



HAL
open science

Utilisation des jeux vidéos thérapeutiques dans le cadre de maladies neurodégénératives : aspects réglementaires et cliniques

Benoit Cartier

► To cite this version:

Benoit Cartier. Utilisation des jeux vidéos thérapeutiques dans le cadre de maladies neurodégénératives : aspects réglementaires et cliniques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02316754

HAL Id: dumas-02316754

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02316754v1>

Submitted on 15 Oct 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE PHARMACIE

Année : 2018

N°

THESE D'EXERCICE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le 15 février 2019

par

Benoit CARTIER

**UTILISATION DES JEUX VIDEOS
THERAPEUTIQUES DANS LE CADRE DE
MALADIES NEURODEGENERATIVES : aspects
réglementaires et cliniques**

Jury

Président	Mr Jean-Michel CARDOT	Professeur, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Membres	Mr Éric DESSERTENNE	Docteur en pharmacie, Biocorp productions- Issoire
	Mme Claire GAILLARD	Maître de conférences, Université Lyon I
	Mr Pierre-Charles ROMOND	Maître de conférences, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2018

N°

THESE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le 15 février 2019

par

Benoit CARTIER

**UTILISATION DES JEUX VIDEOS
THERAPEUTIQUES DANS LE CADRE DE
MALADIES NEURODEGENERATIVES : aspects
réglementaires et cliniques**

Jury

Président	Mr Jean-Michel CARDOT	Professeur, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Membres	Mr Eric DESSERTENNE	Docteur en pharmacie, Biocorp productions- Issoire
	Mme Claire GAILLARD	Maître de conférences, Université Lyon I
	Mr Pierre-Charles ROMOND	Maître de conférences, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

REMERCIEMENTS

A mon président et directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Jean Michel CARDOT,

Maître de Conférences à la faculté de Pharmacie de Clermont-Ferrand,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger et présider le jury de cette thèse.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

Sincères remerciements.

A mes juges,

Monsieur Pierre-Charles ROMOND,

Maître de Conférences à la faculté de Pharmacie de Clermont-Ferrand,

Pour avoir aimablement accepté de participer à ce jury de thèse. Pour votre encadrement et le partage de vos connaissances durant toutes mes années d'études. Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

Madame le docteur Claire GAILLARD,

Maitre de Conférences à l'Université Lyon 1,

Pour avoir accepté de prendre part au jury.

Merci pour l'expérience que vous m'avez apportée pendant vos cours dispensés lors du Master ATRDM, ainsi que pour votre participation à tous nos oraux de projets, et pour tous vos conseils.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon respect et de ma gratitude.

Monsieur le Docteur Éric Dessertenne, pharmacien et directeur général de Biocorp productions,

Vous avez accepté, avec un grand intérêt de juger ce travail. Je vous remercie pour vos conseils et le partage de vos connaissances durant mon stage de 5^{ème} année. Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

Je remercie également,

A Mademoiselle Clémentine ESPINASSE, mon maître d'apprentissage chez Genious HEALTHCARE

Un grand merci pour m'avoir suivi durant toute ma dernière année d'étude, pour avoir participé à ma formation, pour avoir pris du temps pour que cette année se déroule au mieux.

Merci pour tous tes précieux conseils, ta gentillesse et pour tous les bons moments passés ensemble.

A Monsieur Pierre FOULON, directeur général de Genious HEALTHCARE, ainsi qu'à tout le personnel de l'entreprise, que ce soit à Paris et à Montpellier,

Un grand merci pour m'avoir accueilli dans votre entreprise, pour m'avoir intégré au mieux dès le premier jour, pour avoir participé à ma formation et pour l'expérience de l'entreprise que vous m'avez apportée.

A Monsieur Norbert NOURY, directeur du master ATRDM et Monsieur Emmanuel PERRIN, directeur de Polytech Lyon,

Un grand merci pour cette dernière année de formation très enrichissante et professionnalisante.

A Monsieur Patrick QUERO, responsable qualité et affaires réglementaires de Biocorp Productions,

Un grand merci pour m'avoir accueilli dans votre entreprise et d'avoir accepté d'être mon maître de stage. Je vous remercie pour votre encadrement, vos précieux conseils et votre suivi tout au long de ce premier stage en industrie.

A ma maman et à ma sœur,

Merci pour votre soutien, votre présence durant toutes ces années, pour avoir toujours cru en moi et pour m'avoir encouragé sans cesse sur cette voie qui aboutit ce jour.

Je remercie également Laure pour son aide lors du concours de PACES, à la maison et dans mon travail.

Un immense merci pour votre soutien inconditionnel.

Que vous trouviez dans ce travail le témoignage de toute ma gratitude et de tout mon amour.

A mes grands-parents Danièle, Danielle et Jean-Louis, et Marie-Odile et Jacques que je considère comme tels,

Qui ont suivi avec intérêt toutes mes années d'études.

Que vous puissiez être fiers de moi en ce jour.

A mon grand-père Jean-Paul,

Tu nous as quittés bien trop tôt.

J'aurais aimé que tu participes à ma thèse.

Que tu puisses être fier de moi de là-haut.

A Camille

Un grand merci pour ton soutien et pour tout ce que tu m'apportes.

Avec tout mon amour.

A ma famille,

Vous tous qui êtes venus en ce jour et pour tous ceux qui n'ont pas pu se déplacer.

Merci pour votre soutien durant ces années d'études.

A tous mes amis de longue date,

Anaëlle, Cédric, François, Jérémy, Lucas, Maxime, Nicolas, Pierre, Quentin, Simon. Merci pour votre présence et tous les bons moments passés ensemble.

A mes amis de faculté,

Alexanne, Clara, Corentin, Julie, Justine, Margaux, Pauline, Sara, Thomas.... A tous les bons moments passés ensemble.

A mon papa,

Tu nous as quittés bien trop tôt.

J'aurais aimé que tu sois là et que participes à ma thèse en ce jour.

Toi qui étais si attentionné et sur qui je pouvais toujours compter.

Que tu puisses être fier de moi de là-haut, ce travail t'est dédié.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	1
TABLE DES MATIERES.....	5
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....	8
LISTE DES ABREVIATIONS	10
INTRODUCTION.....	11
1. LES JEUX VIDEO THERAPEUTIQUES.....	13
1.1. HISTORIQUE RAPIDE DES SERIOUS GAME ET DES JEUX VIDEO THERAPEUTIQUES	13
1.2. DEFINITION.....	14
1.3. CONCEPTION D'UN JEU VIDEO THERAPEUTIQUE.....	15
1.4. DISPOSITIF MEDICAL ET MARQUAGE CE.....	16
1.4.1. <i>Définition</i>	16
1.4.2. <i>Classification</i>	17
1.4.3. <i>Dossier de marquage CE</i>	19
1.4.4. <i>Règlement européen 2017/745</i>	22
1.5. PROTECTION DES DONNEES A CARACTERE PERSONNEL.....	25
1.5.1. <i>Introduction au Règlement européen 2016/679</i>	25
1.5.2. <i>Définitions</i>	26
1.5.3. <i>Mise en conformité</i>	27
1.5.3.1. Droit des individus :.....	28
1.5.3.2. Analyse d'impact relative à la protection des données.....	28
2. L'UTILISATION DE JEUX VIDEO THERAPEUTIQUES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE DE PARKINSON.....	31
2.1. LA MALADIE DE PARKINSON	31
2.1.1. <i>Généralités</i>	31
2.1.2. <i>Epidémiologie</i>	31
2.1.1. <i>Physiopathologie</i>	32
2.1.2. <i>Aspects cliniques</i>	33
2.1.3. <i>Prise en charge</i>	34
2.1.3.1. Traitements médicamenteux.....	34
2.1.3.2. Prise en charge non médicamenteuse	35
2.2. DESCRIPTION GENERALE D'UN EXEMPLE DE JEU VIDEO THERAPEUTIQUE.....	37
2.2.1. <i>Le dispositif médical TOAP Run</i>	37
2.2.1.1. Le module jeu.....	37
2.2.1.2. Le module évaluations	38
2.2.2. <i>Finalités</i>	40

2.2.3.	<i>Indications et population de patients cibles</i>	40
2.2.4.	<i>Objectifs thérapeutiques</i>	40
2.2.4.1.	Activités physiques.....	40
2.2.4.2.	Activités cognitives.....	42
2.2.4.3.	Activités comportementales.....	43
2.2.5.	<i>Aspects techniques de création du dispositif médical</i>	43
2.2.5.1.	Logiciels utilisés.....	43
2.2.5.2.	Caméra Kinect.....	43
2.2.5.3.	Recueil des gestes réalisés par le patient.....	44
2.2.5.4.	Génération aléatoire d'une séance de rééducation.....	45
2.2.5.5.	Niveaux de difficulté.....	46
2.3.	ASPECTS CLINIQUES.....	47
2.3.1.	<i>Présentation de l'étude pilote « The feasibility and positive effects of a customised videogame rehabilitation programme for freezing of gait and falls in Parkinson's disease patients: a pilot study »(27)</i>	47
2.3.2.	<i>Objectifs de cette étude pilote</i>	48
2.3.3.	<i>Matériel et méthodes</i>	48
2.3.4.	<i>Critères d'évaluation</i>	49
2.3.4.1.	L'acceptabilité et la faisabilité de la rééducation à l'aide de ce dispositif médical.....	49
2.3.4.2.	Les questionnaires permettant d'évaluer les troubles de la marche et de l'équilibre.....	50
2.3.4.3.	Les paramètres cinétiques du mouvement.....	50
2.3.5.	<i>Résultats et bénéfices cliniques</i>	51
2.4.	LIMITES DE L'ETUDES ET AMELIORATIONS.....	54
2.5.	ASPECTS REGLEMENTAIRES.....	55
2.5.1.	<i>Dispositif médical de classe I</i>	55
2.5.2.	<i>Risques engendrés par ce dispositif médical</i>	56
3.	L'UTILISATION DE JEUX VIDEO THERAPEUTIQUES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER	58
3.1.	LA MALADIE D'ALZHEIMER.....	58
3.1.1.	<i>Généralités</i>	58
3.1.2.	<i>Diagnostic</i>	58
3.1.2.1.	La mémoire.....	60
3.1.2.2.	Fonctions attentionnelles.....	61
3.1.2.3.	Fonctions exécutives.....	61
3.1.2.4.	Fonctions instrumentales.....	62
3.1.3.	<i>Physiopathologie</i>	62
3.1.4.	<i>Traitements pharmacologiques</i>	63
3.1.5.	<i>Prise en charge non médicamenteuse</i>	64

3.2.	DESCRIPTION GENERALE D'UN EXEMPLE DE JEU VIDEO THERAPEUTIQUE.....	66
3.2.1.	<i>Modes d'utilisation</i>	67
3.2.1.1.	Les tests neuropsychologiques inclus dans ce dispositif.....	68
3.2.2.	<i>Mouvements à réaliser</i>	71
3.2.3.	<i>Destinations prévues et intérêt médical</i>	72
3.2.3.1.	Tâches cognitives.....	72
3.2.3.2.	Tâches aérobies.....	72
3.2.4.	<i>Population cible</i>	73
3.2.5.	<i>Bénéfices attendus pour le patient</i>	73
3.2.5.1.	Activités physiques.....	73
3.2.5.2.	Activités cognitives.....	74
3.3.	ASPECTS CLINIQUES.....	75
3.3.1.	<i>Présentation de l'étude clinique « Physical and cognitive stimulation using an exergame in subjects with normal aging, mild and moderate cognitive impairment »(44)</i>	75
3.3.2.	<i>Objectifs de cette étude pilote</i>	76
3.3.3.	<i>Matériels et méthodes</i>	77
3.3.4.	<i>Critères d'évaluation</i>	78
3.3.4.1.	Evaluation cognitive.....	78
3.3.4.2.	Evaluation physique.....	79
3.3.5.	<i>Résultats de l'étude clinique</i>	80
3.4.	ASPECTS REGLEMENTAIRES.....	84
3.4.1.	<i>Dispositif médical de classe I</i>	84
3.4.2.	<i>Risques engendrés par le dispositif</i>	85
	CONCLUSION.....	86
	BIBLIOGRAPHIE.....	88

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableaux :

Tableau I :	Résumé des séances d'entraînement cognitif pendant l'étude clinique	79
Tableau II :	Tableau indiquant les temps de jeu (avec et sans exercices physiques) et le nombre de tests finis selon le groupe	80
Tableau III :	Résultats des tests mesurant l'intérêt, la difficulté et les émotions ressenties pendant l'utilisation	82
Tableau IV :	Résultats des tests mesurant l'intérêt, la difficulté et les émotions ressenties pendant l'utilisation	84

Figures :

Figure 1 :	Diversité des dispositifs médicaux	17
Figure 2 :	Composition de l'annexe IX de la directive 93/42/CEE	18
Figure 3 :	Schématisation d'un dossier de marquage CE	19
Figure 4 :	Schématisation d'une analyse de risque selon la norme EN ISO 14971 : 2013	21
Figure 5 :	Exemple d'Identifiant Unique des Dispositifs (UDI)	24
Figure 6 :	Schématisation de la notion de risque sur la vie privée	26
Figure 7 :	Méthodologie de mise en conformité suggérée par la CNIL	27
Figure 8 :	Représentation de la démarche de conformité d'un PIA	29
Figure 9 :	Démarche générale pour mener une PIA	30
Figure 10 :	Schématisation de l'évolution de la maladie de Parkinson	33
Figure 11 :	Résumé des troubles liés à la maladie de Parkinson (HAS 2016)	37
Figure 12 :	Représentation schématique de l'interface d'utilisation du dispositif	37
Figure 13 :	Exemple d'évaluation : le TMTA : Trail Making test A	39
Figure 14 :	Affichage des résultats du module évaluations accessibles par le professionnel de santé	39
Figure 15 :	Présentation des postures à réaliser dans le module Jeu	42

Figure 16 :	Illustration simplifiée des marges de perception	44
Figure 17 :	Schéma explicatif des marges	46
Figure 18 :	Graphiques représentant la durée d'une séance, et le nombre de mouvements réalisés pendant une séance	49
Figure 19 :	Graphiques représentant l'intérêt perçu et l'acceptabilité par les patients du dispositif médical	51
Figure 20 :	Graphiques représentant l'évolution des différents questionnaires pendant le déroulement de l'étude clinique	53
Figure 21 :	Graphique représentant la durée de la phase d'anticipation du pas au fil des séances	53
Figure 22 :	Graphique représentant la longueur du pas au fil des séances	54
Figure 23 :	Exemple d'avertissements dans la notice d'utilisation de TOAP Run	56
Figure 24 :	Représentation schématique pour localiser l'hippocampe et les corps amygdaliens	60
Figure 25 :	Arbre décisionnel de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer (HAS)	64
Figure 26 :	Capture d'écran du mode scénario de X-TORP	68
Figure 27 :	Exemple du DSST avec les graphiques du dispositif médical X-TORP	69
Figure 28 :	Exemple de consignes données dans un GNGRTT	70
Figure 29 :	Capture d'écran du DMS 48 modélisé dans X-TORP	70
Figure 30 :	Capture d'écran du Cancellation Test modélisé dans X-TORP	71
Figure 31	Description des mouvements à réaliser pour le mode scénario d'X-TORP	72

LISTE DES ABBREVIATIONS

ANSM	Agence National de Sécurité du Médicament
CT	Cancellation Test
CMRR	Centre Mémoire Ressource Recherche
CNIL	Commission Nationale Informatique et Libertés
CPP	Comité de Protection des Personnes
DM	Dispositif Médical
DMS 48	Delayed Machine Sample to 48
DSST	Digit Symbol Substitution Test
NGRRTT	Go Non-Go-Reaction Time Test
ICM	Institut du cerveau et de la Moelle situé à Paris
MCI	Mild Cognitive Impairment = Troubles cognitifs légers
PANAS	Positive And Negative Affect Schedule
PIA = DPIA	Privacy Impact Assesment : Analyse d'impact sur la vie privée
RGPD	Règlement Général relatif à la Protection des Données
RPG	Role Play Game
SAC	Surveillance après Commercialisation
SCAC	Suivi Clinique Après Commercialisation
SG	Serious Game
TMTA	Trail-Making-Test A
TMTB	Trail-Making-Test B
TUG	Timed Up and Gp
UDI	Identifiant Unique des Dispositifs

INTRODUCTION

Après une première expérience dans l'industrie des dispositifs médicaux, et notamment des « dispositifs connectés », j'ai choisi de me spécialiser dans les affaires réglementaires des dispositifs médicaux, en réalisant un master dédié, en tant que 6^{ème} année de pharmacie. (Master II Affaires Technico-Réglementaires des Dispositifs Médicaux, dispensé à Polytech, Université Lyon I)

J'ai réalisé ce master en alternance chez GENIOUS Healthcare, filiale du groupe GENIOUS. C'est une entreprise spécialisée dans la création et le développement de Serious Game, et plus récemment de jeux vidéo thérapeutiques. J'ai donc travaillé à l'institut du Cerveau et de la Moelle Epinière (ICM), au sein d'un laboratoire commun (BRAIN e-NOVATION) entre l'ICM et GENIOUS Healthcare.

Les jeux vidéo thérapeutiques peuvent être classés en tant que dispositifs médicaux, d'où le choix de cette entreprise. De plus, c'est un domaine que je ne connaissais pas, et qui me paraissait très intéressant.

La première partie de cette thèse sera consacrée aux jeux vidéo thérapeutiques, à leur développement, à leur mise à disposition des patients et aux contraintes réglementaires que cela peut générer. J'ai choisi d'orienter cette thèse avec une approche réglementaire (1.4 et 1.5), car cette thèse est également l'aboutissement de mon Master II spécialisé dans les affaires réglementaires. De plus, il est également enrichissant de voir quels jeux vidéo thérapeutiques, sont marqués CE et sont donc des dispositifs médicaux, et de comprendre ce que cela peut impliquer.

Dans un second temps j'ai choisi de présenter un jeu vidéo thérapeutique étant un dispositif médical de classe I, et destiné à la rééducation physique et cognitive des patients atteints de troubles de la marche et de l'équilibre, liés à la maladie de Parkinson ou à des pathologies assimilées, ainsi que l'étude clinique qui a porté sur ce dispositif.

Pour la troisième partie de cette thèse, un autre jeu vidéo thérapeutique visant la rééducation physique et cognitive des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et pathologies assimilées est présenté.

J'ai choisi de présenter des dispositifs médicaux utilisés dans le cadre de maladies neurodégénératives, car l'incidence de celles-ci augmente actuellement, et car l'efficacité de certains traitements médicamenteux est remise en cause aujourd'hui. Le vieillissement de la population peut être l'un des facteurs explicatifs de l'augmentation de cette incidence.

On peut définir le vieillissement comme « l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient, après la phase de maturité, la structure et les fonctions de l'organisme d'un être vivant sous l'action du temps ». Sur le plan physiologique, le vieillissement est la résultante d'un ensemble de facteurs intimement liés mais distingués en deux grandes catégories :

- la part intrinsèque, liée aux composantes génétiques de notre organisme
- la part extrinsèque, liée à un ensemble de facteurs environnementaux, soit l'histoire de chacun (1)

Il est important de distinguer le phénomène de vieillissement réussi et le vieillissement « pathologique ».

Bien vieillir (le vieillissement réussi) correspond à une faible probabilité de développer des maladies et handicaps, une volonté de s'engager dans certaines activités sociales et encore un maintien d'un haut niveau de fonctionnement cognitif. A l'inverse, mal vieillir (le vieillissement « pathologique »), coïncide avec l'apparition de signes de morbidité précoces, notamment les maladies cardiovasculaires, les troubles physiques, sensoriels, cognitifs et comportementaux, souvent associés à des signes de dénutrition, ce qui augmente le risque d'apparition de pathologies et de neuropathologies. (2)

1. Les jeux vidéo thérapeutiques

L'utilisation des technologies innovantes pour la santé constitue un enjeu important pour augmenter l'efficacité des soins auprès des personnes malades et éventuellement en diminuer le coût. Plus particulièrement l'utilisation des jeux vidéo dans la rééducation des patients atteints de maladies neurologiques est largement justifiée par la littérature scientifique.

1.1. Historique rapide des serious game et des jeux vidéo thérapeutiques

L'origine du terme « serious game (SG) » vient des Etats-Unis. Clark Abt, universitaire aux Etats-Unis, a écrit au début des années 70 un ouvrage intitulé « *Serious games* » où il avance l'idée d'établir un lien entre des jeux de rôle ou de stratégie et des domaines sérieux, notamment la pédagogie, l'industrie et l'armée.(3)

Le terme SG est utilisé pour définir les jeux vidéo sérieux pour la première fois seulement. De plus, 2002 semble marquer le point de départ du SG avec la diffusion d'« America'S Army® », un « Military game » conçu pour entraîner les citoyens américains aux combats militaires et promouvoir le système militaire aux Etats-Unis, dans la lutte anti-terroriste.

Malgré cela, les premières applications pouvant appartenir à la définition de SG sont plus anciennes. Ainsi, dès le début des années 70, les premiers « Edugames » ont vu le jour (pour la diffusion de l'informatique). Les premiers « Military games » sont apparus durant les années 80 (lors du boom économique du jeu vidéo, avec l'apparition des premières consoles de salon) et les premiers « Militant games » durant les années 90 (utilisation du JV pour communiquer avec la jeunesse). On peut donc s'apercevoir que les domaines d'application des SG sont vastes et peuvent répondre à plusieurs objectifs. De plus, c'est un processus dynamique qui, en fonction de divers enjeux (par exemple des enjeux économiques, politiques et technologiques), élargit continuellement son champ d'application.

Les Serious games peuvent être classifiés :

- SG publicitaire (dans le domaine du marketing)
- SG informatif / actualité (dans le domaine de l'information)
- SG militant
- SG militaire

- SG santé (dans le domaine de la santé, également appelés **jeux vidéo thérapeutiques**)
- SG ludo éducatif (dans le domaine de l'éducation et/ou de la formation). (3)

Ce sont donc les jeux vidéo thérapeutiques qui feront l'objet de cette thèse.

1.2. Définition

Comme dit dans le paragraphe 1.1, le terme SG a été proposé en 2002. Une première définition, formulée par Ben Sawyer indique qu'il s'agit d'applications informatiques, réalisées par « *des développeurs, des chercheurs, des industriels, qui regardent comment utiliser les jeux vidéo et les technologies associées en dehors du divertissement* ».

Plus récemment, Alvarez, en 2007, propose une définition plus précise : un serious game est considéré comme une : « *Application informatique, dont l'intention initiale est de combiner, avec cohérence, à la fois des aspects sérieux tels que, de manière non exhaustive et non exclusive, l'enseignement, l'apprentissage, la communication, ou encore l'information, avec des ressorts ludiques issus du jeu vidéo (Game). Une telle association, qui s'opère par l'implémentation d'un "scénario pédagogique", qui sur le plan informatique correspond à implémenter un habillage (sonore et graphique), une histoire et des règles idoines, a donc pour but de s'écarter du simple divertissement. Cet écart semble indexé sur la prégnance du « scénario pédagogique », dont les objectifs sur le plan formel se confondent avec ceux du jeu vidéo* ». (4)

Pour résumer, un SG est un jeu vidéo dans lequel l'idée initiale de son concepteur est de combiner des aspects sérieux à buts pédagogiques avec des ressorts ludiques issus des jeux vidéo, grâce à l'ajout d'un scénario pédagogique au scénario de jeu.

Un jeu vidéo thérapeutique reprend donc cette notion, dans le domaine de la santé, c'est-à-dire qu'une pathologie va être ciblée (par exemple la maladie de Parkinson), ou au moins un (ou plusieurs) signes cliniques de cette pathologie (par exemple les troubles de la marche et de l'équilibre, induits par la maladie de Parkinson)

1.3. Conception d'un jeu vidéo thérapeutique

Il existe deux manières de concevoir un jeu vidéo thérapeutique :

Le principe dit « Mods » (modifications) consiste à effectuer une ou plusieurs transformations, par des mises à jour, ou par des patches informatiques, sur une application originale, notamment au niveau de l'habillage graphique, sonore, du scénario ou des règles.

Le principe dit « Custom » consiste à développer directement une application originale. Pratiquement tous les jeux vidéo thérapeutiques répondraient au premier principe. En effet, même ceux se revendiquant « Custom », s'inspirent de certains gameplay (= ensemble des paramètres du jeu traduisant sa jouabilité) déjà existants.

Un projet de jeu vidéo thérapeutique peut être divisé en plusieurs grandes phases :

- Phase I : analyse des besoins opérationnels et des spécifications fonctionnelles : cela va impliquer un recueil des besoins des professionnels de santé concernés, ainsi qu'une définition des différentes fonctionnalités attendues, selon le profil des différents utilisateurs (patients âgés ou non, médecins).
- Phase II : définition et édition des contenus liés à la rééducation : c'est-à-dire la définition des objectifs rééducatifs et de la nature des exercices de rééducation, ainsi que la conception du gameplay et des différents scénarii des jeux de rééducation.
- Phase III : développement du jeu vidéo thérapeutique : conception de modèles informatiques concernant l'architecture du jeu vidéo et la programmation orientée pour l'adaptativité de l'expérience de jeu.

C'est un exemple de développement, reprenant les trois grandes phases de la conception. Le projet doit être mûrement réfléchi et tenir compte d'un grand nombre de variables afin de mettre en adéquation la technologie avec les objectifs du jeu vidéo thérapeutique et les futurs usagers. La démarche de conception ne va pas dans un seul sens. En effet, même en structurant au maximum la démarche de conception (et de la formaliser sur le cahier des charges) il reste difficile d'anticiper de manière précise tous les critères influençant l'utilisabilité du jeu vidéo thérapeutique. Les premiers tests sur les futurs usagers permettent de vérifier les choix de gameplay, les règles ergonomiques définies et l'adhésion des usagers. Ainsi, comme mis en évidence par (Benveniste et al., 2012) des modifications du gameplay et des choix ergonomiques peuvent s'en suivre, aboutissant à une nouvelle version du jeu.(5)

1.4. Dispositif médical et marquage CE

1.4.1. Définition

La question de la définition d'un dispositif médical (D.M) se pose pour un développement ayant attrait à la santé. Le fait de tomber dans cette catégorie est lourd en conséquences : les différentes procédures de marquage CE des dispositifs médicaux demandent de prouver la conformité du produit aux exigences sur les dispositifs médicaux et peuvent, en fonction de la classe du DM, obliger le fabricant à mettre en place un système de management de la qualité.

Actuellement, *c'est la directive européenne 93/42/CEE* qui définit la notion de DM.

L'article 1er de celle-ci définit un dispositif médical comme « *tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostique et/ou thérapeutique, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins :*

- *de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie,*
- *de diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,*
- *d'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,*
- *de maîtrise de la conception,*

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; » (6)

Les jeux vidéo thérapeutiques, comme ceux mentionnés dans la suite de cette thèse, peuvent donc rentrer dans le cadre de cette définition.

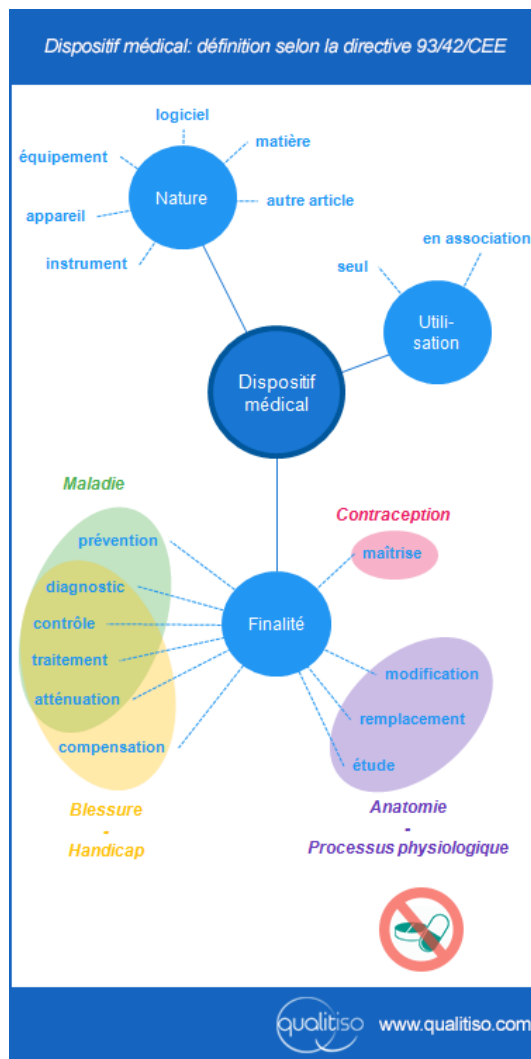


Figure 1 : Diversité des dispositifs médicaux

1.4.2. Classification

Dans un second temps, il est nécessaire de définir la classe du DM, qui va permettre de définir les contraintes pour établir la conformité du produit aux diverses exigences réglementaires.

Il existe quatre classes pour les DM, par ordre de criticité croissante : **I, IIa, IIb et III**. La criticité dépend du risque potentiel pour le patient, pour le personnel soignant ou pour toute autre personne intervenant lors de l'utilisation du DM.

L'annexe IX de la directive 93/42/CEE définit les différents critères de classification. De plus, la commission Européenne publie, et met régulièrement à jour, un guide pour les classifications ambiguës. Actuellement, cela peut concerner les produits de désinfection

des mains, les produits de blanchiment des dents et aussi les logiciels et les applications mobiles.

L'annexe est divisée en 3 parties :

Définitions

- Règles d'application
- Règles de classification : 18 règles qui définissent différents cas de figure

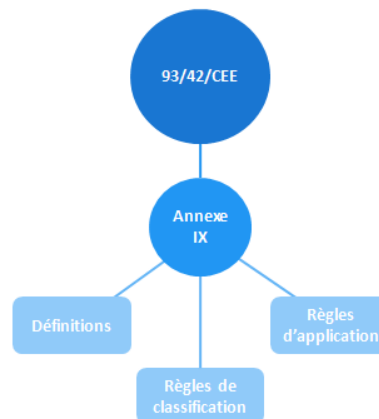


Figure 2 : Composition de l'annexe IX de la directive 93/42/CEE

Un jeu vidéo thérapeutique est un dispositif médical de **Classe I** car il est considéré comme non invasif, donc non implantable, et présente un faible risque conformément à la règle 12 de l'Annexe IX de la Directive 93/42/CEE.

De plus, ils seront considérés comme Dispositif Médical Actif (« Tout logiciel autonome est considéré comme un dispositif médical actif ») dont la durée est considérée « de long terme » car « normalement destiné à être utilisé pendant plus de trente jours ». (6)

Un jeu vidéo thérapeutique appartient donc à la classe I suivant les critères de classification définis dans la directive 93/42/CEE et complétée par la directive 2007/47/CE.

La classe I pour un dispositif médical est donc la classe présentant les risques les plus faibles : le marquage CE se fait en "auto-certification", sans avoir recours à un organisme notifié.(7)

1.4.3. Dossier de marquage CE

Pour devenir dispositif médical de classe I, il est donc nécessaire de suivre une procédure d'auto-certification, en rédigeant un dossier de marquage CE. Celui-ci doit être créé dès le début du projet, et être tenu à jour tout le long de la vie du dispositif.

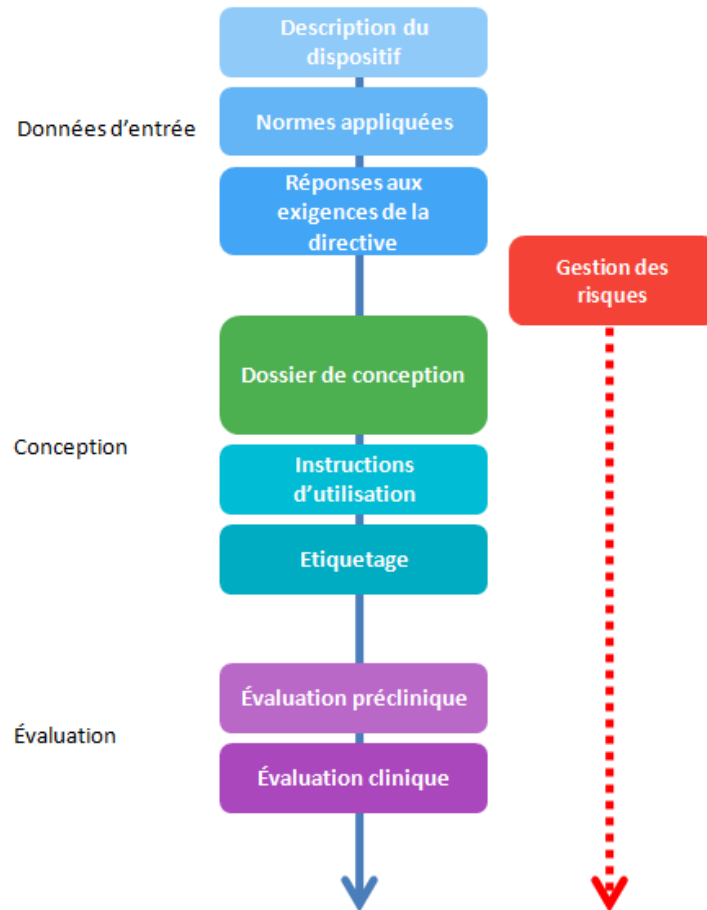


Figure 3 : Schématisation d'un dossier de marquage CE

Un fabricant de dispositifs médicaux doit répondre à la liste des exigences essentielles, définies dans l'annexe 1 de la directive 93/42/CEE. Elles concernent le produit et les activités du fabricant.

Leur respect doit garantir une utilisation sûre du DM et est obligatoire en vue du marquage CE. Le fabricant peut s'aider de normes harmonisées pour y répondre, et les documents décrits ci-dessous permettent également d'y répondre.

Les principales exigences sont de maîtriser les risques liés au dispositif, de garantir les performances énoncées, de fournir les documents d'utilisation nécessaires ou encore de garantir les processus de conception, de contrôle etc.(8)

Les normes harmonisées utilisées pour un tel DM sont notamment :

- EN ISO 1471 : Gestion des risques
- EN ISO 13485 : Système de management de la qualité
- EN 980 et EN ISO 15223-1 : Symboles utilisés pour les instructions d'utilisation, l'étiquetage et l'emballage
- EN 62304 : Cycle de vie des logiciels

Le dossier de marquage CE doit donc comprendre plusieurs documents, répondant aux exigences essentielles :

- **Description générale du produit :**

Ce document a pour but de faciliter la compréhension du dossier technique, pour s'assurer que tous les lecteurs comprennent les différents éléments de langage utilisés.

- **Notice d'utilisation :**

Conformément à la directive 93/42/CEE, tout dispositif médical doit être livré avec une notice d'utilisation dans la langue requise par le pays dans lequel il est distribué.

La notice d'utilisation contient, selon les recommandations de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) notamment les informations suivantes :

- Les informations figurant sur les étiquettes (nom du produit, nom fabricant, ...)
- Le manuel d'installation du dispositif.
- La procédure d'utilisation : pour les patients et pour les professionnels de santé
- La description des différents réglages d'utilisation
- La destination du dispositif, comprenant les indications et contre-indications.
- Les mises en garde et les précautions d'utilisation
- Une description des bénéfices cliniques escomptés
- Tout risque résiduel et effets secondaires indésirables liés au dispositif
- Une mention indiquant que tout incident grave survenu en lien avec le dispositif doit faire l'objet d'une notification au fabricant et à l'autorité compétente de l'Etat membre dans lequel l'utilisateur et/ou le patient est établi
- La date de la dernière révision de la notice

- **Analyse des données cliniques**

- **Plan de développement du logiciel**

- **Dossier de gestion de risques :**

Selon la norme EN ISO 14971, un dossier de gestion de risques contient l'ensemble des documents produits par la gestion de risques. La norme ISO 14971 est une norme harmonisée aux exigences de la directive européenne sur les dispositifs médicaux, elle décrit un processus permettant aux fabricants de gérer les risques associés à un dispositif médical.

Les objectifs de l'analyse de risque sont de délivrer un rapport d'analyse de risques qui contient les caractéristiques du dispositif médical qui pourraient impacter la sécurité de l'utilisateur, l'évaluation de chaque risque, puis l'évaluation de chaque risque résiduel.(9)

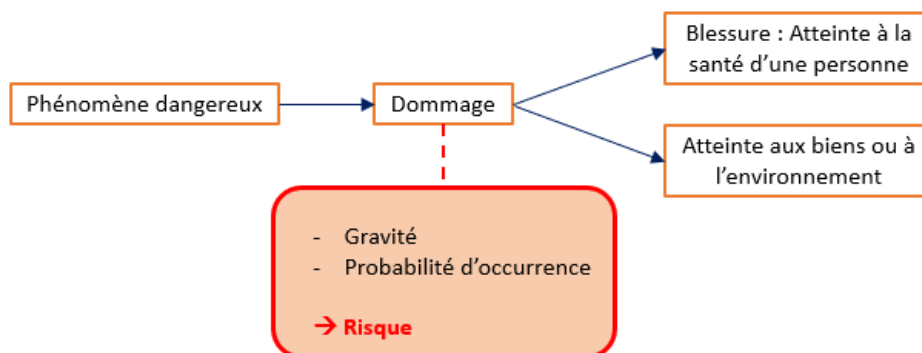


Figure 4 : Schématisation d'une analyse de risque selon la norme EN ISO 14971 : 2013

La méthodologie recommandée par l'ISO 14971 peut être résumée de la façon suivante :

1. Identification des risques, se basant sur la définition du contexte et utilisant l'annexe C de la norme ISO 14971
 2. Estimation des risques : estimation de la probabilité d'occurrence du phénomène dangereux, de la probabilité d'occurrence du dommage associé et de la gravité de celui-ci.
 3. Evaluation des risques
 4. Statut sur l'acceptabilité
 5. En cas de risque non accepté : Définition d'une mesure de maîtrise du risque pouvant prendre 3 formes :
 - de conception
 - de protection
 - prenant la forme d'une information à l'utilisateur
- a. Nouvelles estimations, évaluation et acceptabilité
 - b. Enregistrement des preuves d'efficacité de la mesure de maîtrise

c. En cas de risque maîtrisé non acceptable : recours au rapport bénéfice risque pour éventuelle acceptation

6. Identification de risques induits ou modifiés par la mesure de maîtrise

7. Acceptabilité de l'ensemble des risques résiduels

8. Le cas échéant : le rapport bénéfice risque est utilisé pour accepter les risques résiduels

- **Déclaration et formulaire ANSM**

1.4.4. Règlement européen 2017/745

Il est important de noter que le nouveau Règlement Européen 2017/745 va abroger la directive 93/42/CEE. En raison du nombre croissant de logiciels (embarqués, application mobile, voire même intelligence artificielle) proposés en tant que solution médicale, le règlement s'est adapté à ces innovations technologiques, et englobe bien les logiciels dans la définition.

Au niveau de la classification, la tendance est au durcissement pour les logiciels. En effet, la règle 11 de l'annexe VIII du Règlement stipule que : *“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. »(10)

Il n'est donc pas exclu qu'un jeu vidéo thérapeutique puisse devenir un dispositif médical de classe IIa avec le Règlement européen. Les fabricants vont donc appliquer des procédures de marquage CE plus contraignantes, avec une obligation plus fréquente de

gérer un système de management de la qualité (Norme EN ISO 13485 : Dispositifs médicaux – Système de management de la qualité – Exigences à des fins réglementaires).

Le règlement demande de générer une documentation conséquente autour du logiciel, qui pourra être réalisée et complétée grâce à la Norme EN 62304 : Logiciels de dispositifs médicaux. Cette norme définit trois classes de logiciels selon le niveau de gravité (A (risque le moins important), B et C.

Le Règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux va également avoir quelques impacts sur la gestion des risques. Les fabricants devront mettre à jour leurs procédures et documentations pour être conforme à la nouvelle réglementation, qui introduit des exigences supplémentaires. (Voir I.4.3)

On peut notamment penser aux informations qui doivent être fournies aux utilisateurs : La norme ISO 14971 laisse au fabricant le choix des informations à fournir pour maîtriser les risques résiduels, alors que le règlement demande d'indiquer tous les risques résiduels : Annexe II.4 "Les fabricants informent les utilisateurs concernant tout risque résiduel".

L'évaluation clinique a un rôle beaucoup plus important dans la gestion de risque avec le Règlement 2017/745 : Les données cliniques apportent le niveau de preuve suffisant pour garantir les bénéfices et la maîtrise des risques. L'investigation clinique utilise la gestion des risques pour garantir un rapport bénéfice/Risque favorable, durant l'investigation et après commercialisation.

La nouvelle réglementation implique également un nouveau processus d'identification des Dispositifs Médicaux : L'UDI (Ou IUD) : Identifiant Unique des Dispositifs.

L'UDI est attribué au niveau du système du logiciel. Seuls les logiciels qui sont disponibles dans le commerce et ceux qui constituent un dispositif à part entière sont soumis à cette exigence.

Le règlement implique que cet identifiant doit être disponible sur un écran aisément accessible pour l'utilisateur sous la forme d'un texte clair et aisément lisible, par exemple dans un fichier "en savoir plus" ou sur la page d'accueil.

Chaque dispositif devra porter une étiquette sur laquelle apparaîtra un code mentionnant l'identifiant du producteur et du produit (le GTIN), son numéro de lot et/ou son numéro de série, sa date de péremption et/ou sa date de production.

Le code UDI comporte deux parties :

- Une partie dynamique « Product Information : PI » avec les informations de traçabilité : la date de péremption, le numéro de lot et/ou le numéro de série selon le dispositif médical (les implants par exemple)
- Une partie statique qu'on appelle «Device Information : DI»

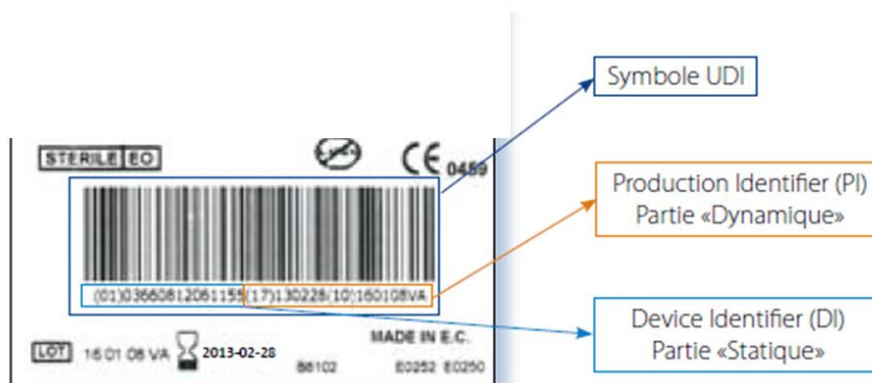


Figure 5 : Exemple d'Identifiant Unique des Dispositifs (UDI)

L'un des changements majeurs impliqués par la nouvelle réglementation va se situer dans un chapitre nouveau : La surveillance après Commercialisation (SAC) et le Suivi Clinique après Commercialisation (SCAC)

La SAC implique que les fabricants de dispositifs de classe I doivent établir un rapport sur la surveillance après commercialisation faisant la synthèse des résultats et des conclusions de l'analyse des données de surveillance après commercialisation qui ont été collectées dans le cadre du plan de surveillance.

Il permet de collecter, d'enregistrer et d'analyser, d'une manière active et systématique, les données pertinentes sur la qualité, les performances et la sécurité d'un dispositif pendant toute sa durée de vie, de tirer les conclusions qui s'imposent et de définir et d'appliquer toute mesure préventive ou corrective et d'en assurer le suivi. Cela peut provenir d' :

- informations concernant les incidents (graves ou non)
- informations provenant des rapports de tendances
- informations fournies par les utilisateurs (retours d'informations et réclamations)

- Informations publiques concernant des DM similaires (Article 83, 84 et Annexe III du Règlement 2017/745)(10).

Le SCAC précise les méthodes et les procédures à suivre pour collecter et évaluer de manière proactive des données cliniques dans le but :

- De confirmer la sécurité et les performances du dispositif pendant toute sa durée de vie
- D'identifier les effets secondaires et surveiller les CI
- D'identifier et analyser des risques émergents (Annexe XIV du Règlement 2017/745)(10)

1.5. Protection des données à caractère personnel

1.5.1. Introduction au Règlement européen 2016/679

Certains jeux vidéo thérapeutiques utilisent une plateforme, sur laquelle les utilisateurs doivent s'inscrire et sur laquelle les résultats des jeux sont sauvegardés, pour garder un suivi de rééducation. Cela implique donc de mettre en place une politique de protection des données à caractère personnel de chaque utilisateur.

Pour cela, chaque fabricant de dispositifs de ce type doit se mettre en conformité avec le Règlement 2016/679 relatif à la Protection des Données à caractère personnel, entré en vigueur le 25 mai 2018.

Le RGPD (GPDR en anglais pour General Data Protection Regulation) encadre le traitement des données personnelles sur le territoire de l'Union européenne.

Cette réforme globale doit permettre à l'Europe de s'adapter aux nouvelles réalités du monde du numérique. Le contexte juridique s'adapte pour suivre les évolutions des technologies et de nos sociétés (usages accrus du numérique, développement du commerce en ligne...). Dans la mesure où il s'agit d'un règlement européen, et non pas d'une directive, le texte entre en application immédiatement et simultanément dans tous les états membres de l'Union Européenne, sans transposition.

Le but de ce nouveau règlement est d'accentuer la lutte contre la mauvaise utilisation des données personnelles, et va donc renforcer la protection des données pour l'individu. Le règlement a également pour effet d'uniformiser les lois des différents pays européens. En effet, la directive européenne 95/42/CE n'avait pas été transposée de la même manière

dans tous les pays de l'Union Européenne, ce qui engendrait des disparités au niveau des exigences en matière de protection des données.(11)

D'après les articles 2 et 3 du règlement 2016/679, toute entreprise qui collecte ou reçoit des données personnelles, qu'il s'agisse d'informations sur ses clients, ses fournisseurs ou ses salariés, doit se soumettre aux obligations du règlement. De plus, le RGPD s'applique à toute organisation, publique et privée, qu'elle soit établie sur le territoire de l'Union européenne, ou que son activité cible directement des résidents européens.(12)

1.5.2. Définitions

Qu'est-ce qu'une donnée personnelle (= donnée à caractère personnel) ? C'est une information relative à une personne physique identifiée ou qui peut être identifiée par référence à un numéro d'identification ou à un ou plusieurs éléments qui lui sont propres (nom, e-mail, numéro de téléphone)

Qu'est-ce qu'une donnée de santé ? Cela concerne notamment des données de base du patient (poids, âge, taille, PA, mesure du rythme cardiaque), des marqueurs biochimiques (exemple : taux de sucre dans le sang, résultats de biopsie...), des marqueurs tumoraux, une imagerie médicale, ou encore des données de la vie quotidienne du patient (résultats sportifs, régime spécifique).

Qu'est-ce qu'un risque sur la vie privée ? C'est un scénario décrivant un évènement redouté et toutes les menaces qui permettraient qu'il survienne.

Ce scénario est exprimé en termes de gravité (pour les personnes concernées, et non pas pour l'organisme) et de vraisemblance.



Figure 6: Schématisation de la notion de risque sur la vie privée

Qu'est-ce qu'un traitement de données ? C'est une notion très large. Cela désigne toute opération ou tout ensemble d'opérations effectuées ou non à l'aide de procédés automatisés et appliquées à des données ou des ensembles de données à caractère personnel : par exemple la collecte, l'accès, le stockage, la manipulation, la destruction et la consultation à distance des données.(11) (Article 4 du Règlement 2016/679) (12)

1.5.3. Mise en conformité

Le règlement vise à responsabiliser davantage les entreprises dans leur traitement des données à caractère personnel. Cela se traduit par l'obligation faite aux entreprises de documenter toutes les mesures et procédures en matière de sécurité des Données à caractère personnel. Les entreprises devront être en mesure de démontrer leur conformité avec la réglementation en cas de contrôle de la CNIL.



Figure 7 : Méthodologie de mise en conformité suggérée par la CNIL

Cette mise en conformité implique le respect du principe de « Privacy By Design » Celui-ci désigne toute la démarche visant à prendre en compte toutes les mesures permettant de protéger les droits des personnes en amont (= dès la conception d'un produit ou d'un service) et tout au long du cycle de vie des données (de leur collecte à leur suppression).(13)

Le responsable du traitement et le délégué à la protection des données devront répertorier une cartographie des traitements, réaliser une analyse d'impact sur la protection des données, rédiger des procédures d'action préventives ou correctives, Il n'existe donc plus de formulaire d'autorisation ou de déclaration à la CNIL.

1.5.3.1. Droit des individus :

Tous les droits des personnes, qu'ils soient nouveaux avec le règlement ou déjà existants dans la directive, doivent être respectés, cela concerne :

- Droit d'accès : La personne concernée a le droit d'obtenir du responsable du traitement la confirmation que des données à caractère personnel la concernant sont ou ne sont pas traitées. (Article 15)
- Droit de rectification : la personne concernée a le droit d'obtenir du responsable du traitement, dans les meilleurs délais, la rectification des données à caractère personnel la concernant qui sont inexacts. (Article 16)
- Droit à l'effacement = droit à l'oubli : La personne concernée a le droit d'obtenir du responsable du traitement l'effacement, dans les meilleurs délais, de données à caractère personnel la concernant et le responsable du traitement a l'obligation d'effacer ces données à caractère personnel dans les meilleurs délais (Article 17)
- Droit à la limitation : La personne concernée a le droit d'obtenir du responsable du traitement la limitation du traitement (Article 18)

= La personne concernée ne souhaite plus qu'on réalise de traitements sur ses données personnelles, mais ne veut pas qu'on les supprime. (Pour une constatation devant la justice par exemple)

- Droit à la portabilité : les individus ont le droit de recevoir les données les concernant qu'ils ont fournies à un responsable du traitement, dans un format structuré et couramment lisible par machine, et ont le droit de transmettre ces données à un autre responsable du traitement. (Article 20)
- Droit à l'opposition : La personne concernée a le droit de s'opposer à tout moment, pour des raisons tenant à sa situation particulière, à un traitement des données à caractère personnel la concernant (Article 21). (12)

1.5.3.2. Analyse d'impact relative à la protection des données

Lorsqu'un traitement de données personnelles est susceptible d'engendrer un risque élevé pour les droits et libertés des personnes concernées, une analyse d'impact sur la protection des données (DPIA - Data Protection Impact Assessment - Analyse d'impact relative à la protection des données - AIPD ou PIA) doit être menée.

La démarche de conformité mise en œuvre en menant un PIA repose sur deux piliers :

- les principes et droits fondamentaux, « non négociables », qui sont fixés par la loi et doivent être respectés, quelles que soient la nature, la gravité et la vraisemblance des risques encourus ;
- la gestion des risques sur la vie privée, qui permet de déterminer les mesures techniques et d'organisation appropriées pour protéger les données.



Figure 8: Représentation de la démarche de conformité d'un PIA

La CNIL a défini plusieurs critères permettant de classer un traitement comme risqué : si au moins deux des critères suivants sont réunis, un PIA est nécessaire :

- Evaluation (y compris le profilage)
- Décision automatique avec effet légal
- Surveillance systématique
- Collecte de données sensibles
- Collecte de données personnelles
- Croisement de données
- Personnes vulnérables (enfants, patients, personnes âgées)
- Usage innovant(14)

Il convient de :

1. délimiter et décrire le contexte du traitement considéré et ses enjeux : présenter le traitement, les responsabilités liées au traitement, les références applicables, les données traitées, le cycle de vie des données ;
2. identifier les mesures existantes ou prévues (pour respecter les exigences légales des droits des personnes et des principes fondamentaux et traiter les risques sur la vie privée de manière proportionnée) ;

3. apprécier les risques sur la vie privée pour vérifier qu'ils sont convenablement traités : les trois principaux risques sont inscrits par la CNIL sont : modifications non désirées de données, accès illégitime à des données et disparition de données ;
4. prendre la décision de valider la manière dont il est prévu de respecter les principes de protection de la vie privée et de traiter les risques, ou bien réviser les étapes précédentes. (15).

Il s'agit d'un processus d'amélioration continue.



*Figure 9 : Démarche générale
pour mener une PIA*

C'est une démarche qui doit donc être employée dès la genèse d'un projet, et donc dès la conception d'un nouveau traitement de données à caractère personnel. En effet, une application en amont permet de déterminer les mesures nécessaires et suffisantes, et donc d'optimiser les coûts pour l'entreprise, ainsi que de diminuer les temps de production d'une application ou d'un site internet.

Il est important de noter que la CNIL met à disposition des entreprises concernées un logiciel open source, ayant pour but de faciliter cette démarche d'analyse d'impact. (16)

2. L'utilisation de jeux vidéo thérapeutiques chez les patients atteints de la maladie de Parkinson

2.1. La maladie de Parkinson

2.1.1. Généralités

La maladie de Parkinson est une maladie neuro-dégénérative caractérisée par la destruction d'une population spécifique de neurones : les neurones à dopamine de la substance noire du cerveau. Ces neurones sont impliqués dans le contrôle des mouvements. Elle affecte le système nerveux central via une perte progressive de neurones impliqués dans la voie dopaminergique nigrostriée. Elle est responsable de troubles essentiellement moteurs d'évolution progressive.

Celle-ci a été décrite pour la première fois en 1817 par James Parkinson.

L'apparition de la maladie de Parkinson pourrait être partiellement expliquée par la combinaison de prédispositions génétiques à une hypersensibilité à certains composés chimiques et par une exposition à certains produits à risque (pyridines N-méthylées principalement). Ces facteurs doivent également être mis en balance avec l'effet protecteur de certaines substances (caféine, nicotine, etc...). (17)

2.1.2. Epidémiologie

Elle concerne actuellement 196 000 patients en France, dont 20 000 nouveaux cas tous les ans. La fréquence de la maladie de Parkinson est plus élevée chez l'homme que chez la femme (environ 1,5 hommes pour 1 femme).

Elle peut subvenir à tout âge mais débute en moyenne entre 55 et 65 ans. C'est la 2ème cause de déficit moteur chez la personne âgée après l'accident vasculaire cérébral. De plus, c'est le second trouble neurodégénératif le plus fréquent après la maladie d'Alzheimer.

L'incidence de cette maladie tend à augmenter, du fait du vieillissement de la population.(18)

2.1.1. Physiopathologie

De nombreuses structures cérébrales jouent un rôle primordial dans l'élaboration des mouvements. Les noyaux gris centraux (ganglions de la base) y ont un rôle de contrôle central. Ils comprennent, de chaque côté : le striatum, le pallidum, le noyau sous-thalamique et le locus niger.

Les neurones du striatum reçoivent un grand nombre d'afférences en provenance de diverses régions corticales (notamment : cortex moteur, cortex somato-sensoriel, cortex visuel), du thalamus ou encore du tronc cérébral.

Ces neurones ont un rôle d'intégration de ces afférences, puis projettent sur les neurones du pallidum. Via divers relais neuronaux, les neurones du pallidum contrôlent l'activation de deux noyaux thalamiques, les noyaux ventral antérieur et ventral latéral, impliqués dans la génération des mouvements. Les neurones de ces noyaux reprojettent directement sur les diverses aires motrices corticales, et vont permettre l'initiation d'un acte moteur.

Les neurones dopaminergiques du locus niger établissent des connexions avec le putamen par l'intermédiaire de projections rassemblées en un faisceau nigro-strié. Ces projections dopaminergiques font synapse, dans le striatum, sur deux types de récepteurs.

La dopamine est un neurotransmetteur, c'est-à-dire une molécule chargée de transmettre l'information entre les neurones. Lorsque la production ou la circulation de la dopamine est diminuée, les cellules nerveuses communiquent mal. Cela se traduit par de nombreux troubles, dont ceux de la maladie de Parkinson.(19)

Dans la maladie de Parkinson, la perte neuronale au niveau du locus niger provoque une diminution de la concentration de dopamine tant dans la substance noire que dans le striatum. On observe également une raréfaction des terminaisons dopaminergiques striatales ainsi qu'une dégénérescence de la voie nigro-striée. Ce déficit en dopamine provoque une perturbation générale des circuits des ganglions de la base ; ce déséquilibre joue un rôle déterminant dans la pathogénèse de la maladie.(20)

2.1.2. Aspects cliniques

Le diagnostic est difficile car les symptômes d'apparition sont insidieux et d'évolution intermittente :

- Tremblements de repos :

Ils sont caractéristiques de la maladie, mais sont absents chez environ un tiers des patients : ils sont unilatéraux, surtout au niveau des membres supérieurs (plus particulièrement leurs extrémités distales) et disparaissent lors de l'exécution de mouvements volontaires et lors du sommeil. Il s'agit d'un tremblement lent et de faible amplitude. Survenant préférentiellement en conditions de relâchement musculaire, il est parfois facilité ou augmenté par les émotions, le stress, la fatigue, ou un effort de concentration intellectuelle.

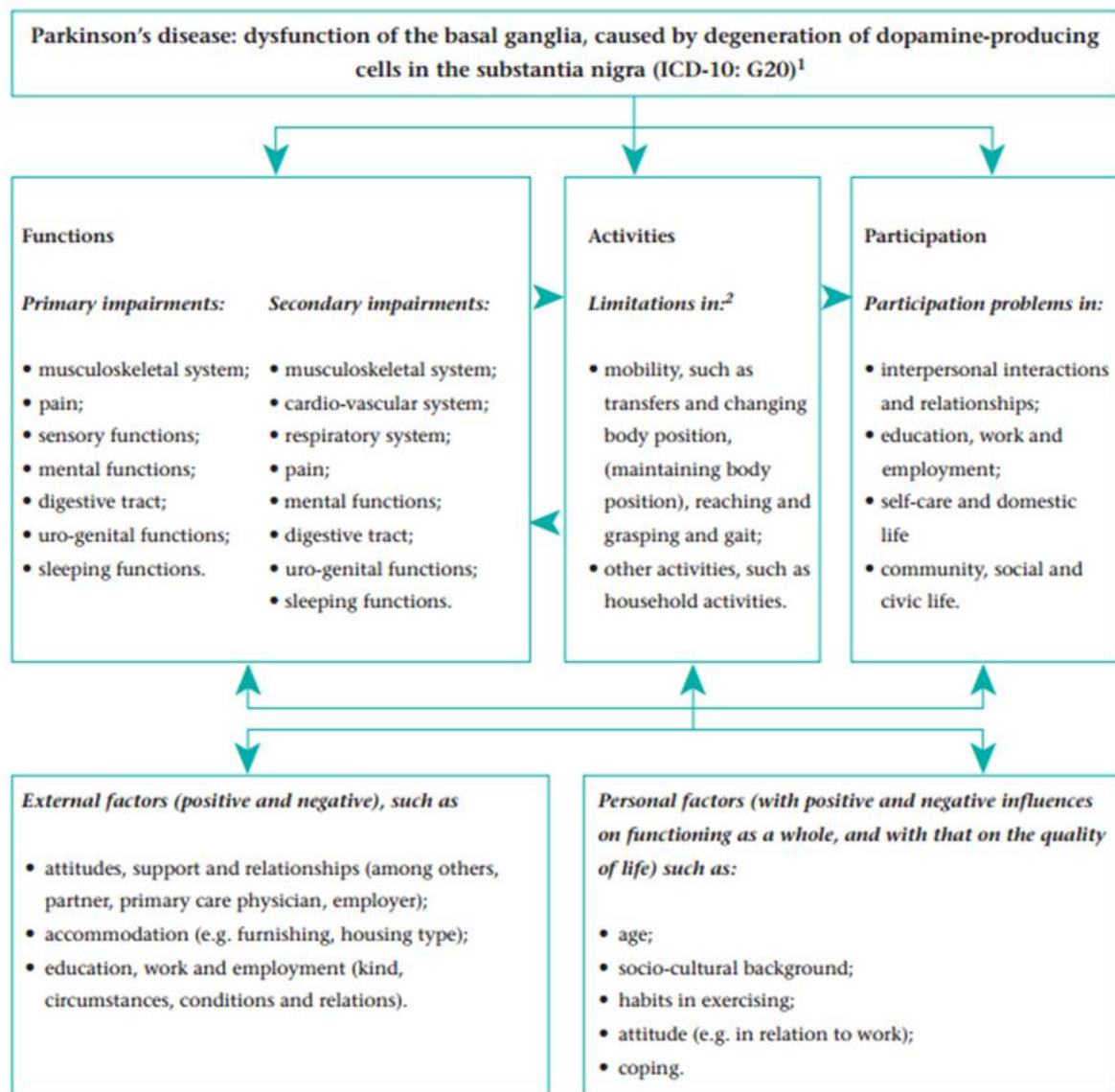
- Akinésie – Bradykinésie – Hypokinésie :

Les mouvements deviennent rares et lents, la marche est lente et hésitante, avec une diminution du balancement des bras (souvent précoce). Le phénomène de freezing de la marche est fréquemment observé, ainsi qu'une difficulté dans les mouvements fins (par exemple : micrographie qui définit le fait d'écrire de plus en plus petit si l'écriture n'est pas interrompue)

- Hypertonie : Rigidité plastique, cédant par à-coups(20)



Figure 10 : Schématisation de l'évolution de la maladie de Parkinson



¹ Code of the International Classification of Diseases.

² Limitations in activities to different gradations, until full independence.

Figure 11 : Résumé des troubles liés à la maladie de Parkinson (HAS 2016)

2.1.3. Prise en charge

2.1.3.1. Traitements médicamenteux

Les traitements les plus fréquemment donnés aux patients parkinsoniens ont pour but de réactiver la voie dopaminergique :

- Précurseur de la dopamine : Lévodopa ou L-Dopa (SINEMET, MODOPAR)

- Activateurs directs des récepteurs dopaminergiques : agonistes dopaminergiques : dérivés de l'ergot de seigle (Bromocriptine PARLODEL, Lisuride AROLAC) ou non (Apomorphine APOKINON, Pramipexole SIFROL...)
- Inhibiteurs de la dégradation de dopamine :
 - Inhibiteurs de la monoamineoxydase B : Sélégiline DEPRENYL, Rasagiline AZILECT
 - Inhibiteurs de la Cathécol-O-Méthyltransférase : Entacapone STALEVO, Tolcapone TASMAR
- Augmentation de la libération de dopamine : Amantadine MANTADIX

La L-Dopathérapie est le traitement de première intention et doit être débutée au plus tôt pour éviter les complications à long terme.

Cependant, ces traitements ont pour but de retarder l'évolution de la maladie, leur réussite dépend de nombreux facteurs (âge, pourcentage d'évolution de la maladie...) et peuvent présenter de nombreux effets indésirables.

En effet, les médicaments antiparkinsoniens vont entraîner l'apparition de plusieurs effets indésirables notoires :

- Troubles digestifs : surtout en début de traitement
- Fluctuations motrices provoquées par la L-Dopa
- Mouvements anormaux et involontaires plus fréquemment observés
- Hypotension orthostatique
- Trouble du sommeil
- Troubles cardiaques, notamment provoqués par les Inhibiteurs de la monoamineoxydase B
- Complications psychiatriques entraînées particulièrement par les agonistes dopaminergiques, en raison de l'accroissement du tonus dopaminergique du système nerveux central : hallucinations, troubles du comportement, addictions...

2.1.3.2. Prise en charge non médicamenteuse

Ces effets indésirables, ainsi que le manque d'efficacité des traitements médicamenteux sont des facteurs pouvant expliquer l'importance des approches non médicamenteuses destinées à stimuler les processus cognitifs, réduire les troubles ou améliorer la qualité

de vie. Les traitements non médicamenteux constituent l'un des axes centraux de la prise en charge pour la maladie de Parkinson en particulier pour les patients accueillis en institution à temps partiel (accueil de jour, plateforme de répit etc.) ou à temps complet (EHPAD, maisons de retraite etc.).

Certaines interventions chirurgicales sont possibles à l'heure actuelle : il peut s'agir d'une stimulation sub-thalamique, d'allogreffes ou encore de techniques lésionnelles par thermorégulation.(21)

Différentes méthodes de rééducation ou d'exercice physique (danse, tai chi...) ont été proposées pour réduire ces troubles. La plupart des méthodes testées permettent une amélioration temporaire avec une augmentation de la vitesse de marche et des paramètres cliniques de stabilité posturale et de marche. Toutefois, la réussite de ce type de prise en charge à long terme dépend de la répétition des séances, de l'intensité de l'exercice et du maintien des séances sur la durée. La kinésithérapie apporte un bénéfice à condition qu'elle soit adaptée aux besoins du patient, avec une approche multifonctionnelle (motricité, cognition, émotion), maintenue au cours du temps et effectuée de façon semi-intensive. Un entraînement quotidien, supervisé physiquement par un thérapeute, pose cependant de grands problèmes économiques et logistiques pour la plupart des patients. De plus, les patients peuvent être fatigués et/ou peuvent manquer de motivation pour réaliser de tels exercices.

L'efficacité de jeux vidéo commerciaux pour la rééducation fonctionnelle a été testée auprès de plusieurs dizaines de patients. Ces études ont démontré les bénéfices de la rééducation avec les jeux vidéo disponibles dans le commerce en complément de la kinésithérapie conventionnelle. Cependant, ils restent mal adaptés à la pathologie et aux capacités fonctionnelles du patient.

2.2. Description générale d'un exemple de jeu vidéo thérapeutique

2.2.1. Le dispositif médical TOAP Run

L'application TOAP Run est accessible via une plateforme web. Cette plateforme permet au patient d'utiliser TOAP Run depuis son domicile, tout en restant connecté, s'il le souhaite, avec le professionnel de santé de son choix. Cela permet donc de prolonger la rééducation depuis l'institution jusqu'au domicile, et de maintenir les séances dans la durée.(22)



Figure 11 : Représentation schématique de l'interface d'utilisation du dispositif

Cette application s'utilise avec un ordinateur et 3 périphériques : un capteur Kinect 2 pour X-BOX One©, une souris et un écran TV.(23)

On distingue deux modules distincts à travers ce dispositif médical.

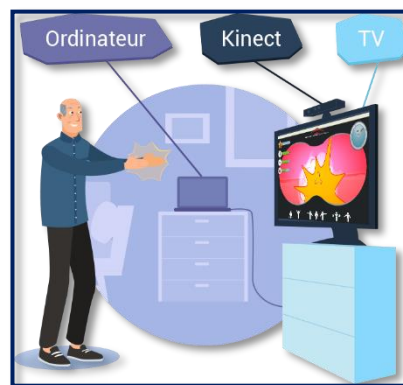


Figure 12 : Description du matériel nécessaire à l'utilisation de ce dispositif médical

2.2.1.1. Le module jeu

C'est un jeu de type « runner », comme on en trouve un certain nombre sur smartphones ou tablettes tactiles.

La reconnaissance des actions et des mouvements du joueur pour avancer dans le jeu se fait grâce à un capteur Kinect pour XBOX One© au moyen d'un algorithme de

reconnaissance et d'interprétation des gestes développés à cet effet. Le joueur voit son personnage évoluer dans un environnement 3D coloré.

Il doit réaliser différentes postures pour permettre au personnage de ramasser des pièces et d'éviter divers obstacles. Afin de varier les mouvements à effectuer, plusieurs niveaux sont proposés dans la version actuelle du dispositif médical : une verte prairie (« niveau jardin »), un wagon au fond d'une mine (« niveau galerie ») ou équipé d'un surf sur une rivière agitée (« niveau fleuve »).

Un rythme musical variant selon le décor va imposer une cadence d'exercice au patient : si le tempo augmente, la vitesse d'exécution des gestes devient également plus rapide.

2.2.1.2. Le module évaluations

Il existe, en plus de la partie jeu dite traditionnelle, une partie « évaluation » qui se base sur 11 tests : huit tests évaluant la posture et la motricité, un test évaluant la perception de l'effort et deux tests cognitifs. Certains tests ne peuvent être réalisés qu'en présence d'un professionnel de santé, et d'autres ont vocation à être utilisés au domicile.

Parmi les différentes évaluations programmées, il y a :

- Test de Romberg : le patient reste debout devant la caméra talons joints, les bras le long du corps et tient la position 30 secondes les yeux ouverts puis il renouvelle la position 30 secondes les yeux fermés.

Le paramètre mesuré représente le temps de maintien (en secondes) dans les deux positions, afin de déterminer la capacité du patient à maintenir le même équilibre les yeux ouverts et fermés.(24)

- Test d'équilibre « Timed Up and Go » : A l'annonce d'un signal sonore, le patient doit se lever, marcher trois mètres jusqu'au repère visuel, faire demi-tour puis s'asseoir de nouveau. (25)
- Test Trail Making test A et B : TMTA et TMTB. Ce sont deux tests neuropsychologiques qui contrôlent l'attention visuelle et l'aptitude à changer de tâches. Ce test consiste dans sa première partie (TMTA) à relier dans l'ordre un ensemble de cercles numérotés, puis (TMTB) à relier un ensemble de cercles en alternant, dans l'ordre croissant, des chiffres et des lettres.(26)

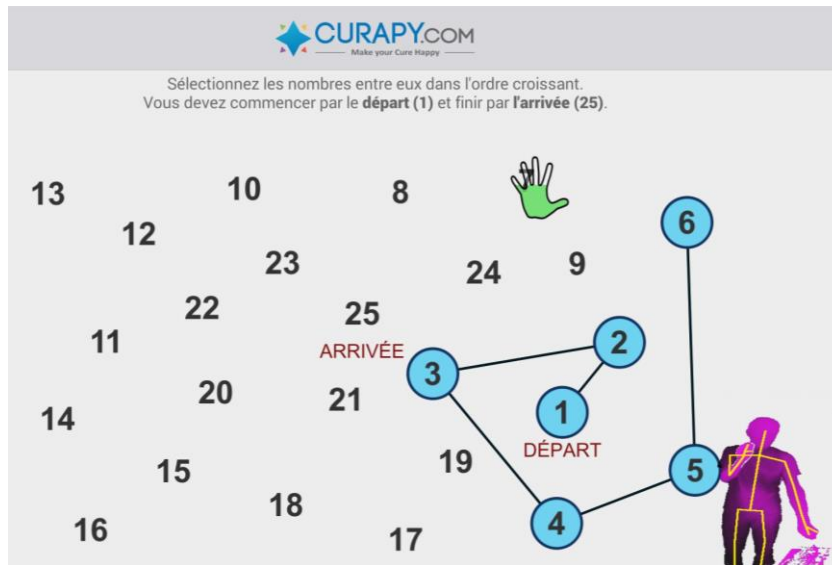


Figure 13 : Exemple d'évaluation : le TMTA : Trail Making test A

- Echelle de perception de l'effort « Borg scale » : le patient se voit présenter une échelle de cotation de la douleur allant de 6 à 20.

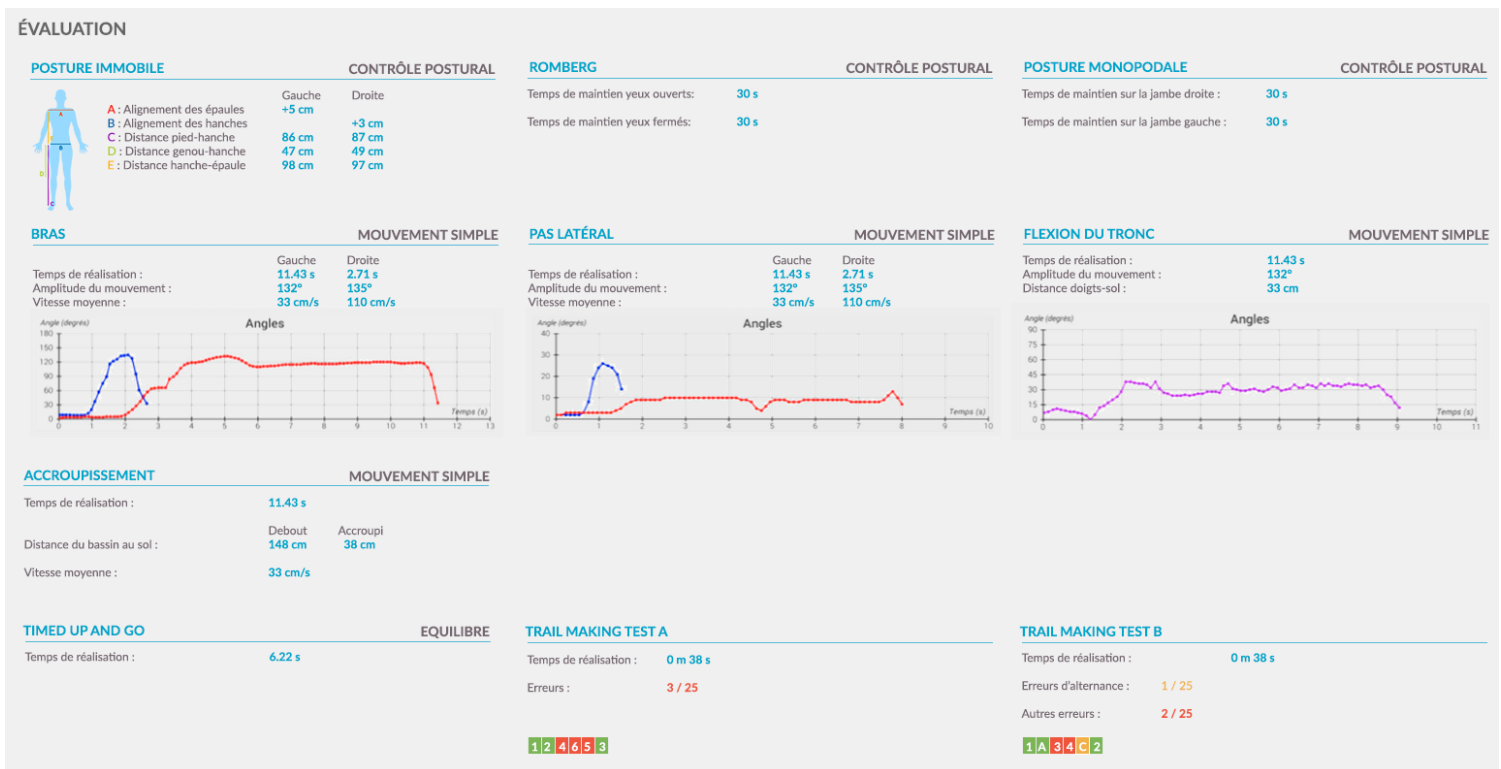


Figure 14 : Affichage des résultats du module évaluations accessibles par le professionnel de santé

Le professionnel de santé lié au patient peut donc avoir accès à un récapitulatif de l'ensemble des résultats des évaluations du patient concerné.

2.2.2. Finalités

Cet outil a pour finalité :

- De mieux évaluer les symptômes et l'évolution de la maladie grâce à l'analyse des mouvements et des réactions aux situations présentes au cours du jeu. Il s'agit notamment du module « évaluations ».
- De réaliser des exercices encourageant le patient à réaliser des mouvements mis à défaut par la maladie de Parkinson, comme des déplacements latéraux, des mouvements amples ou encore des extensions. Il s'agit du module « jeu ».

2.2.3. Indications et population de patients cibles

Le jeu TOAP Run, conceptualisé autour de l'hypothèse de l'environnement enrichi (combinaison des stimulations cognitives et physiques en favorisant l'engagement social), propose à la fois une activité motrice modérée et cognitive au patient dans le cadre d'un jeu de type « Runner », c'est à-dire un type de jeu dans lequel le joueur doit faire progresser son personnage et atteindre la fin d'un parcours.

Ce jeu vidéo thérapeutique vise à diminuer les troubles de la marche et de l'équilibre liés à la maladie de Parkinson. Cependant il peut également être utilisé dans d'autres types de pathologies entraînant des troubles similaires. (Par exemple des maladies neuromusculaires ou ostéoarticulaires).

2.2.4. Objectifs thérapeutiques

2.2.4.1. Activités physiques

Les professionnels de santé (neurologues, kinésithérapeutes) ayant travaillé sur le projet ont dans un premier temps défini des spécifications cliniques très précises, en identifiant des mouvements difficiles à réaliser pour des patients atteints de la maladie de Parkinson.

A chaque mouvement dans le jeu correspond un objectif thérapeutique bien précis :

- Fente latérale : travail des postures de déséquilibre
- Torsion du buste avant/arrière : contrôle postural

- Flexion et extension des bras : fluidité du mouvement
- Flexion et extension des genoux : gain d'ouverture du corps
- Mouvements amples : gain de l'amplitude du mouvement
- Adaptation posturale : gain de vitesse de réalisation des gestes.
- Déplacement latéral : rééducation de la marche et de l'équilibre.

Par ailleurs, d'autres aptitudes sont travaillées dans ce jeu : endurance, capacités respiratoires, contrôle des mouvements, coordination, stabilité ou encore renforcement musculaire.

Les mouvements identifiés comme déficitaires par les professionnels de santé sont présentés ci-dessous :



Pas latéral pour éviter un obstacle ou pour ramasser les pièces bleues et jaunes



Lever le bras pour ramasser les pièces rouges



Fentes latérales pour ramasser les pièces vertes dans la galerie



S'accroupir pour éviter un obstacle dans le niveau Galerie



Se pencher en arrière pour éviter les obstacles dans le niveau Fleuve



Se pencher en avant pour éviter les obstacles dans le niveau Fleuve

Figure 15 : Présentation des postures à réaliser dans le module Jeu

2.2.4.2. Activités cognitives

Le patient a l'occasion de travailler certaines fonctions cognitives en utilisant le jeu vidéo thérapeutique TOAP Run :

- Identification d'un objet : encodage et stockage visuel
- Exécution d'un mouvement : cela permet de focaliser l'attention du patient, de travailler l'orientation spatio-temporelle et visuo-spatiale, la coordination, la vitesse de traitement ou encore la mémoire de travail
- Indicage auditif : permet d'aider la marche

2.2.4.3. Activités comportementales

Le système de récompenses et l'envie d'améliorer son score à la fin de chaque course vont entraîner un gain de motivation et une certaine estime de soi qui sont amenés à augmenter avec les progrès réalisés dans le jeu.

L'immersion dans un jeu vidéo va accroître la notion de plaisir et faire naître des émotions positives. Le caractère ludique du jeu TOAP Run va permettre au patient de réaliser des tâches et des mouvements sans l'aspect déplaisant ou ennuyeux d'une rééducation classique.

2.2.5. Aspects techniques de création du dispositif médical

2.2.5.1. Logiciels utilisés

Le logiciel Unity 3D est utilisé pour la création du jeu. C'est un moteur de jeu multiplateformes (Consoles, Smartphones, ordinateur par exemple). Il est l'un des plus répandus dans l'industrie du jeu vidéo, du fait de sa rapidité aux prototypages pour les très gros studios, aussi pour la sphère du jeu indépendant qui développe directement dessus pour sortir leurs applications sur tout support. C'est cette dernière raison qui a poussé les équipes de GENIOUS Healthcare à utiliser ce logiciel. A titre d'exemple, c'est le même logiciel que les équipes de Niantic ont utilisé pour développer Pokémon Go®.

Tous les décors et personnages en 3D sont créés avec 3DS Max. C'est un logiciel de modélisation et d'animation 3D. 3DS Max est ainsi conçu sur une architecture modulaire, compatible avec de multiples plug-ins (extensions) et les scripts écrits dans un langage propriétaire appelé Maxscript. C'est un logiciel utilisé pour le développement de grandes franchises de jeux vidéo (Call Of Duty, Need For Speed), ainsi que pour la réalisation de films (Harry Potter, Avatar...)

2.2.5.2. Caméra Kinect

Comme décrit précédemment, le dispositif médical requiert une caméra Kinect®, commercialisée par Microsoft. Ce périphérique est constitué d'une barre horizontale connectée à sa base via un petit moteur. Celui-ci permet à la caméra d'effectuer des mouvements vers le haut ou le bas afin d'adapter la perception de la caméra en fonction de votre position dans la pièce. La barre horizontale constitue l'élément principal de la

technologie Kinect. Elle contient une série de multi-microphones, une caméra «Red Green Blue», et enfin un « 3D depth sensor » permettant d'améliorer l'analyse de mouvement. Le système RGB est simple : il combine les 3 couleurs primaires telles que le rouge, le vert et le bleu, suivant l'association de ces 3 couleurs, on peut obtenir une image blanche ou un panel infini de couleur qui se situe dans le spectre visible de l'oeil humain.

2.2.5.3. Recueil des gestes réalisés par le patient

En jeu, quand la KINECT est active, une silhouette est affichée dans le coin inférieur droit de l'écran, des lignes jaunes sont tracées entre les points d'articulation tels qu'ils sont perçus par la caméra. Les mouvements du joueur sont transposés en contrôles de jeu. Afin de capter correctement les gestes, des marges de perception de position sont définies, qui vont finalement former un « gabarit » (en orange sur l'image) qui validera la pose si le joueur effectue la posture adéquate. Ces marges sont nécessaires car une pose ne peut pas être reproduite à la perfection par toutes les morphologies, qui plus est, à chaque fois qu'elle est demandée par le jeu. Le détecteur de contrôles se concentre uniquement sur les parties du corps qui sont concernées par les gestes actifs dans le niveau (les sections du squelette en rouge sur la figure 16). Par exemple, il existe une commande pour attraper les pièces rouges en hauteur, en levant un (ou deux bras). Pour capter le geste correspondant, on ne vérifie que la position des bras, ce qui permet de combiner plusieurs poses simples en commandes complexes (bras et jambes).



Figure 16 : Illustration simplifiée des marges de perception

Pour répondre au problème posé par les variations de morphologie entre les joueurs, un coefficient d'adaptation a été conçu pour affiner les « gabarits » de détection d'après la

taille du joueur, grâce à des ratios de proportions anatomiques connus. En effet, pour valider un geste calculé avec des distances entre les articulations, comme par exemple le déplacement latéral, une personne de petite taille n'aura pas à attester de la même distance entre ses pieds qu'une personne de grande taille. Le coefficient se chargera d'adapter les valeurs dans le système, afin que la différence physique entre les joueurs soit imperceptible en terme de gameplay.

2.2.5.4. Génération aléatoire d'une séance de rééducation

L'objectif est de faire travailler au patient des gestes via une méthode qui ne lui permette pas l'apprentissage « par cœur » d'une séquence fixe. La génération aléatoire de parcours est une réponse à cette problématique.

D'une part, le patient est ainsi obligé d'être attentif à ce qui se passe dans le jeu. D'autre part cette composition nouvelle à chaque course apporte une grande rejouabilité aux niveaux et évite l'ennui qui peut survenir lorsqu'un niveau fixe aurait été parcouru en entier plusieurs fois pendant chaque séance. Chaque parcours est donc généré d'une nouvelle façon à chaque course, suivant la durée de la musique et le tempo désiré. Faire varier les différents paramètres réglables apporte d'autant plus de diversité aux courses successives.

Chaque obstacle est préconçu lors du développement et défini par des attributs qui permettent de connaître dans quelle situation il devrait être placé. En effet, le générateur doit faire en sorte que le parcours soit humainement faisable. On ne placera pas un passage à l'extrême gauche de la piste immédiatement suivi d'un autre à l'extrême droite, par exemple. Dans le même temps, le générateur automatique essaiera également de placer les éléments de façon à provoquer un mouvement à chaque battement de tempo. Pour déterminer un élément valide à placer, le générateur prend donc en compte l'élément précédent. En se fiant aux attributs qui déterminent, entre autres, quelles sont les voies qui sont bloquées par tel ou tel obstacle, il sait quoi chercher parmi la panoplie d'éléments à sa disposition. Par exemple, si on vient de placer un obstacle qui ne laisse un passage qu'à gauche de la voie, on va chercher à placer ensuite un obstacle qui présente un passage à gauche et/ou au centre. Tous ces attributs permettent ainsi de générer un parcours qui soit cohérent dans son déroulé.

2.2.5.5. Niveaux de difficulté

Le professionnel de santé peut faire varier la difficulté des niveaux, pour adapter la rééducation au patient. Cela va influencer sur :

- Le tempo (la fréquence à laquelle les obstacles arrivent)
- La durée totale du niveau
- La vitesse de course de l'avatar (Celle-ci n'influe pas sur le gameplay, mais uniquement sur le défilement du décor)
- La marge de réflexe, entre le moment où le signal sonore est entendu et le moment où l'obstacle arrive au contact de l'avatar
- La marge d'anticipation, qui place une pièce bleue « bonus » un peu avant le signal sonore, afin d'inciter le joueur à ne pas se déplacer trop tôt entre les obstacles. Il est possible de désactiver cette fonctionnalité de prévention de l'anticipation.

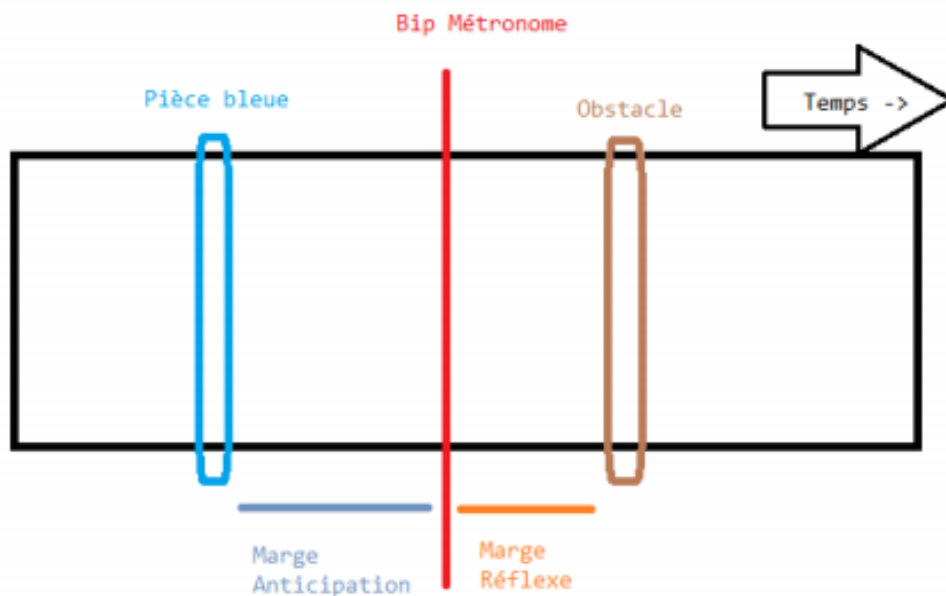


Figure 17 : Schéma explicatif des marges

2.3.Aspects Cliniques

2.3.1. Présentation de l'étude pilote « The feasibility and positive effects of a customised videogame rehabilitation programme for freezing of gait and falls in Parkinson's disease patients: a pilot study »(27)

L'étude pilote portant sur le jeu TOAP Run est une étude biomédicale thérapeutique, non randomisée menée sur une population d'étude.

Le promoteur est l'Inserm, Institut thématique de Santé Publique, Pôle Recherche Clinique, et l'investigateur principal est le Dr Marie-Laure Welter.

Le protocole dont fait l'objet cette étude a été soumis à l'ANSM. Le promoteur a également soumis un dossier complet au Comité de Protection des Personnes (CPP) ainsi qu'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

L'étude a été menée sur 10 patients au total (5 femmes et 5 hommes). La moyenne d'âge est de 64,2 ans avec un écart type de 6,1. Tous les patients ont été recrutés à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris et ils répondent tous aux critères d'inclusion suivants :

- Maladie de Parkinson diagnostiquée selon les critères de la « United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank »
- Avoir moins de 70ans
- Avoir subi une stimulation profonde sous-thalamique depuis plus de 1 an.
- Présenter des signes axiaux (troubles de la marche et/ou de l'équilibre) non améliorés par le traitement antiparkinsonien pharmacologique et la stimulation cérébrale profonde
- Bénéficier d'une assurance santé sociale

Pour le bon déroulement de l'étude et la fiabilité des résultats, des critères de non-inclusion ont également été définis :

- Démence : MMSE < 24 (Mini Mental State Examination Score)
- Pathologie psychiatrique évolutive ou autre trouble neurologique
- Impossibilité de maintenir une posture debout
- Impossibilité de marcher seul
- Diagnostic d'autres pathologies affectant l'équilibre et la marche(27)

Chaque sujet était libre d'arrêter l'étude à tout moment. Si les participants ne souhaitent pas continuer les tests, il leur suffisait de le signaler à l'examineur. L'investigateur pouvait également décider d'arrêter la participation d'un patient à l'étude. Des critères d'exclusion ont donc été définis :

- Survenue d'un évènement indésirable grave qu'il soit lié ou non à la procédure expérimentale
- Test de grossesse positif
- Sujet incapable de réaliser les tests ou sujet non compliant

2.3.2. Objectifs de cette étude pilote

L'objectif principal de ce programme de recherche est de tester la faisabilité et l'acceptabilité d'une méthode de rééducation innovante par le jeu vidéo thérapeutique TOAP Run pour des patients souffrant de troubles de la marche et de l'équilibre liés à la maladie de Parkinson ou à des pathologies assimilées.

L'objectif secondaire est d'évaluer les effets de la rééducation par ce jeu vidéo thérapeutique sur les troubles de la marche et de l'équilibre.

Les effets sur ces troubles ont été contrôlés grâce à des techniques biomédicales et cliniques afin de déterminer si le patient a progressé au cours de l'étude.

2.3.3. Matériel et méthodes

Le déroulement de l'étude est le suivant : les patients ont participé à 18 séances de rééducation avec le prototype du jeu vidéo thérapeutique TOAP Run. Ils ont tous utilisé un système de capture des mouvements Kinect®.

Pour un patient, le programme durait entre 6 et 9 semaines, ce qui implique que le patient devait réaliser 2 ou 3 séances par semaine. Le traitement pharmacologique du patient restait inchangé pendant la totalité de l'étude clinique.

La durée de chaque séance était croissante tout au long de l'étude, donc le nombre de mouvements effectués a augmenté au fur et à mesure des séances, comme le montre la figure 18.(27)

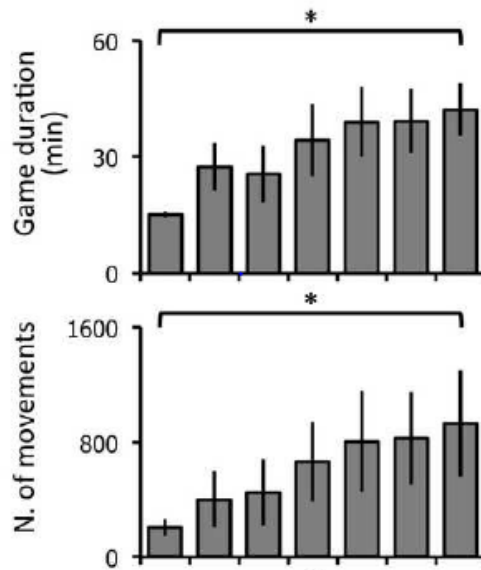


Figure 18 : Graphiques représentant la durée d'une séance, et le nombre de mouvements réalisés pendant une séance (Nuic et al.)

2.3.4. Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation déterminés pour cette étude clinique peuvent être séparés en trois groupes distincts.

2.3.4.1. *L'acceptabilité et la faisabilité de la rééducation à l'aide de ce dispositif médical*

Pour déterminer l'acceptabilité par les patients de ce dispositif, et la faisabilité d'une telle méthode de rééducation, les cliniciens ont défini plusieurs questionnaires :

- Un questionnaire (Likert-scale questionnaire) distribué au patient permet d'évaluer l'intérêt du patient, ainsi que sa compréhension du dispositif et la difficulté d'utilisation. La notation de chaque item peut aller de 1 à 7. Plus la notation est élevée, plus le patient aura perçu l'intérêt du jeu vidéo.
- La fatigue ressentie par le patient pendant les séances de rééducation est également évaluée. Pour cela une échelle de perception allant de 0 à 10 est utilisée (Piper Fatigue Revised scale) : un score élevé indique une fatigue importante pendant la séance.

- L'anxiété ressentie par le patient peut être quantifiée grâce à un questionnaire (Positive and Negative Emotionality questionnaire EPN-31). Le système de notation débute à 1 (=pas ressentie) et peut aller jusqu'à 7 (=cette émotion a été ressentie plusieurs fois lors de chaque séance).(27)

2.3.4.2. Les questionnaires permettant d'évaluer les troubles de la marche et de l'équilibre

Les troubles de la marche et de l'équilibre sont évalués avec différents questionnaires et échelles d'évaluation :

- « Freezing of gate questionnaire : FOG-Q » : la fréquence des chutes est quantifiée grâce à l'item 12 du FOG-Q
- « Activity Balance Confidence : ABC Scale » permet de quantifier la peur de tomber
- « Gait and balance scale : GABS part B » se focalise sur les troubles de la marche et de l'équilibre
- « Parkinson motor disability UPDRS part III » permet d'évaluer le handicap causé par la maladie de Parkinson.
- « Parkinson's disease Questionnaire UPDRS part II » : la qualité de vie du patient est évaluée.

Pour ces différents tests, excepté le «ABC scale », plus le score indiqué est élevé, plus les troubles et les signes liés à la maladie de Parkinson sont importants.

En revanche pour la peur de tomber, plus le score est élevé, plus la confiance du patient vis-à-vis de la marche est importante.

2.3.4.3. Les paramètres cinétiques du mouvement

L'acquisition des paramètres cinématiques et cinétiques du mouvement du membre supérieur et du membre inférieur lors de l'initiation du pas a été réalisée grâce à l'utilisation d'un système VICON®. Pour cela, des mires étaient positionnées sur les différents segments de membres, reconnues par un système de caméras positionnées sur les murs. Une reconstruction de la position des différentes mires dans le temps et l'espace a été réalisée afin de permettre une analyse en 3D du mouvement réalisé. Le système de capture du mouvement VICON permet de mesurer les déplacements des différents segments de membres au cours de l'initiation de la marche. Pour l'enregistrement des paramètres biomécaniques du premier pas, une plateforme positionnée dans le sol

(AMTI) a été utilisée permettant de mesurer les forces de réaction au sol et les moments selon les 3 axes de l'espace. A partir des courbes obtenues, le déplacement antéropostérieur et la vitesse du centre de pression des pieds pendant la phase d'anticipation du pas sont mesurés ainsi que la vitesse verticale du centre de gravité.

Les activités EMG des muscles inférieurs sont enregistrées simultanément.

Toutes les évaluations sont réalisées lors de l'inclusion du patient dans l'étude, lors des 9ème et 18ème séances et enfin 3 mois après la dernière séance.

Pour analyser les résultats des tests et des questionnaires, les tests statistiques suivants ont été utilisés : test de Shapiro-Wilk, test de Levene, test ANOVA.

Les données provenant des questionnaires 3 mois après la dernière séance sont évaluées grâce au test non paramétrique de Wilcoxon.

2.3.5. Résultats et bénéfices cliniques

Premièrement, tous les patients ont accompli et terminé les 18 séances de rééducation, ce qui montre un fort intérêt des patients vis-à-vis de ce jeu thérapeutique. Ils ont respecté les exigences du programme en termes de participation, de durée des séances et d'objectifs. La prise en main et la compréhension du jeu ne sont pas jugées difficiles par les patients.

De plus, l'acceptabilité générale est bonne, et elle augmente avec le temps. 7 patients sur 10 ont indiqué que le jeu était amusant.

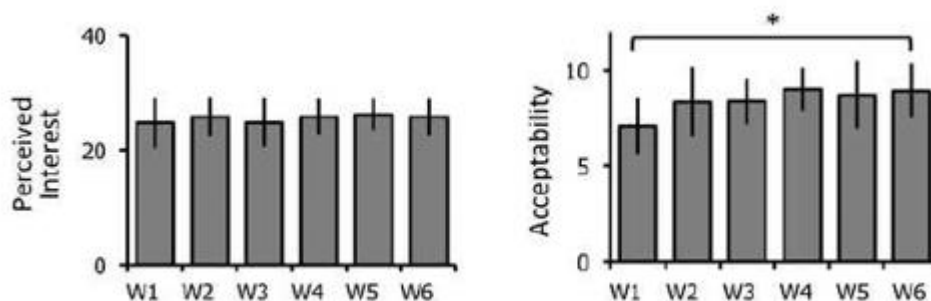


Figure 19 : Graphiques représentant l'intérêt perçu et l'acceptabilité par les patients du dispositif médical (Nuic et al.)

La fatigue et les perceptions négatives évoquées sont variables selon les patients, et aucune corrélation avec l'avancement dans les séances ne peut être faite.

Les performances dans le jeu (nombre de pièces ramassés, nombre d'obstacle évités) ont augmenté significativement tout au long du programme de rééducation, ainsi que la durée de jeu pour chaque patient. Des progrès sont donc constatés lors de la rééducation, ce qui est important aux yeux du patient Parkinsonien qui peut présenter un manque de confiance en soi.

De plus, il a été prouvé que la pratique des jeux vidéo augmentait le relargage de dopamine dans le système nerveux chez les sujets sains. Or, cette pathologie neurodégénérative met à défaut le système de relargage de dopamine.

Après la 18ème séance de rééducation, les scores du « FOG-Q » et du « GABS-B » ont diminué significativement en comparaison avec les scores obtenus avant la 1ère séance (respectivement de 39 et 38% ($p=0.005$ et 0.02). (Figure 20)

Il semblerait donc que les séances de rééducation diminuent le phénomène handicapant de freezing de la marche.

L'échelle visant à mesurer la peur de tomber du patient (ABC scale) a, elle, augmenté significativement, ce qui montre une augmentation de la confiance des patients en leur propre capacités, après l'étude. (Figure 20)

De plus, tous les patients avaient reporté des chutes fréquentes lors des 1ers questionnaires. Or, à la fin de l'étude, 7 patients sur 10 ont indiqué ne plus tomber.

L'étude des paramètres cinétiques et cinématiques de la marche a montré que la durée des phases d'initiation et d'anticipation de la marche a significativement diminué ($p=0.0004$), comparé aux enregistrements de la première séance.

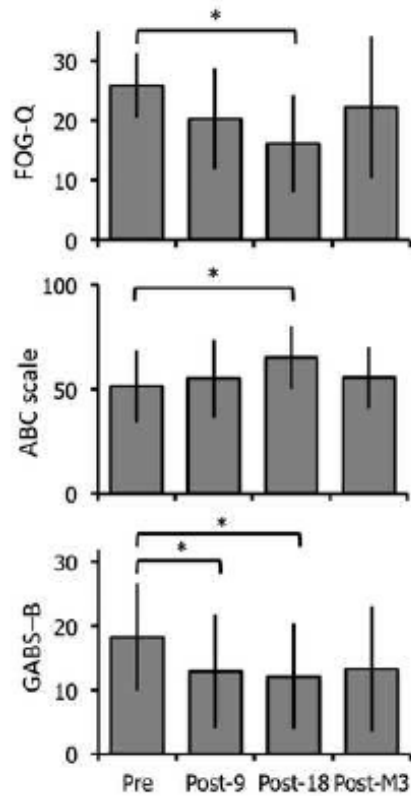


Figure 20 : Graphiques représentant l'évolution des différents questionnaires pendant le déroulement de l'étude clinique (Nuic et al.)

Enfin, les déplacements antéropostérieurs, la longueur du pas et la vitesse de la marche ont considérablement augmenté, comme le montrent les figures X et Y.

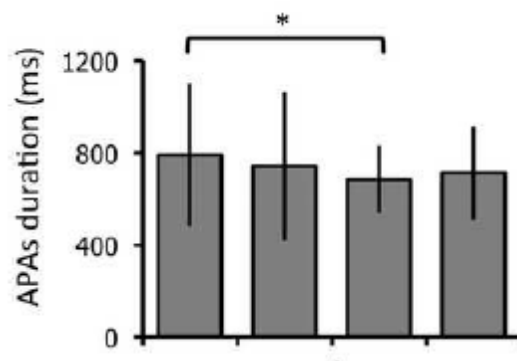


Figure 21 : Graphique représentant la durée de la phase d'anticipation du pas au fil des séances (Nuic et al.)

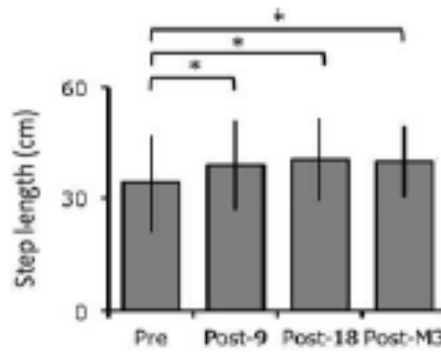


Figure 22 : Graphique représentant la longueur du pas au fil des séances (Nuic et al.)

Les évaluations cliniques révèlent donc une amélioration des troubles de la marche et de l'équilibre pouvant être induits par la maladie de Parkinson, ce qui peut concourir à une augmentation de la confiance en soi des patients, et à une augmentation de la diversité des activités menées par le patient.

Les résultats de ces différents tests et questionnaires sont confirmés par les enregistrements cinétiques et cinématiques de la marche réalisés.(27)

2.4. Limites de l'études et améliorations

Cependant, trois mois après la fin de l'étude, les scores cliniques des différents tests sont revenus sensiblement les mêmes qu'au début de l'étude, et 8 patients sur 10 répertoriaient à nouveau des chutes récurrentes. Les bénéfices liés à l'utilisation de ce jeu vidéo thérapeutique ne sont donc pas maintenus dans le temps s'il n'y a pas une continuité dans la rééducation. Cela montre l'importance d'avoir et de maintenir une activité physique dans le temps chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Les auteurs estiment qu'il est probable que la motivation risque de diminuer au fil du temps. Il sera donc primordial d'apporter des mises à jour et des contenus nouveaux, tout en gardant les mêmes mouvements adaptés à cette pathologie.

Cette étude pilote a été réalisée sur un petit groupe de patients, et sans groupe contrôle (ou groupe témoin), donc il est nécessaire de nuancer la généralisation des résultats de cette étude.

De plus, un professionnel de santé (kinésithérapeute, neurologue) était présent lors de chaque séance, ce qui peut inclure un biais via les encouragements pour augmenter la motivation notamment. Les auteurs ont indiqué qu'il était possible que la présence d'un

superviseur puisse induire quelques différences, mais que le but de l'étude n'était pas de comparer les résultats avec et sans supervision.

La configuration des séances par le professionnel de santé peut également induire des modifications selon le professionnel de santé. Pour limiter cela, la première séance était la même pour chaque patient (15min dans le même environnement, avec la même configuration de jeu). Ensuite, les séances dépendaient de l'intérêt perçu et des compétences du patient évaluées une fois par semaine.

Les résultats sont tout de même très encourageants pour un dispositif innovant comme celui-ci. C'est pour toutes ces raisons qu'une nouvelle étude plus importante va être menée sur une population plus importante de patients, qui se déroulera à la fois en institut, et au domicile du patient, avec la présence d'un groupe contrôle qui jouera au même jeu vidéo TOAP Run, mais à l'aide du clavier. Le module « évaluations » sera part intégrante de cette deuxième étude. Le module entier devra être obligatoirement réalisé par le patient toutes les trois séances de rééducation.

Pour éviter toute lassitude entraînée par le jeu vidéo thérapeutique, une deuxième version du jeu est actuellement en cours de développement. Elle comprendra notamment des objectifs concrets à atteindre, et également des nouveaux décors.

2.5. Aspects réglementaires

2.5.1. Dispositif médical de classe I

Comme expliqué dans le chapitre I.4, le dispositif est un dispositif médical de Classe I car il est considéré comme non invasif, donc non implantable, et présente un faible risque conformément à la règle 12 de l'Annexe IX de la Directive 93/42/CEE.

De plus, TOAP Run est un Dispositif Médical Actif (« Tout logiciel autonome est considéré comme un dispositif médical actif») dont la durée est considérée « de long terme » car « normalement destiné à être utilisé pendant plus de trente jours ».

La documentation technique démontrant la conformité aux exigences essentielles de l'annexe I de la directive et aux normes ISO 14971 et NF 62304 comprend notamment une analyse des risques, un dossier de gestion de risques, un plan de développement logiciel, un dossier d'analyses cliniques, une notice d'utilisation. Le marquage CE s'obtient donc via une procédure d'auto-certification, sans avoir recours à un organisme notifié.

De plus, le dispositif médical TOAP Run collecte des données à caractère personnel via sa plateforme d'utilisation. Le fabricant devra donc être conforme au Règlement Général à la Protection des Données, applicables depuis mai 2018.

2.5.2. Risques engendrés par ce dispositif médical

L'étude clinique n'a relevé aucun effet indésirable sérieux lié à l'utilisation du jeu vidéo thérapeutique TOAP Run. Les séances de rééducation ont été bien tolérées et acceptées par les patients. Cependant, une analyse des risques avait été effectuée par les équipes du groupe GENIOUS Healthcare avant la commercialisation du dispositif médical. (Voir I.4)

Le premier phénomène dangereux identifié a été un essoufflement, voire un surmenage engendré par l'utilisation du jeu TOAP Run, au regard de la population cible. Le risque associé est une potentielle fatigue pour l'utilisateur. Afin de maîtriser ce risque, la durée d'une séance est limitée à 60 minutes, et des avertissements ont été ajoutés à la notice d'utilisation et dans les interfaces du menu.

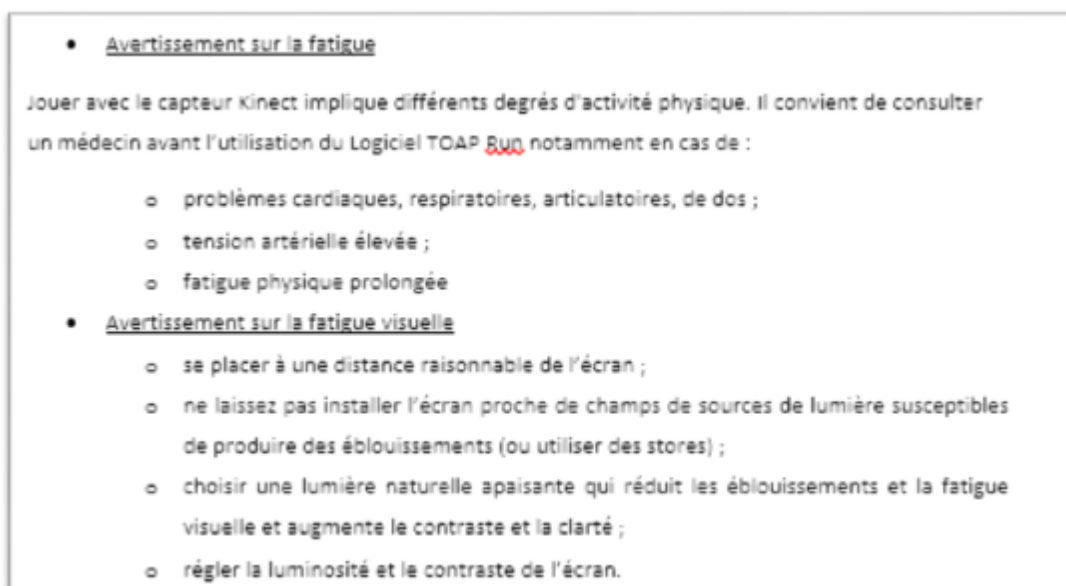


Figure 23 : Exemple d'avertissements dans la notice d'utilisation de TOAP Run

Un second risque identifié est un traumatisme lié à une chute à cause d'un environnement de jeu encombré. L'utilisation du dispositif dans un environnement encombré est propice aux chutes. L'utilisateur pourrait alors trébucher voire tomber sur une surface

dangereuse. Etant donné l'âge relativement avancé de certains utilisateurs, la gravité d'un traumatisme lié à ce phénomène dangereux est considérée comme appartenant à la catégorie « déficience temporaire, ou blessure non létale nécessitant l'intervention de spécialistes de la santé ».

Afin de maîtriser ce risque, deux mesures ont été prises : au démarrage du logiciel, un message invite l'utilisateur à vérifier que son environnement est bien libéré, et une inscription est ajoutée à la notice d'utilisation.

Un troisième risque a été identifié par le producteur : le patient est soumis à un champ électromagnétique intense via la capture de mouvement. Cela pourrait conduire à un phénomène de brûlure importante. Ce risque a été maîtrisé par le choix d'un accessoire conforme aux réglementations grand public (Kinect®).

Les risques liés à l'utilisation du dispositif médical sont donc très limités, et facilement maîtrisables via des mesures de sécurité simples et faciles à mettre en place.

3. L'utilisation de jeux vidéo thérapeutiques chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer

3.1. La maladie d'Alzheimer

3.1.1. Généralités

La maladie d'Alzheimer est un type de démence qui provoque des troubles de la mémoire, de la pensée et du comportement. Les symptômes apparaissent généralement lentement et s'aggravent au fil du temps, devenant assez graves et interférant avec les tâches quotidiennes. Elle fut initialement décrite par le médecin allemand Alois Alzheimer en 1906.

Elle est la plus courante des maladies neurodégénératives et c'est la cause la plus fréquente de démence chez l'être humain (= un terme général désignant des pertes de mémoire et d'autres capacités intellectuelles assez graves pour interférer avec la vie quotidienne). Cette maladie représente effectivement un problème majeur de santé publique puisque, aujourd'hui en France, environ 860 000 personnes sont atteintes et 250 000 nouveaux cas sont rapportés chaque année.(28) (29)

3.1.2. Diagnostic

Les récents critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer la définissent comme un trouble défini par différentes phases :

- une phase asymptomatique mise en évidence par plusieurs marqueurs physiopathologiques.
- une phase pré-démentielle caractérisée par l'apparition de symptômes cliniques incluant un trouble cognitif, comportemental et des troubles des activités instrumentales, qui n'interfèrent pas ou très peu sur les activités de vie quotidienne
- une phase démentielle durant laquelle les symptômes cognitifs et comportementaux sont suffisamment sévères pour interférer avec le fonctionnement social et l'autonomie dans les activités de vie quotidienne.(30)

Les signes cliniques peuvent être représentés par des pertes de mémoire, notamment des informations récemment apprises, une difficulté à planifier ou à résoudre des problèmes, des difficultés à exécuter des tâches familières, des confusions spatio-temporelles, des changements d'humeur ou encore des nouveaux problèmes d'expression (orale et/ou écrite).

Pour ralentir le développement et la progression de cette maladie neurodégénérative, un diagnostic précoce est primordial. Malheureusement, le diagnostic de cette maladie repose actuellement sur des critères cliniques appréciables à un stade relativement avancé de la maladie où les troubles cognitifs et la perte neuronale sont déjà importants.

Les critères de définition de la maladie d'Alzheimer sont définis selon le DSM IV :

- Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :
 - Une altération de mémoire (altération de capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement)
 - Une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes : aphasie, apraxie, agnosie, perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, s'organiser, avoir une pensée abstraite...)
- Les déficits cognitifs décrits précédemment sont à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au fonctionnement antérieur
- L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu.
- Les déficits connus ne sont pas dus :
 - A d'autres affections du SNC qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif
 - A des affections générales pouvant entraîner une démence (exemple : hypothyroïdie, carence en vitamine B12, hypercalcémie...)
 - A des affections induites par une substance
- Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un syndrome confusionnel.(31)

3.1.2.1. La mémoire

La mémoire représente la faculté de stocker, de conserver des informations, ou des connaissances qui ont été acquises par l'apprentissage, ainsi que la restitution de ces connaissances.

Pour être mémorisée, une expérience doit produire des modifications structurales et fonctionnelles durables au sein du SNC et cette capacité de produire des modifications s'appelle la plasticité.

L'hippocampe et les corps amygdaliens constituant le système limbique sont les principales structures impliquées dans la mémoire à long terme.

L'hippocampe permet l'apprentissage et la mémorisation spatiale, alors que les corps amygdaliens sont associés aux souvenirs évoqués par des sens ou des émotions.

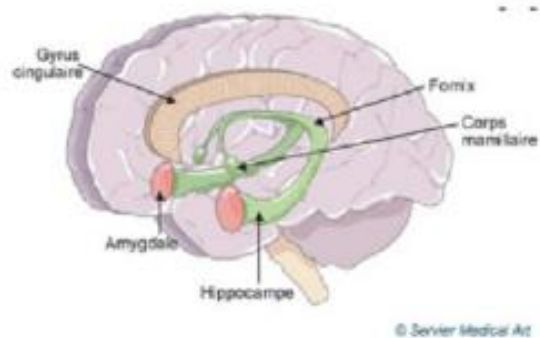


Figure 24 : Représentation schématique pour localiser l'hippocampe et les corps amygdaliens

Les troubles de la mémoire constituent le symptôme le plus connu, le mieux reconnu et le plus caractéristique de la maladie d'Alzheimer.

Tous les systèmes de mémoire à long terme peuvent être dégradés :

- fondement conscient : mémoire épisodique : elle permet à un individu de se souvenir et de prendre conscience des événements personnellement vécus dans un contexte particulier.
- fondement inconscient :
 - Mémoire sémantique permettant l'apprentissage et le rappel de connaissances globales
 - Mémoire procédurale faisant référence à un savoir-faire manuel

- Système de représentation perceptive permettant l'acquisition ou le rappel de connaissances relatives à la forme ou à la structure d'objets, de mots.(32)

Les sujets présentant une maladie d'Alzheimer ont un déficit de la mémoire de travail dès l'apparition des premiers symptômes de la maladie.

L'affectation de la mémoire sémantique qui se caractérise par une mauvaise compréhension, des répétitions et des difficultés à récupérer des connaissances sémantiques.(33)

3.1.2.2. Fonctions attentionnelles

Dans la phase initiale de la maladie d'Alzheimer, la vigilance et l'attention dirigée sont affectées de moindre mesure que les autres aspects de l'attention : les temps de réaction simples ne sont que légèrement allongés chez les sujets présentant une démence, qui conservent la capacité de focaliser leur attention sur une information essentielle pour la réalisation d'une performance déterminée.

Les problèmes d'attention sont également mis en évidence lorsque les sujets sont engagés dans l'exécution de tâches nécessitant un partage de l'attention simultanément vers plusieurs stimuli. (32)

3.1.2.3. Fonctions exécutives

Les fonctions exécutives permettent à un individu de s'adapter à son environnement plus ou moins proche.

Chez les patients atteints par la maladie d'Alzheimer, les fonctions exécutives déclinent très rapidement. Les patients sont particulièrement en difficulté dans les tâches nécessitant une manipulation simultanée d'informations différentes, ou encore dans toutes les tâches impliquant une grande flexibilité mentale, des capacités d'autocontrôle et de structuration temporelle d'un plan.(34)

3.1.2.4. Fonctions instrumentales

Il est possible de distinguer trois catégories différentes :

- Le langage est un système de signes linguistiques utilisé afin de communiquer, d'exprimer des pensées ou des sentiments.
- Les praxies représentent l'ensemble des capacités utilisées pour réaliser des gestes spontanés, en réponse à un ordre ou à une demande, des imitations, avec ou sans objet.
- Les gnosies regroupent les capacités à reconnaître et à identifier un objet par l'un de nos cinq sens.

Les sujets souffrant de la maladie d'Alzheimer présentent une apraxie relative à une difficulté à réaliser des gestes concrets, à coordonner leurs mouvements, ainsi qu'une agnosie visuelle touchant probablement l'espace avec une amnésie topographique, et des troubles de l'orientation dès le début de la maladie.(35)

3.1.3. Physiopathologie

La maladie d'Alzheimer se caractérise par des lésions neuropathologiques progressant de manière à la fois spatiale et temporelle : les dépôts amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires.

Lorsque ces dégénérescences neurofibrillaires apparaissent au niveau du lobe temporal interne, en particulier du cortex entorhinal et de l'hippocampe, l'atteinte cognitive débute avec les troubles de la mémoire qui resteront prédominants.

Dans un second temps, elles envahissent l'ensemble du cortex limbique et atteignent les cortex associatifs, ce qui va se traduire par une perturbation des autres fonctions cognitives (visuo-spatiales, langage). Par ailleurs, ces lésions microscopiques conduisent au dysfonctionnement puis à la mort des neurones, qui se traduit, au niveau macroscopique, par une altération de l'activité cérébrale et une atrophie corticale.

Le cerveau d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer est victime d'un double processus de dégénérescence et d'inflammation.

Au niveau cellulaire, il est atteint par deux types de lésions, chacune causée par une accumulation de protéines qui entraîne un dysfonctionnement des neurones :

- au niveau extracellulaire, l'accumulation du peptide β -amyloïde (peptide A β) provoque des plaques amyloïdes par dégradation amyloïdogénique ;
- au niveau intracellulaire, l'accumulation de protéine Tau s'appelle neurofibrilles, par hyperphosphorylation.

Les progressions différentes de ces deux types de lésion participent à une lésion plus globale du cerveau générant une atrophie de certaines parties du cortex.

Ces phénomènes pathologiques sont associés à de nombreuses altérations neurobiologiques telles que la perturbation des kinases et des protéines clef de l'apoptose, des réactions inflammatoires et immunitaires chroniques initiées par les cellules gliales ou encore un dysfonctionnement du métabolisme aérobie à travers des dysfonctionnements mitochondriaux. (36,37).

Ces atteintes cérébrales propres à la maladie d'Alzheimer ont des répercussions sur les concentrations des différents neuromédiateurs, et en particulier sur les taux d'Acétylcholine.

3.1.4. Traitements pharmacologiques

A l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement curatif permettant de guérir la maladie d'Alzheimer. La prise en charge des patients vise à maintenir leur autonomie et à améliorer leur qualité de vie, ainsi que celle de leur entourage.

Un traitement médicamenteux est proposé afin d'essayer de retarder l'évolution de la maladie, de stabiliser ou d'améliorer transitoirement les fonctions cognitives et de contrôler les troubles du comportement. Il existe deux classes différentes de médicaments anti-Alzheimer :

- inhibiteurs de l'Acétylcholinestérase, utilisés afin de renforcer l'activité acétyl cholinergique. (Donézépil ARICEPT ; Galantamine REMINYL)
- antagoniste des récepteurs NMDA : (Mémantine EBIXA) : il empêche le glutamate formé en excès dans la maladie d'Alzheimer de se fixer sur son récepteur. Il empêche l'entrée massive de calcium dans les cellules afin d'éviter l'endommagement des circuits neuronaux(38)



Figure 25 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer (HAS)

3.1.5. Prise en charge non médicamenteuse

Comme le montre la Figure 25, après le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, la prise en charge médicamenteuse est non systématique. En effet, les traitements ont une efficacité limitée, et peuvent engendrer de nombreux effets indésirables. (Troubles digestifs, troubles urinaires, hypersudation, vertiges, céphalées...)

Ceci explique l'importance des approches non pharmacologiques destinées à stimuler les cognitions, réduire les troubles du comportement ou améliorer la qualité de vie qui sont préconisés dans les recommandations proposées dans le monde entier.

Les traitements non pharmacologiques constituent l'axe central de la prise en charge pour la maladie d'Alzheimer en particulier pour les patients accueillis en institution à temps partiel (accueil de jour, plateforme de répit) ou à temps complet (EHPAD).

Une prise en charge psychologique et sociale est indispensable afin de préserver l'autonomie du patient le plus longtemps possible, mais aussi afin d'atténuer les troubles du comportement et de soutenir les aidants.

L'un des enjeux majeurs de ces thérapies est de favoriser le lien social, de rompre l'isolement dans lequel peuvent s'enfermer certains malades. En proposant des activités plaisantes, stimulantes et variées, le patient peut prendre conscience de ses capacités préservées et ainsi se sentir valorisé.

Les prises en charge non médicamenteuses peuvent être spécifiques à différents stades de la maladie, elles sont nombreuses, en groupe ou de façon personnalisée, à domicile ou à l'extérieur. Leur mise en place implique une réflexion pluridisciplinaire, avec les besoins et les envies de la personne malade.(39)

Plusieurs types de thérapie peuvent être mis en place :

- La stimulation cognitive : il s'agit d'une approche impliquant les facteurs cognitifs (comme l'attention, la mémoire...) et les facteurs psycho-sociaux (confiance en soi, socialisation...). Elle vise à optimiser les fonctions préservées.
- La revalidation cognitive : elle s'appuie sur des techniques compensatoires pour pallier le déficit cognitif de la personne. C'est une rééducation neuropsychologique individualisée qui s'adapte aux difficultés propres du patient. Son principal objectif est de permettre le maintien à domicile en favorisant l'autonomie.
- L'activité physique : il est primordial de garder une activité physique le plus longtemps possible car celle-ci occasionne des bienfaits sur les fonctions cognitives et sur les capacités physiques, notamment en prévenant les chutes et en préservant la mobilité. Des thérapies adaptées aux besoins de la personne peuvent être administrées par des kinésithérapeutes.(40)

Toutes ces thérapies sont regroupées dans le jeu vidéo thérapeutique, classé dispositif médical de classe I, présenté dans la partie suivante.

L'hypothèse de « l'Enrichissement cognitif » montre que « l'ensemble des comportements d'un individu tels que l'activité cognitive, sociale, physique et d'autres comportements va avoir un impact significativement positif sur le niveau de fonctionnement effectif de notre cerveau aux âges les plus avancés. » Cette hypothèse attribue un rôle clef à la stimulation cognitive, l'activité physique (d'intensité modérée à élevée), l'engagement social, les émotions et la personnalité.

De ce fait, une amélioration du fonctionnement cognitif et un délai augmenté du déclin cognitif peuvent être possibles même si les comportements d'enrichissement ont débuté à un âge plus ou moins avancé. L'une des idées de l'hypothèse de « l'Enrichissement cognitif » est de concevoir des environnements enrichis pour stimuler simultanément plusieurs facteurs dans le but d'optimiser le fonctionnement du cerveau.(41)

3.2. Description générale d'un exemple de jeu vidéo thérapeutique

Le jeu X-TORP permet au patient de faire une activité de rééducation physique et cognitive dans le cadre d'un jeu ludique et adapté aux patients souffrant de la maladie d'Alzheimer à un stade léger ou modéré.

Cet outil a pour objectif :

- De mieux évaluer les symptômes et l'évolution de la maladie (d'un point de vue cognitif ou comportemental) grâce à l'analyse des mouvements et des réactions aux situations présentes au cours du jeu.
- De réaliser des exercices d'entraînement cognitifs et physiques correspondant aux besoins du patient afin de favoriser un maintien optimal de l'autonomie. (42)

La reconnaissance des actions et des mouvements du joueur pour avancer dans le jeu se fait grâce à une caméra Kinect© de Microsoft, au moyen d'un algorithme de reconnaissance et d'interprétation des gestes, développé à cet effet, similaire à celui utilisé dans le jeu vidéo thérapeutique TOAP Run.

X-Torp est un mélange entre jeu d'action/aventure à la première et/ou à la troisième personne, jeu de réflexion et intègre des dynamiques de jeu de rôle (Rôle Play Game, RPG). Il combine à la fois une action directe avec une dynamique d'exploration dans un environnement ouvert, de résolution de défi de logique, de collecte d'objets et un système de points d'expérience (RPG). Au vu des différents troubles cognitifs observés dans le

diagnostic de la maladie d'Alzheimer, X-Torp reste principalement un jeu vidéo thérapeutique d'action pour son plus large potentiel stimulateur sur les fonctions cognitives.

L'ajout d'une composante de RPG dans X-Torp repose sur une dynamique de progression qui permet d'augmenter la durée du temps de jeu et de motiver le joueur à rester actif sans forcément suivre le scénario principal.

Les principaux challenges dans X-Torp reposent sur différentes actions :

- tirer pour atteindre une cible, soit détruire les autres navires
- se déplacer pour éviter une cible, éviter d'être détruit
- se déplacer pour atteindre une cible, soit explorer pour croiser des navires ou atteindre une île. (3)

Chaque mission dans X-Torp est une succession d'étapes de quêtes dont une sur deux est sous forme de mini-jeux, dont le fondement repose sur des tests validés cliniquement.

Le positionnement des îles et les déplacements des bateaux commandés par l'intelligence artificielle demandent au joueur de rester physiquement actif plusieurs minutes pour rejoindre une île ou un groupe de vaisseaux adverses.

La première version de ce dispositif est constituée de quinze niveaux différents et de quatre missions principales. Les graphismes ont été créés pour donner un style bande dessinée aux couleurs vives, le but étant de limiter l'aspect réaliste du jeu pour éviter une perception négative et violente des combats en mer. L'habillage sonore est dans un style humoristique.

3.2.1. Modes d'utilisation

Ce dispositif médical peut s'utiliser sous deux modes distincts :

- Le mode scénario : un mode d'entraînement dans lequel le joueur suit un scénario et réalise les missions dans un ordre donné. Selon ses déplacements et les objectifs à réaliser, des tests cognitifs présentés sous forme de mini-jeux sont proposés au patient. Le joueur commence le scénario au niveau 1 « matelot » et termine au

niveau 15 « Amiral 5 étoiles ». La distribution des points d'expérience par niveau décrit une courbe exponentielle. De ce fait, plus le joueur atteint un rang haut, plus il aura davantage besoin de collecter des points d'expérience pour passer au niveau suivant.

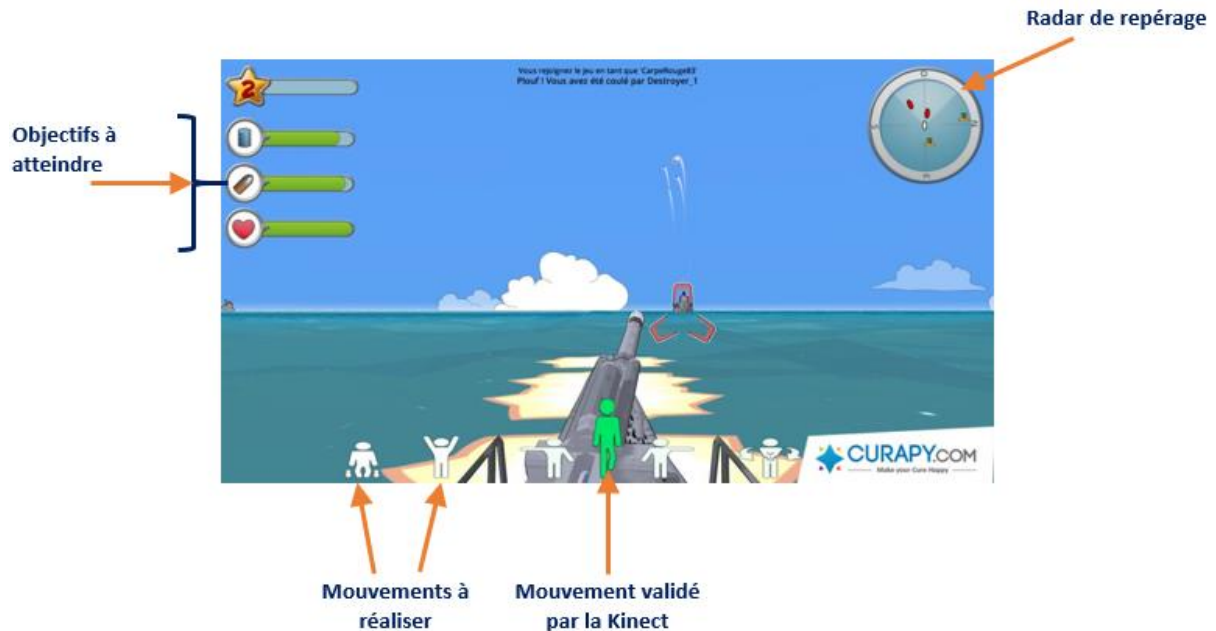


Figure 26 : Capture d'écran du mode scénario de X-TORP

- Le mode professionnel de santé : un mode d'évaluations dans lequel le professionnel de santé accède directement aux tests cognitifs qu'il souhaite faire faire au patient, lui permettant ainsi d'évaluer l'évolution de la maladie grâce aux données recueillies.

3.2.1.1. Les tests neuropsychologiques inclus dans ce dispositif

Les différents tests de ce mode sont des versions informatiques de certains tests neuropsychologiques utilisés en pratique clinique. Les seules différences sont qu'ils sont conceptualisés avec les graphismes d'X-Torp (voir paragraphe précédent) et utilisent aussi des items alternatifs aux tests standards.

En accord avec les tests neuropsychologiques classiques, un minimum d'informations sont données au patient sur leurs résultats dans les différentes évaluations. Ces tests sont prévus pour être réalisés en présence du professionnel de santé.

Ils se réalisent tous grâce au capteur de mouvements Kinect, excepté le Go-Non-Go Reaction Time Test.

Ces tests incluent une version virtuelle des tests d'évaluation des fonctions exécutives :

- Trail Making Test A et B : ce sont deux tests neuropsychologiques qui contrôlent l'attention visuelle et l'aptitude à changer de tâches.
- Digit Symbol Substitution Test : c'est le test de substitution des nombres par des symboles, conçu pour évaluer l'attention, la rapidité psychomotrice et la fonction exécutive. Les patients doivent remplir autant de cases que possible en trente secondes, sans en sauter une seule dans la mesure du possible.

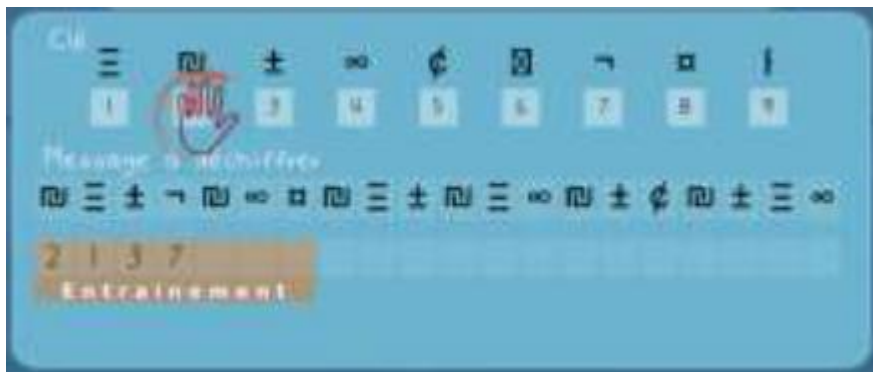


Figure 27 : Exemple du DSST avec les graphiques du dispositif médical X-TORP

- Go Non-Go-Reaction Time Test : le temps de réaction du patient est mesuré lorsque qu'il doit effectuer une consigne qui lui a été donnée auparavant.

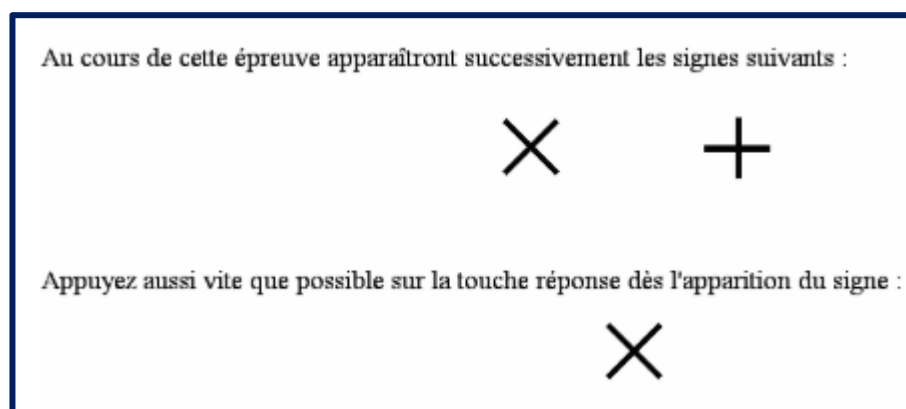


Figure 28 : Exemple de consignes données dans un GNGRTT

La mémoire est également évaluée grâce au Delayed Match Sample to 48 (DMS 48). C'est un test de mémoire visuelle développé pour détecter précocement la maladie d'Alzheimer. Le patient doit mémoriser des images, puis les retrouver lorsqu'un choix de plusieurs images lui est proposé.



Figure 29 : Capture d'écran du DMS 48 modélisé dans X-TORP

Enfin, le Cancellation Test permet d'évaluer l'attention visuelle et sélective. Dans ce dispositif c'est une version adaptée utilisant des images. Il consiste à sélectionner directement 30 images (par exemple dans l'univers d'X-TORP des missiles), le plus vite possible, noyées dans une multitude d'images distrayantes (des boucliers, des mines, des bateaux, des bouées de sauvetage etc.).



Figure 30 : Capture d'écran du Cancellation Test modélisé dans X-TORP

3.2.2. Mouvements à réaliser

Le joueur peut rester en surface, ou aller sous l'eau. En surface, le patient peut changer de point de vue (première personne : vues « canon » et « pont » ; troisième personne : vue « vaisseau »). Sous l'eau, le sous-marin dispose uniquement d'un point de vue à la première personne. Le verrouillage de la cible est automatique. Quand le vaisseau se trouve dans le champ de portée du viseur, le ciblage du vaisseau « ennemi » et sa barre de vie apparaissent autour de lui. Le joueur doit alors appliquer la commande « Tirer » pour blesser le vaisseau « ennemi ». Le sous-marin du joueur dispose d'une plus grande portée de tir comparée à celle des vaisseaux agressifs, limitant ainsi le risque d'échec. Pour éviter les combats, le joueur peut pénétrer dans l'eau, le rendant ainsi invisible. Toutefois, il peut toujours cibler et continuer à détruire des vaisseaux.

Pour rentrer sur une île, le joueur doit uniquement se diriger en direction de l'île avec la commande « Avancer », aussi bien sous l'eau que hors de l'eau.

Cette dynamique de jeu assure au joueur d'être toujours confronté aux autres vaisseaux et le force à combiner plusieurs actions, rendant le jeu cognitivement et physiquement plus intéressant. (Voir Figure 31)






	Immersion	Le patient lève les bras au-dessus de sa tête
	Revenir en surface	Le patient abaisse ses bras et fait une flexion de jambe
	Tourner	Le patient étend son bras sur le côté
	Avancer	Le patient marche sur place
	Tirer	Le patient amène ses deux mains à hauteur de sa cage thoracique

Figure 31 : Description des mouvements à réaliser pour le mode scénario X-TORP

3.2.3. Destinations prévues et intérêt médical

Le jeu X-TORP, conceptualisé autour de l'hypothèse de l'environnement enrichi (combinaison des stimulations cognitives et physiques en favorisant l'engagement social), propose à la fois une activité motrice modérée et cognitive au patient dans le cadre d'une bataille navale.

3.2.3.1. Tâches cognitives

Les tâches cognitives reprennent les fonctions suivantes :

- Reconnaissance
 - Encodage visuel
 - Stockage visuel
 - TMTA
- Exploration visuelle
 - Vitesse de traitement
 - TMTB
 - Flexibilité mentale
- Cancellation task
 - Exploration visuelle
 - Vitesse de traitement
 - Attention focalisée
 - GO/ NOGO
- Contrôle inhibiteur
 - Digital Symbol Substitution Task
 - Mémoire de travail
 - Vitesse de traitement
- Iowa Gambling Task

3.2.3.2. Tâches aérobies

Les tâches aérobies permettent l'entraînement et l'entretien physique :

- Mouvements physiques sollicités :
 - Flexion et extension des genoux
 - Flexion et extension des bras
 - Abduction et adduction des bras

- Marche sur place
- Activités travaillées dans le jeu :
 - Aérobic modérée (fréquence cardiaque environ 55bpm) : endurance
 - Marche rapide
 - Capacités respiratoires
 - Apprentissage moteur
 - Contrôle du mouvement
 - Coordination motrice
 - Stabilité et équilibre
 - Renforcement musculaire (membres supérieurs et inférieurs)

Les objectifs thérapeutiques ciblés par ce dispositif médical sont donc un entraînement cognitif, un ré-entraînement à l'effort, ainsi que le travail de l'équilibre statique et de l'équilibre en mouvement.

3.2.4. Population cible

Ce dispositif médical est conçu pour les sujets âgés et ceux présentant une maladie neurodégénérative associée à des troubles cognitifs légers ou une maladie d'Alzheimer. A ces stades, les capacités d'apprentissage et l'autonomie dans les activités de vie quotidienne sont préservées. Cette population a été ciblée du fait des plus grosses difficultés pour stimuler les sujets présentant une maladie neurodégénérative aux stades plus avancés de démence. (Par les jeux vidéo thérapeutiques)

D'autres pathologies peuvent également être concernées mais elles n'ont pas été testées cliniquement. Cela peut notamment être le cas d'autres neuropathologies, telles qu'un accident vasculaire cérébral (selon les recommandations du kinésithérapeute et la spasticité des membres), ou la maladie de Parkinson.

3.2.5. Bénéfices attendus pour le patient

3.2.5.1. Activités physiques

- Le principe d'endurance de force

Le système de jeu créé pour X-TORP repose sur l'utilisation de commandes motrices simples, avec les bras ou les jambes, que le joueur va répéter très fréquemment (lever un

bras sur le côté pour tourner, se baisser pour aller sous l'eau, frapper dans ses mains pour envoyer un missile). Cette répétition va aboutir à un renforcement des membres supérieurs et inférieurs, appelé endurance de force.(43)

- Le principe d'amélioration de l'action motrice

Les gestes proposés par le jeu sont nouveaux pour le patient et sont réalisés en interaction systématique avec l'interface de jeu. Le dispositif favorise les apprentissages moteurs, le contrôle moteur et la coordination motrice (notamment œil-main et œil-jambe).

Toutes ces actions ont été mises au point pour stimuler les personnes âgées et les personnes présentant une maladie d'Alzheimer ou une pathologie apparentée de façon suffisante.

La simplicité de ces actions laisse entrevoir des possibilités d'évolution en terme d'intensité d'effort (comme l'utilisation de poids au niveau des bras et des jambes).

- Le principe de stimulation de la fonction cardiorespiratoire

La commande principale du jeu, permettant au joueur de se déplacer sur la carte, correspond à de la marche sur place. Cette action, utilisée pendant une durée plus ou moins importante, va engendrer une augmentation de la fonction cardiorespiratoire.

X-TORP s'appuie sur le lien existant entre la préservation et/ou l'amélioration de la fonction cardiorespiratoire et la neuroplasticité (capacité à développer anatomiquement le cerveau). La pratique d'une activité physique régulière permet donc une amélioration des fonctions cognitives liées à la mémoire et aux fonctions exécutives mais aussi d'augmenter le volume de certaines zones du cerveau.

3.2.5.2. Activités cognitives

- Les fonctions exécutives

X-TORP propose des tests scientifiques reconnus et adaptés au scénario du jeu afin de pouvoir évaluer chez le patient/joueur les capacités de planification, d'organisation, de raisonnement, de jugement, d'autocritique, d'apprentissage, d'inhibition et la flexibilité mentale.

Les tests utilisés dans X-TORP font appel à la capacité visuo-motrice, l'intelligence non-verbale, la coordination œil-main et la prise de décision.

- La mémoire

Un test de mémoire de reconnaissance visuel est disponible dans le jeu et consiste en l'apprentissage incident d'une série de 48 items (DMS 48, delayed matching to sample 48 items). Après un délai de 3 minutes, les 48 paires d'images sont présentées au joueur, chacune contenant une image cible et un distracteur. Pour gagner, le joueur doit identifier l'image cible.

- Attention visuelle et sélective

L'épreuve de barrage (Cancellation Task) fait appel à l'attention mais également au contrôle de l'impulsivité puisqu'il consiste à barrer des formes géométriques cibles dans un environnement rempli de formes géométriques différentes, le plus rapidement possible.

3.3.Aspects cliniques

X-TORP a été évalué suivant un protocole de recherche clinique dont l'objectif était d'analyser, chez les sujets présentant un vieillissement normal ainsi que chez ceux présentant une maladie d'Alzheimer ou pathologie associée, l'utilisabilité et les effets à court terme de l'utilisation de jeux vidéo thérapeutiques sur les performances physiques, cognitives, et comportementales.

3.3.1. Présentation de l'étude clinique « Physical and cognitive stimulation using an exergame in subjects with normal aging, mild and moderate cognitive impairment »(44)

L'étude pilote portant sur le jeu X-TORP est une étude biomédicale, multicentrique non randomisée et menée sur deux populations d'étude.

Le protocole dont fait l'objet cette étude a été soumis à l'ANSM. Le promoteur a également soumis un dossier complet au Comité de Protection des Personnes (CPP) ainsi qu'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés.

Dix sujets âgés présentant des troubles cognitifs incluant :

- Trois sujets présentant une maladie d'Alzheimer
- Un présentant une maladie d'Alzheimer mixte,

- Quatre présentant un MCI non-amnésique
- Deux présentant un MCI amnésique ;

Ce groupe était composé de quatre femmes et six hommes, avec une moyenne d'âge de 82,3 ans (\pm 6,4 ans).

Les critères d'inclusion dans le groupe « Maladies Neurodégénératives » étaient d'avoir un diagnostic de MCI ou de maladie d'Alzheimer ou de maladie d'Alzheimer mixte aux stades légers à modérés en accord avec la Classification Internationale des Maladies (CIM 10, 2010) et les critères de Petersen.(45)

Les participants n'étaient pas inclus s'ils étaient atteints de troubles visuels majeurs, de troubles moteurs nécessitant une aide à la marche, ou s'ils avaient des antécédents d'infarctus du myocarde, une tachycardie et une hypertension non contrôlée.

Le groupe contrôle était composé de cinq femmes et trois hommes, avec une moyenne d'âge égale à 71,4ans (\pm 10,1 ans) volontaires pour participer à cette étude.

Les participants ont tous été recrutés via le CMRR de Nice en France, et étaient tous à la retraite ou sans activité professionnelle depuis au moins deux ans.

L'étude était réalisée selon avec la déclaration d'Helsinki, et était approuvée par un comité d'éthique. Tous les participants ont reçu des explications écrites détaillées des buts et procédures de l'étude et ont exprimé leur consentement par écrit avant de prendre part à l'étude.

3.3.2. Objectifs de cette étude pilote

Cette étude visait à évaluer l'utilisabilité et l'acceptabilité à court terme de la rééducation par le jeu vidéo thérapeutique X-TORP, grâce à un programme d'entraînement cognitif d'une durée d'un mois, conçu pour les personnes âgées atteintes de neurodégénérescence avec une déficience cognitive légère, ainsi que pour des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Ainsi, les bénéfices attendus étaient d'entraîner les fonctions cognitives et physiques tout en favorisant l'engagement social de la population âgée. Le mode évaluations permet notamment un suivi des performances tout au long des séances d'entraînement cognitif.

L'utilisabilité était évaluée grâce aux temps de jeu, aux performances au jeu, au niveau d'intensité aérobie atteint, aux émotions perçues et grâce à l'utilisabilité perçue. L'utilisabilité des sujets présentant une maladie neurodégénérative était également comparée à des sujets âgés en bonne santé afin de détecter des possibles problèmes d'utilisabilité relatifs à la maladie, ce qui pourrait aider à trouver certaines règles ergonomiques concernant l'usage et la conception de jeux vidéo thérapeutiques pour ces populations cibles.

3.3.3. Matériels et méthodes

Le jeu vidéo thérapeutique était contrôlé par un ordinateur de bureau et présenté sur un écran haute définition. Les participants interagissaient avec le dispositif médical grâce à la caméra RGB-D Kinect™ et ses logiciels.

Les pressions sanguines et la fréquence cardiaque au repos des participants étaient mesurées avant chaque séance d'entraînement cognitif par un tensiomètre.

Les participants ont suivi au total treize sessions d'entraînement avec X-Torp pendant cinq semaines, pour un total de dix heures de stimulation par le jeu.

Des évaluations cliniques étaient réalisées avant de débiter le programme. Des évaluations complètes des fonctions physiques et cognitives (deux à trois heures) étaient réalisées par un médecin une semaine avant de démarrer l'entraînement au jeu (tests pré-entraînement) et une semaine après avoir fini l'entraînement (tests post-entraînement).

La première session d'entraînement (S1) était la plus longue, mais le déroulement de la séance obligeait aux participants à prendre des pauses régulières afin de récupérer.

Les participants ont réalisé les tests cognitifs inclus dans le mode thérapeute d'X-Torp dans le but de se familiariser avec les mini-jeux et pour évaluer leurs performances à ces tests avant de démarrer l'entraînement sur le mode scénario d'X-Torp.

Les 11 sessions d'entraînement suivantes (S2→S12) ont commencé une semaine après la première séance, et elles avaient lieu à un rythme régulier de trois séances par semaine, sur une période de quatre semaines. Durant ces sessions, les participants suivaient le mode scénario d'X-Torp, pour une durée totale de 7 heures et 40 minutes d'entraînement. Après chaque première session d'une semaine (S2, S5, S8 et S11), il était demandé aux

participants de reporter leurs émotions perçues à travers le Positive Affect Negative Affect Scale (PANAS) et leur utilisabilité perçue par questionnaire.

Les entraînements avaient deux objectifs spécifiques : la durée des différentes sessions ainsi que le niveau d'intensité aérobie, lesquels évoluaient d'une semaine sur l'autre.

Les deux premières semaines d'entraînement étaient donc considérées comme la phase d'apprentissage et les deux dernières comme la phase d'optimisation physique et cognitive.

Un clinicien accompagnait les participants pour les aider à accomplir les objectifs de session.

Durant la dernière session d'entraînement (S13), les participants utilisaient le mode scénario pendant 20 minutes pour réaliser uniquement des phases d'activité physique.

Ensuite, les participants utilisaient le mode thérapeute pendant 40 minutes pour faire à nouveau les tests d'X-Torp déjà effectués à la séance 1 dans le but d'évaluer les améliorations aux tests du MT.

Summary of the X-Torp training sessions. The duration of the physical training is included in the total session duration (e.g., T2 consists of 30 training minutes including a minimum of 10 minutes of light physical activity: 30% of the mean%HRr^{peak}). W2-W3 was considered as learning period and W4-W5 as optimization period

X-Torp training program														
Weeks	W1			W2			W3			W4			W5	
X-Torp Mode	TM						SM						TM	
Training session	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	T13	
Length (minutes)	80	30	30	35	35	40	40	45	45	50	50	60	20	40
Physical training including SM X-Torp training program														
Length (minutes)		10	10	10	15	15	15	20	20	20	25	25	20	
Intensity (Mean%HRrp)		30	30	30	40	40	40	50	50	50	50	50	50	

SM, Scenario Mode; TM, Therapist Mode; mean%HRr^{peak}, mean percentage of heart rate reserve relative to the peak of HR measured during the 6MiWT; W, weeks; T, training.

Tableau 1 : Résumé des séances d'entraînement cognitif pendant l'étude clinique (Ben-Sadoun et al.)

3.3.4. Critères d'évaluation

3.3.4.1. Evaluation cognitive

Les critères d'évaluation de l'apathie se basent sur « l'Inventaire Apathie » qui permet une auto et une hétéro-évaluation des composantes symptomatiques de l'apathie ainsi que «

l'Inventaire Neuropsychiatrique » qui permet d'évaluer le degré d'apathie et les troubles du comportement.

Concernant l'évaluation globale du degré de démence, elle est évaluée par un Mini-examen d'état mental (MMSE) ainsi que le « clinical dementia rating ».

Les fonctions cognitives sont également évaluées par :

- Le MMSE
- Le Frontal Assessment Battery (FAB) : cela représente un test neuropsychologique élaboré par les professeurs Dubois et Pillon en 2000. Cette batterie de tests a pour objectif d'établir et mesurer un syndrome frontal. Elle contient 5 épreuves différentes : similitudes, évocation lexicale, séquence gestuelle, consignes conflictuelles et Go/No Go (46)
- La batterie cognitive courte mémoire et fluence verbale (Short Cognitive Battery)

Les fonctions exécutives sont évaluées par le Trial Making Test A et B, le Digit Symbol Substitution test et le Delayed Matching to Sample.

Les émotions perçues durant l'entraînement au MS d'X-Torp sont quantifiées grâce au PANAS. Chaque item du PANAS était scoré à travers une échelle en 5 points, allant de 1 = « pas du tout » à 5 = « énormément ». Pour chaque premier entraînement de chaque semaine (S2, S5, S8 et S11), les scores d'affects positifs (/50) et négatifs (/50) du PANAS étaient mesurés en faisant les sommes respectives des scores des 10 items positifs et des 10 négatifs.

3.3.4.2. Evaluation physique

3 tests d'évaluation physique sont utilisés :

- SPPB (Short Physical Performance Battery) qui représente la somme des scores sur trois critères : le test d'équilibre, le test de vitesse de marche et le test de lever de chaise.
- 10-Meter Walk Test
- Time Up to Go (TUG)

La capacité d'exercice aérobie était également mesurée par le 6MWT sur tapis roulant. Le Six-Minutes Walk-Test est un test de marche fonctionnel qui permet d'évaluer la distance que le patient peut marcher en six minutes.

3.3.5. Résultats de l'étude clinique

Premièrement, tous les participants ont réussi à suivre le programme d'entraînement cognitif complet (13 séances), ils ont respecté les exigences du programme en terme de participation, de durée des séances et d'objectifs, ce qui peut démontrer un intérêt des patients pour ce dispositif médical. (Voir tableau II)

Participants	ND	HEC	Z-adjusted
Total playtime (hh:mm:ss) mean (SD)	06:59:54 (01:11:24)	08:08:06 (00:12:36)**	-2.98
Total playtime in aerobic exercise (hh:mm:ss) mean (SD)	02:59:36 (00:48:54)	04:15:11 (00:39:21)**	-2.69
Total playtime without aerobic exercise (hh:mm:ss) mean (SD)	03:56:18 (00:37:54)	03:52:56 (00:33:49)	0.26
Finite game (number of times). mean (SD)	2.4 (0.7)	3.8 (0.5)**	-2.94
Performance-1 (experience points/minute) mean (SD)	185.6 (74.4)	298 (29.9)**	-2.93
Performance-2 (\$/minute) mean (SD)	84.2 (78.3)	230.9 (44.2)**	-3.03

Group comparisons were made using Mann-Whitney U test (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$). ND, neurodegenerative disease; HEC, healthy elderly controls.

Tableau II : Tableau indiquant les temps de jeu (avec et sans exercices physiques) et le nombre de tests finis selon le groupe (Ben-Sadoun et al.)

Les participants du groupe contrôle ont joué plus longtemps durant l'entraînement au mode scénario d'X-Torp que les sujets présentant une maladie neurodégénérative. En effet, ils ont passé plus de temps sur des phases dites physiquement actives longs (plus d'une heure au total).

Cependant, aucune différence durant les phases physiquement inactives n'a été trouvée. Concernant les performances au jeu, les participants AC ont complété le scénario d'X-Torp plus de fois que les sujets présentant une maladie neurodégénérative et ont gagné une plus grande proportion de points d'expérience par minute, et d'argent par minute.

De plus, les patients atteints de maladies neurodégénératives étaient généralement fatigués après 30 à 40 minutes d'entraînement et avaient besoin d'arrêter plus tôt la séance ou de faire des pauses. Ces résultats suggèrent que la durée maximale d'une séance d'entraînement utilisant des jeux vidéo thérapeutiques doit être plus courte chez les personnes présentant des troubles cognitifs légers à modérés.

Les résultats au PANAS montrent que les participants ont rapporté avoir perçu « modérément » des émotions positives et avoir perçu « peu » à « pas du tout » d'émotions négatives. Les participants du groupe contrôle ont perçu plus d'émotions positives que les sujets présentant une maladie neurodégénérative.

Les participants ont rapporté être « modérément » compétents et entre « modérément » et « très » intéressés par le jeu. Ils ont également rapporté une difficulté « modérée » pour la compréhension et l'utilisation de ce dispositif médical.

Les participants du groupe contrôle se jugeaient plus compétents que les patients. Néanmoins, la compétence perçue augmentait pour tous les participants (Groupe contrôle et Groupe maladie neurodégénératives) entre les Semaines 2-3 et les Semaines 4-5.

Bien que ces résultats soient non significatifs, les sujets présentant une MN tendaient à avoir des plus hautes perceptions de difficulté que les participants AC.

Tous les participants ont reporté un niveau d'intérêt « modéré » à « haut » pour X-TORP. L'intérêt perçu était plus faible pour les patients au début du programme d'entraînement comparé au groupe contrôle, mais a augmenté à la fin du programme. Cette augmentation peut être expliquée par leur meilleure compréhension au jeu associée à l'augmentation des compétences et des difficultés perçues, faisant paraître le jeu plus motivant.

De plus, beaucoup de patients (et leurs accompagnants) ont exprimé le désir de continuer l'entraînement après la fin de l'étude. En revanche, l'intérêt n'a pas évolué chez les témoins, ce qui est probablement dû au fait que le mode scénario était trop court pour eux et de ce fait répétitif.

Ces résultats suggèrent qu'X-TORP devrait proposer un Mode Scénario plus long afin de retenir la curiosité et la motivation du joueur plus d'un mois. (Voir Tableau III)

Ces résultats suggèrent qu'X-TORP représentait une expérience émotionnelle positive, non stressante.

ND and HEC results on Aerobic stimulation, PANAS and perceived usability during learning period (Weeks 2-3) and optimization period (Weeks 4-5). Comparisons were made by employing a repeated measures ANOVA, with Group (ND versus HEC) as between-subject factor and Training phase (weeks 2-3 versus weeks 4-5) as within-subject factor

		ANOVA main effects (ND-HEC)		ANOVA main effects (pre-post-training)		ANOVA interaction effects			
		ND	HEC	Weeks 2-3	Weeks 4-5	ND		HEC	
				Weeks 2-3	Weeks 4-5	Weeks 2-3	Weeks 4-5	Weeks 2-3	Weeks 4-5
Aerobic stimulation (/ training)	Mean%HRrp (%), mean (SD)	32 (12)	39 (13)	32 (11)	39 (13)**	31 (11)	33 (12)	33 (9)	45 (16) μ
	Max%HRrp (%), mean (SD)	50 (17)	57 (14)	49 (15)	57 (16)**	48 (17)	53 (18)	51 (12)	63 (17)
	Average time (hh:mm:ss), mean (SD)	00:16:16 (00:03:49)	00:21:30 (00:03:52) \mathbb{E}	00:15:15 (00:03:09)	00:21:52 (00:05:41) \mathbb{E}	00:13:26 (00:02:56)	00:19:07 (00:04:41)	00:17:36 (00:02:43)	00:25:25 (00:05:02)
PANAS (sum of items)	Positive Affect (20-100), mean (SD)	52 (15)	74 (14) \mathbb{E}	60 (19)	62 (18)	50 (15)	54 (17)	75 (15)	72 (16)
	Negative Affect (20-100), mean (SD)	24 (11)	22 (3)	24 (10)	22 (8)	25 (12)	23 (11)	23 (6)	20 (1)
Perceived usability (sum of items)	Competence (6-42), mean (SD)	25 (9)	33 (6) \mathbb{E}	27 (8)	31 (8)**	24 (8)	26 (10)	31 (6)	35 (5)
	Difficulty (6-42), mean (SD)	20 (6)	17 (7)	17 (7)	19 (6)	19 (7)	21 (6) α	17 (7)	16 (6)
	Interest (6-42), mean (SD)	30 (8)	36 (7)	32 (9)	34 (7)	29 (10)	32 (7) μ	36 (7)	35 (8)

$\mathbb{E} p < 0.05$, $\mathbb{E}\mathbb{E} p < 0.01$, $\mathbb{E}\mathbb{E}\mathbb{E} p < 0.001$, main effect of Group. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, main effect of Training phase. $\mu p < 0.05$, interaction between Group and Training Phase. $\alpha p < 0.1$, main and interaction effects concerning perceived difficulty. PANAS, Positive Affect Negative Affect Scale; Mean%HRr^{peak} and Max%HRr^{peak}, mean and max percentage of heart rate reserve relative to the peak of HR measured during the 6MiWT; ND, neurodegenerative disease; HEC, healthy elderly controls.

Tableau III : Résultats des tests mesurant l'intérêt, la difficulté et les émotions ressenties pendant l'utilisation (Ben-Sadoun et al.)

Les résultats aux tests de pré- et post-entraînement (Voir Tableau IV) montrent une amélioration significative au SPPB. Cela peut s'expliquer par le fait que les mouvements à réaliser dans ce jeu vidéo thérapeutique demandent aux participants de rester debout, de marcher ou courir sur place et de faire des squats, de façon similaire aux composantes du test.

Cette étude montre également une amélioration au 6MiWT (+ 36.6 mètres de moyenne en 6 minutes), mais seulement pour les sujets présentant une maladie neurodégénérative).

Les résultats aux tests de pré- et post-entraînement montrent des améliorations significatives aux TMT A et B seulement pour les participants du groupe contrôle.

Les résultats montrent également de meilleures performances aux tests post-entraînement chez tous les participants aux X-Torp TMT A, X-Torp TMT B, X-Torp DSST et X-Torp CT. Il semblerait que les améliorations aux tests du MT d'X-Torp n'ont pas été transférées sur leurs équivalents standards, excepté pour les TMT chez les participants du groupe contrôle. Cela signifie que les résultats des tests implantés dans le dispositif médical sont meilleurs que les tests classiques.

Pour les sujets présentant une maladie neurodégénérative, ces résultats peuvent être expliqués par leur plus grande difficulté à transférer les améliorations cognitives d'une tâche à une autre non entraînée. Il est probable que les améliorations aux tests du d'X-

Torp peuvent être principalement expliquées par un meilleur contrôle des modes de commandes Kinect™.

Cependant, il est important de prendre en compte l'objectif principal du programme d'entraînement, à savoir tester l'utilisabilité d'une telle méthode d'entraînement cognitif. Le programme n'était pas assez long et intense pour espérer de hauts niveaux d'améliorations dans les fonctions cognitives.

En conclusion, cette étude pilote indique que le jeu vidéo thérapeutique X-TORP représente un outil utilisable facilement, non stressant, et proposant un environnement enrichi combinant activité cognitive, physique et des stimulations émotionnellement positives pour les personnes présentant des troubles cognitifs légers à modérés et chez les sujets âgés en bonne santé.

Les sujets présentant une pathologie ciblée ont progressé à travers le dispositif à un rythme plus lent que les participants du groupe contrôle. Ils possédaient également moins de capacité d'entraînement, suggérant que le temps maximal des séances d'entraînement pour les patients devrait être plus court que celui des sujets âgés en bonne santé.

Table 5

ND and HEC results on physical and cognitive performance before (Pre-training) and after (Post-training) the training program. Comparisons were made by employing a repeated measure ANOVA, with Group (ND versus HEC) as between-subject factor and 'Time' (pre-training versus post-training) as within-subject factor

		ANOVA main effects (ND-HEC)		ANOVA main effects (pre-post-training)		ANOVA interaction effects			
		ND	HEC	Weeks 2-3	Weeks 4-5	ND		HEC	
						Weeks 2-3	Weeks 4-5	Weeks 2-3	Weeks 4-5
Physical Assessments	SPPB (/12) mean (SD)	7.9 (1.7)	10.9 (0.9)EE	8.9 (2.1)	9.6 (2)*	7.6 (1.7)	8.2 (1.6)	10.6 (1)	11.3 (0.8)
	10MeWT (s) mean (SD)	9.9 (1.7)	7.1 (1.4)EE	8.9 (2.4)	8.4 (1.8)	10.3 (2)	9.5 (1.3)	7.2 (1.6)	6.9 (1.3)
	TUG (s) mean (SD)	13.9 (2.8)	9 (2)EE	12 (3.5)	11.2 (3.5)	14.5 (2.2)	13.2 (3.3)	9.1 (2.1)	8.9 (2.1)
	6MiWT (m) mean (SD)	178.5 (66.8)	318.7 (79.6)EE	235.1 (108.3)	252.8 (96.2)	157.5 (51.2)	194.1 (76.8)μ	323.7 (84.2)	313.7 (81)
	X-Torp 6MiWT (m) mean (SD)	191.9 (61.1)	319.3 (68.1)	255.6 (90.7)		191.9 (61.1)		319.3 (68.1)	
Standard Cognitive Assessments	MMSE (/30) mean (SD)	23.5 (3)	28.7 (1.4)EE	25.4 (4.1)	25.8 (3.2)	23 (3.5)	23.9 (2.5)	28.9 (1.5)	28.6 (1.5)
	FAB (/18) mean (SD)	14.7 (2.3)	17.1 (1)E	15.4 (2.5)	15.9 (2)	14.1 (2.4)	15.3 (2.2)	17.3 (0.8)	16.9 (1.2)
	SCB Fluency (items) mean (SD)	11.6 (3)	21.3 (5.1)EE	15.6 (6.2)	15.5 (6.5)	11.2 (2.7)	11.9 (3.4)	22 (3.2)	20.6 (6.7)
	SCB Memory (/10) mean (SD)	8.8 (1.5)	9.9 (0.5)	9.4 (1.1)	9.1 (1.4)	9 (1.3)	8.6 (1.6)	10 (0)	9.7 (0.8)
	TMT A (s) mean (SD)	64.9 (22.5)	33.4 (9.1)EE	55.2 (23.3)	48.6 (24.9)	68.3 (21.2)	61.5 (24.4)	36.4 (8.3)	30.3 (9.5)
X-Torp Cognitive Assessments	TMT B (s) mean (SD)	213.6 (83.8)	85.9 (33.1)EE	172.9 (94.1)	149.1 (92.1)*	223.2 (90.3)	204 (80.4)	101 (33.3)	70.7 (27.1)
	DSST (items) mean (SD)	37.5 (17)	61.3 (10.6)EE	46.2 (17.7)	48.4 (20.2)	35.6 (14.1)	39.4 (20)	61.3 (9.3)	61.3 (12.5)
	DMS48 (/48) mean (SD)	38.7 (6.4)	47.4 (1.1)EE	42.7 (6.9)	41.8 (6.4)	39.2 (7.1)	38.1 (6)	47.7 (0.5)	47 (1.4)
	X-Torp TMT A (s) mean (SD)	76.6 (32.2)	45.9 (11.1)EE	70.3 (31.4)	56 (26)*	84.8 (34.4)	68.8 (27.7)	51.6 (13)	40.1 (4.6)
	X-Torp TMT B (s) mean (SD)	167.4 (62.6)	63.1 (23.4)EE	133.2 (72)	110.4 (72)**	181.8 (55.8)	153.1 (69)	70.7 (26.7)	55.4 (18.4)
	X-Torp DSST (items) mean (SD)	15.5 (8)	35.6 (9.3)EE	20.6 (12.4)	26.9 (13.4)***	12.9 (7)	18.1 (8.4)	31.7 (9.6)	39.6 (7.8)
	X-Torp DMS48 (/48) mean (SD)	37.4 (6.6)	46.5 (1.7)EE	40.4 (7.8)	43.2 (4.9)*	34.7 (7.5)	40 (4.9)μ	46 (1.5)	46.4 (1.9)
	X-Torp CT (/30) mean (SD)	29.3 (0.6)	29.9 (0.4)	29.4 (0.9)	29.7 (1)	29.1 (1.1)	29.4 (1.4)	29.7 (0.5)	30 (0)
	X-Torp CT (s) mean (SD)	117.3 (40.2)	82.1 (37)	114.8 (49.5)	87 (28.5)**	131.3 (47.2)	103.4 (28.5)	96 (48.4)	65.3 (13.5)
	X-Torp GNGRIT (/40) mean (SD)	38.1 (2.4)	38 (2.6)	37.6 (3)	38.5 (1.6)	37.5 (2.8)	38.7 (1.8)	37.7 (3.4)	38.3 (1.6)
	X-Torp GNGRIT (ms) mean (SD)	759.2 (252.3)	708.7 (109.3)	745.3 (107.1)	722.6 (88.5)	765 (87.3)	753.3 (77.7)	725.5 (129)	691.8 (94.5)

Ép < 0.05, EE p < 0.01, EEE p < 0.001, main effect of Group. *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001, main effect of Training phase. μ p < 0.05, interaction between Group and Training Phase. SPPB, Short Physical Performance Battery; 10MeWT, 10 Meters Walking Test; TUG, Time Up and Go; 6MiWT, 6 Minutes Walking Test; MMSE, Mini-Mental State Examination; FAB, Frontal Assessment Battery; SCB Fluency, Short Cognitive Battery semantic verbal Fluency; SCB memory, Short Cognitive Battery memory; TMT A, Trail Making Test A; TMT B, Trail Making Test B; DSST, Digit Symbol Substitution Test; DMS 48, Delayed Matching to Sample 48 explicit working memory; CT, Cancellation Test; GNGRIT, Go-NoGo Reaction Time Test; ND, neurodegenerative disease; HEC, healthy elderly controls.

Tableau IV : Résultats des tests mesurant l'intérêt, la difficulté et les émotions ressenties pendant l'utilisation (Ben-Sadoun et al.)

3.4. Aspects règlementaires

3.4.1. Dispositif médical de classe I

Comme expliqué dans le chapitre I.4, le dispositif est un dispositif médical de Classe I car il est considéré comme non invasif, donc non implantable, et présente un faible risque conformément à la règle 12 de l'Annexe IX de la Directive 93/42/CEE.

De plus, X-TORP est un Dispositif Médical Actif (« Tout logiciel autonome est considéré comme un dispositif médical actif») dont la durée est considérée « de long terme » car « normalement destiné à être utilisé pendant plus de trente jours ».

La documentation technique démontrant la conformité aux exigences essentielles de l'annexe I de la directive et aux normes ISO 14971 et NF 62304 comprend notamment une analyse des risques, un dossier de gestion de risques, un plan de développement logiciel, un dossier d'analyses cliniques, une notice d'utilisation. Le marquage CE s'obtient donc via une procédure d'auto-certification, sans avoir recours à un organisme notifié.

De plus, l'utilisation du dispositif médical X-TORP engendre la collecte des données à caractère personnel (Résultats des tests neuropsychologiques, identité ...) via sa plateforme d'utilisation. Le fabricant devra donc être conforme au Règlement Général à la Protection des Données, applicables depuis mai 2018.

3.4.2. Risques engendrés par le dispositif

L'étude clinique n'a relevé aucun effet indésirable sérieux lié à l'utilisation du jeu vidéo thérapeutique X-TORP. Les séances d'entraînement cognitif ont été bien tolérées et acceptées par les patients. Cependant, une analyse des risques avait été effectuée par les équipes du groupe GENIOUS Healthcare avant la commercialisation du dispositif médical. (Voir I.4).

Les risques identifiés sont similaires à ceux identifiés pour le dispositif médical TOAP Run (Essoufflement, chute, champ électromagnétique...). Cependant, certains risques sont spécifiques à ce dispositif et notamment aux différents tests cognitifs implémentés dans le jeu vidéo thérapeutique.

L'un des risques identifiés repose sur le fait que le patient ne saisisse pas correctement lors des tests cognitifs donc le professionnel de santé se base sur des données erronées.

La saisie par le patient des items lors des tests cognitifs peut être erronée et ne pas correspondre au choix du patient (par exemple, il souhaite choisir la lettre A mais la capture de mouvement étant trop imprécise, ce qui peut être dû, par exemple, à un mauvais geste du patient, le jeu enregistre alors la lettre B). La situation dangereuse issue de ce cas serait que le professionnel de santé se base sur des données erronées. L'aide au diagnostic que constitue le jeu X-TORP n'est alors pas adaptée car elle serait imprécise.

Afin de maîtriser ce risque, une mesure a été mise en place après une première étude d'aptitude à l'utilisation : lors du choix d'un item dans les tests cognitifs, un cercle se forme autour de l'item et illustre un temps de validation afin que l'utilisateur puisse changer si nécessaire.

Les risques liés à l'utilisation du dispositif médical sont donc très limités, et facilement maîtrisables via des mesures de sécurité simples et faciles à mettre en place.

CONCLUSION

Les jeux vidéo thérapeutiques sont actuellement en plein processus de développement, il est important de pouvoir les distinguer, de les juger et de les choisir en fonction de leur qualité. Le marquage CE, qui permet d'obtenir le statut de dispositif médical, est un processus de certification important et implique des efforts mis en place par le fabricant, ainsi qu'une stratégie à plus ou moins long terme. (Dossier de marquage CE, études cliniques, démarche qualité...)

Cependant, l'une des problématiques majeures de ces dispositifs médicaux particuliers est l'accessibilité à tous les patients. GENIOUS Healthcare a fait le choix de développer une plateforme en ligne sur laquelle les patients peuvent avoir accès aux différents jeux vidéo thérapeutiques. La nouvelle réglementation concernant la protection des données à caractère personnel implique également des efforts fournis par le fabricant dès la conception de la solution en ligne (principe de Privacy by design). Cette plateforme permet la diffusion et l'exploitation de l'ensemble des jeux vidéo thérapeutiques développés. Elle met donc à disposition du public des Dispositifs Médicaux numériques validés cliniquement et faisant l'objet de publications scientifiques très sérieuses.

Ainsi, le patient peut :

- Accéder aux jeux et se rééduquer à son domicile
- Récupérer ses résultats aux tests intégrés dans le jeu et suivre ses performances
- Être lié au professionnel de santé de son choix qui peut le suivre à distance

Le professionnel de santé peut :

- Faire jouer un patient depuis son compte « Pro »
- Suivre à distance les résultats des séances de son patient
- Planifier et paramétrer des séances de rééducation

L'entreprise a choisi un business model qui fournit gratuitement l'accès aux jeux vidéo thérapeutiques à tous les professionnels de santé qui le souhaitent.

Les particuliers peuvent eux s'inscrire sur la plateforme afin d'avoir accès aux jeux vidéo thérapeutiques gratuitement. Cependant, pour avoir leurs résultats et être liés à un professionnel de santé, ils doivent s'acquitter de la somme de 15€/mois.

L'une des autres cibles de l'entreprise concerne les grands groupements de patients, comme les centres de rééducation et de réadaptation, les EHPAD, les cliniques

spécialisées... En effet, en touchant ce genre de groupes, de nombreux patients sont concernés et peuvent profiter de ces dispositifs médicaux.

Il est donc indispensable que les professionnels de santé partagent cette philosophie et s'approprient cette solution car ils sont prescripteurs de la solution.

A moyen terme, une telle société se doit d'enrichir la plateforme avec de nouveaux jeux vidéo thérapeutiques concernant d'autres pathologies, cela peut notamment être le cas des troubles du spectre autistique chez l'enfant, de la rééducation post AVC, ou encore de la rééducation des personnes encore en phase d'immobilisation via l'imagerie motrice.

Mais il est également important de mettre à jour et d'augmenter le contenu des jeux vidéo thérapeutiques déjà présents sur la plateforme. La deuxième version du jeu TOAP Run contiendra par exemple de nouveaux décors avec de nouveaux mouvements cibles pour enrichir le contenu.

A long terme, l'une des stratégies évidentes serait le remboursement par l'assurance maladie. Cependant, c'est un processus long pour une petite et moyenne entreprise.

L'accès au forfait innovation pourrait également être envisagé pour des jeux vidéo thérapeutiques de plus grande envergure.

D'un point de vue plus personnel, je ne connaissais pas ces dispositifs médicaux avant de réaliser cette année d'alternance. C'est encore aujourd'hui un secteur assez méconnu du grand public, mais qui peut représenter un complément de soins très intéressant pour certaines pathologies, notamment des pathologies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer.

J'ai également beaucoup appris sur l'organisation d'une entreprise dans la vie quotidienne, sur les aspects réglementaires (Dispositifs médicaux et protection des données à caractère personnel), sur le déroulement d'une étude clinique, ou encore sur la gestion des appels à projets.

Je remercie donc toutes les personnes qui ont permis le bon déroulement de cette année d'alternance.

Le Doyen de la Faculté,
Brigitte VENNAT

Le Président du Jury,
Jean-Michel CARDOT

BIBLIOGRAPHIE

1. de Jaeger C, Cherin P. Les théories du vieillissement. *Médecine Longévité* [Internet]. 1 déc 2011 [cité 9 oct 2018];3(4):155-74. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875717011000785>
2. Rowe JW, Kahn RL. Successful aging. *The Gerontologist*. août 1997;37(4):433-40.
3. Djaouti D, Alvarez J, Jessel J-P, Methel G, Molinier P. A Gameplay Definition through Videogame Classification [Internet]. *International Journal of Computer Games Technology*. 2008 [cité 11 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/ijcgt/2008/470350/>
4. Brougere MG. Approches culturelle, pragmatique et formelle. :445.
5. Benveniste S, Jouvelot P, Pin B, Péquignot R. The MINWii project: Renarcissization of patients suffering from Alzheimer's disease through video game-based music therapy. 2012;3(4):111-20.
6. Directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux [Internet]. *Journal officiel n° L 169 du 12/07/1993 p. 0001 - 0043*; [cité 12 sept 2018]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31993L0042&from=FR>
7. DM classe I, DM sur mesure, assemblage - Déclaration - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 10 sept 2018]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/DM-classe-I-DM-sur-mesure-assemblage-Declaration/\(offset\)/4](https://www.anism.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/DM-classe-I-DM-sur-mesure-assemblage-Declaration/(offset)/4)
8. Exigences essentielles pour les Dispositifs Médicaux [Internet]. [cité 10 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.qualitiso.com/exigences-essentielles-dispositifs-medicaux/>
9. Norme EN ISO 14971: 2013 : Dispositifs médicaux - Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux.
10. 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) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les

directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE. [Internet]. [cité 12 sept 2018]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017R0745&from=FR>

11. RGPD : de quoi parle-t-on ? | CNIL [Internet]. [cité 11 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/rgpd-de-quoi-parle-t-on>

12. RÈGLEMENT (UE) 2016/679 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (règlement général sur la protection des données) [Internet]. [cité 11 sept 2018]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32016R0679&from=FR>

13. Règlement européen sur la protection des données : ce qui change pour les professionnels | CNIL [Internet]. [cité 11 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-sur-la-protection-des-donnees-ce-qui-change-pour-les-professionnels>

14. Ce qu'il faut savoir sur l'analyse d'impact relative à la protection des données (AIPD) | CNIL [Internet]. [cité 19 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/ce-quil-faut-savoir-sur-lanalyse-dimpact-relative-la-protection-des-donnees-aipd>

15. [cnil-pia-1-fr-methode.pdf](https://www.cnil.fr/sites/default/files/atoms/files/cnil-pia-1-fr-methode.pdf) [Internet]. [cité 19 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/sites/default/files/atoms/files/cnil-pia-1-fr-methode.pdf>

16. Outil PIA : téléchargez et installez le logiciel de la CNIL | CNIL [Internet]. [cité 19 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/outil-pia-telechargez-et-installez-le-logiciel-de-la-cnil>

17. Benedetti MD, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al. Smoking, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Neurology*. 14 nov 2000;55(9):1350-8.

18. Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin* [Internet]. mai 1996 [cité 25 sept 2018];14(2):317-35. Disponible sur: <http://europepmc.org/abstract/med/8827174>

19. Mayberg HS, Solomon DH. Depression in Parkinson's disease: a biochemical and organic viewpoint. *Adv Neurol*. 1995;65:49-60.

20. Moreau C, Cantiniaux S, Delval A, Defebvre L, Azulay J-P. Les troubles de la marche dans la maladie de Parkinson : problématique clinique et physiopathologique. *Rev Neurol*

- (Paris) [Internet]. 1 févr 2010 [cité 25 sept 2018];166(2):158-67. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378709003087>
21. Blond S, Touzet G, Krysthowiak P, Defebvre L, Destee A. Le traitement neurochirurgical de la maladie de Parkinson: quelle technique retenir? *Rev Neurol (Paris)*. 2000;156(2 bis):257-69.
22. TOAP Run | Curapy.com [Internet]. [cité 19 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.curapy.com/jeux/toap-run/>
23. Support-Particulier [Internet]. Curapy.com. [cité 3 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.curapy.com/support-particulier/>
24. Rogers JH. Romberg and his test. *J Laryngol Otol* [Internet]. déc 1980 [cité 3 oct 2018];94(12):1401-4. Disponible sur: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-laryngology-and-otology/article/romberg-and-his-test/1308DAE269A14790F84DBC5CD349EA24>
25. Morris S, Morris ME, Iansek R. Reliability of Measurements Obtained With the Timed “Up & Go” Test in People With Parkinson Disease. *Phys Ther* [Internet]. 1 févr 2001 [cité 3 oct 2018];81(2):810-8. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ptj/article/81/2/810/2829548>
26. Petrova M, Raycheva M, Zhelev Y, Traykov L. Executive Functions Deficit in Parkinson’s Disease With Amnestic Mild Cognitive Impairment. *Am J Alzheimers Dis Dementias®* [Internet]. 1 août 2010 [cité 3 oct 2018];25(5):455-60. Disponible sur: <https://doi.org/10.1177/1533317510370956>
27. Nuic D, Vinti M, Karachi C, Foulon P, Van Hamme A, Welter M-L. The feasibility and positive effects of a customised videogame rehabilitation programme for freezing of gait and falls in Parkinson’s disease patients: a pilot study. *J Neuroengineering Rehabil*. 10 avr 2018;15(1):31.
28. Fouquet M, Villain N, Chételat G, Eustache F, Desgranges B. Imagerie cérébrale et physiopathologie de la maladie d’Alzheimer. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* [Internet]. 1 déc 2007 [cité 20 sept 2018];5(4):269-79. Disponible sur: http://www.jle.com/fr/revues/pnv/e-docs/imagerie_cerebrale_et_physiopathologie_de_la_maladie_dalzheimer_276285/article.phtml?tab=texte
29. Gaymu J. Aspects démographiques du vieillissement. 2000;16.

30. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* [Internet]. 1 nov 2010 [cité 20 sept 2018];9(11):1118-27. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(10\)70223-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(10)70223-4/abstract)
31. DMS-IV HAS-SANTE [Internet]. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/dms-iv-tr.pdf>
32. Traykov L, Rigaud A-S, Cesaro P, Boller F. Le déficit neuropsychologique dans la maladie d'Alzheimer débutante. *L'Encéphale* [Internet]. 17 févr 2008 [cité 21 sept 2018];33(3):310-6. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/83449#N10059>
33. Belin C, Ergis A-M, Moreaud O. Actualités sur les démences : aspects cliniques et neuropsychologiques. De Boeck Supérieur; 2006.
34. Arnáiz E, Almkvist O. Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* [Internet]. [cité 21 sept 2018];107(s179):34-41. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1600-0404.107.s179.7.x>
35. Thomas-Antérion C, Mahieux F. Les troubles cognitifs de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés : pourquoi et comment les explorer ? *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie* [Internet]. 1 août 2009 [cité 21 sept 2018];9(52):183-90. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1627483009000749>
36. Manczak M, Anekonda TS, Henson E, Park BS, Quinn J, Reddy PH. Mitochondria are a direct site of A beta accumulation in Alzheimer's disease neurons: implications for free radical generation and oxidative damage in disease progression. *Hum Mol Genet*. 1 mai 2006;15(9):1437-49.
37. Alvarez XA, Sampedro C, Cacabelos R, Linares C, Alexandre M, García-Fantini M, et al. Reduced TNF- α and increased IGF-I levels in the serum of Alzheimer's disease patients treated with the neurotrophic agent cerebrolysin. *Int J Neuropsychopharmacol*. août 2009;12(7):867-72.
38. Nicot P. Médicaments indiqués en traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. *Médecine* [Internet]. 1 déc 2011 [cité 16 oct 2018];7(10):453-8. Disponible sur: <http://www.jle.com/fr/revues/med/e->

docs/medicaments_indiques_en_traitement_symptomatique_de_la_maladie_d_alzheimer
_deuxieme_partie_effets_indesirables_291068/article.phtml?tab=texte

39. Ploton L. À propos de la maladie d'Alzheimer. *Gérontologie Société* [Internet]. 1 sept 2009 [cité 17 oct 2018];32 / n° 128-129(1):89-115. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-gerontologie-et-societe1-2009-1-p-89.htm>
40. Audiffren M, André N, Albinet C. Effets positifs de l'exercice physique chronique sur les fonctions cognitives des seniors: bilan et perspectives. *Rev Neuropsychol* [Internet]. 2011 [cité 17 oct 2018];me 3(4):207-25. Disponible sur: https://www.cairn.info/resume.php?ID_ARTICLE=RNE_034_0207
41. Hertzog C, Kramer AF, Wilson RS, Lindenberger U. Enrichment Effects on Adult Cognitive Development: Can the Functional Capacity of Older Adults Be Preserved and Enhanced? *Psychol Sci Public Interest* [Internet]. 1 oct 2008 [cité 29 oct 2018];9(1):1-65. Disponible sur: <https://doi.org/10.1111/j.1539-6053.2009.01034.x>
42. X-TORP [Internet]. Curapy.com. [cité 19 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.curapy.com/jeux/x-torp/>
43. Dupuy C, Carrié I, Gillette S. L'intérêt de l'activité physique adaptée dans la prévention du déclin cognitif: exemple de l'étude MAPT. *Cah Année Gérontologique* [Internet]. 1 mars 2010;2(1):50-8. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s12612-010-0043-7>
44. Ben-Sadoun G, Sacco G, Manera V, Bourgeois J, König A, Foulon P, et al. Physical and Cognitive Stimulation Using an Exergame in Subjects with Normal Aging, Mild and Moderate Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis JAD*. 30 2016;53(4):1299-314.
45. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangelos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 1997;9 Suppl 1:65-9.
46. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 12 déc 2000;55(11):1621-6.

Résumé :

Les jeux vidéo thérapeutiques peuvent être des dispositifs médicaux faisant partie intégrante de la directive européenne 93/42/ CEE. Ils doivent donc répondre aux exigences essentielles de celle-ci, ce qui implique un certain nombre d'obligations au fabricant, qui sont détaillées dans cette thèse d'exercice.

La réglementation concernant la protection des données des utilisateurs est également abordée, car certains jeux vidéo thérapeutiques peuvent être concernés par celle-ci.

Ensuite, deux exemples de jeux vidéo thérapeutiques étant des dispositifs médicaux sont étudiées, notamment leurs aspects cliniques, ainsi que tous les aspects règlementaires : un jeu vidéo thérapeutique visant la rééducation physique et cognitive des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et pathologies assimilées et un autre destiné à la rééducation physique et cognitive des patients atteints de troubles de la marche et de l'équilibre, liés à la maladie de Parkinson ou à des pathologies assimilées.

Mots-clefs :

Jeux vidéo thérapeutiques

Maladie de Parkinson

Dispositif médical

Protection des données

Maladie d'Alzheimer

Rééducation

Marquage CE

Entraînement cognitif