

LA MÉDECINE DU FUTUR

DANS LA TOURMENTE, L'INDUSTRIE PHARMA SE RÉINVENTE. PARTIE 1. LES DÉFIS

COUCKE PA (1)

RÉSUMÉ : Le secteur industriel pharmaceutique, comme beaucoup d'autres, fait face à un déficit en confiance de la part des consommateurs (médicaments trop chers, ruptures de stock de certains médicaments considérés comme essentiels, manque de transparence financière). De plus, il pêche singulièrement en efficacité (investissements colossaux par rapport aux résultats finalement obtenus). Aucun secteur industriel ne peut se permettre un tel état de fait. Ce moment de doute, exacerbé par la crise sanitaire, pousse les capitaines industriels à repenser totalement le secteur. Pour cela, ils embarquent résolument les nouvelles technologies dans leurs portefeuilles, en les incorporant dans toute la chaîne d'activité, en partant du domaine de la recherche et du développement, en passant par la fabrication, et en terminant par la commercialisation et la distribution. Ils rénovent au passage également la manière dont les essais cliniques sont élaborés et conduits en faisant appel au «big data», à la médecine connectée et à l'intelligence artificielle.

MOTS-CLÉS : Industrie pharmaceutique - Santé digitale - Intelligence artificielle - Essais cliniques

PHARMA INDUSTRY REINVENTS ITSELF IN THE TURMOIL. PART 1. CHALLENGES

SUMMARY : The pharmaceutical industry faces, as many other public and private sectors, a significant deficit in trust (medication considered too expensive, not always readily available, even if it is deemed essential, lack of financial transparency). Moreover, we are more than very surprised by the lack of efficiency (colossal investments, compared to the modest final output). Not a single human activity sector can afford the luxury of such a situation. In these moments of doubts, industrial leaders are pushed to reinvent the whole sector, starting from research and development, through production and commercialization, to finish with retail. They are massively investing in new disruptive technologies (artificial intelligence, connected health, big data), redesigning the way clinical trials are elaborated and performed.

KEYWORDS : Pharmaceutical industry - Digital health - Artificial intelligence - Clinical trials

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique (IP), nonobstant des bénéfices annuels conséquents, connaît depuis quelques années des moments difficiles. Même si la crise sanitaire a accéléré le développement et la recherche dans les domaines des médicaments et des vaccins, certainement pendant la pandémie COVID-19, elle a aussi permis de mettre en pleine lumière certains problèmes auxquels ce secteur est confronté.

Les débats publics qui ont lieu aujourd'hui relatifs aux vaccins ne font qu'illustrer le manque de confiance latent qui existe depuis un certain temps vis-à-vis de ce secteur industriel. L'organisation Gallup (entreprise américaine de services, de recherche et de statistiques) publie annuellement un baromètre de confiance en effectuant un sondage auprès de la population américaine. Le dernier en date (juillet-août 2020) montre que l'IP a un indice de confiance négatif auprès de la population (34 % d'avis positifs, 17 % neutres, 49 % négatifs; l'indice global est donc négatif à -15 %), dépassé uniquement par le gouvernement américain de Donald Trump (indice global négatif à -20 %). En 2019, les chiffres étaient tout aussi catastrophiques pour le secteur IP (respectivement 27 % d'avis positifs, 15 % de neutres et 58 % de négatifs) ce qui

donne un indice global à -31 %, pire que l'indice du gouvernement américain (-27 %).

Les soins de santé, également classés parmi les mauvais élèves de la classe en 2019 (indice négatif de -10 %) ont, par contre, fait une remontée spectaculaire de 30 points (indice positif de + 20 %). Cette «remontada» (mot repris dans le Larousse dans son édition de 2021) est sans aucun doute expliquée par l'énorme effort consenti par les soignants pour prendre en charge le tsunami de patients en détresse respiratoire au cours de la pandémie COVID-19.

La rupture de confiance n'est pas le monopole de l'IP. Selon la société Edelman (société américaine de conseils en relations publiques et en marketing), il s'agit d'un constat généralisé ces dernières années. En effet, les gens tournent le dos aux institutions gouvernementales, au monde des affaires, aux médias et aux organisations non gouvernementales (ONG). Toutefois, cette défiance n'est pas distribuée de façon égalitaire. La crise de la transition présidentielle aux USA fin 2020 montre ce gouffre de plus en plus important entre la frange de la population qui fait confiance aux institutions (cette partie de la population qui, en règle générale, est plus aisée et mieux éduquée), et celle des masses populaires, avides de discours populistes et de thèses du complot.

Les raisons du mécontentement sont multiples, et l'IP ferait bien de se rappeler qu'aucun secteur ne peut se permettre le luxe de l'impopularité. On admet généralement que 60 % de la capitalisation boursière d'une société repose sur sa

réputation auprès du public. Pour les analystes d'Edelman, la confiance est bâtie sur deux piliers fondamentaux : la compétence et l'éthique. Ces deux éléments essentiels ne sont, en général, l'apanage ni des gouvernements, ni des médias. Ces deux attributs fondamentaux sont-ils également déficitaires dans le monde pharma ? L'IP répond-elle aux demandes des consommateurs en matière de transparence, d'accessibilité aux produits et de responsabilité ?

QUELS SONT LES RAISONS PROFONDES DU DÉCLIN ?

Un article, publié en 2012, fait état de l'analyse du déclin de l'efficacité de la recherche dans le monde pharma. Ces auteurs parlent de «Eroom's Law» (loi de Moore à l'envers), quand ils décrivent la baisse du nombre de nouveaux composants pharmaceutiques commercialisés, par rapport aux sommes colossales investies en recherche et développement (R&D) (1). Dans Harvard Business Review, on signale que, pour chaque milliard investi en R&D, le nombre de médicaments qui sortent se réduit par un facteur 2 et ce, tous les 9 ans. Le retour sur investissement est forcément moindre, et, entre 2010 et 2017, il a fondu de 10,1 % à 3,7 % (2).

Le premier point d'achoppement pour l'IP, c'est qu'il est difficile de proposer des alternatives à des médicaments qui sont réputés efficaces et peu onéreux, et qui ont la cote auprès des médecins. Ceux-ci les connaissent bien et les prescrivent allégrement. Le deuxième élément est sociétal, avec une évolution vers une «tyrannie du risque zéro». La gestion de la crise sanitaire que nous traversons illustre bien ce dérapage. Les instances régulatrices comme la FDA (Food and Drug Administration) et l'EMA (European Medicines Agency) sont effectivement de plus en plus tatillonnes concernant la sécurité des médicaments mis sur le marché. Ceci complique bien évidemment le travail industriel en amont, et fait inévitablement exploser les coûts de la R&D. Un troisième élément, c'est le constat que l'on dépense «trop facilement et futillement» de l'argent. Il serait souhaitable, du moins selon certains leaders industriels, de réduire cette manne providentielle, sans que cela n'impacte pour autant les résultats de la R&D. En outre, on surestime très probablement la capacité des sciences de bases (en particulier de la biologie moléculaire) à détecter une molécule qui, *in fine*, sera efficace et dénuée de toxicité en clinique. Rajoutons à cela que, de plus en plus, on développe des médicaments applicables pour une «niche» de patients (dès lors, peu de chance d'avoir un retour sur investissement conséquent,

car le nombre de personnes qui peuvent bénéficier de ce nouveau médicament est forcément restreint). Par ailleurs, les essais randomisés de phase 3 sont souvent devenus gigantesques. Ils requièrent l'inclusion de milliers de patients, ce qui représente des coûts élevés. L'IP est aussi confrontée à une multitude d'alternatives thérapeutiques possibles, vis-à-vis desquelles il faut démontrer une supériorité éventuelle. Et pour finir, la durée des essais cliniques est devenue particulièrement longue, comparativement à il y a quelques années (1).

D'autres problèmes méritent d'être évoqués, comme le fait que, pour les cinq médicaments, les plus prescrits au niveau mondial, le traitement ne semble réellement efficace, au mieux, que dans 35 % des cas (1). Rajoutons à cela que, dans le monde réel, il est parfois fort difficile d'obtenir des résultats cliniques comparables à ceux observés dans les essais randomisés. De façon compréhensible, les décideurs politiques ont parfois du mal à comprendre certains prix élevés, en particulier dans le domaine de l'oncologie (3, 4). Citons, par exemple, le cas du cabozantinib (Cabometyx®). Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase à cibles multiples. Ce médicament n'améliore que modestement la survie (4,9 mois en survie globale et 3,6 mois en survie sans rechute, dans le cas d'un cancer rénal à cellules claires de stade avancé), mais, par contre, il a un effet délétère sur la qualité de vie (59 % des patients présentent une toxicité de grade 3 et 4, essentiellement gastro-intestinale et/ou hémorragique). Son coût annuel est estimé à 169.836 dollars par patient aux États-Unis.

La spirale ascendante des coûts est multifactorielle. Nous avons visiblement du mal à désigner des responsables. Seulement, devant cette multitude de responsables potentiels (académiques, scientifiques, cliniciens, régulateurs, groupes de défense des intérêts des patients, et acteurs de l'industrie biopharmaceutique), considérer que «plus personne n'est responsable» est devenu, aujourd'hui, une conclusion inacceptable, particulièrement dans le secteur des soins de santé où les ressources financières disponibles se tarissent.

Le CMS aux USA (l'agence fédérale du Département Américain de la Santé et des Services Sociaux) alerte l'opinion publique sur l'explosion des coûts en matière de santé. Ses experts soulignent que ce phénomène est lié aux multiples dérapages dans le domaine de la facturation hospitalière, des honoraires médicaux, et de la disparité de la couverture médicale à travers le pays. Toutefois, comme ceux qui ont rédigé le rapport de l'enquête menée par le Crédit Suisse en 2014 (2), ils mettent en avant que le pro-

(1) Service de Radiothérapie, CHU Liège, Belgique.

blème le plus important est celui de l'augmentation des prix des traitements médicamenteux et des techniques médicales.

LES ESSAIS CLINIQUES REVISITÉS

1) APPORT DU SMARTPHONE POUR LE RECRUTEMENT ET LE SUIVI

L'annonce de Science 37 a fait du bruit dans le monde industriel et médical (5). C'est le premier essai clinique totalement effectué par le biais d'un smartphone, grâce à la plateforme NORA (Network Oriented Research Assistant). Il s'agit d'un essai clinique dans le domaine du traitement de l'acné (étude randomisée menée par AOBiome Therapeutics comparant un agent actif à un placebo). La démarche débute par la sélection de 372 patients. Pour cela, on a évalué «virtuellement» 8.000 candidats potentiels. La plateforme NORA contient plusieurs fonctionnalités : le consentement électronique pour participer à l'étude, la possibilité de conduire un «chat» en vidéo et en temps réel, des modules qui permettent aux patients de se photographier pour permettre l'évaluation de l'effet du traitement sur l'acné, et la collection des données. L'étude a été menée en sept mois seulement. Cette annonce illustre clairement vers quoi l'industrie va évoluer. Les industriels du monde pharma font, effectivement, de plus en plus appel à des moyens connectés, ne fût-ce que pour mesurer objectivement l'effet d'un traitement pour suivre, de façon beaucoup plus rapprochée et continue, les patients inclus dans leurs études.

2) APPORT DES CAPTEURS OU DISPOSITIFS DIGITAUX CONNECTÉS

Les capteurs connectés, portés par les patients, permettent réellement d'envisager ce changement de cap radical. Ils sont à même de récolter des paramètres physiologiques, mais également, pour certains d'entre eux, biologiques. Pour ces derniers, il peut s'agir de capteurs assez «simples», comme ceux utilisés en diabétologie. Ils mesurent la concentration interstitielle de glucose, un proxy de la glycémie (CGM = «Continuous Glucose Monitoring») (6). Ces capteurs de type CGM, qui mesurent la «glycémie» instantanément et qui permettent de calculer le temps passé dans la cible (TIR pour «Time in Range»), remplacent efficacement la mesure de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) qui, elle, donne une idée de la moyenne de la glycémie sur deux-trois mois. D'autres sont beaucoup plus sophistiqués et complexes, comme les biocapteurs implantés qui ont pour but de

détecter des cellules tumorales circulantes. Et même si, de prime abord, le défi technologique semble insurmontable (en ce compris le rejet possible par les défenses immunitaires de l'hôte), la recherche sur ce genre de biocapteurs est intense, particulièrement en médecine vétérinaire. Les acteurs du secteur pharma, dans un premier temps, font usage de capteurs biométriques, de préférence validés par la FDA (7). À titre d'exemple, la société AbbVie a lancé un essai clinique dans le domaine de la sclérose en plaques, en utilisant le capteur MC10 (produit de BioStamp nPoint, validé par la FDA). Il mesure la fréquence cardiaque, les mouvements et plusieurs paramètres du sommeil (8).

Une équipe à Harvard (MIT Center of Regulatory Science) a fait un recensement, entre 2000 et 2017, du nombre d'essais cliniques enregistrés au ClinicalTrials.gov, faisant appel à des dispositifs digitaux. Ceux-ci doivent être capables de mesurer une ou plusieurs composantes de la santé, contenir un logiciel, un capteur, un dispositif portable (qui ne nécessite pas de déplacement du patient vers une structure de soins), ils doivent être connectés à internet ou à un autre dispositif Bluetooth, et être conçus pour être utilisés par le patient sans intervention d'un clinicien. En 2000, il y avait huit essais enregistrés, tandis qu'en 2017 et 2018, il y en a eu, respectivement, 1.171 et 1.777 (9). Il s'agit donc bien d'une croissance exponentielle. Par contre, seulement 13 % de ces techniques connectées sont évaluées dans des essais cliniques de phases 1 à 4 (selon la définition classique de la FDA).

Si l'IP s'intéresse activement à la faisabilité de ces techniques connectées, elle essaie aussi d'en évaluer le degré d'acceptation par les patients, à l'instar du géant Bayer. Les différents acteurs industriels financent, par ailleurs, des start-ups comme Medopad, pour contribuer activement au développement de bibliothèques de biomarqueurs digitaux, destinées au suivi de l'évolution de la maladie. Ce qui les intéresse surtout, ce sont les changements au décours du temps, donc l'analyse longitudinale des données. Ils sont, bien évidemment, conscients que cette approche nécessite un minimum de standardisation et d'interopérabilité, afin que ces technologies soient crédibles en termes de recherche clinique.

Depuis 2000, 19 % des essais enregistrés au ClinicalTrials.gov qui font appel à des moyens connectés sont sponsorisés par l'IP (9). Les modalités sont, en règle générale, les suivantes : vérification ou validation de la technique digitale, test de la convivialité du produit, déploiement de l'application pour mesurer l'effet

d'une intervention, ou l'utilisation du produit digital lui-même en guise de moyen thérapeutique.

3) INTÉRÊT DES MÉDICAMENTS TRAÇABLES POUR ÉTUDIER L'ADHÉSION

Dans ce recensement fait par l'équipe de Harvard, on retrouve également les médicaments traçables, en particulier celui proposé par la société Otsuka et Proteus Digital Health (12). La FDA, pour la première fois dans son histoire, a effectivement donné une autorisation de commercialisation et de distribution pour le médicament Abilify MyCite®. Ce médicament est combiné à un patch cutané capable de repérer si le comprimé intelligent, prescrit dans le contexte de la schizophrénie et des troubles bipolaires, a effectivement été avalé. Le tout est complété par une application sur le smartphone du patient, qui enregistre le signal provenant du patch et peut le faire parvenir, par exemple, au médecin traitant (10). Les observateurs avertis du domaine ont vite fait de comparer ce nouveau type de produit à «l'effet Tesla» dans le monde automobile, tellement il modifie en profondeur la manière dont on peut approcher l'étude de l'adhésion à la prise médicamenteuse. La société Janssen propose le concept du «blister» connecté au smartphone. Ce blister intelligent détecte le fait que le patient a effectivement décroché le médicament de son emballage à un moment donné. Mais ceci, pour autant, ne veut pas dire qu'il l'a effectivement avalé, contrairement à Abilify MyCite®.

4) AUTRES CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES ET ÉCONOMIQUES

Il y a pléthore d'exemples issus de ce nouvel écosystème. Sans vouloir être exhaustif, on peut citer la collaboration entre Verily (Project Baseline) et quatre acteurs industriels (Novartis, Otsuka, Pfizer et Sanofi) dans le but de rendre disponible la collection de données digitales pour ceux qui lancent des essais cliniques. Novartis signe une collaboration avec Pear Therapeutics car, ensemble, ils veulent évaluer un outil digital comme «moyen thérapeutique» dans le contexte de la schizophrénie et de la sclérose en plaques. L'acteur de l'IP sort ici carrément de sa zone de prédilection et de confort.

Certains spécialistes économiques et experts du monde de la technologie (Accenture, entreprise internationale de conseils et de technologie) estiment que 54 % des revenus du secteur biopharmaceutique vont probablement être générés grâce à l'utilisation conjointe de la science (comme la génomique) et des nouvelles technologies (11). Les acteurs industriels qui

embrassent ce mouvement investissent 7 à 8 fois plus d'argent en génomique, big data, intelligence artificielle (IA) et technologies connectées que leurs concurrents. Ils ont plus de chances qu'eux d'obtenir le précieux aval des instances régulatrices, car celles-ci comprennent l'impact profond qu'auront ces nouvelles technologies sur la qualité des soins.

Par contre, les observateurs avertis déplorent qu'il n'y ait pas assez d'attention portée aux aspects économiques, y compris en ce qui concerne l'élaboration et la conduite des essais cliniques. L'IA y fera irruption massivement, que ce soit pour optimiser la construction de l'essai clinique, la sélection des patients, la réduction de la durée des essais. Cette IA facilite également le suivi de multiples paramètres et l'adhésion au traitement, le tout en temps réel. Elle permet l'analyse approfondie de toutes les données cliniques et biologiques, y compris celles qui proviennent des objets connectés (smartphones et capteurs divers) et des PRO («Patient Reported Outcome»), afin d'en extraire de l'information utile. Tous les acteurs de l'IP ont enfin compris qu'il faut faciliter l'accès aux essais cliniques, réduire la paperasserie administrative, et rendre l'environnement de recherche agréable et facile à utiliser pour les consommateurs (soignants et patients).

QUELLES SONT LES OPPORTUNITÉS POUR L'INDUSTRIE ?

Les cinq domaines de la disruption technologique dans le monde de l'IP sont : la prévention (domaine laissé en friche depuis des décennies), les traitements personnalisés (l'individualisation), les traitements curateurs (qui s'attaquent aux causes de la maladie, et non plus simplement aux symptômes), la médecine de précision (basée sur les «omics») et l'approche thérapeutique digitale (la technologie en guise de traitement).

Selon The Medical Futurist, les développements dans les domaines qui suivent vont fondamentalement et rapidement changer ce secteur industriel : le patient «habilité» («empowered» en anglais), l'utilisation du concept du «jeu intelligent» («clever gaming»), la réalité virtuelle et augmentée (pour traiter ou pour éduquer), le séquençage du génome et, en particulier, le pharmacogénome, le «moi quantifié» (capteurs divers) et les «big data», les biotechnologies DIY («Do It Yourself» = faites-le vous-même), l'impression 3D (par exemple, de médicaments personnalisés, en lieu et place du produit qui «convient» à tout le monde), les nouveaux modèles d'expérimentation qui ne font plus appel à des sujets

humains (*in silico* trials = essai clinique basé sur une simulation informatique individualisée, et les «organ-on-a-chip» = puce de culture cellulaire micro-fluidique en 3D qui simule l'activité, la mécanique et la physiologie d'organes entiers), l'utilisation d'ordinateurs super-puissants pour la R&D (avènement des ordinateurs quantiques et utilisation de l'IA) et le développement de pistes thérapeutiques révolutionnaires, comme les nanorobots circulants (12).

L'IA prend une place centrale et on le remarque par le nombre de start-ups qui l'utilisent. Ce constat n'est pas vraiment étonnant. Les responsables de Deep Genomics au Canada partent, d'ailleurs, du principe que la biologie humaine est excessivement complexe et, par conséquent, que l'humain est incapable de la comprendre complètement. Insilico (OxfordUK) utilise l'IA pour réduire de façon significative la durée des essais cliniques. Exscientia, qui a un accord de collaboration stratégique avec Sanofi, met à profit l'IA pour automatiser la conceptualisation de nouveaux médicaments. La plateforme Berg aux USA y fait appel pour identifier de nouvelles cibles en oncologie et pour développer de nouveaux médicaments spécifiques. Bayer s'est associé avec Cyclica (Toronto, Canada), une start-up qui utilise l'IA pour identifier des protéines comme cibles potentielles.

CONCLUSIONS

Les désillusions sont légion quand il s'agit de l'IP. Les produits sont taxés de trop chers. L'accessibilité n'est pas ubiquitaire, ni assurée dans le temps. Les médecins prescripteurs et les patients bénéficiaires sont de plus en plus souvent confrontés aux ruptures de stock pour des médicaments taxés d'essentiels. La transparence n'est, malheureusement, pas de mise en matière des coûts (fabrication, R&D, distribution) et des revenus. L'indépendance de la prescription et l'absence de conflits d'intérêts ne sont pas garanties.

L'efficacité même des médicaments les plus populaires est largement décriée. Pas étonnant, dès lors, que certains gouvernements, comme aux Pays-Bas, veulent instaurer le principe du P4P («Pay for Performance») et le principe du «no cure, no pay» (pas de guérison, pas de paiement). Certains projets pilotes y ont été lancés, à l'initiative des oncologues néerlandais, et en collaboration avec des acteurs industriels et les assurances-maladies.

Fort heureusement, les grands acteurs du secteur pharma apprivoisent progressivement l'ensemble de cette palette de nouvelles tech-

nologies. Ils s'intéressent à la faisabilité, à la désirabilité et à la viabilité commerciale de ces nouvelles approches. Ils s'inspirent de plus en plus du savoir-faire et du faire-savoir des poids lourds de la Silicon Valley, et certains d'entre eux établissent des alliances stratégiques pour profiter de l'expertise des GAFAs. Ils sont très conscients que leur succès industriel va dépendre de l'obtention de données fiables, pas seulement issues de la R&D, mais aussi de l'intégralité de la chaîne, allant de la production, en passant par la distribution, pour finir au niveau des utilisateurs. Tous réalisent qu'ils vont devoir embarquer dans une démarche de type «real world evidence» (preuves issues du monde réel), car ceci va indéniablement influencer la régularisation et l'autorisation de commercialisation de la part d'instances comme la FDA et l'EMA, mais également des gouvernements.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scannell JW, Blanckley A, Boldon H, Warrington B. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:191-200.
2. de Felice D. How Pharma can fix its reputation and its business at the same time. *Harvard Business Review* 2017. <https://tinyurl.com/lcbj8enw> - Consulté le 30 novembre 2020.
3. Fojo T, Mailankody S, Lo A. Unintended consequences of expensive cancer therapeutics – the pursuit of marginal indications and a Me-too mentality that stifles innovation and creativity. The John Conley Lecture. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;141:1225-36.
4. Rupp T, Zuckerman D. Quality of life, overall survival, and costs of cancer drugs approved based on surrogate endpoints. *JAMA Intern Med* 2017;177:276-7.
5. Muoio D. (2017). Science 37 concludes its first fully virtual clinical trial. *Mobihealthnews* 2017. <https://tinyurl.com/ivexzx0n> - Consulté le 30 novembre 2020.
6. Coucke C, Coucke P. Le diabète à l'ère de la médecine connectée. *Rev Med Liège*;2021:soumis pour publication.
7. Comstock J. (2018). MC10 gets its first FDA clearance for BioStamp nPoint, a sensor platform for clinical trials. *Mobihealthnews* 2018. <https://tinyurl.com/1b6p70xc> - Consulté le 30 novembre 2020.
8. Lovett L. (2019). AbbVie employs MC10's wearables for new MS clinical trials. *Mobihealthnew*, 2019. <https://tinyurl.com/69khgt4f> - Consulté le 30 novembre 2020.
9. Marra C, Chen JL, Coravos A, Stern AD. Quantifying the use of connected digital products in clinical research. *NPJ Digit Med* 2020;3:50.
10. Comstock J. (2017) In-depth : how digital sensors could change the face of pharma. *Mobihealthnews* 2017. <https://tinyurl.com/iho58fxk> - Consulté le 30 novembre 2020.
11. Dearment A. (2019) Can "new science" cure biopharma's "compressive disruption" problem ? *MedCityNews* 2019. <https://tinyurl.com/h89o9754> - Consulté le 30 novembre 2020.
12. Editor The Medical Futurist. (2016) 10 disruptive technologies that will transform pharma. <https://medicafuturist.com/disruptive-technology-pharma/> - Consulté le 30 novembre 2020.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr P.A. Coucke, Service de Radiothérapie, CHU Liège, Belgique.
Email : pcoucke@chuliege.be