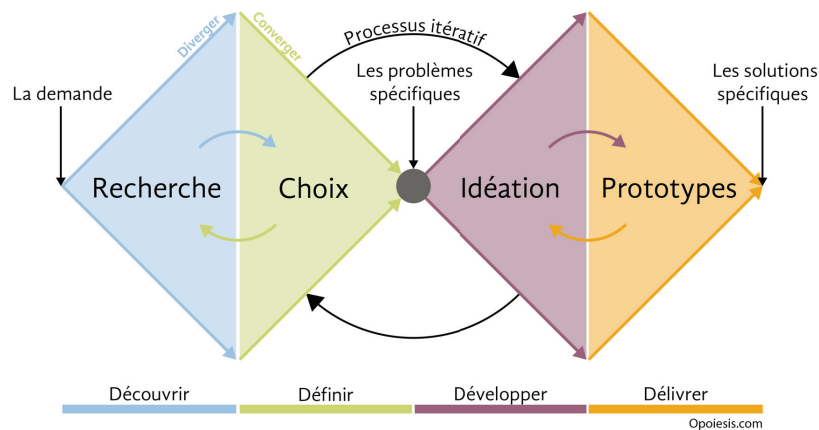


Figure 22 : Méthode du double diamant (50)

Au cours de la phase initiale de divergence, des groupes de discussion avec des experts de la sclérose en plaque ont été organisés pour identifier les signes et les symptômes qui pourraient le mieux représenter l'émergence de la progression de la maladie et pour définir la classification actuelle des symptômes. Ce processus a ensuite alimenté la phase de convergence, qui a donné la priorité à l'évaluation de la fonction des mains, de la marche et de la cognition. Au cours de la deuxième phase divergente, l'exploration de la manière de concevoir techniquement la solution et de la mettre en œuvre a été réalisée. Afin d'avoir des mises à jour itératives et les avancées de la solution à l'avenir, des mécanismes, tels qu'une plateforme d'analyse, ont ensuite été incorporés pour recueillir des informations auprès des utilisateurs du monde réel.

### Risques et gestion des risques

Les risques associés à un DM connecté avec ou sans IA sont en particulier ceux liés aux attaques extérieures ou liés à un dysfonctionnement du dispositif.

Un dispositif médical connecté à l'Internet et/ou intégrant de l'IA peut être soumis à différentes attaques qui mettent en péril la sécurité du patient, de l'établissement de santé ou du système de santé. Ces attaques peuvent être par exemple le piratage d'un pacemaker qui pourrait causer des dommages corporels voire le décès du patient. En 2016, le laboratoire Johnson & Johnson a rencontré une faille des boîtiers de contrôle d'un de ses modèles de pompes à insuline (51). La pompe en question, si elle est exploitée par un criminel, pourrait délivrer au patient une dose potentiellement mortelle d'insuline.

Plusieurs types de cyberattaques existent, les DM sont soumis principalement aux cyberattaques suivantes (52) :

- les accès non autorisés : correspondant la plupart du temps à l'interception de données par un individu malveillant dans le but de les conserver, les modifier ou les crypter
- les logiciels malveillants ayant pour but de perturber les fonctionnalités du DM (anomalie sur le DM, perte de contrôle, ralentissement...)
- les attaques « par déni de service » destinées à rendre indisponible le DM en le surchargeant de requêtes (tentatives de connexion, envoi de milliards d'octets, inondation du réseau, demande d'actions à réaliser...).

L'ANSM dans son rapport sur la cybersécurité des DM énonce que trois critères doivent absolument être respectés afin d'assurer la sécurité d'un dispositif médical (51) :

- L'**intégrité**, à savoir la protection contre les modifications ou destructions des informations contenues dans le dispositif.
- La **confidentialité**, qui signifie la préservation des accès et des données par seulement les personnes autorisées
- La **disponibilité** qui permet d'assurer un accès permanent aux informations

S'assurer que le DM fonctionne correctement est également primordial pour garantir la sûreté et la fiabilité d'un dispositif. Un DM avec IA peut engendrer des risques tels que des anomalies sur le dispositif. Une étude du NIST (National Institute of Standards and Technology) porte sur les causes de rappels de 342 dispositifs médicaux logiciels (53). L'étude met en évidence 5 anomalies : la défaillance associée à la fonction d'un module du logiciel (calcul), celle associée à un mauvais comportement du DM, celle associée à un mauvais résultat du DM, à un service, ou un mauvais affichage sur le dispositif. Deux types de causes de ses dysfonctionnements sont majoritaires : les erreurs de logique et les erreurs de calcul.

Une gestion des risques avec une évaluation des risques possibles et des évènements indésirables liés à l'utilisation du DM doit être effectuée. Une évaluation du niveau de risque en fonction de la probabilité et de la gravité du risque. L'idée est de réduire autant que possible les risques en fonction du rapport bénéfice/risque. Enfin, une maîtrise des risques

est importante (avec identification des risques de conception et de développement du logiciel). Les risques liés à la cybersécurité peuvent être évalués en plus des autres risques.

La norme ISO 14971 spécifie un processus par lequel le fabricant d'un dispositif médical peut identifier les dangers associés à un dispositif médical, estimer et évaluer les risques associés à ces dangers, maîtriser ces risques, contrôler et surveiller les risques (54).

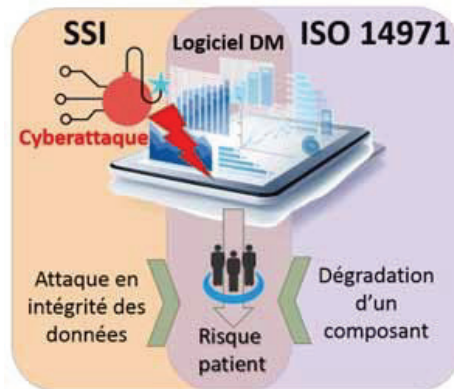


Figure 23 : Combinaison des approches SSI et ISO 14971

### Cybersécurité

La cybersécurité permet la protection des ressources informatiques connectées contre les attaques extérieures.

Plusieurs guides, écrits par les autorités compétentes, concernant spécifiquement la cybersécurité des dispositifs médicaux sont à disposition :

- IMDRF : Guide IMDRF pour la cybersécurité
- ANSM : Guide relatif à la cybersécurité des dispositifs médicaux
- Santé Canada : Exigences relatives à la cybersécurité des instruments médicaux
- TGA : Therapeutic Goods Administration : Gouvernement australien
- FDA : Recommandations pour la cybersécurité

Plusieurs points sont à prendre en compte lors du développement :

- Le contrôle des accès
- La gestion des authentifications
- L'hébergement
- L'environnement d'utilisation

- La sécurité physique
- La connexion à un réseau : Mansoor Baig et al. (2017) Pour résoudre ces problèmes, un cadre multicouche a été développé sur la base de l'inégalité des ressources pour prendre en charge le cryptage et la transmission sécurisée des données sans fil (55)
- Le langage de programmation
- La protection du DM : autotest au démarrage
- L'architecture et le design des modules du logiciel doit permettre un fonctionnement indépendant des modules. Cela est de plus intéressant pour les mises à jour sur le dispositif qui pourront se faire sur certains modules (56)

Le gouvernement Australien dans son guide sur le cybersécurité des DM met en avant des tests techniques à réaliser pour la cybersécurité d'un DM (54) :

- Des tests invasifs impliquant des attaques malveillantes permettent d'évaluer l'efficacité de la gestion des attaques
- Des tests de performances faits par d'autres personnes que l'équipe de développement (« white hat » - hacker éthique ; ingénieurs biomédicaux ; professionnels de la cybersécurité)
- Un examen régulier du code et des tests d'intrusion
- Envisager les solutions qui pourraient traiter les risques
- Une évaluation continue du paysage de menace avec des mises à jour sur les vulgérités nouvelles et émergentes

Baranchuk et al. (2018) proposent un guide spécifique pour la cybersécurité des DM cardiaques implantables. En effet, une attaque malveillante pourrait être fatale pour un patient avec un défibrillateur ou autre dispositif cardiaque. Il est donc nécessaire d'avoir une surveillance tout au long de la vie du dispositif. Il faut pouvoir être capable de répondre très rapidement à une attaque. Des logiciels peuvent être mis en place par l'entreprise pour avoir accès à tout moment au dispositif pour une surveillance à distance (57).

### Gestion et protection des données

Une des spécificités du DM connecté avec ou sans IA est la réglementation et la validation des données de santé et des données personnelles. Ces données sont aussi nombreuses qu'elles doivent bien être protégées. Ceci n'est pas forcément simple puisque ces bases de données sont souvent inaccessibles.

La RGPD vient encadrer l'exploitation des données personnelles et plus particulièrement les données de santé qui ne peuvent pas être exploitées sans le consentement explicite de l'utilisateur. Les données doivent être stockées selon des normes spéciales. Des normes existent également au regard du découpage des données utilisées pour développer l'algorithme (apprentissage, validation et tests).

Différentes solutions permettent la protection des données personnelles et des données de santé notamment l'anonymisation et la pseudonymisation. La blockchain est également une solution efficace. La blockchain est une sorte de base de données contenant une norme cryptographique qui fournit une structure de données particulière pour l'authentification et le stockage des données et permet ainsi leur protection (58).

La gestion des données est un point très particulier aux DM connectés avec IA. Plusieurs types de données sont retrouvés :

- Les données utilisées pour l'entraînement de l'algorithme
- Les données utilisées pour la validation du DM
- Les données utilisées pour les étapes tests
- Les données utilisées pour l'évaluation de la performance

Toutes les références de cette revue s'accordent à dire que la séparation des données utilisées pour les différentes étapes est essentielle. L'utilisation d'une base de données interne vs externe est recommandée. La répartition des données de manière claire reflète également la performance du dispositif. Faes et al. (2020) proposent une illustration de l'évaluation de l'ensemble des données afin de générer correctement les preuves (Cf. Figure 24). He et al. (2020) énoncent également ce challenge d'avoir une quantité adéquate de données, la séparation des données ainsi que la protection. Le surajustement est le biais le plus courant dans le développement d'algorithmes d'IA, lorsque l'algorithme est surajusté à l'ensemble d'apprentissage. Cela peut être dû à une erreur dans le développement de l'ensemble d'apprentissage. Par exemple, dans le cas d'un DM pour détecter les rétinopathies, l'utilisation d'un type de caméra de fond d'œil pour collecter les images de la maladie et d'un autre type de caméra de fond d'œil pour le groupe normal peut entraîner des erreurs, de sorte que l'algorithme finit par classer le type de caméra de fond d'œil au lieu de la maladie et de l'absence de maladie. Une validation externe fiable des données recueillies chez les patients nouvellement recrutés ou sur différents sites, ou encore l'utilisation de différents modèles de



dispositifs dans le cadre d'une étude indépendante, est le meilleur moyen d'atténuer les problèmes d'overfitting (59).

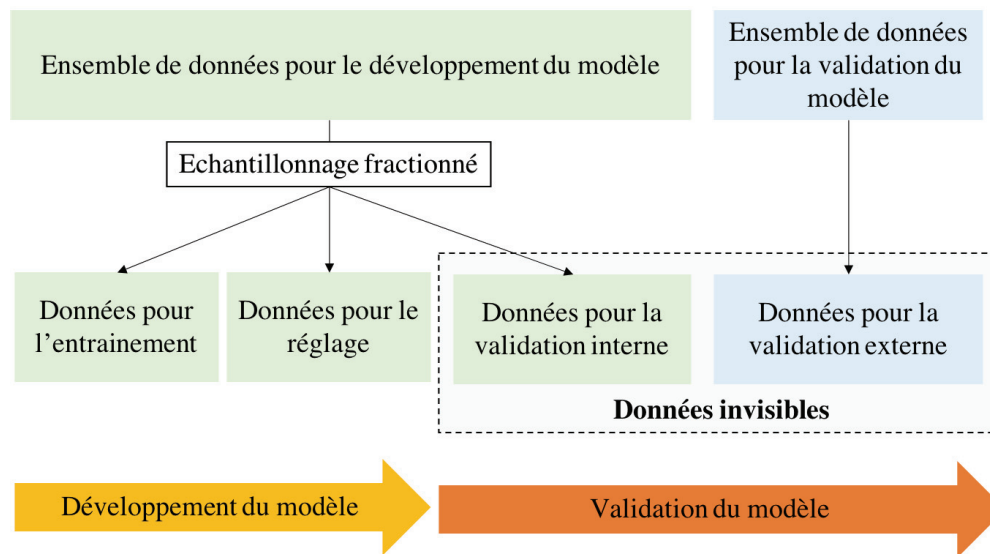


Figure 24 : Aperçu des ensembles de données impliqués dans un algorithme par apprentissage automatique : développement et évaluation du modèle (60).

Le contrôle de la qualité des données à travers une analyse descriptive est primordial et permet de s'assurer que les données seront bien représentatives de la population qui utilisera le DM. L'ensemble de données utilisées dans le développement du modèle doit aussi refléter le cadre dans lequel le modèle sera appliqué.

### Exemples de tests techniques

Nous avons discuté précédemment d'exemples de test pour évaluer la cybersécurité du dispositif. D'autres tests techniques doivent être réalisés pour tester le fonctionnement de l'algorithme. Ces tests sont propres à chaque algorithme mais en voici quelques exemples.

Park et al. (2021) évoquent les tests de simulation afin de permettre aux développeurs de savoir si le dispositif est fonctionnel et s'il y a des réglages à effectuer. Ils proposent également les tests A/B permettant de choisir entre plusieurs versions de dispositifs.

Sayed-Kassem et al. (2020) dans leur article concernant le développement et l'évaluation d'une canne intraveineuse indiquent les tests effectués pour vérifier le bon fonctionnement de leur dispositif (61). Les tests en question sont entre autres des tests sur les alarmes du dispositif, sur les systèmes de contrôles, des tests sur le bon fonctionnement de l'écran LED

pour l’affichage des valeurs, des tests de la connexion sans fil. Une caméra est intégrée au dispositif, les images sortant de la caméra ont donc été vérifiées ainsi que le bon traitement de ces images par l’algorithme. Un test de vitesse du dispositif en mouvement a été également effectué.

### 4.2.3. Vérification, validation et mise sur le marché du DM

Une fois le dispositif développé, des étapes de vérification et validation du DM sont obligatoires avant la mise sur le marché afin d’évaluer les performances du DM. Dans le domaine de l'apprentissage automatique, la vérification consiste à s'assurer que le produit répond à la description mathématique. La validation détermine que le modèle répond avec précision aux données réelles. Comme le montre le Tableau 3, l’IMDRF compte 3 phases d’évaluation : l’association clinique, la vérification technique et analytique et la validation clinique.

*Tableau 3 : Méthodes d’évaluation clinique  
Adapté à partir du guide de l’IMDRF (62)(63)*

Phase d’évaluation	Objectif	Méthode utilisée pour générer des preuves
Association clinique	Savoir s’il existe une explication scientifique plausible pour l'utilisation du dispositif médical	Revue de la littérature scientifique
Vérification technique et analytique	Savoir si le dispositif médical se comporte correctement dans les conditions de test	Vérification technique du dispositif par rapport aux exigences de performance technique
Validation clinique	Savoir si le dispositif médical se comporte correctement dans le cadre clinique	Investigations cliniques et surveillance après la mise sur le marché

#### Evaluation des performances du dispositif pour la validation clinique

Habituellement pour évaluer l’efficacité et les bénéfices d’un DM, il est nécessaire de comparer le dispositif avec un autre dispositif déjà présent sur le marché et dit « gold standard ». Pour un DM avec IA, il est très difficile d’établir de telle comparaison, d’abord car il existe peu de DM équivalents et aussi car il est difficile de comparer différents algorithmes entre eux.

Pour évaluer son dispositif médical et obtenir le marquage CE, le fabricant se doit de réaliser des essais cliniques, appelés investigations cliniques dans le contexte d’un dispositif

médical. Pour un dispositif incorporant de l'intelligence artificielle, certaines difficultés peuvent apparaître. En effet, la randomisation n'est pas toujours possible ; choisir un comparateur adapté peut être compliqué ; les données ne sont pas forcément généralisables à différentes populations ou à différents environnements ; le temps de réalisation des études peut être long en comparaison avec l'évolution de la technologie et le dynamisme des nouveautés.

Les études de performance reportées utilisent différentes méthodologies, sur différentes populations avec différents échantillons et différentes caractéristiques. Kelly et al. (2019) dans leur guide préconisent une comparaison sur une population cible représentative et en utilisant les mêmes mesures de performance pour définir si l'algorithme est plus performant que la méthode conventionnelle (64). Comme dit précédemment, les données utilisées ne seront pas celles utilisées pour entraîner l'algorithme mais une base de données supplémentaire autre pour permettre un réglage très précis des algorithmes. Cela permettrait une comparaison plus facile et plus cohérente avec un nombre élevé de données.

L'initiative SPIRIT-AI et CONSORT-AI est un effort de collaboration internationale visant à améliorer la transparence et l'exhaustivité des rapports d'essais cliniques évaluant des interventions impliquant l'IA. Ces lignes directrices sont soutenues et élaborées par le réseau EQUATOR (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research). Plusieurs points sont énoncés :

- Les critères d'inclusion et d'exclusion des participants aux essais cliniques doivent être définis, tout comme les DM n'incluant pas d'IA.
- Les données d'entrée (données permettant à l'IA de fonctionner) sont acquises après la randomisation. Auquel cas, il doit être précisé quand et comment les données d'entrée sont sélectionnées. Le protocole de l'essai doit préciser au préalable s'il existe des exigences minimales pour les données d'entrée (tels que la résolution de l'image, les paramètres de qualité ou le format des données), qui détermineraient l'éligibilité avant la randomisation.
- Il doit y avoir une description complète de l'intégration technique de l'IA dans le cadre de l'étude (matériels informatiques ajoutés, modification de l'algorithme, version de l'algorithme utilisée...)
- Les données manquantes ou de mauvaises qualités doivent être identifiées.

- Les interactions entre l'humain et les données d'entrée doivent être indiquées et réglementées afin de savoir en cas d'erreur s'il s'agit d'une déviation humaine ou d'une défaillance du système d'IA.
- La contribution de l'IA à une prise de décision doit être expliquée.

He et al. (2020) dans leur guide préconisent des essais cliniques prospectifs (65). La checklist MI-CLAIM (Minimum information about clinical artificial intelligence modeling) indique les six composants essentiels d'une étude clinique impliquant un dispositif avec IA. (Cf. Figure 25). (66)

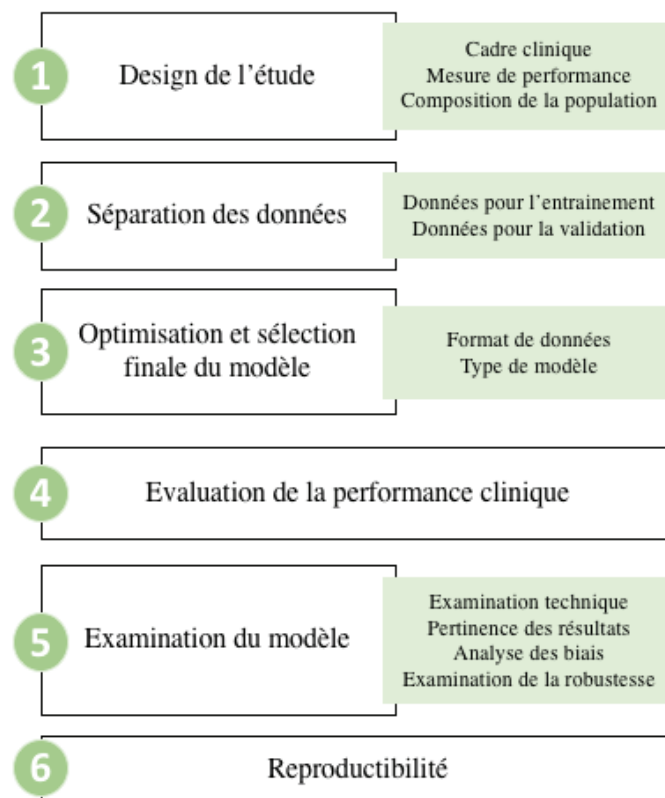


Figure 25 : Schéma résumé de la checklist MI-CLAIM

Marti-Bonmati et al. (2022) proposent un guide concernant le développement et l'évaluation cliniques des DM intégrant de l'IA en imagerie oncologique. Plusieurs recommandations sur les essais cliniques en ressortent (67):

- Les études sont planifiées et menées de manière appropriée, en utilisant des cohortes internes et externes de patients.
- Une validation clinique doit inclure à la fois des données rétrospectives et des étapes prospectives de validation sur les patients.

- Dans la validation rétrospective, la sortie de l'algorithme est validée par rapport à des décisions cliniques indépendantes, des normes de référence et/ou la "vérité du terrain".
- Dans une validation prospective, un ou plusieurs cliniciens prennent des décisions cliniques de manière prospective après avoir vu le résultat de l'algorithme. Cette décision est ensuite validée par rapport à des décisions cliniques indépendantes, afin d'étudier l'introduction potentielle d'un biais de décision.
- Un "test de Turing" peut également être utilisé pour une validation clinique supplémentaire. Dans ce processus, plusieurs résultats d'experts cliniques et de l'algorithme en cours de validation sont regroupés et présentés à un expert aveugle dont la tâche consiste à identifier si les sorties ont été générées par un collègue ou un algorithme.
- Une étude comparative externe sous la forme d'un essai contrôlé ciblé des algorithmes développés est également idéale avec l'évaluation clinique externe, l'évaluation de la précision standard, la sensibilité, la spécificité, les taux de faux positifs et de faux négatifs, et les niveaux de confiance du modèle, il faut également examiner l'influence des outils d'IA sur les résultats du patient.

Cette revue de la littérature a permis de recenser plusieurs études cliniques (Tableau 4) ayant eu lieu avec différents types de DM intégrant de l'IA.

*Tableau 4 : Exemples d'études cliniques sur des DM connectés ou intégrant de l'IA*

<b>Auteur de la publication</b>	<b>Dispositif et indications</b>	<b>Type d'étude</b>
Recio-García et al. (2019)	Traitement du mal de dos par un logiciel de thérapie (IA) qui exécute des mobilisations des segments du dos	étude observationnelle longitudinale
Kario et al. (2020)	Application smartphone pour l'hypertension : essai HERB-DH1 Au Japon	essai randomisé, contrôlé, multicentrique et ouvert
Willenborg et al. (2021)	Un nouveau système d'implants ostéo-intégrés actifs chez les patients atteints de surdité unilatérale	étude prospective, d'observation clinique monocentrique
Luštrek et al. (2021)	Autogestion de l'insuffisance cardiaque congestive (HeartMan)	essai contrôlé randomisé

Pańkowska et al (2017)	Application de dosage de l'insuline qui utilise la reconnaissance et l'estimation du bolus du repas	étude randomisée et contrôlée
Singh et al. (2021)	Réalignement osseux guidé par logiciel dans les déformations périarticulaires des membres inférieurs	étude rétrospective
Marc et al. (2017)	Capteur de mesure continue de glucose	étude prospective randomisée
Matsoukas et al. (2021)	Détection par un logiciel d'IA d'un accident vasculaire cérébral avec occlusion d'un gros vaisseau lors d'une angiographie par tomodensitométrie	étude prospective
Ware et al. (2022)	Boucle DT1 algorithme hybride en boucle fermée	essai contrôlé randomisé parallèle multicentrique et multinational
Sehle et al. (2021)	Thérapie intensive assistée par robot dans les cas d'accidents vasculaires cérébraux subaigus	étude prospective, en simple aveugle, avec contrôle de cas chez des patients post-AVC subaigus.
Tauschmann et al. (2018)	Administration d'insuline en boucle fermée dans le diabète de type 1 contrôlé de façon sous-optimale	étude multicentrique, randomisée

Tauschmann et al. (2018) réalisent par exemple une étude multicentrique randomisée pour l'évaluation d'un système d'administration d'insuline en boucle fermée chez des diabétiques de type 1. Cette étude est ouverte, multicentrique, multinationale (Royaume-Uni et Etats-Unis), randomisée et parallèle. L'essai inclus un groupe pour lequel l'insuline est délivrée par la boucle fermée et un groupe contrôle pour lequel l'insuline est délivrée par pompe à insuline et la glycémie contrôlée par un capteur. L'essai dure 12 semaines et inclus 86 participants. Une diminution significative du temps passé en hypoglycémie est remarquée ainsi qu'une diminution des besoins de correction avec insuline pour le groupe utilisant la boucle. Parce qu'aucune hypoglycémie grave n'a été observée dans les deux groupes, l'effet du traitement en circuit fermé sur l'hypoglycémie sévère reste incertain. Les points forts de l'étude sont la conception multicentrique et multinationale et le large éventail d'âge des

participants, qui favorisent la généralisation des résultats de l'étude. Les limites de l'étude sont dues au fait d'avoir plusieurs appareils induits dans la boucle. En effet, cela augmente le risque d'avoir des problèmes liés à la connectivité et entraîne des contacts hors protocole plus fréquents pour résoudre les problèmes techniques.

### Adhérence et facilité d'utilisation

L'évaluation de la facilité d'utilisation et l'adhérence est un challenge essentiel pour les DM connectés ou intégrant de l'intelligence artificielle. Il faut être absolument certain que le patient ou l'équipe de soin saura utiliser le DM de la bonne manière pour éviter toute erreur ou dysfonctionnement.

Les études permettant de tester la facilité d'utilisation du dispositif sont propres à chaque DM mais sont en général des tests d'utilisation par les patients et les soignants. Des questionnaires peuvent être réalisés afin d'en savoir plus sur le ressenti des personnes ayant participées aux tests. Ces tests peuvent aussi permettre de repérer des problèmes sur le dispositif et ainsi mettre en place des améliorations. C'est pourquoi il est essentiel d'intégrer le patient et les soignants dès le début de la conception du dispositif.

Par exemple, Pei et al. (2017) ont effectué une évaluation de l'utilisabilité d'un robot de rééducation du bras bilatéral pour les patients victimes d'un accident vasculaire cérébral (68). Pour cela, sous la forme du diagramme en Figure 26, ils ont effectué des tests avec 12 participants comprenant des patients et des soignants d'une durée de 30 minutes chacun. Le participant a tout d'abord donné ses informations biographiques et son consentement. Une démonstration du dispositif suivi du test d'utilisation a été effectué. Pour l'évaluation de la facilité d'utilisation, le sujet a fait fonctionner le dispositif sous les instructions des chercheurs, au cours desquelles les problèmes ont été identifiés et les questions posées par les participants enregistrées. Le résultat primaire était le questionnaire de l'échelle d'utilisabilité du système qui comprenait les évaluations subjectives et les recommandations concernant le dispositif et les résultats secondaires étaient les formulaires d'enregistrement des observations et les questions ouvertes que le sujet signalait pendant l'évaluation.

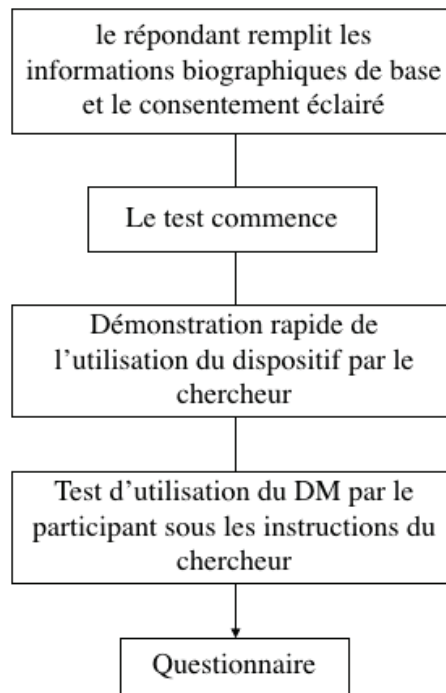


Figure 26 : Diagramme de test d'utilisabilité (68)

#### Soumission réglementaire pour la mise sur le marché

Les preuves cliniques et données ressortant du développement sont à reporter dans le rapport technique incluant également une description détaillée du DM et un manuel d'utilisation. En plus de cette documentation technique, un plan de surveillance post marché doit être proposé. Enfin, la déclaration de conformité européenne peut être écrite pour finaliser le dossier.

L'application des normes relatives à une mise sur le marché d'un logiciel dispositif médical est obligatoire. Beckers et al. (2021) proposent un tableau récapitulatif des normes à prendre en compte. Une traduction de ce tableau se trouve en Tableau 5.

Tableau 5 : Liste des normes applicables aux dispositifs médicaux (69)

<b>Entreprise</b>	
EN ISO 13485	Norme relative à un système de gestion de la qualité pour la conception et la fabrication de dispositifs médicaux
ISO 27001	Technologie de l'information ; Techniques de sécurité ; Systèmes de gestion de la sécurité de l'information
<b>Produit</b>	



EN ISO 14971	Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux
EN 62366	Spécifie un processus permettant à un fabricant d'analyser, de spécifier, de développer et d'évaluer la facilité d'utilisation d'un dispositif médical en ce qui concerne la sécurité.
EN ISO 14155	Bonnes pratiques cliniques pour les investigations cliniques avec des dispositifs médicaux
EN 1041	Spécifie les exigences relatives aux informations à fournir par les fabricants de dispositifs médicaux
EN ISO 15223-1	Symboles à utiliser avec les étiquettes des dispositifs médicaux, l'étiquetage et les informations à fournir

---

### **Logiciel**

---

IEC 82304-1	Logiciels de santé - Partie 1 : Exigences générales pour la sécurité des produits. Elle couvre l'ensemble du cycle de vie, y compris la conception, le développement, la validation, l'installation, la maintenance et l'élimination des produits logiciels de santé.
EN 62304	Logiciels pour dispositifs médicaux - Processus du cycle de vie des logiciels. Définit les exigences du cycle de vie des logiciels de dispositifs médicaux. L'ensemble des processus, activités et tâches décrits dans cette norme établit un cadre commun pour les processus du cycle de vie des logiciels de dispositifs médicaux

#### **4.2.4. Surveillance après la mise sur le marché et modifications sur le DM**

##### Maintien des performances

Une fois le DM disponible sur le marché, sa surveillance est obligatoire tout au long de sa vie. La surveillance et le suivi post-commercialisation génèrent régulièrement de nouvelles données telles que des rapports de sécurité, des résultats de la littérature publiée, des études de suivi clinique post-commercialisation et d'autres données sur l'utilisation du DM (63). Ces données doivent être vérifiées afin de détecter les informations susceptibles de modifier l'évaluation de l'analyse risques/bénéfices, ainsi que les performances cliniques et la sécurité clinique du dispositif.

Lors de l'analyse des données, il convient d'examiner les points suivants :

- La qualité des mesures : précision et exactitude, sensibilité/spécificité.
- Les données de performance dans le monde réel et en fonction du temps
- Valeurs seuils pour déclencher des actions et des modifications : réévaluation de l'analyse bénéfices-risques, ré-entraînement de l'algorithme (déblocage, ré-entraînement, mise à jour de la version), rappel du produit. (63)
- Mise en place d'actions correctives et préventives si besoin

Le document de l'Union Européenne MDCG 2020-8 informe les fabricants des activités qui doivent être entreprises pour générer des preuves pour l'évaluation après la mise sur le marché, à travers un modèle de rapport d'évaluation. (70)

### Modifications sur le DM

Un des avantages des logiciels autoapprenants est qu'ils peuvent apprendre à partir d'utilisations ou d'expériences de la vie réelle et sont capables d'améliorer leur performance. Cependant, les dispositifs médicaux incorporant de l'IA se doivent d'être sûrs et efficaces tout au long de leur utilisation et même en cas de modification.

Les modifications sur le DM peuvent introduire un nouveau risque ou modifier un risque existant qui peut avoir un préjudice important pour le patient ou le système de santé. Ces modifications peuvent changer significativement les fonctionnalités cliniques ou la performance du DM.

La FDA a établi un guide de recommandations qui permet de savoir quand il est nécessaire de faire une nouvelle demande de soumission d'une nouvelle notification 510(k) du DM avec IA (71). La notification 510(k) est l'équivalent du marquage CE aux États-Unis. La Figure 27 ci-dessous est l'arbre décisionnel inclu dans le guide.

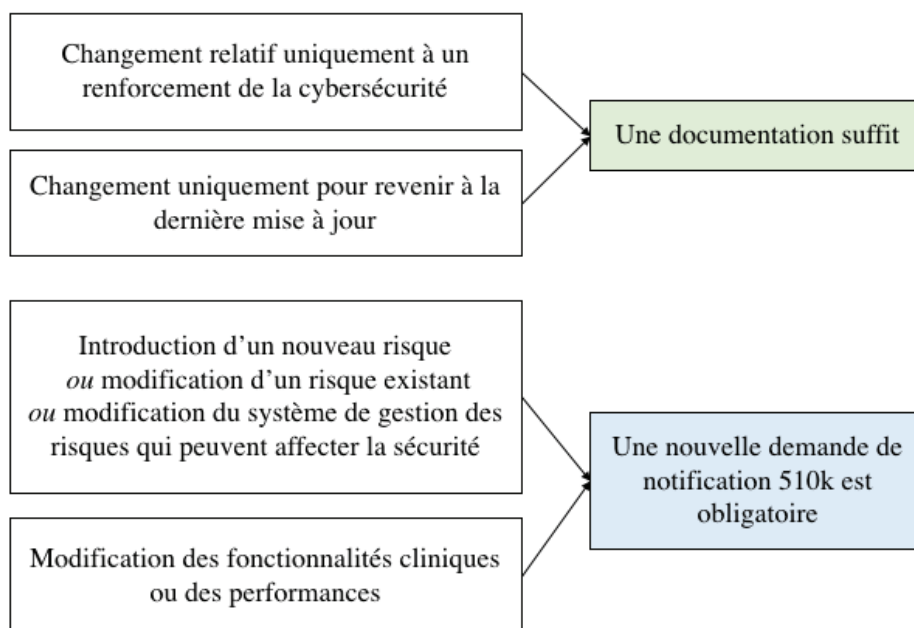


Figure 27: Arbre décisionnel : Quand soumettre une demande de notification 510(k) pour un DM avec IA déjà existant (FDA) (71)

Il est à noter qu’au sein de l’arbre décisionnel, le terme « Nouveau 510(k) » signifie qu’il est préférable de soumettre un nouveau dossier pour la notification 510(k) et le terme « Document » signifie que la soumission d’un nouveau dossier n’est probablement pas nécessaire mais qu’il faut documenter le changement.

Nous pouvons voir à travers ce guide que certaines modifications ne requièrent pas de nouvelle demande de notification 510(k), comme par exemple un changement relatif uniquement à la cybersécurité du dispositif ou si la modification a été effectuée dans la but de remettre le système avec la mise à jour de l’appareil la plus récemment autorisée.

Si la nouvelle version du dispositif entraîne un nouveau risque, modifie un risque existant, ou entraîne une modification ou création d’une nouvelle gestion des risques qui peut possiblement affecter la sécurité et/ou l’efficacité du DM alors il sera nécessaire de faire une nouvelle demande de notification 510(k). De même si le changement peut affecter les fonctionnalités cliniques ou la performance directement associée à l’utilisation du DM.

Le guide présente également les types de modifications possibles sur un algorithme :

- Modification de l’infrastructure (sur le support du logiciel) : changement du langage du programme, de la bibliothèque ou des pilotes du logiciel...

- Modification de l'architecture (sur la structure global du logiciel) : changement du système d'exploitation...
- Modification d'un algorithme de base : changement d'alarmes de l'algorithme, changement du contrôle d'un moteur de l'algorithme, changement d'un module de détection
- Clarification des exigences
- Changement de l'apparence du DM : changement du logo (sur le logiciel)
- Maintenance technique

Au Japon, un cadre a été créé pour les DM en pleine évolution et nécessitant des modifications régulièrement. Ota et al. (2020) proposent une revue sur les recommandations mises en place par le système japonais. Le système d'examen actuel japonais exige successivement des données non cliniques et/ou cliniques appropriées pour évaluer l'efficacité et la sécurité des DM modifiés. Le nouveau système d'examen, exigera à la fois des données cliniques et un plan des modifications partielles et mineures après commercialisation. Une fois les DM approuvés, lorsque les modifications entrent dans le cadre du plan des modifications partielles et mineures après commercialisation approuvé, la demande de modification pourra être approuvée non pas en examinant les données cliniques mais en les confirmant, ce qui permettrait aux patients d'avoir accès aux DM modifiés plus rapidement que dans le cadre du système d'examen actuel avec une garantie de sécurité et d'efficacité. Ce cadre devrait permettre de guider les examens, les réglementations et les innovations appropriées dans le cas de DM qui changent fréquemment, comme les DM pilotés par des algorithmes d'intelligence artificielle. (72)

#### **4.2.5. Accès au marché et remboursement des DMC et/ou avec IA**

Il se pose également la question de la manière d'intégrer la prise en charge de ces DM dans le budget de la santé ainsi que la possibilité d'une mise sur le marché rapide des DM ayant démontré de leur efficacité.

##### En France

Pour une mise sur le marché rapide, en France, il est important que la technologie soit soutenue financièrement. Comme cité précédemment, c'est la CNEDiMTS, commission

spécialisée de la HAS, qui évalue le remboursement ou non par la sécurité sociale des DM, connectés ou non et avec ou sans IA. La grille de la HAS a été conçue pour aider la CNEDiMITS à évaluer les dispositifs particuliers qui contiennent de l'IA. La grille est remplie par le fabricant du DM et permet de constituer un dossier d'évaluation le plus complet possible. Grâce à cette grille, les dispositifs pourront être notamment classés par finalité d'usage et le remboursement pourra s'appuyer sur toutes les solutions existantes similaires.

Afin de permettre une prise en charge plus rapide, plusieurs systèmes dérogatoires existent :

- Le forfait innovation
- La prise en charge précoce
- L'article 51
- Le programme ETAPES

Le forfait innovation est un dispositif ouvert aux technologies de santé innovantes au stade précoce de développement clinique. Il leur permet d'avoir un accès sécurisé précoce pour réaliser des études cliniques. Pour être éligible, la technologie doit présenter un caractère innovant et une étude clinique ou médico-économique doit être mise en place afin de démontrer le bénéfice de cette technologie pour la santé.

La prise en charge précoce est une procédure initialement utilisée pour les médicaments mais qui a été étendue aux DM, grâce à la publication du décret N° 2019-855. Cette procédure permet la prise en charge précoce des DM marqués CE et ayant demandé une prise en charge au titre de la LPPR. L'intérêt est de leur faire bénéficier les produits en amont du dépôt sur la liste pendant 1 an renouvelable. Les produits éligibles doivent être destinés à traiter une maladie grave ou rare, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée sans présenter un risque grave et immédiat pour la santé des patients, le produit est susceptible d'être innovant et présente des résultats cliniques pertinents.

L'Article 51 est un dispositif introduit dans la loi de financement de la sécurité sociale. Il a pour objectif de promouvoir l'innovation en santé avec des modes de financement inédits et la dérogation à certaines contraintes réglementaires. Les critères d'éligibilité des projets sont le caractère innovant, la faisabilité, sa capacité à être diffusé/déployé, son rapport qualité/prix.

Le programme ETAPES pour Expérimentations de Télémédecine pour l'Amélioration des Parcours En Santé est un programme de financement consacré aux technologies liées à la télésurveillance. L'objectif est de faciliter l'accès aux soins et d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de pathologies chroniques en stabilisant leur maladie grâce à une surveillance adaptée et personnalisée.

Ce programme ETAPES est en train de progressivement disparaître avec la mise en œuvre des procédures de remboursement de droit commun des DM numériques de télésurveillance telles que prévues par le décret du 30 décembre 2022 (73) relatif à la prise en charge et au remboursement des activités de télésurveillance médicale. Avec ce dispositif, un forfait opérateur et un forfait technique pourront être accordés après inscription au remboursement des activités de télésurveillance, soit sous nom de marque, soit sous nom générique. Ainsi, le basculement du programme ETAPES à la procédure de droit commun sera effectif en juillet 2023.

Ce nouveau processus vient d'être complété par un décret relatif à la prise en charge anticipée de ces dispositifs médicaux numériques à visée thérapeutique et des activités de télésurveillance médicale (74).

### Au Royaume-Uni

Le système de santé du Royaume-Uni est un système universel financé en grande partie par les impôts et gratuit pour les résidents légaux du Royaume-Uni. Les évaluations des DM pour leur remboursement se basent sur le rapport bénéfices/risques pour le patient et sur une évaluation économique.

Plusieurs systèmes de financement existent pour les DM et technologies innovants :

- Le programme "Innovation and Technology Payment" (ITP)
- Le mandat de financement des MedTech, Medtech funding mandate

Le programme ITP (75) est un financement dédié à l'innovation qui permet de financer l'introduction de nouvelles technologies innovantes. Chaque année, des technologies ayant prouvées leur efficacité clinique sont sélectionnées pour être déployées à l'échelle nationale.

Le mandat de financement des MedTech (76) a été développé par le NHS pour accélérer l'adoption de certains DM innovants plus rapidement par les patients. L'objectif de ce

mandat est d'accélérer l'accès équitable des patients aux technologies médicales qui sont cliniquement efficaces, qui permettent de réaliser des économies en trois ans et qui sont abordables pour le NHS (coûts ne dépassant pas 20 millions de livres sterling), en les soutenant financièrement puis en les mettant à l'échelle nationale (adoption et diffusion).

## CONCLUSIONS GENERALES

THESE SOUTENUE PAR Mme COSTE Pauline

Les dispositifs médicaux connectés et/ou intégrant de l'intelligence artificielle sont de plus en plus nombreux et présents dans toutes les spécialités de la santé. Ces dispositifs peuvent nettement améliorer la qualité de vie des patients. Cependant, ils peuvent être à haut risque et nécessitent une réglementation.

La première partie de ce travail traite d'une vue générale de la réglementation des dispositifs médicaux et leur accès au marché. Cette première partie permet aussi de définir les dispositifs médicaux connectés et l'intelligence artificielle. De plus, un état des lieux des dispositifs existants par spécialité (cardiologie, diabétologie, ophtalmologie, neurologie, chirurgie et oncologie) permet de mettre en évidence leur diversité autant par leurs aspects techniques, réglementaires, cliniques, que économiques.

La deuxième partie de ce travail a permis de soulever les nombreux défis liés à la conception, au développement et à l'évaluation clinique de ces dispositifs particuliers. Parmi ces défis, il est possible de différencier ceux liés à la sécurité, avec notamment la cybersécurité et la gestion des données, et ceux liés à la démonstration de preuves cliniques pour prouver leur efficacité.

De plus en plus d'outils sont à disposition des fabricants pour les aider à développer et évaluer leur dispositif. Cependant, il n'existe pas de consensus international sur le sujet. Notre revue de la littérature a permis de faire une synthèse des recommandations disponibles à l'échelle internationale et de donner des exemples d'essais cliniques déjà réalisés répondant à ces problématiques. En outre, notre travail a souligné l'importance de prendre en compte toutes les parties prenantes (patients, association de patients, soignants) à chaque étape de la vie du dispositif, depuis la conception jusqu'à la surveillance post-commercialisation.

Il sera intéressant de voir l'évolution du cadre réglementaire de ces dispositifs médicaux dans les années à venir.

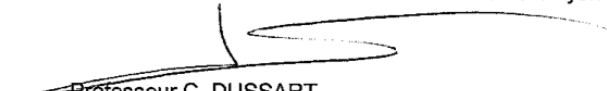
**Le Président de la thèse,**  
Nom : Pr Xavier Armoiry

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **- 3 AVR. 2023**  
Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et  
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Signature :



Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



Professeur C. DUSSART



## Bibliographie

1. +Renaud. Le développement des objets connectés : les nouveaux chiffres de 2018 [En ligne]. OBJETCONNECTE.NET. 2017 [cité le 25 août 2020]. Disponible: <https://www.objetconnecte.net/objets-connectes-chiffres-etudes-2401/>
2. has\_ref\_apps\_oc.pdf [En ligne]. [cité le 8 mai 2020]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-11/has\\_ref\\_apps\\_oc.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-11/has_ref_apps_oc.pdf)
3. Dumont F. Les objets connectés en santé: état des lieux et exemple du patient diabétique.
4. Comment se compose un système IoT ? [En ligne]. Connectwave. [cité le 29 juin 2022]. Disponible: <https://www.connectwave.fr/techno-appli-iot/iot/reseaux-et-infrastructures-iot/>
5. Bouhaï, Nasreddine S Imad. Internet des objets : évolutions et innovations. iSTE editions; 2017.
6. Black U. Les réseaux. Pearson Education France; 2011.
7. Etats généraux de la bioéthique [En ligne]. Intelligence artificielle et robotisation; [cité le 23 mai 2020]. Disponible: <https://etatsgenerauxdelabioethique.fr/pages/intelligence-artificielle-et-robotisation>
8. Villani C. Donner un sens à l'intelligence artificielle. 2018.
9. 9782111457089\_Rapport\_Villani\_accessible.pdf [En ligne]. [cité le 27 août 2020]. Disponible: [https://www.aiforhumanity.fr/pdfs/9782111457089\\_Rapport\\_Villani\\_accessible.pdf](https://www.aiforhumanity.fr/pdfs/9782111457089_Rapport_Villani_accessible.pdf)
10. Inserm - La science pour la santé [En ligne]. Intelligence artificielle et santé; [cité le 8 mai 2020]. Disponible: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/intelligence-artificielle-et-sante>
11. intelligence.artificielle-tpe.overblog.com [En ligne]. 2°) Les progrès de l'intelligence artificielle; [cité le 5 mai 2022]. Disponible: <http://intelligence.artificielle-tpe.overblog.com/i-les-progr%C3%A8s-de-l-intelligence-artificielle>
12. [En ligne]. Intelligence artificielle, machine learning, deep learning... De quoi parle-t-on vraiment ? - Nantes Digital Week; [cité le 15 sept 2022]. Disponible: <https://nantesdigitalweek.com/intelligence-artificielle-machine-learning-deep-learning-de-quoi-parle-t-on-vraiment/>
13. Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. ) [En ligne]. OJ L, 32017R0745 5 mai 2017. Disponible: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj/fra>
14. [En ligne]. Nos missions - Les dispositifs médicaux et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) - ANSM; [cité le 15 sept 2022]. Disponible:

<https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-dispositifs-medicaux-et-les-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro/p/les-dispositifs-medicaux-et-les-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-dmdiv>

15. Romain A. Parcours du dispositif médical en France. 2017;
16. Carmat [En ligne]. Home; [cité le 30 juin 2020]. Disponible: <https://www.carmatsa.com/>
17. Industrie-techno. Carmat s'inspire de l'homme pour son coeur artificiel. [www.industrie-techno.com](http://www.industrie-techno.com); 1 oct 2011 [cité le 11 sept 2020]; Disponible: /article/carmat-s-inspire-de-l-homme-pour-son-coeur-artificiel.21005
18. Biotech.info [En ligne]. CARMAT confirme l'approbation définitive de son dossier « Forfait Innovation » par la Haute Autorité de Santé (HAS); [cité le 4 juin 2020]. Disponible: <https://biotechinfo.fr/article/carmat-confirme-lapprobation-definitive-de-son-dossier-forfait-innovation-par-la-haute-autorite-de-sante-has/>
19. Cardiologs et le deep learning sur les électrocardiogrammes [En ligne]. Techniques de l'Ingénieur. [cité le 15 sept 2022]. Disponible: <https://www-techniques-ingenieur-fr.docelec.univ-lyon1.fr/actualite/articles/cardiologs-et-le-deep-learning-sur-les-electrocardiogrammes-47556/>
20. [En ligne]. Artificial Intelligence | Cardiologs; [cité le 15 sept 2022]. Disponible: <https://cardiologs.com/artificial-intelligence/>
21. [En ligne]. AI Filter Improves Positive Predictive Value of Atrial Fibrillation Detection by an Implantable Loop Recorder; [cité le 15 sept 2022]. Disponible: <https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/j.jacep.2020.12.006>
22. Pompes à insuline : quels choix en France ? Ettiko [En ligne]. 2022 [cité le 12 févr 2023]. Disponible: <https://www.ettiko.fr/pompes-a-insuline-patch-sans-fil-on-aura-bientot-le-choix/>
23. Dexcom [En ligne]. brandon.barnes. Dexcom G6 CGM System; 5 sept 2018 [cité le 12 févr 2023]. Disponible: <https://www.dexcom.com/fr-BE/dexcom-g6-cgm-system>
24. CNEDIMTS-6266\_FREESTYLE LIBRE 2\_20\_octobre\_2020\_(6266)\_avis.pdf [En ligne]. [cité le 1 juin 2022]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6266\\_FREESTYLE%20LIBRE%202\\_20\\_octobre\\_2020\\_\(6266\)\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6266_FREESTYLE%20LIBRE%202_20_octobre_2020_(6266)_avis.pdf)
25. CNEDIMTS-5998\_DBLG1 5998\_occultation.pdf [En ligne]. [cité le 12 juin 2020]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5998\\_DBLG1%205998\\_occultation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5998_DBLG1%205998_occultation.pdf)
26. Diabeloop [En ligne]. Présentation à l'ADA 2018 : validation en vie réelle du système de Diabeloop®; [cité le 8 sept 2020]. Disponible: <https://www.diabeloop.fr/media/communiqués-de-presse/presentation-a-lada-2018-validation-en-vie-reelle-du-systeme-de-diabeloop>
27. Diabeloop [En ligne]. « The Lancet Digital Health » publishes positive results of the

- clinical trial with Diabeloop's system in real life; [cité le 10 mai 2022]. Disponible: <https://www.diabeloop.com/media-press/press-releases/publication-in-the-lancet-digital-health-of-the-positive-results-of-the-wp7-clinical-trial-with-diabeloops-integrated-dblg1-system-in-real-life>
28. Barale PO, Mohand-Said S, Ayello-Scheer S, Haidar J, Picaud S, Sahel JA. Retrouver une vision (artificielle) grâce aux implants rétiniens. *Photoniques*. janv 2017;(85):31-3.
29. CNEDIMTS-5853\_ARGUS II\_07\_mai\_2019\_(5853)\_avis\_occultation.pdf [En ligne]. [cité le 2 juin 2022]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5853\\_ARGUS%20II\\_07\\_mai\\_2019\\_\(5853\)\\_avis\\_occultation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5853_ARGUS%20II_07_mai_2019_(5853)_avis_occultation.pdf)
30. [En ligne]. Comment la start-up Second Sight a laissé les utilisateurs de son œil bionique dans le noir; [cité le 12 févr 2023]. Disponible: <https://www.usine-digitale.fr/article/comment-la-start-up-second-sight-a-laisse-les-utilisateurs-de-son-il-bionique-dans-le-noir.N1785162>
31. IEEE Spectrum [En ligne]. Their Bionic Eyes Are Now Obsolete and Unsupported; 15 févr 2022 [cité le 2 juin 2022]. Disponible: <https://spectrum.ieee.org/bionic-eye-obsolete>
32. CNEDIMTS-5853\_ARGUS II\_07\_mai\_2019\_(5853)\_avis\_occultation.pdf [En ligne]. [cité le 30 juin 2022]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5853\\_ARGUS%20II\\_07\\_mai\\_2019\\_\(5853\)\\_avis\\_occultation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5853_ARGUS%20II_07_mai_2019_(5853)_avis_occultation.pdf)
33. [En ligne]. AI alone now making the diagnosis | Modern Healthcare; [cité le 12 févr 2023]. Disponible: <https://www.modernhealthcare.com/article/20181006/TRANSFORMATION03/181009975/ai-alone-now-making-the-diagnosis>
34. [En ligne]. AI & Ophthalmology: Two Approaches to Diagnosis; [cité le 15 sept 2022]. Disponible: <https://www.reviewofophthalmology.com/article/ai-and-ophthalmology-two-approaches-to-diagnosis>
35. [En ligne]. Medtronic. Systèmes de stimulation médullaire – plateforme Intellis; [cité le 12 févr 2023]. Disponible: <https://www.medtronic.com/ca-fr/professionnels-de-la-sante/produits/neurologique/spinal-cord-stimulation-systems/intellis-platform.html>
36. [En ligne]. icobrain product overview | icometrix; [cité le 4 sept 2022]. Disponible: <https://icometrix.com/services>
37. Scintu PF, Nord B. État de l'art de la chirurgie robotique. *IRBM News*. déc 2020;41(6):100278.
38. [En ligne]. Mako | Stryker; [cité le 5 mai 2022]. Disponible: <https://www.stryker.com/us/en/portfolios/orthopaedics/joint-replacement/mako-robotic-arm-assisted-surgery.html>
39. da-vinci-xi-system-brochure-france-1064694.pdf [En ligne]. [cité le 5 mai 2022].

Disponible: <https://www.intuitive.com/fr-fr/-/media/ISI/Intuitive/Pdf/da-vinci-xi-system-brochure-france-1064694.pdf>

40. K151794.pdf [En ligne]. [cité le 10 mai 2022]. Disponible: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf15/K151794.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/K151794.pdf)

41. Institut de Radiothérapie et de Radiochirurgie H. Hartmann | SENY [En ligne]. CyberKnife® : traitement de radiothérapie de pointe; 28 avr 2021 [cité le 10 mai 2022]. Disponible: <https://radiotherapie-hartmann.fr/actualites/traitements/cyberknife-radiotherapie/>

42. Accuray [En ligne]. CyberKnife S7; [cité le 10 mai 2022]. Disponible: <https://www.accuray.com/delivermore/cyberknife-s7/>

43. brochure-tecnico.pdf [En ligne]. [cité le 30 juin 2022]. Disponible: <http://www.cyberknifelatin.com/pdf/brochure-tecnico.pdf>

44. Dieterich S, Gibbs IC. The CyberKnife in clinical use: current roles, future expectations. *Front Radiat Ther Oncol.* 2011;43:181-94.

45. TheraPanacea [En ligne]. Adaptive radiotherapy solution, cancer care AI, contouring software; [cité le 30 juin 2022]. Disponible: <https://www.therapanacea.eu/>

46. CNEDIMTS-5682\_MOOVCARE  
POUMON\_09\_avril\_2019\_(5682)\_avis\_occultation.pdf [En ligne]. [cité le 15 sept 2022].  
Disponible: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5682\\_MOOVCARE%20POUMON\\_09\\_avril\\_2019\\_\(5682\)\\_avis\\_occultation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5682_MOOVCARE%20POUMON_09_avril_2019_(5682)_avis_occultation.pdf)

47. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 21 juill 2009;6(7):e1000097.

48. Park Y, Jackson GP, Foreman MA, Gruen D, Hu J, Das AK. 0 Evaluating artificial intelligence in medicine: phases of clinical research. *JAMIA OPEN.* oct 2020;3(3):326-31.

49. van der Walt A, Butzkueven H, Shin RK, Midaglia L, Capezzuto L, Lindemann M, et al. Developing a Digital Solution for Remote Assessment in Multiple Sclerosis: From Concept to Software as a Medical Device. *Brain Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute;* sept 2021;11(9):1247.

50. [En ligne]. Double-diamant-Opoiesis.com\_2.png (3678×2271); [cité le 7 sept 2022].  
Disponible: [https://www.opoiesis.com/wp-content/uploads/2018/07/Double-diamant-Opoiesis.com\\_2.png](https://www.opoiesis.com/wp-content/uploads/2018/07/Double-diamant-Opoiesis.com_2.png)

51. [En ligne]. L'ANSM lance une consultation publique sur un projet de recommandations pour la cybersécurité des dispositifs médicaux - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; [cité le 13 mai 2020]. Disponible: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-lance-une-consultation-publique-sur-un-projet-de-recommandations-pour-la-cybersecurite-des-dispositifs-medicaux-Point-d-information>

52. Revue Médicale Suisse [En ligne]. Netgen. Cybersécurité des dispositifs médicaux :

point sur la menace réelle et rôle du corps médical; [cité le 24 oct 2020]. Disponible: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-535/Cybersecurite-des-dispositifs-medicaux-point-sur-la-menace-reelle-et-role-du-corps-medical#B3>

53. Wallace DR, Kuhn DR. Failure Modes in Medical Device Software: an Analysis of 15 Years of Recall Data. 4 déc 2001;8(4):351-71.
54. Medical device cyber security guidance for industry. 2021;55.
55. Baig MM, GholamHosseini H, Moqem AasiaA, Mirza F, Linden M. A Systematic Review of Wearable Patient Monitoring Systems - Current Challenges and Opportunities for Clinical Adoption. J Med Syst. juill 2017;41(7).
56. Medical device cyber security guidance for industry. 2021;55.
57. [En ligne]. Cybersecurity for Cardiac Implantable Electronic Devices | Elsevier Enhanced Reader; [cité le 29 juin 2022]. Disponible: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0735109718302006?token=DB25118CE0334587FFA14C0F7677070EED48054765FA6ABBD90B23E272FF73D6DEAD30B32DD38996A7366D0D3884722E&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220629192845>
58. Rahmani MKI, Shuaib M, Alam S, Siddiqui ST, Ahmad S, Bhatia S, et al. Blockchain-Based Trust Management Framework for Cloud Computing-Based Internet of Medical Things (IoMT): A Systematic Review. Khan R, rédacteur. Comput Intell Neurosci. 19 mai 2022;2022:1-14.
59. He M, Li Z, Liu C, Shi D, Tan Z. Deployment of Artificial Intelligence in Real-World Practice: Opportunity and Challenge. ASIA-Pac J Ophthalmol. août 2020;9(4):299-307.
60. Faes L, Liu X, Wagner SK, Fu DJ, Balaskas K, Sim DA, et al. A Clinician's Guide to Artificial Intelligence: How to Critically Appraise Machine Learning Studies. Transl Vis Sci Technol. The Association for Research in Vision and Ophthalmology; 28 janv 2020;9(2):7-7.
61. Sayed-Kassem A, Kozah N, Hajj-Moussa G, Harb R, Zaylaa AJ. BMIVPOT, a Fully Automated Version of the Intravenous Pole: Simulation, Design, and Evaluation. J Healthc Eng. 11 août 2020;2020:1-18.
62. Software as a Medical Device (SAMD): Clinical Evaluation - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. 2017;32.
63. [En ligne]. Generating Evidence for Artificial Intelligence Based Medical Devices: A Framework for Training Validation and Evaluation; [cité le 30 juin 2022]. Disponible: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240038462>
64. Kelly CJ, Karthikesalingam A, Suleyman M, Corrado G, King D. Key challenges for delivering clinical impact with artificial intelligence. BMC Med. déc 2019;17(1):195.
65. He M, Li Z, Liu C, Shi D, Tan Z. Deployment of Artificial Intelligence in Real-World Practice: Opportunity and Challenge. Asia-Pac J Ophthalmol. août 2020;9(4):299-307.

66. [En ligne]. Minimum information about clinical artificial intelligence modeling: the MI-CLAIM checklist | Nature Medicine; [cité le 12 sept 2022]. Disponible: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-1041-y>
67. Marti-Bonmati L, Koh DM, Riklund K, Bobowicz M, Roussakis Y, Vilanova JC, et al. Considerations for artificial intelligence clinical impact in oncologic imaging: an AI4HI position paper. *Insights Imaging*. déc 2022;13(1):89.
68. Pei YC, Chen JL, Wong AMK, Tseng KC. An Evaluation of the Design and Usability of a Novel Robotic Bilateral Arm Rehabilitation Device for Patients with Stroke. *Front Neurobotics* [En ligne]. 2017 [cité le 30 juin 2022];11. Disponible: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnbot.2017.00036>
69. Beckers R, Kwade Z, Zanca F. The EU medical device regulation: Implications for artificial intelligence-based medical device software in medical physics. *Phys Medica PM Int J Devoted Appl Phys Med Biol Off J Ital Assoc Biomed Phys AIFB*. mars 2021;83:1-8.
70. md\_mdcg\_2020\_8\_guidance\_pmcf\_evaluation\_report\_en\_0.pdf [En ligne]. [cité le 30 juin 2022]. Disponible: [https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-09/md\\_mdcg\\_2020\\_8\\_guidance\\_pmcf\\_evaluation\\_report\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-09/md_mdcg_2020_8_guidance_pmcf_evaluation_report_en_0.pdf)
71. U.S. Food and Drug Administration [En ligne]. Health C for D and R. Deciding When to Submit a 510(k) for a Software Change to an Existing Device; 3 févr 2020 [cité le 18 févr 2021]. Disponible: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-software-change-existing-device>
72. Ota N, Tachibana K, Kusakabe T, Sanada S, Kondoh M. A Concept for a Japanese Regulatory Framework for Emerging Medical Devices with Frequently Modified Behavior. *Clin Transl Sci*. 2020;13(5):877-9.
73. [En ligne]. Décret n° 2022-1767 du 30 décembre 2022 relatif à la prise en charge et au remboursement des activités de télésurveillance médicale - Légifrance; [cité le 7 avr 2023]. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046849110>
74. [En ligne]. Décret n° 2023-232 du 30 mars 2023 relatif à la prise en charge anticipée des dispositifs médicaux numériques à visée thérapeutique et des activités de télésurveillance médicale par l'assurance maladie au titre de l'article L. 162-1-23 du code de la sécurité sociale - Légifrance; [cité le 7 avr 2023]. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000047377863>
75. [En ligne]. NHS Accelerated Access Collaborative » Innovation and Technology Payment; [cité le 23 févr 2023]. Disponible: <https://www.england.nhs.uk/aac/what-we-do/innovation-for-healthcare-inequalities-programme/innovation-and-technology-payment/>
76. B1197-MedTech-Funding-Mandate-policy-2022-to-2023-guidance-for-NHS-commissioners-and-providers-of-NHS-funded-c.pdf [En ligne]. [cité le 23 févr 2023]. Disponible: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2022/03/B1197-MedTech-Funding-Mandate-policy-2022-to-2023-guidance-for-NHS-commissioners-and-providers-of-NHS-funded-c.pdf>

**L'ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.**

**L'ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation de méthodes de recherche de similitudes.**



**COSTE Pauline**

**Le dispositif médical à haut risque connecté et/ou incorporant de l'intelligence artificielle : challenges et opportunités**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2023, 87 p.

**RESUME**

Les dispositifs médicaux connectés et/ou intégrant de l'intelligence artificielle font partie intégrante du monde de la santé et sont essentielles pour l'amélioration de la qualité de vie des patients. La problématique de cette thèse est en particulier l'encadrement de ces dispositifs tout au long de leur vie.

Une vue générale avec des exemples de dispositifs médicaux connectés et/ou incorporant de l'intelligence artificielle de spécialités différentes est présentée en première partie de ce fascicule.

Dans un second temps, une revue de la littérature des challenges et opportunités a été réalisé concernant le développement, la vérification et la mise sur le marché de ces dispositifs innovants. Entres autres, les défis liés à la sécurité avec notamment la cybersécurité et la gestion des données et les défis liés à la démonstration de preuves cliniques. La question des nombreuses modifications au cours de la vie de ces dispositifs est également abordée. Une synthèse des recommandations disponibles dans le monde ainsi que des exemples d'essais cliniques déjà réalisés sont présentés.

**MOTS CLES**

Dispositif médical connecté  
Intelligence artificielle  
Recherche et développement  
Mise sur le marché

**JURY**

M. ARMOIRY Xavier, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Mme GAILLARD Claire, Maître de Conférences

Mme FARAH Line, Docteur en Pharmacie, coordinateur pour un centre d'innovation des dispositifs médicaux

Mme SCHNEPP Caroline, business manager dans une société de conseil en Life science

**DATE DE SOUTENANCE**

Mardi 25 avril 2023

**CONTACT**

pauline.coste26@gmail.com