



HAL
open science

Évaluation écologique momentanée sur application smartphone : deux études pilotes

Julien Sabatier

► **To cite this version:**

Julien Sabatier. Évaluation écologique momentanée sur application smartphone : deux études pilotes. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03189014

HAL Id: dumas-03189014

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03189014>

Submitted on 2 Apr 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N°191

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Évaluation écologique momentanée sur application smartphone :
deux études pilotes

Présentée et soutenue publiquement
le 10 octobre 2019

Par

Julien Sabatier

Né le 7 mars 1990 à Paris

Dirigée par M. le Docteur Redwan Maatoug

Jury :

M. le Professeur Bruno Millet, PU-PH Président

Mme le Professeur Chantal Henry, PU-PH

M. le Docteur Florian Ferreri, PU-PH

Remerciements

A Monsieur le Professeur Bruno Millet pour l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de ce jury. Merci de m'avoir témoigné votre soutien en me permettant de réaliser ce travail au sein de votre service. Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect.

A Madame le Professeur Chantal Henry pour l'honneur que vous me faites d'apporter votre expérience à la critique de ce travail. Recevez ma sincère gratitude.

A Monsieur le Docteur Florian Ferreri, je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

A Monsieur le Docteur Redwan Maatoug, tu as accepté de me soutenir et de m'accompagner tout au long de ce travail. Merci d'avoir inspiré ce travail, pour ton aide et tes conseils, et merci pour nos échanges amicaux notamment sur les cours de tennis.

A Madame le Docteur Béatrice Aubriot, je vous remercie pour votre écoute et la confiance que vous m'accordez pour les prochaines années en m'accueillant au sein de votre équipe. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Merci à Isabelle Devouge, Aurore Dumont, Delphine Gire, Frank Gouttefangeas, Guillaume Pataud, et Géraldine Voegeli pour vos encadrements bienveillants. Ma pratique future sera grandement inspirée et influencée par une partie de chacun de vous.

Merci à mes co-internes : Nasim et Momo ; Constance, Stéphane et Tom ; Marie et Clara ; Chloé ; Manon ; Élise ; Lise, Arthur et Gryath pour tout ce que vous m'avez apporté et pour tous ces bons moments passés dans la bonne humeur et le rire. Six mois, cela passe trop vite !

Merci à Bernard, Clément et Etienne pour avoir partagé la même passion : 1, 2, 3 P.D. !

Merci à Agathe, Arnaud, Daphné, Delphine, Dodo, Mathias et Pauline pour avoir partagé à mes côtés mes premiers bancs de fac et, avec qui, « faire une Juju » a pris tout son sens. Merci à

Arthur, Édouard, Juliette et Valentin pour votre amitié. Sacré Love Group ! Et merci à vous tous pour m'avoir fait également rencontrer Anne, Bruno, Céline, Édouard, Félix et Raphaëlle.

Merci à Baptiste, François et Matthieu pour ces années passées ensemble. Que Paul Claudel est bien loin et, à quand, le retour Chez Georges ! Et merci à Marie et Mathilde d'avoir pris le relai, bon courage les filles !

Merci à la grande famille Dunoyer pour m'avoir accueilli (et gardé), pour votre soutien et votre curiosité pour cette étonnante spécialité.

Merci à la tribu sauvage des Brunel pour tous les moments passés ensemble.

Merci à mes grands-parents pour leur gentillesse et leur soutien. Merci pour tous les beaux moments en famille que nous passons chaque année grâce à vous.

Merci à Pierre et Victoria, ma petite fratrie inspirante et joyeuse. Je suis un grand frère fier de vous, comblé, et qui a pu vous faire picorer COT-COT.

Merci à mes parents d'être présents pour m'épauler et m'écouter. Ma passion pour l'exercice médical a sûrement pris naissance en vous écoutant, peut-être trop, vu ma spécialité. Tout ce temps passé à me soutenir dans mes études n'est pas étrangère à ma réussite.

Merci à Margaux, ou, plutôt, merci à la P1 de m'avoir fait rencontrer Margaux. Merci pour toutes tes relectures, ton soutien infailible et l'attention que tu as portée à ce travail et bien sûr à moi. Toutes ses années passées ensemble n'ont pas atténué ta patience face à mon organisation légendaire ! Tu es mon équilibre et mon rayon de soleil.

« Guérir parfois, soulager souvent, écouter toujours. » Louis Pasteur.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
TABLE DES MATIERES	5
LISTE DES FIGURES	7
GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	9
PARTIE I : PLACE DE L'ÉVALUATION ÉCOLOGIQUE MOMENTANÉE	11
DESCRIPTION DE L'EMA	11
HISTOIRE DE L'EMA	13
TECHNOLOGIE MOBILE ET EMA	14
INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES ET EMA	17
EMA CHEZ LES SUJETS JEUNES	19
FORCES DE L'EMA COUPLÉE AUX NOUVELLES TECHNOLOGIES	21
LIMITES DE L'EMA	23
AD SCIENTIAM	24
PRESENTATION DES DEUX ÉTUDES PILOTES	25
PARTIE II : ÉTUDE PILOTE VALIDANT L'UTILISATION D'UNE APPLICATION SMARTPHONE POUR L'ANALYSE DE LA CONSOMMATION DE CANNABIS	27
INTRODUCTION	27
OBJECTIFS	29
MÉTHODES	29
<i>Lieu et plan expérimental</i>	29
<i>Population</i>	30
<i>Protocole</i>	30
<i>Critère de jugement principal</i>	30
<i>Critères de jugement secondaires</i>	31
<i>Éthique</i>	31
<i>Analyse des données</i>	32
RESULTATS	32
DISCUSSION	36
<i>Faisabilité du protocole</i>	36
<i>Tableau de bord</i>	38
<i>Effets neuropsychologiques du cannabis</i>	39

<i>Limites</i>	40
CONCLUSION	40
PARTIE III : ETUDE PILOTE VALIDANT L'UTILISATION D'UNE APPLICATION SMARTPHONE POUR L'ETUDE ET LE SUIVI DE JEUNES PATIENTS ATTEINTS DE TROUBLE DEFICITAIRE DE L'ATTENTION AVEC OU SANS HYPERACTIVITE	42
INTRODUCTION	42
OBJECTIFS	43
METHODES	44
<i>Lieu et plan expérimental</i>	44
<i>Population</i>	44
<i>Protocole</i>	44
<i>Critère de jugement principal</i>	46
<i>Critères de jugement secondaires</i>	46
<i>Éthique</i>	46
<i>Analyse des données</i>	47
RESULTATS	47
DISCUSSION	53
<i>Faisabilité du protocole</i>	53
<i>Tableau de bord</i>	55
<i>Action du psychostimulant</i>	55
<i>Limites</i>	57
CONCLUSION	57
CONCLUSION	59
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	61
ANNEXE 1 : AD SCIENTIAM - MANUEL D'UTILISATION DE L'APPLICATION SUR SMARTPHONE	67
ANNEXE 2 : PILOT STUDY TO VALIDATE THE USE OF A SMARTPHONE APPLICATION FOR THE ANALYSIS OF CANNABIS CONSUMPTION IN ADVANCED OF CONSULTATION	69
ANNEXE 3 : PILOT STUDY AIMED AT THE POSSIBLE VALIDATION OF THE USE OF A NEWLY CONCEIVED SMARTPHONE APPLICATION FOR THE STUDY AND FOLLOW-UP OF YOUNG PATIENTS WITH THE ATTENTION DEFICIT DISORDER HYPERACTIVITY SYNDROME	85

LISTE DES FIGURES

PARTIE II

- Figure 1 : Taux de réponse, durée d'utilisation de l'application et nombre de consultations p.32
- Figure 2A : Nombre de joints fumés en fonction du nombre et type(s) de substances consommées au même moment p.33
- Figure 2B : Nombre de joints fumés en fonction du nombre de substances consommées au même moment p.33
- Figure 2C : Omission dans la déclaration de consommation de joints en fonction du nombre de joints fumés p.34
- Figure 3 : Nombre de joints fumés en fonction du nombre de substances consommées en association..p.35

PARTIE III

- Figure 1 : Taux de réponse, durée d'utilisation de l'application et nombre de consultationsp.47
- Figure 2A : Niveau des scores des symptômes sans prise du traitement : le soirp.48
- Figure 2B : Niveau des scores des symptômes avec prise du traitement : le soirp.48
- Figure 2C : Niveau des scores des symptômes sans prise du traitement : l'après-midip.49
- Figure 2D : Niveau des scores des symptômes avec prise du traitement : l'après-midip.49
- Figure 2E : Niveau des scores des symptômes sans prise du traitement : le matinp.50
- Figure 2F : Niveau des scores des symptômes avec prise du traitement : le matinp.50
- Figure 3A : Pourcentage des repas consommés sans prise de traitementp.51
- Figure 3B : Pourcentage des repas consommés avec prise de traitementp.51

GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS

ADHD-RS : *Attention Disorder Hyperactivity Disorder - Rating Scale*

ASSIST : *Alcohol Smoking and Substance Involvement Screening Test*

CAST : *Cannabis Abuse Screening Test*

CBCL : *Child Behavior CheckList*

CDI : *Child Depression Interview*

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders*

ECAP : Échelle Comportementale d'Anxiété Phobique

EMA : *Ecological Momentary Assessment*

EMI : *Ecological Momentary Interventions*

ESM : *Experience sampling method*

GPS : *Global Positioning System*

ICM : Institut du Cerveau et de la Moelle

NESARC : *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*

PDA : *Personal Digital Assistant*

QVLS : Qualité de Vie Liées à la Santé psychosociale

SADS : *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia*

SERS : *Side Effects Rating Scale*

SINTES : Système d'Identification National des Toxiques Et Substances

SMS : *Short Message Service*

TDAH : Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

THC : Tétrahydrocannabinol

INTRODUCTION

En 2017 et d'après le Baromètre santé de Santé publique France, le cannabis restait la première substance illicite la plus distribuée dans la population, avec notamment 44,8 % des Français ayant consommé du cannabis soit 5 millions d'usagers dont 700 000 usagers quotidiens¹. Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est l'un des troubles psychiatriques les plus répandus chez les enfants, touchant 3 à 5 % des enfants et des adolescents dans les pays développés². Bien que la pharmacothérapie et la psychothérapie soient efficaces pour un grand nombre de patients, l'amélioration de leur efficacité est donc une priorité. Une des perspectives la plus prometteuse dans ces deux domaines est d'étendre l'observation des consommations et des symptômes en dehors du cadre de la consultation avec le clinicien pour une connaissance plus personnalisée, complète et en temps réel des influences contextuelles chez des patients mais aussi des consommateurs de substances toxiques grâce à de nouveaux outils comme l'évaluation écologique momentanée (*Ecological Momentary Assessment* : EMA). L'EMA est une méthode de plus en plus utilisée dans le domaine de la recherche en psychiatrie et en addictologie. Elle consiste en la collecte de données en temps réel sur les symptômes, les consommations, les fluctuations micro-environnementales, la prise d'un traitement, et la planification des activités de l'individu, le tout dans son environnement quotidien. L'individu saisit ses données lorsqu'un événement particulier survient, ou bien à des moments prédéfinis de la journée, ou encore lorsqu'un signal le lui demande. Cette méthodologie a été formalisée en médecine par Shiffman et Stone en 1994³. La méthode de l'EMA présente ainsi deux intérêts notables : la possibilité d'une évaluation à la fois continue et en temps réel ; et une détection précoce de la réponse et/ou de la rechute lors de l'introduction d'une ligne thérapeutique.

La première partie de ce travail a pour but de présenter l'EMA, son histoire, et sa place aujourd'hui dans la prise en charge des patients en psychiatrie. J'ai cherché à également montrer comment la méthodologie de l'EMA se transforme progressivement et évolue, au gré des nouveaux concepts et des possibilités techniques disponibles dans les sociétés occidentales. L'EMA est un outil très prometteur permettant d'optimiser le parcours de soin du patient en

termes de suivi rapproché de l'évolution clinique, de surveillance de l'observance, d'autonomisation des patients et d'adhésion aux soins.

Dans les deuxième et troisième parties, je présente deux études pilotes menées sur un petit échantillon de sujets validant l'utilisation d'une application smartphone développée sur les systèmes d'exploitation Android et iOS, utilisée par le patient lui-même. Il s'agit de deux premières études présentant la pertinence de la méthode d'EMA dans le champ de l'addictologie et du TDAH. Ces deux études ont été menées en 2016 grâce à la collaboration avec la start-up Ad Scientiam spécialisée dans les applications numériques liées à l'e-médecine, située à l'Institut du Cerveau et de la Moelle (ICM) :

- i) La première étude a été menée avec le Dr Benjamin Pitrat en collaboration avec le service du Pr Bruno Millet sur une population consommatrice de cannabis issue de la consultation du centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) de Charonne.
- ii) La seconde a été menée avec le Dr Éric Acquaviva également en collaboration avec le service du Pr Bruno Millet sur une population d'enfants souffrant d'un TDAH issue de la consultation pédopsychiatrique de l'hôpital Robert Debré.

Ces deux études font l'objet d'un projet de publication et sont présentées en Annexe 2 et 3.

PARTIE I : PLACE DE L'ÉVALUATION ÉCOLOGIQUE MOMENTANÉE

Depuis plusieurs années, la médecine s'intéresse à l'étude de la relation dynamique entre les expériences, les environnements sociaux ou physiques et les comportements des individus. L'évaluation de cette relation dynamique est améliorée par l'élaboration de stratégies de collecte de données en temps réel, telles que les méthodes d'EMA, aussi appelées méthode d'échantillonnage par expérience (*Experience sampling method* : ESM), le journal quotidien, ou la méthode d'évaluation ambulatoire. Bien qu'il existe des distinctions entre ces méthodes, elles ont en commun d'impliquer la collecte répétée, et souvent intensive, d'informations auprès des individus dans leur vie quotidienne en exigeant habituellement que les participants fournissent une autoévaluation de leurs expériences, environnements et comportements actuels. Ces techniques permettent de proposer des stratégies alternatives afin d'évaluer écologiquement les patients en milieu naturel et fournir un soutien psychologique dans leur vie quotidienne. Le terme « écologique » désigne l'environnement dans lequel les données sont collectées : les comportements, les pensées et les affects sont décrits de façon répétée dans des contextes réels. Le terme « momentané » fait référence à l'objet de l'évaluation, c'est-à-dire proche dans le temps de l'expérience. Ces méthodes d'évaluation naturalistes, ambulatoires et en temps réel sont devenues des outils de recherche de plus en plus répandus dans le domaine des sciences sociales et de la santé, notamment auprès des adultes mais aussi des enfants et des adolescents. Au cours des dernières années, les progrès technologiques, comme les smartphones, ont permis de perfectionner ces méthodes.

Description de l'EMA

Les techniques d'EMA, sont des méthodologies de recherche longitudinale prospective et à mesures répétées³. Il s'agit donc d'une technique de collecte répétée de données qui consiste pour les participants à décrire leurs expériences, leurs comportements et leurs humeurs actuels en temps réel, dans leur propre environnement naturel au moyen d'un « journal de bord », ce qui en fait un processus privilégié de collecte d'informations dans l'environnement du patient⁴.

L'avantage potentiel de l'EMA est qu'elle permet d'étudier les expériences actuelles en temps réel et plusieurs fois par jour, plutôt que de s'appuyer sur des auto-déclarations globales et rétrospectives des expériences qui peuvent remonter à plusieurs semaines ou mois. Comme le résumait Shiffman et ses collègues³, ces mesures répétées « dans l'instant » offrent de nombreux avantages méthodologiques par rapport aux stratégies d'évaluation traditionnelles²²⁻²⁴. Il a également été démontré que l'EMA produit un grand nombre de rapports par participant et permet d'étudier la variabilité intra-sujet et inter-sujet⁵. L'EMA a été utilisée dans diverses disciplines des sciences de la santé pour étudier des affections comme la douleur chronique⁶, la toxicomanie^{7,8}, les troubles alimentaires⁹ et les troubles en santé mentale¹⁰, notamment les troubles anxieux^{11,12}, la schizophrénie^{13,14}, les troubles de l'humeur¹⁵⁻¹⁸ et la dépression¹⁹⁻²¹. En résumé, l'EMA permet de :

- i) Réduire le rappel rétrospectif et les biais associés lors de la collecte d'informations par auto-évaluation, c'est-à-dire le biais de mémoire, puisqu'elle évalue le moment d'intérêt réel de façon répétée et à plusieurs reprises ;
- ii) Accroître la validité écologique ;
- iii) Examiner les processus internes et la dynamique temporelle qui se produisent sur des périodes relativement courtes (minutes, heures, jours) afin de capturer le comportement personnel intra-journalier et de connaître les variations dans le temps.

Ces mesures répétées au fil du temps peuvent réduire les erreurs d'évaluation et améliorer la validité, la fiabilité et la transparence des évaluations de type individuel. Ces aspects de plus en plus précis⁴ et sensibles aux changements, ont rendu l'EMA avantageuse pour étudier de façon pertinente l'état psychologique, la qualité de vie, la mobilité, les environnements sociaux ou physiques, etc. Les méthodes d'EMA pourraient fournir aux acteurs de soins de santé des données plus exactes que les méthodes rétrospectives et multicentriques d'auto-déclaration ; ce qui peut accroître l'accès à des traitements efficaces en permettant une meilleure compréhension de la maladie.

Bien qu'une étude puisse évaluer les comportements et les émotions au moyen de questionnaires rétrospectifs, cette approche ne tient pas compte des situations particulières qui précipitent les changements de comportement. La plupart des comportements sont dynamiques et peuvent

changer fréquemment au cours de la journée selon l'environnement et le contexte social. L'avantage de l'utilisation de l'EMA dans de telles études est que, grâce à des évaluations fréquentes des circonstances de la vie courante, elle permet d'estimer le risque d'occurrence d'un comportement spécifique. Contrairement aux instruments ou méthodes qui sont en dehors du contexte dans lequel les événements se produisent, l'EMA est en mesure de saisir les influences environnementales d'une manière directe et immédiate, ce qui permet d'examiner directement les mécanismes reliant l'environnement immédiat au risque. Elle peut également saisir des processus plus vastes qui peuvent mimer le changement de comportement^{25,26}. L'EMA apporte une contribution significative aux sciences du comportement en décrivant les changements dynamiques de comportements dans les contextes et les environnements de la vie quotidienne des participants à l'étude. Cependant, malgré ses nombreux avantages et l'amélioration de cette méthode par la technologie disponible aujourd'hui, le charge de travail que la saisie de données longitudinales en temps réel peut représenter pour le participant et l'équipe de recherche est considérable et constitue une limite. De plus, certains comportements ou expériences peuvent être influencés par l'acte de les observer²⁷. Un protocole de recherche approprié à l'EMA doit comporter des mesures afin de s'assurer que les observations ou les auto-déclarations enregistrées n'ont pas été modifiées par le protocole ou la méthodologie de recherche. Cette précaution est permise le plus souvent par l'administration de questionnaires d'auto-évaluation avant et après la période de collecte des données.

Histoire de l'EMA

Classiquement lors des études cliniques anciennes, les données du patient étaient collectées lors des consultations itératives puis saisies informatiquement ; or ce mode de recueil de données ne permettait pas de recueillir les fluctuations cliniques, dans l'environnement du patient, entre les consultations. Depuis la seconde moitié du 20^{ème} siècle, le recueil de données-patient a évolué en cherchant à se rapprocher de plus en plus de l'environnement du patient, avec notamment la méthode anglo-saxonne nommée « Ecological Momentary Assessment » (EMA). Au début de la méthode d'EMA, les cliniciens avaient pris l'habitude de faire remplir à leurs patients des carnets papiers censés rapporter les variations symptomatologiques et les prises de traitements ; et les patients devaient les compléter avant la prochaine consultation. Ces données étaient remplies

par le patient au cours de sa journée, permettant de réduire le biais de rappel qui apparaissait lorsque l'on demandait au patient en consultation de se souvenir des événements passés. Toutefois ces méthodes de recueil sur papier se sont révélées peu fiables, puisqu'elles souffraient d'un problème de compliance. En effet, les patients avaient tendance à remplir les occurrences en dehors des moments où elles survenaient²⁸. Ce « biais de compliance » a notamment été démontré dans une étude princeps où Stone et ses collègues²⁸, ont pu montrer que l'observance des patients concernant la saisie des données sur papier était beaucoup plus faible lorsqu'elle était déclarée par le patient, que lorsqu'elle était mesurée objectivement. En cachant un capteur dans des classeurs remis aux patients, mesurant les heures d'ouverture du classeur, l'observance est passée de 90 % déclarée à 11 % réelle, contre 94 % avec un support électronique^{28,29}. C'est pour contrer ce biais et pour rendre les données plus fiables, que les supports personnels électroniques (*Personal Digital Assistant* : PDA) ont été introduits dans les études d'EMA et sont rapidement devenus le nouveau standard^{29,30}. Comme Shiffman et ses collègues³¹ l'ont souligné, la méthodologie de l'EMA peut inclure l'utilisation de journaux intimes électroniques installés sur des appareils comme les PDA ou les smartphones³². L'utilisation des médias électroniques dans les études augmente³³⁻³⁶, avec un pourcentage de réponse aux notifications variant de 61 % à 75 % selon les études. Malgré ses avantages³⁰, ce mode de collecte des données par des PDA reste lourd pour les équipes de recherche avec un coût matériel élevé limitant généralement les études à quelques dizaines de patients. En effet, les promoteurs de la recherche doivent développer un programme informatique propre à chaque étude et l'implémenter sur un nombre de PDA qu'il faudra alors distribuer aux patients pour la durée de l'étude. Ainsi, malgré l'augmentation constante des études référencées sous les termes « Ecological Momentary Assessment » (243 études en 2017 contre 313 études en 2018) et « Experience Sampling Method » (677 études en 2017 contre 747 études en 2018) dans le moteur de recherche Pubmed depuis le début des années 1990, les recueils en EMA sont jusqu'à maintenant limités par les contraintes techniques et budgétaires.

Technologie mobile et EMA

Diverses technologies mobiles émergentes ont été incorporées dans les études d'EMA au cours de la dernière décennie ; par exemple, les PDA, les ordinateurs de poche et, plus récemment, les

smartphones.

En raison de leur disponibilité accrue et exponentielle, de plus en plus d'études ont commencé à explorer les nouvelles technologies numériques comme outils potentiels pour favoriser les évaluations et les interventions dans la pratique clinique. La participation des patients à l'EMA dépend de la convivialité de l'équipement et du matériel de recherche. La nouvelle technologie mobile de pointe a fait des téléphones mobiles un moyen novateur et plausible pour mettre en œuvre des méthodes d'EMA, déjà disponible et familière à de nombreuses populations³⁷⁻³⁹. Ainsi, les innovations technologiques transforment et améliorent les collectes momentanées de données en milieu naturel, et apportent des solutions à de nombreux défis auxquels les premiers chercheurs de l'EMA ont dû faire face.

La technologie mobile facilite la mise en œuvre de ces études d'EMA de plusieurs façons :

- i) Les évaluations fournissent des données horodatées sur l'observance des participants qui permettent une mesure plus fiable et plus objective. En effet, l'inobservance, ainsi que les autres sources de biais, comme les évaluations manquantes en raison de l'engagement dans d'autres activités, peuvent produire des données biaisées qui ne correspondent plus au moment où les comportements ou les expériences d'intérêt se produisent, réduisant ainsi la validité écologique des données recueillies. Ceci est important puisque les études menées auprès d'adultes et d'enfants donnent à penser que les participants se conforment beaucoup plus aux exigences, c'est-à-dire qu'ils effectuent les évaluations aux moments désignés lorsqu'ils utilisent des appareils d'évaluation électronique plutôt que des évaluations sur papier^{29,40}.
- ii) La technologie permet de nouvelles approches d'évaluation, y compris la présentation des informations sous la forme d'autres formats (par exemple : image, vidéo), des questionnaires à réponses multiples et la succession de questions complexes. Ces progrès peuvent grandement améliorer la quantité et la qualité des données des études utilisant l'EMA. En effet, ces études en temps réel sont souvent menées pour explorer les paradigmes physiopathologiques et n'impliquent pas la restitution d'informations aux patients ou aux cliniciens au cours de la prise en charge. Cependant, la connaissance qu'ont les patients de leurs fluctuations de symptômes et

de leurs contextes peut également les aider à mieux comprendre et gérer eux-mêmes leur pathologie. C'est dans ce sens que l'équipe de Wichers a exploré non seulement la collecte d'informations cliniques et sa valeur prédictive en termes d'évolution de la maladie, de restitution de ces informations aux patients, ainsi que les conséquences économiques d'une telle méthode⁴¹. Cette approche peut aider le patient à ne plus être observateur de sa prise en charge et consommateur passif de soins mais à devenir un véritable acteur de sa prise en charge⁴². En 2014, la même équipe a réussi à démontrer l'intérêt thérapeutique de la restitution des résultats aux patients en utilisant un outil électronique « PsyMate » dans un essai randomisé impliquant 104 étudiants⁴³.

- iii) La large diffusion ainsi que l'amélioration de la performance des technologies mobiles augmenteront leur utilisation dans les futures recherches impliquant l'EMA.
- iv) Les technologies mobiles permettent de combler les lacunes des agendas traditionnels en éliminant la saisie manuelle des données et en augmentant leur contrôle, ce qui permet d'obtenir des données plus précises.
- v) Tous les processus nécessaires peuvent être intégrés dans un seul outil smartphone, ce qui réduit l'intrusion et augmente le confort des utilisateurs, en offrant une expérience utilisateur plus attrayante, engageante et dynamique. En effet, pendant la journée, les patients sont automatiquement invités par l'appareil à remplir des auto-rapports qui sont ensuite stockés et envoyés en toute sécurité aux cliniciens et/ou chercheurs.

Au cours des dix dernières années, les progrès des technologies de l'information et de la communication, et la disponibilité croissante des smartphones, ont permis de nouvelles possibilités d'évaluation écologique des patients. Actuellement, 2,32 milliards de personnes dans le monde utilisent des smartphones, et on estime qu'en 2020, 70 % de la population mondiale en possédera un⁵⁰. Ainsi, les smartphones sont devenus partie intégrante de notre quotidien. Leur taux de pénétration dans la population française était de 29 % en 2012, et a dépassé 65 % en 2018, offrant un outil potentiel très accessible pour le suivi en temps réel^{41,42}. Aux États-Unis, l'adhésion au smartphone est passée de 35 % en 2011 à 72 % en 2016 et est plus élevée chez les moins de 35 ans (92 %) ⁴⁴. Les individus ont tendance à garder leur téléphone avec eux

constamment avec plus de 90 % des propriétaires déclarant avoir leur téléphone chargé, allumé et constamment à portée de main⁴⁵. On note également qu'un plus grand nombre de personnes âgées utilisent les technologies mobiles avec un taux d'utilisation des smartphones chez les aînés passé de 18 % en 2014 à 27 % en 2015⁴⁶. Les participants semblent donc plus à l'aise avec cette technologie ce qui pourrait influencer leur acceptation de l'équipement afin de l'utiliser dans des études de recherche clinique.

La première étude à pleinement exploiter les possibilités du smartphone via une installation d'application fut l'application iHabit, développée pour le système d'exploitation iOS exclusivement, qui a principalement été utilisée dans la recherche en 2013 sur les étudiants pour connaître la prise de conscience de leurs actions au cours de la journée⁴⁷.

Dans l'ensemble, l'association de smartphones avec des méthodes d'EMA a le potentiel de révolutionner les évaluations traditionnelles, menant à des explorations futures, notamment en santé mentale, obtenues dans des contextes de vie quotidienne qui sont souvent difficiles à saisir en consultation. Depuis ces cinq dernières années, on constate une augmentation croissante du nombre d'études d'EMA utilisant une application pour smartphone associée à une plateforme en ligne⁴⁸, notamment en psychiatrie. Toutefois, peu d'études existent, en particulier interventionnelles, permettant d'évaluer pleinement les possibilités de ces nouveaux outils⁴⁹. À cet égard, les smartphones ont le potentiel de devenir des outils mondiaux à faible coût qui peuvent également être adoptés dans d'autres domaines cliniques. Le potentiel de ces appareils est également corroboré par des données probantes montrant que les personnes atteintes de maladies mentales et physiques graves possèdent et utilisent régulièrement des smartphones⁵¹ et sont intéressées à utiliser des applications pour leur santé⁵².

Innovations technologiques et EMA

Plus récemment, la méthode d'EMA a été étendue grâce à l'intégration des auto-déclarations avec les données recueillies par des capteurs embarqués et des biocapteurs portables, permettant ainsi une approche multimodale. Des biocapteurs discrets et portables peuvent surveiller en continu les paramètres physiologiques tout au long de la journée avec une grande précision⁵³, tandis que les capteurs intégrés aux smartphones permettent de recueillir

indirectement des données sur les comportements et les habitudes des patients, telles que leur utilisation des médias sociaux, leurs activités physiques ou leurs interactions sociales^{54,55}. Plusieurs études ont incorporé des dispositifs portables ou déployables comme des accéléromètres⁵⁶⁻⁵⁹, des moniteurs de fréquence cardiaque, des traceurs GPS et des glucomètres⁶⁰ dans leurs efforts de collecte de données sur le terrain, en plus des plateformes de déclaration d'EMA. Étant donné que ces dispositifs recueillent souvent certaines données comportementales ou contextuelles de façon passive avec un minimum de contributions de la part des participants à l'étude, il peut être acceptable d'intégrer des dispositifs portables supplémentaires à la collecte de données d'EMA. La combinaison de technologies portables avec la collecte de données en EMA peut offrir une alternative viable pour collecter certaines données auto-déclarées afin de réduire la charge de travail des participants. Il existe plusieurs études de faisabilité qui portent sur l'utilisation de la technologie portable et mobile pour évaluer des comportements particuliers, notamment l'activité physique^{61,62}, le comportement alimentaire⁶³ et le tabagisme⁶⁴. En plus de réduire la charge de travail des participants, les développements récents dans l'interaction homme-machine révèlent la possibilité d'utiliser les données saisies par les capteurs des téléphones mobiles pour identifier le moment idéal, ou les « moments opportuns »⁶⁵⁻⁶⁷, pour envoyer des messages-guides afin de minimiser l'interruption ou l'engagement des participants dans d'autres activités concurrentes. Plusieurs études menées auprès de participants adultes⁶⁸ ont mis au point des algorithmes qui prédisent la disponibilité des utilisateurs. Bien que la mesure dans laquelle les données recueillies à l'aide de cette approche est sujette à un biais de sélection (sous-déclaration ou sur-déclaration) risquant de rendre des résultats trop optimistes, l'utilisation des données recueillies passivement à partir d'appareils mobiles pourrait offrir aux chercheurs de précieuses occasions de saisir des données objectivement mesurées sur le comportement des participants. Par conséquent, la surveillance discrète des facteurs comportementaux par des capteurs, physiologiques par des biocapteurs, et cognitifs/émotionnels par des auto-déclarations dans les milieux écologiques recueillis au moyen de dispositifs portables peut fournir de nouveaux renseignements sur les constructions psychologiques insaisissables qui sont habituellement définies par la dynamique complexe des contextes et la variabilité des situations. Ainsi, le domaine de la recherche pourrait bénéficier de l'utilisation de nouvelles technologies pour mieux explorer les mécanismes des troubles psychiatriques et définir de nouveaux modèles théoriques basés sur des observations

écologiques.

EMA chez les sujets jeunes

Parmi les participants de tous les groupes d'âge, les études d'EMA basées sur les appareils mobiles offrent aux chercheurs des occasions prometteuses d'étudier le comportement et l'expérience, en particulier chez les sujets jeunes. La collecte de données auprès des jeunes patients dans les milieux et les situations qu'ils rencontrent chaque jour (à l'école, avec leur famille, dans les hôpitaux et en interaction avec leurs pairs) permet aux chercheurs d'étudier des processus et des expériences presque en temps réel qui varient selon le lieu et le temps, améliorant ainsi la validité écologique. Les sujets jeunes sont des « natifs du numérique »⁶⁹ et sont considérés comme des adeptes de la technologie, à l'aise avec celle-ci dans leurs activités quotidiennes, par exemple pour la communication^{64,70}, et pour recevoir du matériel d'intervention en matière de santé. La grande acceptabilité et l'omniprésence des appareils numériques et mobiles, ainsi que les avantages méthodologiques, offrent aux chercheurs la possibilité de faire participer de jeunes patients aux études d'EMA. Au cours de la dernière décennie, l'EMA basée sur les appareils mobiles a été largement utilisée pour évaluer et comprendre la relation dynamique entre les comportements, les expériences et l'information contextuelle pertinente chez les jeunes sujets. Par exemple, les enfants peuvent éprouver des difficultés particulières à rendre compte, avec précision, de leurs expériences et de leurs comportements lorsqu'ils utilisent des mesures rétrospectives d'autoévaluation qui les obligent à estimer la fréquence ou l'étendue de leurs expériences sur des périodes prolongées et souvent non spécifiées⁷¹. Les sujets jeunes peuvent être en mesure de fournir des rapports plus valides et plus fiables au cours des périodes de rappel beaucoup plus courtes de l'EMA (minutes, heures, jours). En particulier, et surtout en psychologie pédiatrique, les participants à la recherche pourraient être mieux en mesure de rendre compte de la douleur, de l'observance au traitement (médicaments, recommandations alimentaires), du sommeil et des symptômes de la maladie sur des périodes de rappel plus courtes²². Néanmoins, des questionnements d'ordre éthique peuvent survenir au cours de l'élaboration des protocoles afin qu'ils soient jugés acceptables et réalisables pour de jeunes participants et leurs cliniciens. Par conséquent, des questions demeurent quant aux meilleures façons de mettre en œuvre l'EMA auprès des jeunes patients.

Une revue systématique de la littérature⁷² a examiné 24 études qui utilisaient des téléphones mobiles ou smartphones ou d'autres appareils mobiles potentiellement connectés à Internet pour recueillir des données d'EMA auprès d'enfants et/ou d'adolescents, âgés de 7 à 18 ans, dans leur vie quotidienne. En général, les méthodes d'EMA semblaient convenir aux jeunes participants (et leurs cliniciens), et les taux moyens de réponse à l'enquête sur les EMA (76 %) étaient comparables à ceux des études sur les EMA menées auprès d'adultes⁷³. Toutefois, les plus jeunes participants aux études examinées étaient âgés de 7 ans, et il n'est pas clair si les approches d'autoévaluation des EMA peuvent être adaptées et utilisées pour des enfants de moins de 7 ans. Au fur et à mesure que les technologies mobiles continuent de progresser, de nombreux appareils et logiciels peuvent afficher des images ou des fichiers vidéo et/ou audio dans le cadre d'enquêtes auto-déclarées, ce qui offre une grande souplesse quant à la façon dont les enquêtes EMA peuvent être adaptées aux plus jeunes participants.

Les progrès technologiques appliqués à l'EMA impliquent également des défis pouvant être inquiétants dans le cadre d'étude sur des enfants. Par exemple, les chercheurs et les personnes qui s'occupent des enfants et des adolescents peuvent s'inquiéter de la possibilité de fournir aux enfants et aux adolescents des téléphones mobiles, des smartphones ou d'autres appareils « connectés » qui pourraient être utilisés à des fins autres que la recherche. Une adaptation est possible et consiste à bloquer ou à limiter les façons dont les sujets jeunes peuvent utiliser les appareils mobiles fournis. Une autre question émergente est de savoir s'il est possible pour les sujets jeunes (en particulier les adolescents) d'utiliser leurs propres smartphones ou appareils mobiles pour participer aux études d'EMA. Aux États-Unis, en 2015, on estimait que 68 % des jeunes de 13-14 ans et 76 % des jeunes de 15-17 ans avaient accès à un smartphone et que de 14 à 16 % avaient accès à au moins un téléphone mobile standard⁴⁶. Comme le nombre d'appareils mobiles que possèdent les adolescents ne cesse de croître, l'utilisation d'appareils appartenant à des jeunes pour des études de recherche pourrait être de plus en plus possible et souhaitable, bien qu'il y ait aussi quelques inconvénients. Plus particulièrement, il peut y avoir des contraintes de taille de l'écran et de cohérence de l'affichage entre les appareils (ce qui rend la normalisation difficile ou impossible). De plus, il peut également y avoir des réticences en matière de protection de la vie privée liées au fait que les chercheurs ont accès à l'information sur les téléphones des participants ou que les participants utilisent leur propre téléphone, particulièrement lorsqu'ils

signalent des comportements privés ou non souhaitables (consommation de substances toxiques et comportement sexuel par exemple).

Dans le cas d'étude sur des sujets jeunes, il peut être particulièrement important d'utiliser des stratégies de rappel pour améliorer l'observance des enfants qui peuvent avoir des difficultés à suivre le calendrier des procédures d'EMA. Bien qu'aucune des études examinées n'en fasse état, les chercheurs pourraient aussi faire appel à des adultes dans la vie des jeunes patients pour leur rappeler les procédures d'EMA. Néanmoins, à l'adolescence, un désir croissant d'autonomie peut impliquer que les rappels soient perçus comme des contrôles intrusifs voir d'harcèlement. Selon la technologie et les systèmes utilisés pour mettre en place les enquêtes d'EMA, il peut également être possible d'utiliser des systèmes automatisés qui permettent de surveiller à distance la conformité du protocole et d'intervenir pour améliorer l'observance sans imposer un contrôle total. Ces systèmes envoient un message texte si un ou plusieurs rapports sont omis réduisant l'intrusion dans le quotidien du patient ainsi que la charge de travail pour l'équipe de recherche. Les évaluations dyadiques ont déjà été utilisées dans des études portant sur les dyades parents-enfants⁷⁴ et sur les fratries de participants⁷⁵ ; une telle approche peut fournir aux chercheurs une compréhension plus complète de l'environnement des jeunes patients. Une question qui se pose dans toutes les études menées auprès de multiples informateurs, que l'EMA soit utilisée ou non, est de savoir comment donner un sens à l'information discordante provenant de différents observateurs, étant donné qu'ils peuvent remarquer plusieurs caractéristiques de leur environnement naturel quotidien et interpréter les mêmes expériences différemment. Malgré ces défis, les études futures qui utilisent les approches d'EMA auprès des enfants et des adolescents, devraient examiner comment la collecte de données d'EMA auprès de plusieurs personnes dans une même unité relationnelle pourrait répondre à des questions de recherche uniques et pertinentes concernant le développement des enfants et des adolescents.

Forces de l'EMA couplée aux nouvelles technologies

L'utilisation d'appareils électroniques, en particulier les smartphones, permet d'optimiser les avantages de l'EMA mentionnés par Ebner-Priemer⁷⁶ :

- i) L'automatisation de l'ensemble du processus directement sur un appareil mobile, tel

qu'un smartphone, permet un meilleur contrôle des données collectées et une plus grande précision temporelle dans l'administration, la planification et la randomisation des utilisateurs.

- ii) L'utilisation des technologies informatiques et de communication offrent des possibilités supplémentaires d'évaluations multimodales ; les données provenant de capteurs intégrés et de biocapteurs portables pouvant être automatiquement coordonnés avec la collecte des auto-rapports. Ces capteurs intégrés aux smartphones, tels que des accéléromètres, des appels, un service de messages courts (*Short Message Service* : SMS), des données des réseaux sociaux ou de géolocalisation (*Global Positioning System* : GPS), permettent de reconstituer les habitudes, les rythmes de sommeil ou la vie sociale des personnes. En d'autres termes, il est maintenant possible de déduire et de recueillir des renseignements sur le comportement réel sans nécessairement demander à la personne de les signaler.
- iii) L'utilisation d'appareils mobiles réduit l'effort requis des utilisateurs pour effectuer les évaluations quotidiennes et évite les erreurs des chercheurs et cliniciens dues à la saisie manuelle des données.
- iv) Les smartphones offrent la possibilité de fournir une rétroaction en temps réel dérivée de l'EMA qui peut être un outil thérapeutique important pour l'auto-surveillance des patients, avec la possibilité de transmettre des alertes en temps réel aux professionnels de santé en cas de besoin.

En résumé, l'EMA couplée aux innovations technologiques des smartphones permet de faire bénéficier :

- i) D'une part, les patients, d'un meilleur engagement dans leur prise en charge qui devient plus personnalisée avec une éducation sur la progression de leur maladie, un renforcement de l'observance, un suivi plus régulier et plus précis, et donc des gains de chance à moyen et à long terme ;
- ii) D'autre part, les médecins, d'informations plus fiables pour prendre des décisions thérapeutiques permettant une optimisation du suivi et du temps de consultation et pour une meilleure communication avec le patient et les autres équipes médicales ;

- iii) Enfin, le système de Santé, d'informations fiables pour évaluer l'efficacité et la sécurité des traitements, pour optimiser les coûts de santé avec une adaptation des consultations, une diminution des coûts directs et indirects liés à la prise en charge d'une maladie, et une meilleure prise en charge des complications grâce à une détection plus précoce.

Limites de l'EMA

Toutefois, l'utilisation des EMA comporte des limites. Bien que la collecte de données momentanées à l'aide des nouvelles technologies mobiles offre de nombreux avantages, ces avantages dépendent de la qualité des données recueillies. L'intégration de technologies mobiles dans les études d'EMA a pu faciliter la collecte momentanée de données grâce à une meilleure mesure de l'observance et à une plus grande fréquence d'utilisation des techniques de collecte. Bien que cela donne l'occasion de comprendre le comportement à un niveau plus précis, les données manquantes, dues à l'inobservance des participants ou à leur participation dans d'autres activités concurrentes, menacent toujours la qualité des données. En effet, ces approches prennent beaucoup de temps et peuvent être perçues comme intrusives par les utilisateurs qui doivent effectuer plusieurs évaluations au cours d'une même journée, sur plusieurs semaines. Il se peut, également, que les personnes ne soient pas disposées à partager leurs renseignements personnels ou qu'ils effectuent un tri des informations qu'ils souhaitent délivrer. Ces exigences, imposées aux participants de l'étude, peuvent mener à une diminution de leur observance. Les sources possibles de difficultés pour les études de ce type comprennent, sans cependant s'y limiter :

- i) L'utilisation de la technologie avec la connaissance de la plateforme de déclaration et l'incorporation d'autres dispositifs portables ;
- ii) La conception des études avec la durée du suivi et le recueil quotidien de données ;
- iii) La quantité de données recueillies et donc d'information à traiter ;
- iv) La qualité et la complexité des études ;
- v) La fréquence des messages-guides ;
- vi) La complexité du processus d'élaboration des rapports d'enquête.

De plus, au niveau de la validité écologique, elles peuvent être avantageuses sur un plan clinique,

mais désavantageuses sur le plan de la recherche, car elles impliquent un moindre contrôle. Comme les données sont recueillies dans la vie de tous les jours et en milieu naturel, il devient difficile, voire impossible, d'avoir un contrôle parfait sur le milieu et, par conséquent, il n'est pas possible d'exclure le rôle de variables confusionnelles. Néanmoins, grâce à la mise en œuvre de nouvelles méthodes statistiques, un équilibre entre les besoins de la recherche et l'utilité clinique de l'EMA peut être atteint⁷⁷. Si tel est le cas dans un avenir proche, les EMA modifieront, sans aucun doute, le domaine de la santé mentale grâce à un rapprochement entre les sciences fondamentales et la pratique clinique^{78,79}.

Ad Scientiam

Compte tenu de ces avantages et de l'utilisation croissante de la technologie mobile dans la recherche en EMA, Ad Scientiam, une start-up spécialisée dans la santé mobile, a développé un système innovant de collecte de données pour dépasser les limites de l'EMA. Ce système repose sur la diffusion massive des smartphones au sein de la population. Les utilisateurs peuvent saisir leurs informations en temps réel sur leur propre téléphone à l'aide d'une application smartphone fonctionnant sous iOS et Android. Les outils mobiles développés par Ad Scientiam permettent à la fois de fournir des informations médicales issues de la vie réelle des utilisateurs comblant ainsi l'intervalle entre les consultations et permettant de détecter plus rapidement les évolutions de la maladie réduisant les pertes de chance pour le patient. Ces outils permettent d'objectiver les mesures à l'aide de nouvelles échelles d'évaluation « digitalisées » et validées scientifiquement pour éduquer le patient à réaliser lui-même ses tests sur smartphone, à domicile, et lui permettre d'identifier de façon précoce les signes de progression de sa maladie grâce à l'évolution de son score dans le temps. Ad Scientiam a également mis en place un module de visualisation des données pour le clinicien (tableau de bord) permettant de les analyser dans le cadre des consultations de suivi. Ce module de visualisation des données est sécurisé car son accès est permis uniquement en utilisant le code d'inclusion de l'utilisateur. Cela permet ainsi à l'utilisateur de participer à son suivi médical, et non plus seulement à une étude, en étant véritablement acteur de ses soins. Le clinicien, quant à lui, pourra prendre en compte le score généré par l'application afin d'ajuster le traitement et la prise en charge globale de la maladie en consultation.

Présentation des deux études pilotes

La méthode de l'EMA est particulièrement intéressante dans le domaine de la santé mentale. Elle a notamment été utilisée dans l'évaluation et le suivi de patients présentant des addictions et des TDAH, comme outil de recherche. Un angle intéressant, qui n'a pas encore été exploré, est l'utilisation de l'EMA de manière interventionnelle dans la vie quotidienne des consommateurs et des patients. Cette méthode permet de renforcer l'*insight* de ces derniers sur leur pathologie et leur traitement, grâce à un outil axé sur l'expérience utilisateur et la promotion de l'alliance thérapeutique favorisant une lecture commune des données entre le patient et le médecin.

C'est dans cette optique que s'est développé ce projet, au sein du service de psychiatrie du Pr Bruno Millet à l'hôpital Pitié Salpêtrière et avec le soutien de la start-up Ad Scientiam. L'objectif de ce projet est de mettre en évidence la pertinence et le caractère innovant de ce nouveau mode de collecte de données chez les consommateurs de cannabis et les patients souffrant de TDAH. Ce protocole de faisabilité a tenté d'évaluer d'une part l'apport de ce type de collecte en utilisant les smartphones personnels des participants, et d'autre part d'évaluer les possibilités d'analyse conjointe patient/soignant des données recueillies. L'objectif final est d'améliorer l'alliance thérapeutique entre le patient et le clinicien grâce à la restitution des données recueillies sous la forme de présentations graphiques faciles à interpréter, et impliquant davantage le patient dans ses propres soins. Nous avons fait l'hypothèse que cette nouvelle méthode de collecte sera bien acceptée par les individus qui sont habitués à une interaction importante avec leur smartphone dans leur vie quotidienne, et qu'elle fournira des informations pertinentes sur leur expérience de vie. Enfin, la généralisation d'études *in vivo* qualitatives et quantitatives à l'aide de ce type d'outil développé, devrait permettre de mieux comprendre les profils des utilisateurs et de définir des sous-groupes permettant de créer des programmes personnalisés de réduction du risque. Nous émettons également l'hypothèse que ce type d'intervention serait en mesure de fournir une identification plus précoce de l'efficacité de la prise en charge clinique en comparaison à l'utilisation d'échelle standard, et donc de permettre une meilleure observance globale des traitements.

Les études utilisant un mode de collecte et d'intervention avec restitution de données basées sur un système d'application sur smartphone et une plateforme *online* sont à ce jour très rares. Ce

type de collecte de données, automatisée, pourrait constituer une avancée significative pour l'application à grande échelle de l'EMA en santé mentale.

PARTIE II : ETUDE PILOTE VALIDANT L'UTILISATION D'UNE APPLICATION SMARTPHONE POUR L'ANALYSE DE LA CONSOMMATION DE CANNABIS

Introduction

En 2017, 44,8 % des Français ont déjà consommé du cannabis avec 700 000 usagers quotidiens¹. Bien que la part des consommateurs dans l'année (11 %) n'ait augmenté que légèrement par rapport à la dernière enquête de 2014⁸⁰ (10,6 %), les niveaux de consommation en 2017 sont les plus élevés depuis 25 ans. Le groupe des 18-25 ans reste le consommateur le plus important, avec plus d'un jeune sur quatre (26,9 %) déclarant avoir fumé au cours de l'année, mais l'étude observe que la consommation devient de plus en plus fréquente après 25 ans. Ainsi, la consommation de cannabis dans l'année concerne désormais 17,7 % des 26-34 ans, 9,4 % des 35-44 ans et 5,7 % des 45-54 ans. Cette étude montre que la consommation de cannabis persisterait après l'entrée dans la vie professionnelle. La manière dont les consommateurs se procurent du cannabis est également un marqueur générationnel, les consommateurs de plus de 35 ans ont davantage recours à l'autoculture (10 % contre 7 % dans la population), même si le « *street deal* » reste de loin majoritaire pour près des deux tiers des usagers. Comme pour l'alcool et le tabac, la situation professionnelle influence le niveau de consommation de cannabis : il y a deux fois plus de consommateurs réguliers parmi les chômeurs (6,6 %) que parmi les actifs (3 %). Toutefois, l'étude note une augmentation de la consommation des actifs et une stabilisation de celle des chômeurs entre 2014 et 2017. La teneur moyenne en Tétrahydrocannabinol (THC) des résines qui augmentait depuis 2000, semble s'être stabilisée en 2017 à 23 % pour les saisies. Elle a même diminué dans les échantillons recueillis par le Système d'Identification National des Toxiques Et Substances (SINTES), passant de 30 % en 2016 à 25 % en 2017. Cependant, en dix ans, la teneur en THC des résines a doublé. Pour la forme herbacée, cette augmentation n'est observée que pour les échantillons saisis entre 2009 et 2013 en raison de l'augmentation des variétés à forte concentration.

Malgré la multiplicité de qualité des produits (différentes concentrations de THC), des modes d'administration et des environnements de consommation (seul ou en groupe), peu de données sont disponibles sur la relation entre l'intensité, les conditions d'exposition au cannabis et les risques de dépendance au produit⁸¹. Dans la plupart des études, la variable étudiée reste la fréquence de consommation. L'utilisation de cette variable souffre d'un manque de consensus dans les conditions de définition des utilisateurs (« non-consommateurs », « réguliers » ou « gros consommateurs ») avec des catégories multiples incluant des rubriques « pas du tout », « une à deux fois » ou « plus de trois fois » dans les 30 derniers jours ou des rubriques « jamais utilisé », « moins d'une fois par semaine », « une fois par semaine », « une fois par jour »⁸². Les études sur la détermination quantitative et qualitative de la consommation et les habitudes de consommation sont peu informatives pour examiner ces variables. Cependant, l'analyse détaillée de la consommation de cannabis est en pratique confrontée à un « biais de rappel » lors des consultations avec le clinicien (le patient a du mal à se rappeler avec précision sa dernière consommation). Ce biais est aggravé par des facteurs propres au cannabis en raison de la multiplicité des consommations de produits qui augmentent la difficulté de rappel, et l'effet amnésique d'une forte consommation de cannabis.

Le processus de collecte privilégié pour ce type de données est l'EMA. Bien que de tels outils existent depuis plus de 30 ans, l'émergence des applications pour smartphones comme plateforme pour héberger l'EMA a grandement amélioré l'acceptabilité et la convivialité de cette technologie. Nous avons fait l'hypothèse que cette nouvelle méthode de collecte sera bien acceptée par les utilisateurs, habitués à une interaction significative avec leur smartphone, et fournira des informations pertinentes sur leur consommation. Les consommateurs ont souvent des difficultés à estimer leur consommation de cannabis (biais de mémoire, manque de « consommation standard », difficulté à établir une moyenne fixe sur une période demandée, etc.). L'utilisation d'une application smartphone associée à une consultation avec un spécialiste en réduction des risques peut donc répondre à trois objectifs :

- i) Permettre aux utilisateurs de mieux comprendre leur consommation et les leviers pour la réduire ;

- ii) Fournir aux utilisateurs des moyens précis pour quantifier leur consommation réelle et réguler leur consommation ;
- iii) Pouvoir développer avec eux des messages adaptés et personnalisés pour réduire les risques, en considérant les circonstances de la consommation.

Enfin, la généralisation d'études in vivo qualitatives et quantitatives à l'aide de ce type d'outil que nous avons développé devrait permettre de mieux comprendre et de mieux standardiser les profils de consommation des utilisateurs en sous-groupes afin de créer des programmes adaptés et personnalisés de réduction des risques.

Objectifs

L'objectif principal de cette étude pilote est de mesurer la satisfaction et l'acceptabilité d'une application smartphone par les consommateurs de cannabis et ainsi d'évaluer la faisabilité de l'utilisation de l'EMA couplée au smartphone dans la pratique clinique courante.

Les objectifs secondaires sont que les utilisateurs de cet outil acquiert une meilleure appréhension de leur consommation, et que des sous-types de consommateurs soient définis par les données recueillies concernant la consommation des usagers permettant d'améliorer les messages de réduction de risque délivrés. En fin d'étude, nous avons également évalué, auprès des professionnels de santé, la contribution de cet outil pour la réduction des risques.

Méthodes

Lieu et plan expérimental

Le protocole consiste en une étude prospective monocentrique de deux semaines, réalisée au sein du CSAPA de l'Association Charonne (Paris, France) en collaboration avec Ad Scientiam, une start-up française spécialisée dans les données réelles et en lien avec l'ICM, situé à l'hôpital Pitié Salpêtrière (Paris, France).

Population

Nous avons tiré au sort un échantillon limité de sujets à partir de la liste des consultations du CSAPA. Les personnes de plus de 18 ans qui consomment du cannabis au moins cinq jours par semaine ont été incluses dans l'étude. Elles devaient être en possession d'un smartphone fonctionnant sous iOS ou Android, avoir reçu une information éclairée sur le protocole et signé un consentement pour participer à l'étude. Elle devait être bénéficiaire du système français de sécurité sociale. Dans notre étude, ce ne sont pas des patients, mais des consommateurs qui sont évalués.

Protocole

Les sujets éligibles, après information et consentement, ont été inclus par des professionnels de santé (médecins, infirmiers, éducateurs, pharmaciens, psychologues) de l'Association Charonne formés à l'utilisation du questionnaire « étude cannabis » développé par Ad Scientiam. Lors de la consultation d'inclusion, un questionnaire *Cannabis abuse screening test* (CAST) et une évaluation du degré de dépendance du sujet selon les critères DSM-5 ont été réalisés. Avec l'aide du clinicien, les participants ont téléchargé l'application Ad Scientiam Research sur leur propre smartphone (iOS ou Android). Le clinicien leur a donné une explication orale et remis le manuel d'utilisation de l'application (cf. Annexe 1). Les utilisateurs devaient utiliser l'application pendant 14 jours (maximum 21 jours après l'inclusion) puis revenir en consultation au centre Charonne pour analyser les résultats avec un spécialiste de l'équipe afin d'évaluer la fréquence de consommation au cours des 14 derniers jours. Pour se rapprocher au plus près de la réalité du quotidien des consommateurs, nous avons choisi de ne pas augmenter la compliance des sujets avec des rappels externes (appel téléphonique ou courriel) pour répondre aux notifications smartphone ou être présents aux consultations. A la fin de la consultation, un court questionnaire d'autoévaluation a été rempli par le consommateur sur sa perception de l'outil d'une part et l'aide à la connaissance de sa symptomatologie d'autre part.

Critère de jugement principal

Le critère d'évaluation principal est représenté par l'observance de l'utilisation de l'application définie par le pourcentage de questionnaires remplis par chaque sujet (variable quantitative

allant de 0 à 100 %) pendant l'étude, et le taux de satisfaction des participants et des professionnels de santé.

Critères de jugement secondaires

Les variables mesurées sont la consommation de cannabis et d'éventuels produits associés avec la quantité déclarée de cannabis consommée, la fréquence déclarée, et le degré initial de dépendance (Questionnaire CAST et critères DSM-5), ainsi que les circonstances de cette consommation (environnement immédiat, raison exprimée pour la consommation). Ces variables ont été recueillies grâce à deux questionnaires envoyés par l'application au consommateur chaque soir et chaque matin pour lui permettre de faire le point sur sa consommation. Il pouvait éventuellement compléter une consommation qu'il aurait oublié de renseigner. De plus, un autre questionnaire d'accès libre et volontaire était disponible dans l'application et intitulé « j'ai fumé ». Le sujet pouvait alors détailler sa consommation momentanée. Il pouvait renseigner la quantité de cannabis consommée avec comme caractéristiques le nombre de joints fumés, la taille, le pourcentage fumé, la pureté présumée du produit, et la fréquence. Enfin, lorsque le sujet ressentait l'envie de consommer du cannabis mais essayait de s'abstenir, il pouvait remplir, en temps réel, le questionnaire intitulé « je veux fumer » disponible dans l'application afin de détailler sa tentative de contrôle et sa stratégie mise en place pour éviter la consommation. En fin d'étude, une analyse qualitative de perception de l'outil a été réalisée par l'analyse d'un questionnaire d'auto-évaluation complété par l'utilisateur afin d'évaluer la connaissance de sa consommation. On a alors évalué si le professionnel, par la restitution des résultats à l'utilisateur, améliorerait sa connaissance sur la consommation de son patient et, si nécessaire, pouvait mettre en place ou co-construire des stratégies de réduction des risques.

Éthique

Les sujets ont été informés des objectifs du protocole. Il a été expliqué aux sujets que l'application enregistrerait leur consommation pour évaluer leurs efforts et obtenir des résultats pour modifier leur consommation. Les données cliniques étaient traitées en temps réel mais analysées uniquement lors des consultations ultérieures avec leur clinicien. L'avis d'information a été remis au sujet ainsi que le formulaire de consentement à signer. Ce dernier était anonymisé grâce à un

pseudonyme. Tous les participants à l'étude ont donné leur consentement éclairé par écrit. Le protocole a été validé par le comité d'éthique de protection des personnes de Sorbonne Université et soumis au président de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Analyse des données

Les méthodes d'analyse des données ne comprennent pas d'analyse intermédiaire. Une première étape descriptive de satisfaction de l'outil par l'utilisateur a été menée. Puis, nous avons réalisé une étude de corrélation entre les scores mesurés sur l'application et les scores des auto-questionnaires. Enfin, une analyse multiniveau des résultats obtenus de manière écologique entre les individus, les variables cliniques étudiées et la durée du protocole a été conduite.

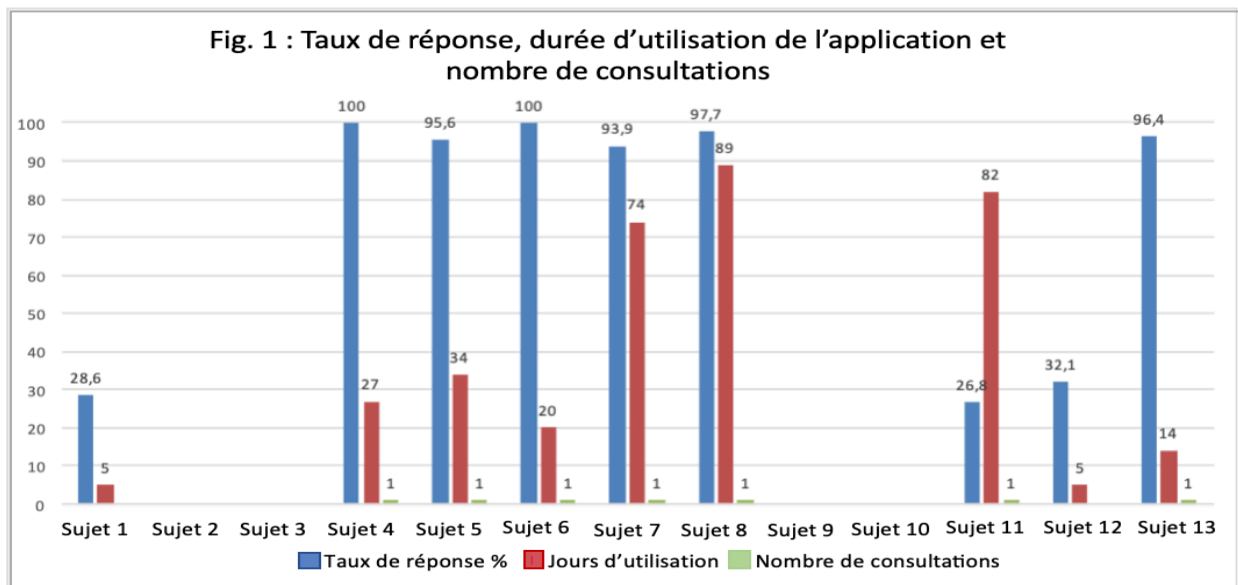
Résultats

13 sujets ont été inclus dans cette étude pilote. Sept sujets (53,8 %) ont répondu aux questionnaires smartphone pendant toute la durée du protocole et étaient présents à la consultation finale. Le taux de réponse global des 13 sujets aux deux questionnaires envoyés par l'application tous les soirs et tous les matins a été de 58,2 % avec une durée moyenne de suivi de 14 jours. Six sujets (46,1 %) ont continué à utiliser l'application smartphone après la dernière consultation. Les taux de réponse variaient de 26,8 à 100 %, avec une moyenne de 79,3 % allant d'une semaine à deux mois d'utilisation supplémentaire.

Sur les quatre questionnaires utilisés, nous avons trouvé un total de 683 réponses, dont 565 réponses (82,7 %) pour les deux questionnaires (soir et matin) envoyés par l'application smartphone et 118 réponses (17,3 %) pour les deux questionnaires (« j'ai fumé » ; « je veux fumer ») volontairement remplis par les sujets. Le meilleur taux de réponse était corrélé à la présence d'une notification par l'application smartphone.

Nous avons étudié le taux de réponse pour chacun des 13 sujets ainsi que le nombre de jours pendant lesquels les participants ont répondu aux notifications et leur venue aux consultations avec le clinicien (Fig. 1). Les sujets ayant le plus faible taux de réponse aux notifications ($\leq 32,1$ %) ont le suivi le plus court et ne se présentent pas à la consultation clinique finale. En effet, les sujets

4, 5, 6, 7, 8 et 13 ont un taux moyen de réponse de 97,3 % avec un suivi moyen de 43 jours et ils sont venus à toutes les consultations. La seule exception est le sujet 11 qui a terminé le protocole en se rendant à la consultation clinique finale et a continué à utiliser l'application smartphone avec un taux moyen de réponse de 26,8 % pour un suivi moyen de 82 jours. Ainsi, on observe une corrélation positive entre le taux de réponse aux notifications sur le smartphone dans le temps et le respect du protocole, et la durée de suivi ainsi que la présence à la consultation avec le clinicien.



Les figures 2A, 2B et 2C permettent de faire un certain nombre de corrélations en fonction de l'importance de la consommation en cannabis des participants. La figure 2A détaille les différents produits pris en association à la consommation de cannabis, et la figure 2B montre si une consommation de substances, en général, a été enregistrée. Les résultats indiquent que les consommateurs de cannabis qui fument entre 1 et 5 joints par jour ne consomment, la plupart du temps, aucune autre substance, mais peuvent parfois associer leur consommation de cannabis à de l'alcool ou de la cocaïne. Alors que les plus « gros consommateurs » de cannabis (c'est-à-dire entre 6 et 14 joints par jour) auront tendance le plus souvent à associer le cannabis avec d'autres substances toxiques comme les médicaments. Ainsi, on met en évidence une corrélation positive entre le nombre de joints fumés et l'association à d'autres produits tels que l'alcool, la cocaïne, les opiacés et les médicaments.

Fig. 2A : Nombre de joints fumés en fonction du nombre et type(s) de substances consommées au même moment

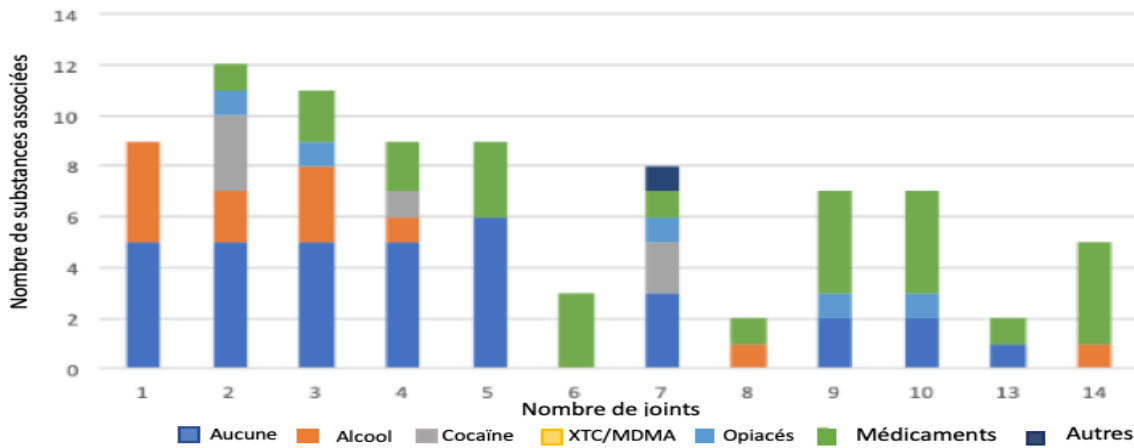
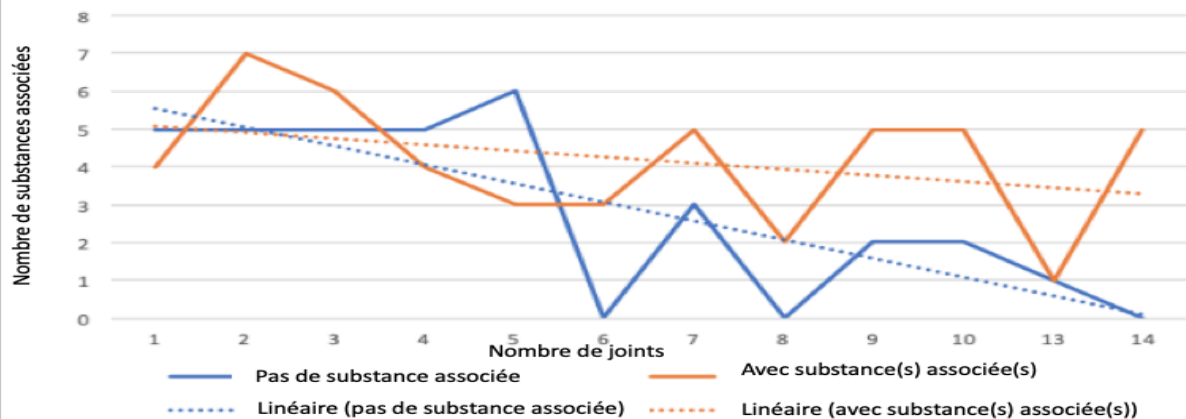
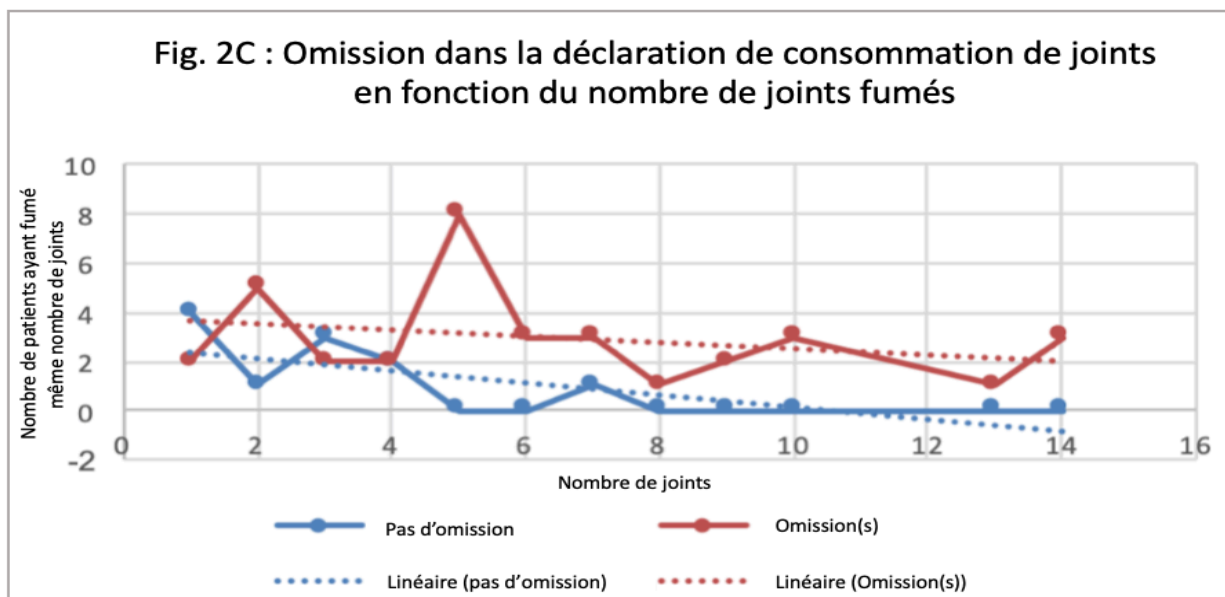


Fig. 2B : Nombre de joints fumés en fonction du nombre de substances consommées au même moment



La figure 2C étudie le nombre de notifications de consommation de cannabis oublié durant la journée en fonction du nombre de joints fumés précisé quotidiennement. On montre que le taux d'omission est également corrélé positivement au nombre de joints fumés. Par ailleurs, le taux d'omission du nombre de joints fumés rapporté quotidiennement est en moyenne de 49 % sur l'ensemble des participants inclus.



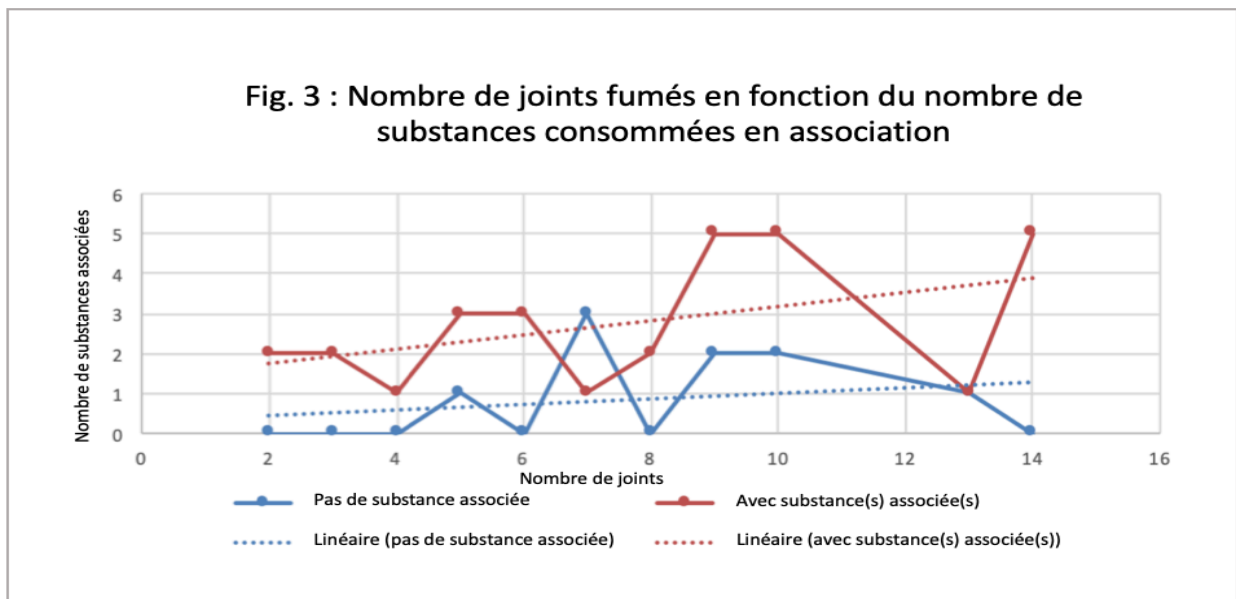
L'étude apporte des résultats en termes de caractéristiques épidémiologiques telles que : la composition du joint la plus utilisée (Résine + Tabac 48 % ; Herbe + Tabac 32 % ; Herbe + Tabac 11 %) ; le type de résine le plus consommé (SUM 89 %) ; le type d'herbe le plus fumé (fort 39 % ; moyen 30 % ; inconnu 21 %) ; la taille du joint la plus utilisée (1 grande feuille 63 %) ; et l'environnement dans lequel se situe le consommateur au moment de fumer selon s'il fume un joint composé de résine + tabac (seul 47,7 % ; avec des amis 40,9 %) ; d'herbe + tabac (avec des amis 55,2 %) ; ou d'herbe seul (seul 54,5 %).

On montre également que les individus présentent différentes motivations à fumer selon qu'ils se trouvent seul ou accompagné (amis notamment, mais aussi collègues ou famille). Ainsi, les motivations du patient qui fume seul sont : pour passer le temps (56,4 %), par plaisir (23,1 %), ou pour calmer ses angoisses (10,2 %) ; et s'il est accompagné : pour partager des moments (45,9 %), par plaisir (26,2 %) ou passer le temps (14,7 %).

De plus, on met en évidence les conditions environnementales dans lesquelles les individus s'abstiennent de fumer qui sont représentées par le travail (48 %), la conduite automobile (22 %), la santé (19 %) et le fait de ne pas déranger les autres (4 %). On observe également des données sur les stratégies que les consommateurs mettent en place pour retarder leur consommation : « sortir » (marcher, prendre un café, aller dans un bar), « se fixer un objectif à atteindre », « aller

aux toilettes », « rester avec sa famille », « s'occuper l'esprit » (comme par exemple lire) et « attendre que cela passe ».

Enfin, nous nous sommes intéressés plus particulièrement au profil des individus considérés comme « gros consommateurs » avec une moyenne de 7,6 joints par jour sur 27 jours de suivi. On montre alors que parmi ces individus, plus le sujet fume un nombre important de joints, plus d'autres substances toxiques sont associées comme les médicaments (61,5 %) et les opiacés (10 %), (Fig 3).



D'autre part, ces individus consomment plus souvent du cannabis en groupe (64 %) que seul ; et les raisons de leur consommation sont le plus souvent par plaisir (26 %), ou pour passer le temps (23 %), voire pour partager des moments (14 %). On constate également qu'ils ont tendance à ne pas fournir toutes les informations sur l'ensemble des joints consommés au cours de la journée avec un taux d'omission de 70,4 %.

Discussion

Faisabilité du protocole

Notre premier objectif a, tout d'abord, été d'évaluer la faisabilité de ce protocole à partir du smartphone du consommateur. Pour ce faire, nous avons analysé le taux de réponse obtenus aux

questionnaires. Nous avons constaté que les taux de réponse obtenus (58,2 %) étaient plutôt satisfaisants compte tenu de la durée de l'étude et du nombre de questionnaires (deux questionnaires à remplir deux fois par jour, pour un total de 56 questionnaires remplis sur une durée de suivi de 14 jours, sans compter les questionnaires librement remplis par l'utilisateur). De plus, les consultations incluant la visualisation des données recueillies en temps réel ont été très appréciées tant par les usagers que par les cliniciens. À titre de comparaison, les travaux antérieurs indiquent que l'EMA est une méthode très accessible, faisable, tolérable et valide pour évaluer les consommations d'alcool et d'autres drogues dans de nombreuses populations cliniques et non cliniques^{31,38,83}.

Il est intéressant de noter que les résultats sur la conformité au protocole ont été meilleurs en termes de taux de réponse aux questionnaires imposés par l'application smartphone qu'en termes de taux de réponse aux questionnaires remplis librement par les sujets. En effet, le taux de réponse aux questionnaires envoyés par l'application smartphone était de 82,7 %, en comparaison avec celui des questionnaires remplis librement par les utilisateurs qui était de 17,3 %. Ces résultats montrent une corrélation entre l'observance du protocole et la présence d'un rappel par l'application smartphone suggérant que les personnes ont besoin d'une notification, d'autant plus dans ce contexte de consommation de substances toxiques. De plus, les sujets ayant un taux de réponse élevé aux questionnaires étaient plus susceptibles de continuer à utiliser l'application smartphone par rapport à ceux ayant un faible taux de réponse. Par exemple, six consommateurs sur 13 (46,1 %) ont continué à répondre aux questionnaires smartphone après les deux semaines du protocole. Ces résultats suggèrent que la variable « taux de réponse » pourrait être utilisée dans la pratique courante par les cliniciens pour contacter les utilisateurs ayant un faible taux de réponse à l'entrevue motivationnelle ou pour rapprocher la prochaine consultation. Ces résultats sont encourageants, puisqu'ils semblent confirmer l'hypothèse selon laquelle une collecte de données ne nécessitant que l'utilisation d'un smartphone par le consommateur pourrait permettre d'obtenir de meilleurs résultats en termes de compliance, par rapport à un suivi clinique standard.

Tableau de bord

Concernant l'expérience du consommateur, les différentes mesures de la consommation de cannabis permettent d'obtenir, grâce au volume important de données collectées, des courbes et des graphiques capables de montrer des tendances claires, et des résultats simples à appréhender pour le consommateur. Un tel outil, très satisfaisant en termes de retour d'expérience utilisateur, pourrait permettre un plus grand investissement du sujet dans ses soins. Par exemple, l'une des corrélations que nous avons observées est le lien entre une consommation élevée de cannabis, le risque d'association avec d'autres substances toxiques et le risque d'oubli de répondre aux questionnaires, c'est-à-dire d'inobservance au protocole, comme le montre le taux d'omission chez les « gros consommateurs » de cannabis qui était de 70,4 %. Ces résultats nous permettent de mettre en évidence des tendances de consommation. Plus précisément, les résultats indiquent que les consommateurs de cannabis « léger » (1 à 5 joints par jour), dans la plupart des cas, ne consomment pas d'autres substances toxiques, mais peuvent aussi, dans certains cas, signaler une prise d'alcool ou de cocaïne en même temps que le cannabis ; ce qui peut être considéré comme un usage dit « festif ». Alors que les « gros consommateurs » de cannabis (6 à 14 joints par jour) auront tendance, le plus souvent, à combiner le cannabis avec d'autres substances toxiques telles que les médicaments ou les opiacés, s'apparentant plus à une consommation « addictive ». Néanmoins, ces premiers résultats nécessitent encore d'être explorés avant de pouvoir conclure quant à la validité des données recueillies à l'aide de l'application smartphone puisque nous avons inclus un faible échantillon de consommateurs. D'autres auteurs comme, Moss et ses collègues⁸⁴ s'interrogent dès 2012 sur l'absence de critères pour le niveau de consommation dans le diagnostic de dépendance du DSM 4 et 5. Les données analysées du *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions* (NESARC) de 2001-2002 sur plus de 1600 consommateurs de cannabis, montrent que la quantité de cannabis fumé en nombre de joints est différente entre les consommateurs « abusifs » et « dépendants ». L'absence de consommation équivalente (comme le verre d'alcool standard) a conduit Zeisser et ses collègues⁸⁵ à définir un « joint standard » par « 10 bouffées de joints ou 5 bouffées de bang ou 0,5 bouffée de cannabis » afin d'examiner la relation entre les variations de consommation de ce « joint standard » et la mesure des répercussions globales de la consommation selon l'échelle *Alcohol Smoking and Substance Involvement Screening Test* (ASSIST). Encore une fois, les résultats

suggèrent que la quantité de cannabis est un facteur de risque important de consommations d'alcool et d'autres drogues, même après contrôle de la fréquence de consommation ; ce qui confirme les résultats apportés, même préliminaires, par l'application.

Effets neuropsychologiques du cannabis

Compte tenu de résultats contradictoires dans la littérature sur les effets neuropsychologiques de la consommation chronique de cannabis, l'application utilisée peut également jouer un rôle en apportant d'autres données. Certaines études identifient des déficits cognitifs après une consommation à long terme, alors que d'autres ne les retrouvent pas⁸⁶. Les méta-analyses suggèrent qu'il y a, tout au plus, de faibles effets cognitifs dus à la consommation chronique de cannabis^{87,88}. Toutefois, la variabilité des méthodologies de recherche d'une étude à l'autre rend difficile la quantification de ces effets cognitifs. Dans la mesure où les métabolites cannabinoïdes restent dans l'organisme jusqu'à un mois⁸⁹, les effets résiduels de la consommation régulière de cannabis dus à la présence de ces métabolites peuvent influencer la cognition et, par conséquent, les résultats des études comme la nôtre. Cependant, d'autres études n'indiquent aucun lien entre une consommation modeste de cannabis au début de la vie et des déficits intellectuels ou cognitifs, même après plusieurs années de consommation^{90,91}. Compte tenu de ces divergences, il est important que les chercheurs continuent à étudier la relation entre le début précoce de la consommation de cannabis et les déficits cognitifs, d'autant plus que les consommateurs commencent à consommer du cannabis relativement tôt dans leur vie. Bien qu'un âge plus précoce d'apparition de la consommation de cannabis ait été impliqué dans l'altération des performances neuropsychologiques, il existe également des preuves que la fréquence de consommation du cannabis est liée à un fonctionnement cognitif plus faible. Certaines données suggèrent que l'augmentation de la fréquence et de la quantité de consommation de cannabis est liée à une mauvaise fonction exécutive, et ce, pour plusieurs types de tâches^{92,93}. D'autres études ont documenté des compétences arithmétiques et une expression verbale plus faibles chez les « gros » consommateurs de cannabis (>7 joints par semaine) en comparaison aux consommateurs « légers » (<4 joints par semaine)⁹⁴. Bolla et ses collègues⁹⁵ ont constaté que les personnes qui consommaient du cannabis plus fréquemment affichaient de moins bons résultats concernant la mémoire visuelle et verbale, du fonctionnement exécutif, de la perception visuelle,

de la vitesse psychomotrice et de la dextérité manuelle. Une plus grande fréquence de consommation de cannabis a également été associée à un ralentissement de la vitesse de traitement⁹⁶, ainsi qu'à une diminution de l'apprentissage verbal et de la mémoire⁹⁷⁻⁹⁹. Dans l'ensemble, on constate généralement que l'âge d'apparition et la fréquence de la consommation de cannabis peuvent tous deux contribuer aux déficits cognitifs chez les consommateurs chroniques de cannabis, bien qu'il existe une certaine variabilité entre les études.

Limites

Cependant, cette étude pilote présente certaines limites :

i) Il s'agit d'une étude monocentrique avec un échantillon initial de consommateurs relativement faible limitant la puissance de l'étude et la généralisation des résultats. Cependant cette étude pilote, à visée préliminaire, permet déjà d'émettre certaines hypothèses et d'ouvrir de nouvelles perspectives pour les protocoles d'EMA couplée aux nouvelles technologies.

ii) Notre protocole d'EMA sur la consommation de cannabis n'essaie pas de mesurer précisément la quantité réelle consommée. Néanmoins, nos résultats insistent sur la nécessité de futures recherches visant à examiner plus précisément la quantité déclarée de cannabis consommée dans le cadre d'études d'EMA afin d'évaluer au mieux les répercussions associées à cette consommation.

iii) Nous n'avons recueilli aucun renseignement sur la voie d'administration du cannabis, ni sur le motif de la consommation de cannabis (récréative, prescrite). Il serait important d'en tenir compte dans les futures études d'EMA car ces facteurs moduleraient probablement les résultats.

Conclusion

Cette étude d'EMA utilise le smartphone du participant pour étudier les troubles liés à la consommation de cannabis. Il s'agit d'une étude de nature exploratoire consistant en une étude pilote de faisabilité concernant 13 consommateurs réguliers de cannabis. Les résultats sont encourageants, notamment en termes d'adhésion à l'application smartphone et de visualisation

graphique des données enregistrées, nous permettant d'espérer développer un nouvel outil plus efficace en termes d'observance, d'expérience utilisateur et de suivi clinique. Nos résultats confirment la faisabilité et la validité de l'EMA par le biais d'une application smartphone afin d'évaluer les troubles liés à la consommation de substances toxiques au sein des utilisateurs et de permettre un suivi et un auto-*feedback* pour ces consommateurs. Les résultats suggèrent également que des recherches futures pourraient bénéficier de l'utilisation de cette méthode pour mieux caractériser et examiner les tendances, les facteurs de risque et les conséquences en temps réel de la consommation de cannabis dans cette population. L'utilisation de l'EMA peut aider à élucider les différences entre les résultats à court et à long terme chez les personnes dont les habitudes et les raisons de consommation diffèrent. Les commentaires recueillis après l'étude ont révélé des niveaux élevés d'acceptabilité du protocole d'EMA par les utilisateurs, ce qui encourage l'idée d'utiliser l'EMA sur smartphone pour évaluer et suivre la consommation de substances dans la population.

Une autre application smartphone téléchargée sur l'appareil du participant a été développée en 2013 en Suisse pour les troubles liés à la consommation de cannabis : « Stop-Cannabis ». Elle avait pour objectif d'aider les utilisateurs à réduire ou arrêter leur consommation de cannabis tout en prévenant les rechutes par des systèmes de récompense digitale à but de renforcement motivationnel. Cependant, à la différence de notre application, « Stop-Cannabis » n'est pas un outil conçu pour la collecte de données.

PARTIE III : ETUDE PILOTE VALIDANT L'UTILISATION D'UNE APPLICATION SMARTPHONE POUR L'ETUDE ET LE SUIVI DE JEUNES PATIENTS ATTEINTS DE TROUBLE DEFICITAIRE DE L'ATTENTION AVEC OU SANS HYPERACTIVITE

Introduction

Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) touche 3 à 5 % des enfants et des adolescents dans les pays développés². Le TDAH est un trouble neuro-développemental caractérisé par la présence de symptômes d'instabilité motrice ou d'hyperactivité, d'impulsivité et/ou d'inattention ayant un impact sur le fonctionnement scolaire (échec scolaire), familial, social (difficultés d'interaction sociale) ou émotionnel et psychologique du patient¹⁰⁰. Il peut s'accompagner de troubles du comportement¹⁰¹ ce qui constitue une difficulté supplémentaire en comparaison aux autres enfants¹⁰². Il débute le plus souvent dès la petite enfance et prend une expression clinique différente selon l'âge¹⁰³. Le TDAH, chez les enfants d'âge préscolaire, a pour conséquence un développement plus lent ou retardé, une agitation motrice, de mauvaises aptitudes sociales et un comportement oppositionnel¹⁰⁴. Les enfants atteints du TDAH, à l'école, sont beaucoup plus susceptibles d'avoir une faible estime de soi, un échec scolaire et d'être rejetés par les autres enfants¹⁰⁵. L'impact clinique de ce trouble varie également en fonction de plusieurs autres paramètres comme l'environnement du patient (école, famille), les exigences auxquelles il est soumis (devoirs, tâches quotidiennes, leçons), et le cycle nyctéméral¹⁰⁶⁻¹¹⁰.

De plus, la variabilité interindividuelle de l'efficacité du traitement pharmacologique psychostimulant, ainsi que les différences en termes de métabolisme du principe actif, conduisent à des profils différents de réponse au traitement selon les moments de la journée¹¹¹. Cela permet d'identifier différentes sous-populations de patients dont la réponse clinique au traitement médicamenteux varie au cours de la journée pour les mêmes doses et selon les formes galéniques, comme les formes à libération prolongée (LP)¹⁰⁶. Cette variabilité est importante à connaître pour adapter au mieux le traitement de chaque patient.

Par conséquent, l'étude de l'expression des symptômes du TDAH et de leur impact nécessite une évaluation aussi proche que possible des événements quotidiens. Cependant, aujourd'hui, les échelles d'évaluation clinique utilisées dans la pratique courante (ADHD-RS, échelle de Conners) sont basées sur le rappel d'événements passés et ont donc deux limites : le caractère rétrospectif avec l'existence d'un biais de rappel important, particulièrement dans le cas d'événements passagers, et l'incapacité à spécifier les moments précis où les événements sont survenus.

Que ce soit pour le suivi de l'impact clinique du TDAH ou pour l'étude de la réponse aux traitements médicamenteux, psychoéducatifs ou psychothérapeutiques, il semble important de recueillir des informations cliniques aussi proches que possible de l'expérience du patient, dans son environnement, en temps réel. Cette information est essentielle pour suivre le plus précisément possible les besoins du patient et de sa famille et adapter ainsi les mesures de prise en charge. Les études en situation réelle, comme l'EMA, combinées avec les nouvelles technologies smartphone, sont des études idéales pour ce type d'évaluation. C'est cette méthode que notre étude pilote en situation réelle se propose d'évaluer. La littérature scientifique montre que l'analyse des variations symptomatiques chez les patients atteints de TDAH sur support informatique est possible et peut être faite sans le biais d'une hétéro-évaluation par les parents chez les enfants et les préadolescents^{112,113}.

Nos travaux visent à mettre en évidence la pertinence de cette nouvelle méthode de collecte de données en temps réel chez les patients atteints de TDAH en évaluant la faisabilité en termes d'observance, de visualisation graphique des données et d'expérience utilisateur d'une étude d'EMA auprès de parents de patients atteints de TDAH.

Objectifs

L'objectif principal de cette étude pilote est de mesurer la satisfaction et l'acceptabilité d'une application smartphone par les familles de patients atteints de TDAH et ainsi d'évaluer la faisabilité de l'utilisation de l'EMA couplée au smartphone dans la pratique clinique courante.

Les objectifs secondaires sont de mesurer l'amélioration de la relation thérapeutique, de mesurer la fiabilité des données recueillies par l'application smartphone par rapport aux outils standards

d'évaluation symptomatologique du TDAH, et de rechercher des modèles permettant de dégager certaines typologies cliniques.

Méthodes

Lieu et plan expérimental

Le protocole consiste en une étude observationnelle, prospective, monocentrique, impliquant l'utilisation d'une application smartphone pendant deux semaines. Ce temps de suivi permet d'optimiser le taux de réponse sans surcharger les utilisateurs. L'étude a été réalisée au sein de la consultation du service de pédopsychiatrie de l'hôpital Robert Debré (Paris, France) en collaboration avec Ad Scientiam, une start-up française spécialisée dans les données réelles et en lien avec l'ICM, situé à l'hôpital Pitié Salpêtrière (Paris, France).

Population

La population est composée de 15 parents représentant leur enfant qui a été vu en consultation pour un TDAH dans le service de pédopsychiatrie de l'hôpital Robert Debré. Les parents d'enfants ou d'adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints de TDAH selon les critères du DSM-5, ayant une prescription de Méthylphénidate sous forme LP, ont été inclus dans ce protocole. Les autres critères d'inclusion étaient la possession par un des parents d'un smartphone avec plateforme iOS ou Android, la délivrance d'une information sur le protocole et le recueil d'un consentement pour participer à l'étude, et d'être bénéficiaire du système français de sécurité sociale. La présence de pathologies neurologiques ou de trouble du spectre autistique constituait des critères d'exclusion.

Protocole

Lors de la première consultation, l'un des deux parents est désigné pour l'utilisation de cette application sur son propre smartphone. Le parent est guidé pour télécharger l'application, le fonctionnement de l'outil lui est expliqué à l'aide d'une saisie fictive (les données fictives sont « nettoyées » lorsque les données sont traitées), et le clinicien lui remet le manuel d'utilisation de l'application (cf. Annexe 1). L'application peut être verrouillée par l'utilisateur avec un code

personnel pour préserver la confidentialité des données. Les parents de patients atteints de TDAH doivent utiliser l'application pendant deux semaines, puis revenir à la consultation pour examiner les résultats avec le médecin. Pour se rapprocher au plus près de la réalité du quotidien des enfants, nous avons choisi de ne pas augmenter la compliance des sujets avec des rappels externes (appel téléphonique ou courriel) pour répondre aux notifications smartphone ou être présents aux consultations. Un rendez-vous est pris à 14 jours ou plus selon les disponibilités des parents (maximum 21 jours après l'inclusion). Lors de la consultation de suivi, le professionnel de santé se connecte au site *web* « investigateur ». Dans la zone « visualisation des résultats », il entre l'identifiant alphanumérique du parent et peut accéder à une représentation visuelle des résultats de l'utilisation de l'application.

La consultation d'inclusion comprend la collecte de critères cliniques issue du DSM-5 pour le TDAH, une évaluation clinique standardisée pour le diagnostic précoce de troubles affectifs tels que la dépression, le trouble bipolaire et le trouble anxieux (Kiddie SADS : *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia*), et des auto-questionnaires remplis par le parent, utilisateur du smartphone incluant :

- i) ADHD-RS (*Attention Disorder Hyperactivity Disorder - Rating Scale*), échelle conçue pour évaluer l'intensité des symptômes du TDAH chez l'enfant.
- ii) CBCL (*Child Behavior CheckList*), échelle conçue pour clarifier les difficultés comportementales et émotionnelles des symptômes du TDAH de l'enfant.
- iii) SERS (*Side Effects Rating Scale*), échelle de collecte des effets secondaires du traitement.
- iv) ECAP (Échelle Comportementale d'Anxiété Phobique), échelle évaluant les symptômes d'anxiété de l'enfant.
- v) CDI (*Child Depression Interview*), échelle évaluant les symptômes dépressifs de l'enfant.

Au cours des deux semaines d'étude, de nombreuses données sont collectées par l'application grâce à trois questionnaires que les parents remplissent chaque matin, chaque après-midi et chaque soir, développés par la technologie mise à disposition par Ad Scientiam. Les variables recueillies sur le questionnaire du matin comprennent l'heure du coucher et du réveil, la qualité

du sommeil, et les scores d'hyperactivité, d'inattention, d'impulsivité, et émotionnel. Celles du questionnaire de l'après-midi étudient les scores d'hyperactivité, d'inattention, d'impulsivité, et émotionnel. Concernant les variables recueillies sur le questionnaire du soir, on retrouve l'horaire de la prise ou non d'un traitement par Méthylphénidate et ses effets indésirables possibles, l'évaluation de l'appétit au cours des trois repas de la journée, et les scores d'hyperactivité, d'inattention, d'impulsivité, et émotionnel. A la fin du protocole, la consultation finale comprend une consultation clinique, les questionnaires d'autoévaluation (ADHD-RS, CBCL, SERS, ECAP, CDI), et un court questionnaire qualitatif de satisfaction rempli par le parent utilisateur du smartphone sur sa perception de l'outil d'une part et l'aide à la connaissance de la symptomatologie de son enfant d'autre part.

Critère de jugement principal

Pour définir le critère d'évaluation principal, sont pris en considération le pourcentage de réponses aux questionnaires remplis par les parents sur l'application (variable quantitative allant de 0 à 100 %) au cours de l'étude et du taux de satisfaction des parents et des professionnels de santé.

Critères de jugement secondaires

D'une part, pour mesurer l'amélioration de la relation thérapeutique, nous avons étudié l'analyse qualitative de la maniabilité de l'application et son intérêt pour les soins aux patients pour les parents et les professionnels. D'autre part, pour mesurer la fiabilité des données recueillies, on a analysé la corrélation entre les mesures des scores d'hyperactivité, d'impulsivité et d'inattention recueillis sur l'application smartphone, et les scores mesurés par les auto-questionnaires standards. Enfin, les autres variables mesurées sont les différents effets indésirables secondaires à la prise du traitement psychostimulant, ainsi que leur évolution au cours de la journée. Comme par exemple, l'évaluation de l'appétit des enfants au cours des trois repas de la journée.

Éthique

L'étude a été validée par le comité éthique de protection des personnes de Sorbonne Université et soumis au président de la CNIL. Il est expliqué aux parents que l'utilisation de l'application peut

améliorer la connaissance de la pathologie. Tous les participants à l'étude ont donné leur consentement éclairé par écrit.

Analyse des données

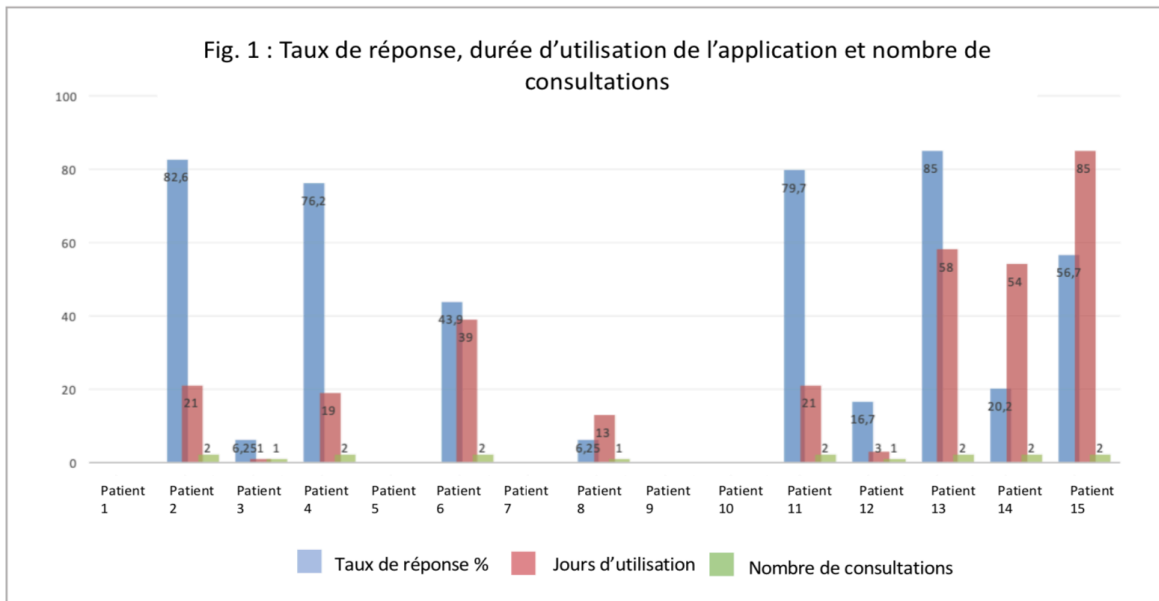
Les méthodes d'analyse des données ne comprennent pas d'analyse intermédiaire. Une première étape descriptive de satisfaction de l'outil par l'utilisateur a été menée. Puis, nous avons réalisé une étude de corrélation entre les scores mesurés sur l'application et les scores des auto-questionnaires. Enfin, une analyse multiniveau des résultats obtenus de manière écologique entre les individus, le temps et les variables cliniques étudiées a été conduite.

Résultats

Quinze enfants et leurs parents ont été inclus dans cette étude pilote. Cinq parents de patients atteints de TDAH ont été perdus de vue puisqu'ils n'ont pas répondu aux questionnaires sur l'application et ne sont pas revenus en consultation. Les dix autres parents de patients atteints de TDAH (66,7 %) ont participé et répondu aux questionnaires sur l'application smartphone et sept d'entre eux (46,7 %) ont participé jusqu'au bout des deux semaines de protocole et étaient présents à la consultation finale. Le taux de réponse global des dix parents de patients était de 42,7 % (563 réponses sur 1317 réponses attendues) avec une durée moyenne de suivi de 31,4 jours. Sept parents sur les dix participants (70 %) ont continué à utiliser l'application smartphone après la dernière consultation. Les taux de réponse variaient de 20,2 à 85 % avec une durée moyenne de suivi de 42,4 jours.

La figure 1 présente le nombre de jours pendant lesquels les parents ont répondu aux notifications ainsi que le taux de réponse pour chacun des quinze patients et leur présence aux consultations avec le clinicien. On remarque que les patients ayant le plus faible taux de réponse aux notifications ont une durée de suivi plus courte et ne se présentent pas à la consultation finale (patients 1, 3, 5, 7, 8, 9, 10 et 12). Au contraire, les patients 2, 4, 6, 11, 13 et 15 ont un taux de réponse de 70,7 % avec un suivi moyen de 40,5 jours et sont venus à toutes les consultations. Le patient 14 représente l'exception en terminant le protocole avec les deux consultations de suivi et en continuant à utiliser l'application après la fin du protocole mais avec un faible taux de

réponse (20,2 % sur 54 jours). Ainsi, on observe une corrélation positive entre le taux de réponse aux notifications sur l'application smartphone dans le temps et le respect du protocole, en termes de durée du suivi et de présence à la consultation avec le clinicien.



Les données étudiées ont été analysées en se focalisant sur celles du patient ayant eu le taux de réponse le plus élevé (85 %) pour une durée de suivi de 58 jours. Ils montrent que le traitement pour réguler les symptômes du TDAH est pris seulement le matin vers 7h45 en moyenne et dans 50 % des cas.

Les graphiques présentés en figure 2A-2F montrent les niveaux des scores d'inattention, d'impulsivité et d'hyperactivité, qui sont les trois symptômes significatifs du TDAH, allant de 0 (niveau bas) à 100 (niveau élevé) pendant la durée totale de l'étude et selon la prise ou non du traitement par Méthylphénidate. On peut noter que les courbes présentent plusieurs pics vers le haut qui se chevauchent, correspondant à des niveaux élevés d'hyperactivité, d'impulsivité et d'inattention ; et, au contraire, des pointes vers le bas représentant des niveaux faibles de ces trois variables (Fig. 2), montrant une grande variabilité de ces scores au cours du temps. En comparant les figures deux à deux en fonction de la prise ou non d'un psychostimulant et du moment de la journée où le questionnaire a été rempli (2A/2B : le soir, 2C/2D : le matin, 2E/2F : l'après-midi), on constate que la prise d'un traitement psychostimulant le matin entraîne une diminution significative des scores d'hyperactivité, d'impulsivité et d'inattention durant la

journée. Par exemple, respectivement, la prise du traitement permet de faire passer les scores des trois symptômes d'une moyenne de 80 à 50 pour le questionnaire du soir (Fig. 2A/2B), de 70 à 20 pour le questionnaire de l'après-midi (Fig. 2C/2D), et de 40 à 30 pour le questionnaire du matin (Fig. 2E/2F). Par ailleurs, on constate que les trois variables significifiées (Hyperactivité, Impulsivité et Inattention) sont fortement corrélées entre elles tout au long de l'étude. Ces résultats concordent avec ceux obtenus par le clinicien lors de l'utilisation du ADHD-RS, une échelle fiable et robuste dans le TDAH.

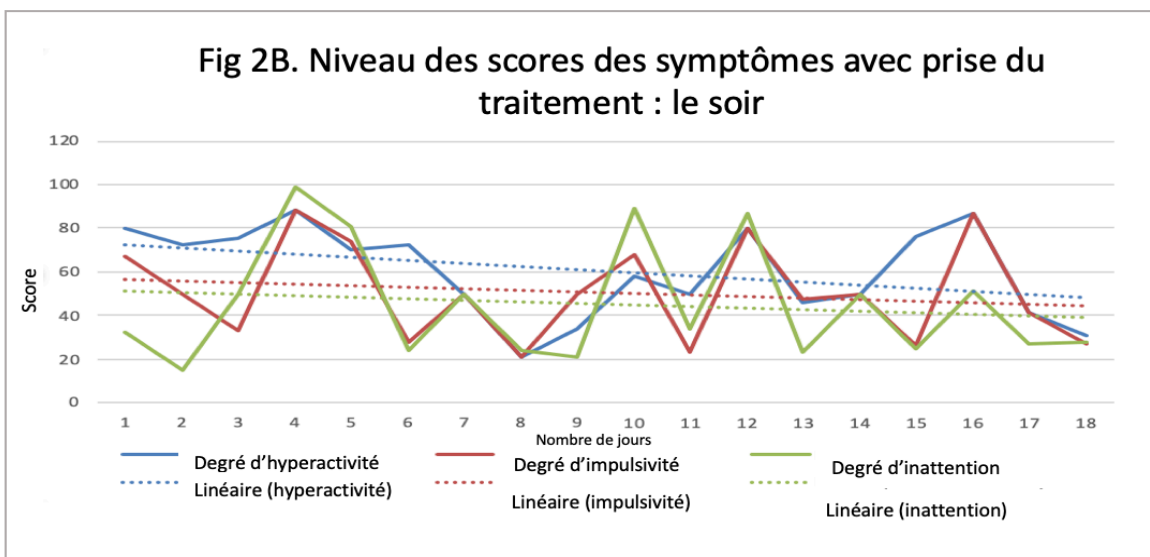
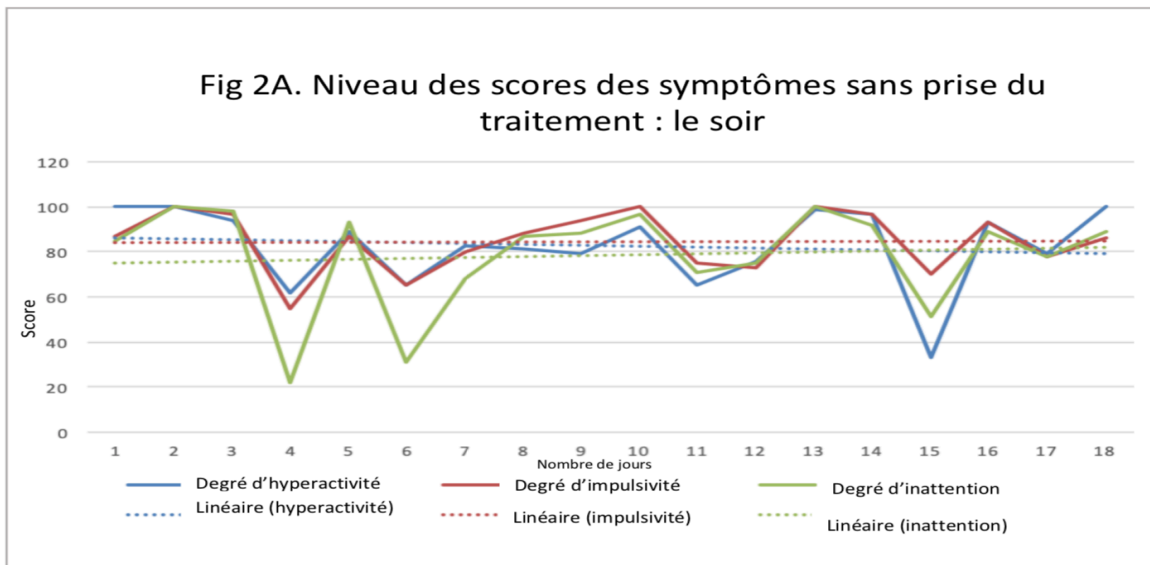


Fig 2C. Niveau des scores des symptômes sans prise du traitement : l'après-midi

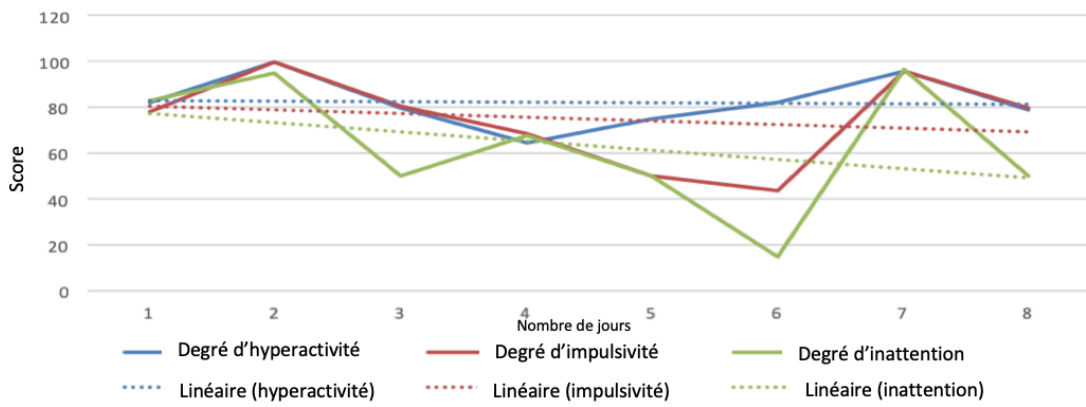
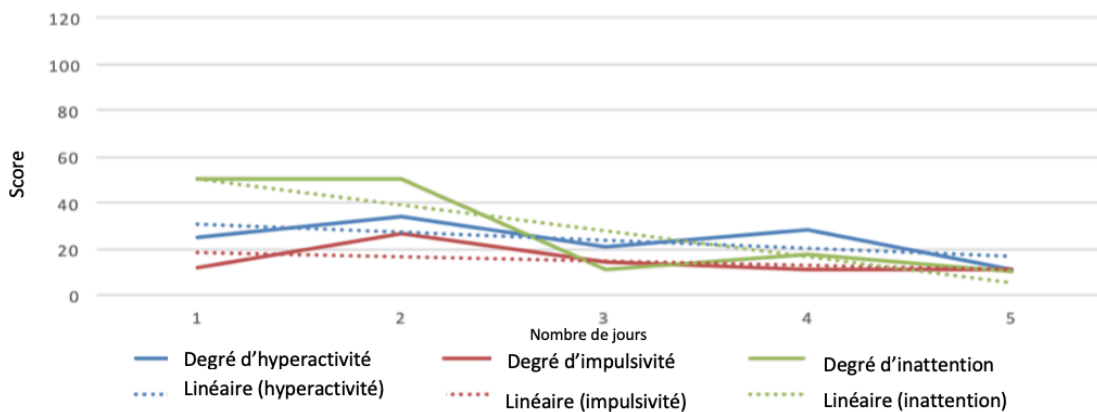
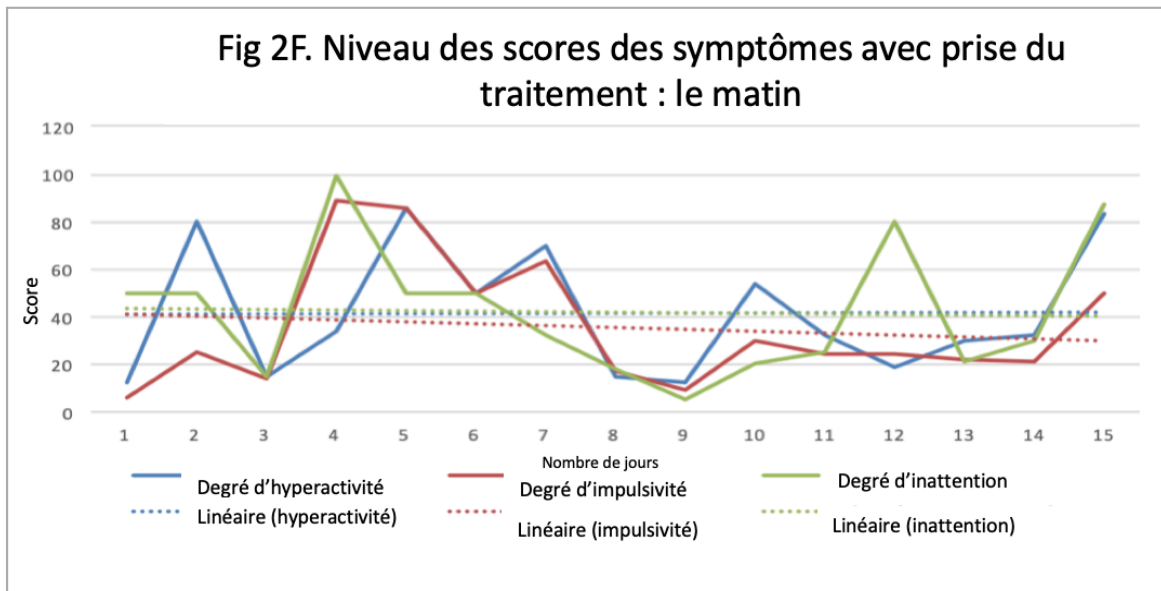
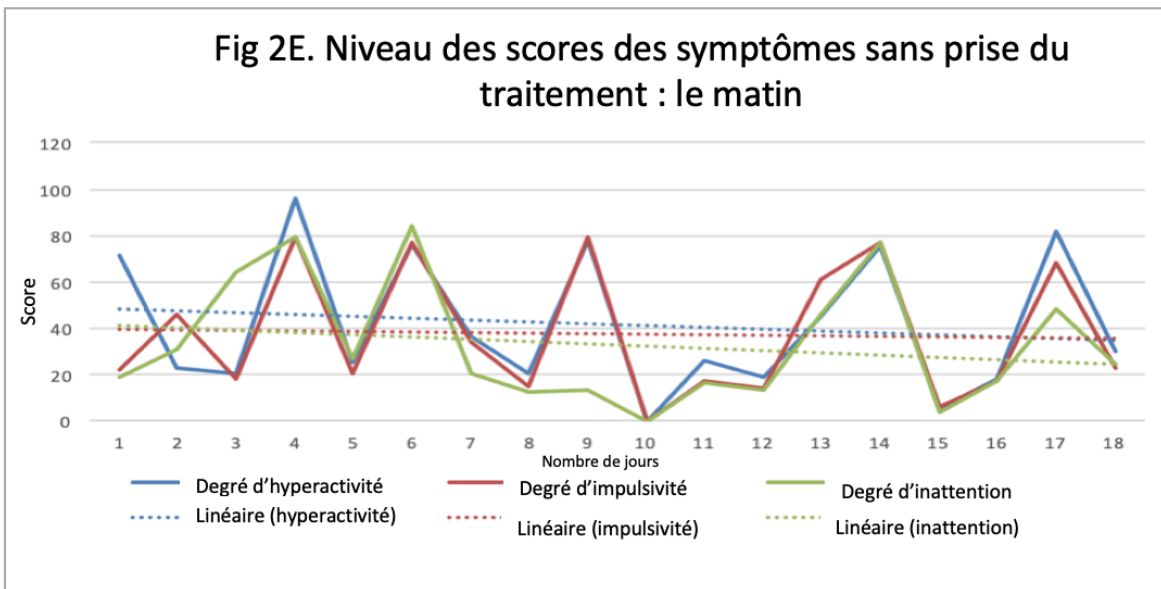
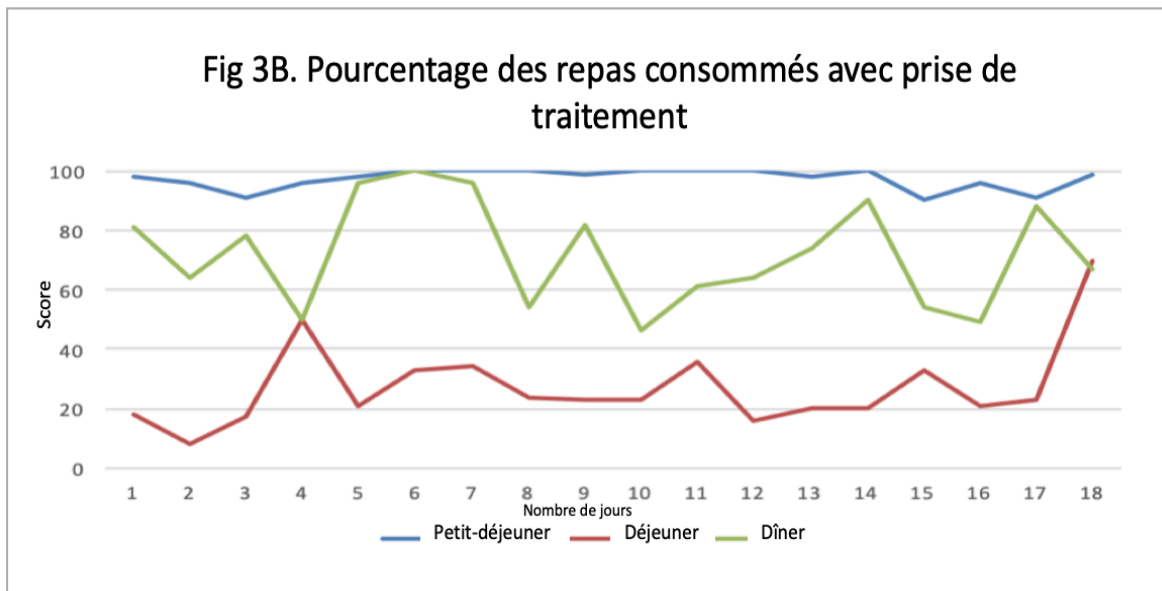
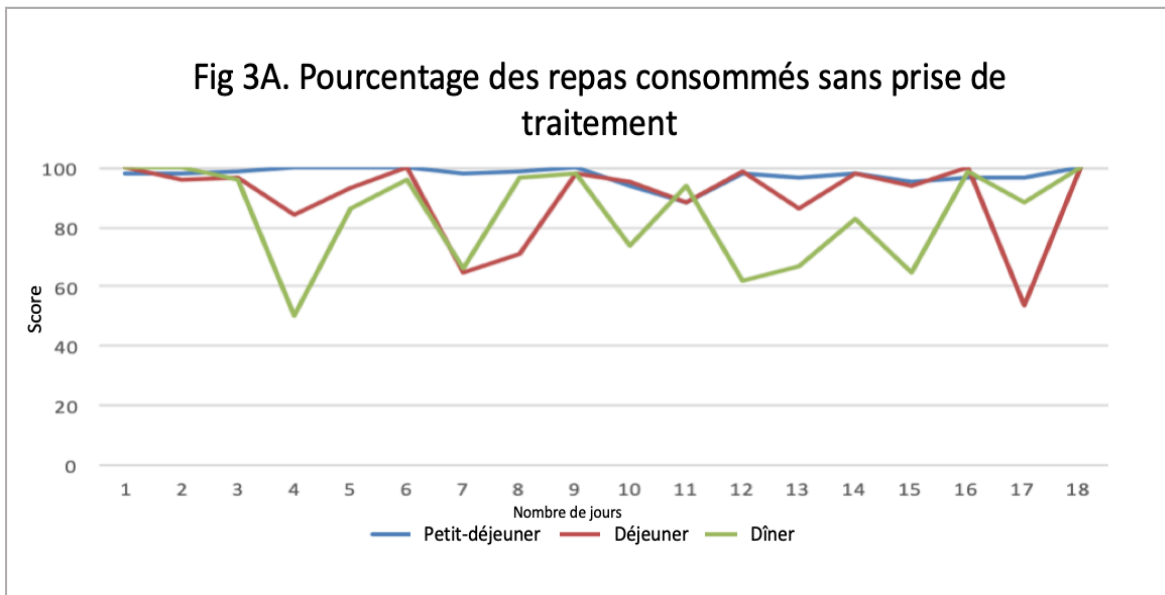


Fig 2D. Niveau des scores des symptômes avec prise du traitement : l'après-midi





Les figures 3A et 3B permettent d'évaluer la fluctuation de l'appétit en fonction de la prise du traitement psychostimulant. Il existe une perte d'appétit significative au déjeuner passant de 89,9 à 27,2 % en moyenne après avoir pris le traitement et une diminution moins marquée au dîner de 84,5 à 71,9 % en moyenne après avoir pris le traitement. En revanche, l'appétit au petit-déjeuner reste conservé (97,6 % sans traitement contre 97,3 % avec traitement la veille). Ainsi, la prise d'un traitement psychostimulant affecte l'appétit en dehors du petit-déjeuner qui est préservé ce qui concorde avec la demi-vie du Méthylphénidate.



De plus, l'étude montre la présence d'effets secondaires après la prise du traitement psychostimulant, dont des maux de tête, des peurs, des inquiétudes, des malaises et de l'anxiété. L'absence de symptômes se retrouve dans 80 % des cas si aucun traitement n'est pris, tandis que si le traitement est pris, les symptômes apparaissent dans 62 % des cas, incluant les peurs (19 %), les inquiétudes (16 %), les sentiments d'anxiété et de mal-être (12 %), et les maux de tête (3 %).

Enfin, nous observons également une différence entre l'heure du coucher et l'heure du réveil en fonction de la prise ou non du traitement psychostimulant. Lorsque le patient ne prend pas son

traitement, il se couche entre 21h00 et 23h30, se réveille entre 5h30 et 9h15, et peut avoir des troubles du sommeil dans 6% des cas, notamment des cauchemars. Par contre, lorsque le patient prend son traitement psychostimulant, il se couche entre 20h45 et 22h30, se réveille entre 6h30 et 9h00, et aucun trouble du sommeil n'a été signalé.

Discussion

Dans cette étude, les parents de patients atteints de TDAH ont utilisé un logiciel installé sur leur propre smartphone. Cette façon de recueillir des données associée à une plateforme de recherche en ligne pourrait constituer un pas en avant important en termes d'application à grande échelle de l'EMA dans la prise en charge du TDAH.

Faisabilité du protocole

Notre premier objectif était d'évaluer la faisabilité de ce protocole à partir du smartphone du patient. Nous constatons que les taux de réponse obtenus (42,7 %) sont plutôt satisfaisants compte tenu de la durée de l'étude et du nombre de questionnaires (trois questionnaires par jour, pour un total de 42 questionnaires sur une période de suivi de deux semaines). De plus, les consultations incluant la visualisation des données recueillies en temps réel ont été très appréciées tant par les utilisateurs que par les cliniciens.

En accord avec notre étude, la littérature scientifique¹¹⁴ semble confirmer la validité et la fiabilité de l'EMA dans plus de 23 études portant sur l'évaluation des variables émotionnelles, la déficience fonctionnelle, le mode de vie, l'usage du tabac et les relations avec leurs soignants de patients atteints des symptômes de TDAH. La plupart des études, 19 sur 23, portaient sur les taux d'observance au protocole, outil important pour évaluer la faisabilité du protocole d'EMA et son utilisation potentielle dans la pratique clinique courante. Toutefois, il est difficile de comparer les taux d'observance entre les études, car les études diffèrent par leur conception et par la nature des données recueillies. Les études qui ont fait état d'un taux d'observance global du protocole se situaient entre 70 et 94 % et le taux d'observance moyen était de 84 %, ce qui est semblable aux taux observés dans d'autres études menées auprès de sujets adultes⁷³.

Sept parents sur dix ont participé (70 %) et ont continué à répondre aux questionnaires même après la dernière consultation. Ces résultats sont encourageants, car ils tendent à confirmer l'hypothèse selon laquelle une collecte de données ne nécessitant que l'utilisation par le patient d'un smartphone pourrait permettre d'obtenir de meilleurs résultats en termes de compliance qu'un suivi clinique seul. De plus, les participants ayant un faible taux de réponse aux questionnaires étaient plus susceptibles de ne pas se présenter aux consultations suivantes, par rapport à ceux ayant un taux de réponse plus élevé aux questionnaires. Ces résultats suggèrent que la variable « taux de réponse » pourrait être utilisée dans la pratique courante par les cliniciens pour contacter les patients ayant un faible taux de réponse à l'entrevue motivationnelle ou pour rapprocher la prochaine consultation.

D'autre part, le questionnaire de notre étude n'est utilisé que par les parents d'enfants ou d'adolescents atteints du TDAH, et non par l'enfant lui-même. Le protocole d'EMA des études de Rosen et ses collègues¹¹³ exigeait trois rapports par jour de la part d'enfants atteints de TDAH sur une période de 28 jours et a montré des taux d'observance moyen de 84,43 %. Ce taux est comparable au taux de 78,3 % observé chez les enfants et les adolescents qui utilisent l'EMA mobile, observé lors d'une étude récente⁷². Dans les études de Rosen et ses collègues¹¹⁵, le protocole de déclaration de l'enfant était intégré au protocole de déclaration des parents et, en ce qui concerne les taux de compliance, il s'est avéré comparable à un protocole conjoint parent-enfant⁷⁴ et supérieur à un protocole pour enfant seul¹¹⁶, qu'ils ont attribué à la participation des parents. Rosen^{113,115} a également constaté que l'utilisation par les enfants de l'échelle d'impact sur la qualité de vie donne des réponses considérablement différentes et plus positives que celles de leurs parents. Cette différence entre les parents et l'enfant concorde avec les recherches antérieures qui ont évalué la perception de soi dans plusieurs aspects du TDAH chez les enfants. Une méta-analyse récente suggère qu'en tenant compte des différences de Qualité de Vie Liées à la Santé psychosociale (QVLS) entre les déclarations des parents et les déclarations volontaires, les deux peuvent être utilisées pour évaluer la QVLS des enfants et adolescents atteints de TDAH¹¹⁷. Malgré les problèmes et l'impact fonctionnel négatif du TDAH dans la vie quotidienne, les enfants atteints de TDAH rapportent positivement leur propre expérience, alors que les perceptions de soi ne correspondent souvent pas aux mesures objectives de performance ou aux évaluations des compétences des parents et des enseignants¹¹⁸⁻¹²⁰.

Tableau de bord

Pour le patient, les résultats obtenus pour les principaux symptômes du TDAH (inattention, impulsivité et hyperactivité) avec la notion de traitement psychostimulant pris ou non, permettent d'obtenir, grâce au volume important de données collectées, des courbes graphiques claires capables de rendre la compréhension des symptômes plus simples pour l'enfant et sa famille. Un tel outil, très satisfaisant en termes d'expérience utilisateur, pourrait permettre un plus grand investissement du patient et de sa famille dans ses soins. Les résultats sur les courbes montrent une grande variabilité dans la symptomatologie du TDAH en deux semaines, en particulier lors de l'introduction du traitement. L'analyse des schémas de variation émotionnelle grâce aux données recueillies en temps réel par le patient sur son smartphone pourrait permettre d'améliorer la compréhension du TDAH en santé mentale. Elle démontre également pourquoi ce type de collecte de données en temps réel pourrait permettre une détection plus précoce de l'efficacité ou de l'inefficacité du traitement, notamment parce qu'il est possible d'observer des changements dans la symptomatologie sur une période inférieure à 24 heures. Ces résultats doivent être confirmés afin de pouvoir conclure sur l'aide apportée par l'application. Dans un examen de l'évaluation de la réponse émotionnelle¹²¹, 24 indicateurs de la réponse émotionnelle ont été trouvés, et les auteurs ont souligné la nécessité de mesures fiables des éléments fondamentaux de la labilité émotionnelle (comme la fréquence des oscillations des affects, l'intensité des changements affectifs, la régulation des affects). Bon nombre des études fournissent des preuves de la faisabilité et de la fonctionnalité de l'EMA dans l'évaluation du fonctionnement émotionnel des enfants atteints de TDAH^{115,122,123}.

Action du psychostimulant

Les médicaments psychostimulants, comme le Méthylphénidate, font partie de l'approche psychopharmacologique initiale recommandée pour le traitement des enfants et adolescents atteints du TDAH¹²⁴. De nombreuses études ont documenté une amélioration des symptômes du TDAH à l'école et à la maison après traitement par Méthylphénidate¹²⁵⁻¹²⁸ et les effets sont plus robustes à l'adolescence que durant l'enfance¹²⁹. Non seulement les symptômes du TDAH s'améliorent, mais il y a aussi des preuves de gain de performance induits par le Méthylphénidate

sur les mesures neuropsychologiques du temps de réaction, de l'attention, de la mémoire, de l'inhibition de la réponse et des fonctions exécutives générales¹³⁰⁻¹³³.

Enfin, les derniers résultats montrent des variations dans les principaux effets indésirables du traitement psychostimulant pris par les patients atteints de TDAH, y compris la perte d'appétit. Actuellement, l'utilisation thérapeutique la plus importante du Méthylphénidate est le traitement du TDAH chez les enfants¹³⁴. Bien que lié aux amphétamines, le Méthylphénidate est efficace dans le traitement du TDAH, alors que la plupart des autres molécules d'amphétamine ont des résultats contradictoires quant à leur efficacité dans le traitement de ce trouble¹³⁵. Les effets indésirables les plus souvent signalés associés au Méthylphénidate ($\geq 1/10$) sont les maux de tête, les troubles du sommeil, la fatigue, la nervosité, l'anxiété, la labilité émotionnelle, la dépression, les idées suicidaires, la survenue ou l'aggravation de troubles psychotiques, la survenue d'un épisode mixte ou maniaque chez des patients souffrant de troubles bipolaires, la survenue ou l'aggravation de tics moteurs ou verbaux, et la baisse d'appétit avec réduction pondérale. Des études ont montré que l'effet de réduction du poids par les amphétamines, est moindre avec le Méthylphénidate¹³⁶, réduisant ainsi le risque d'impact sur la croissance staturo-pondérale chez les enfants¹³⁷. L'effet anorexigène chez les enfants et les adolescents recevant du Méthylphénidate est décrit depuis plus de deux décennies^{138,139}. En effet, le Méthylphénidate est un médicament qui joue un rôle important dans la régulation de l'appétit et la perte de poids. Son action neuronale provoque une augmentation synaptique de la dopamine et de la noradrénaline après blocage des transporteurs de ces deux monoamines. Cette action est due à l'activation de certaines zones du cerveau responsables du contrôle des mouvements moteurs et de l'attention pendant l'exécution de certaines tâches. Ces zones sont principalement localisées au niveau du cortex frontal et de l'insula. Ces zones peuvent également être impliquées dans le contrôle de l'appétit par la sensation de dégoût. Le Méthylphénidate aurait probablement un effet anorexigène par son action sur l'insula¹⁴⁰. Dans les études cliniques¹³⁶⁻¹³⁹, le Méthylphénidate réduit le poids des enfants et des adolescents qui le reçoivent pendant les trois à six premiers mois de traitement, principalement en raison de la baisse d'appétit qu'il génère. Après plusieurs mois de prise, son effet sur la perte de poids n'est plus cliniquement évident. Plusieurs hypothèses sont également avancées dans le domaine neuroendocrinologique pour expliquer l'effet

anorectique du Méthylphénidate avec notamment un effet perturbateur sur les taux de ghréline, de leptine et d'adiponectine qui font l'objet de recherches complémentaires.

Limites

Toutefois, cette étude présente des limites :

- i) Il s'agit d'une étude monocentrique avec un échantillon de patients relativement faible limitant la possibilité de généralisation de nos résultats et ne laissant suggérer que des tendances à confirmer.
- ii) La période de suivi des participants est courte. Les données de l'étude de Rosen^{113,115} montrent que les études portant sur des périodes d'une semaine peuvent produire un risque de variabilité et/ou d'intensité de l'humeur faussement « gonflée » en raison d'une faible corrélation observée des variations d'humeur pendant la première semaine et la deuxième semaine. Les auteurs ont conclu qu'une étude visant à évaluer la dysrégulation émotionnelle chez les enfants devrait durer quatre semaines. Il n'y a cependant aucune recommandation actuelle sur la durée des EMA. L'examen de Wen et ses collègues⁷² souligne l'importance du choix de la durée des études sur les EMA.
- iii) La subjectivité ou le biais de perception des parents peut être un élément limitant. En effet, plusieurs observateurs peuvent interpréter les mêmes expériences différemment. La possibilité d'utiliser des évaluations dyadiques parents-enfants ou de fratrie pourrait permettre une compréhension plus complète de l'environnement du patient.

Conclusion

Les résultats de cette étude sont encourageants, notamment en termes d'adhésion à l'application smartphone et de visualisation graphique des données, nous permettant d'espérer développer un nouvel outil efficace en termes d'observance, d'expérience utilisateur et valable pour une détection précoce de l'efficacité d'un traitement.

Le pouvoir de l'EMA réside dans la capacité d'examiner le comportement du sujet en vie réelle et sur de courtes périodes de temps (ce qui n'est pas possible avec d'autres méthodologies) pendant toute une journée, dans le cadre de vie habituel de l'enfant, adolescent ou adulte atteints d'un TDAH. Grâce aux nombreuses données relevées par une étude d'EMA bien conçue, les chercheurs peuvent étudier ce qui améliore la validité écologique, en associant une composante spatio-temporelle à une observation ou à une mesure souhaitée. De plus, l'EMA permet une évaluation dyadique qui peut éclairer la relation entre les actions ou le comportement des enfants atteints du TDAH et les expériences de leurs parents ou des personnes qui en prennent soin, ou la façon dont la psychopathologie des deux interagit. Aussi, une évaluation quotidienne de l'observance du traitement psychostimulant permise par une application smartphone devrait permettre de mieux comprendre les facteurs dynamiques individuels qui influent sur elle. Enfin, le fait de pouvoir analyser avec le patient des données sur l'observance ainsi que des données contextuelles de la vie quotidienne du patient avec un outil polymorphe et dynamique pourraient permettre au médecin comme au patient une identification précoce des difficultés et une meilleure adaptation du traitement à ces facteurs d'observance.

En conclusion, davantage d'études d'EMA avec une période de suivi plus longue sont nécessaires chez ces patients et leurs familles, en particulier pendant l'adolescence, où une faible adhésion thérapeutique et de plus grandes difficultés identitaires peuvent commencer à apparaître. Cette méthode permet de suivre l'évolution de ces enfants diagnostiqués avec ou sans traitement pharmacologique, et de comprendre comment leur symptomatologie peut affecter la qualité de vie de leur famille dans la vie quotidienne.

CONCLUSION

Ce travail présente deux études pilotes constituant des études inédites d'EMA couplées au smartphone dans le domaine de l'addictologie et des TDAH. C'est également le premier protocole d'EMA utilisant le smartphone du patient, associé à une plateforme *online* permettant la visualisation des résultats sous forme de graphiques découverts et analysés en direct avec le patient en consultation. Ces deux études sont de nature exploratoire et consistent en deux études monocentriques de faisabilité, portant sur un nombre limité de sujets. Les résultats sont très encourageants, notamment en termes d'observance aux questionnaires de l'application et de satisfaction de la visualisation graphique des données. Ces résultats nous permettent donc d'espérer développer à l'avenir, grâce aux applications pour smartphone, de nouveaux outils à la fois efficaces en termes de validité, optimisant l'expérience utilisateur et l'adhérence à une prise en charge où le patient devient davantage acteur de sa prise en charge que consommateur passif de ses propres soins. Ce type d'outil peut également à terme permettre, en raison de la saisie quotidienne des données, d'apporter des réponses sur les conséquences des consommations, de détecter plus précocement des symptômes, et de contrôler l'efficacité et l'observance d'un traitement. Les leçons que nous pouvons tirer de l'intérêt et des limites des deux études, ainsi que les suggestions qui ont pu être apportées par les sujets inclus, vont servir de base à d'autres projets d'études similaires avec un plus grand nombre de patients, contribuant ainsi à faire avancer l'utilisation en recherche clinique d'un outil innovant qui pourrait constituer demain un pas significatif dans la prise en charge des patients en santé mentale.

De plus et selon les statistiques, 70 % des personnes souffrant de troubles mentaux ne bénéficient pas d'un traitement psychologique adéquat ou ne parviennent pas à une rémission clinique complète¹⁴¹. Les mêmes principes « écologiques » et « momentanés » ont été appliqués au développement d'interventions innovantes, les EMI (*Ecological Momentary Interventions*)³⁷ qui vont au-delà des cadres cliniques traditionnels¹⁴². L'EMI a l'avantage de fournir un soutien psychologique directement sur les technologies mobiles portables, en temps réel et à des moments spécifiques de la journée, sans avoir besoin de rencontrer en face à face un clinicien¹⁴³.

Sur le même principe, l'utilisation de données recueillies à l'aide de biocapteurs et de capteurs intégrés ainsi que leur évaluation par des algorithmes d'apprentissage par *machine learning* peuvent accroître la personnalisation des interventions proposées. Des études récentes confirment la faisabilité des applications de santé mobile, comme *mHealth*, ainsi que l'intérêt et l'adhésion des patients à ces technologies, ce qui suggère un grand potentiel de ce type d'approche dans le domaine clinique^{52,142}. Dans l'ensemble, les résultats prometteurs concernant l'application de l'EMA et de l'EMI soulignent le potentiel de ces outils pour étudier les fluctuations des symptômes dans le temps et fournir un soutien psychologique dans la vie quotidienne des patients.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Brisacier A-C, Cadet-Taïrou A, Díaz C, et al. Anne de l'Éprevier, Isabelle Michot. 2017:8.
2. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942-948.
3. Stone AA, Shiffman S. Ecological Momentary Assessment (Ema) in Behavioral Medicine. *Ann Behav Med*. 1994;16(3):199-202.
4. Shiffman S, Stone AA, Hufford MR. Ecological momentary assessment. *Annu Rev Clin Psychol*. 2008;4:1-32.
5. Hedeker D, Mermelstein RJ, Demirtas H. Modeling between-subject and within-subject variances in ecological momentary assessment data using mixed-effects location scale models. *Stat Med*. 2012;31(27):3328-3336.
6. Garcia-Palacios A, Herrero R, Belmonte MA, et al. Ecological momentary assessment for chronic pain in fibromyalgia using a smartphone: a randomized crossover study. *Eur J Pain Lond Engl*. 2014;18(6):862-872.
7. Serre F, Fatseas M, Swendsen J, Auriacombe M. Ecological momentary assessment in the investigation of craving and substance use in daily life: a systematic review. *Drug Alcohol Depend*. 2015;148:1-20.
8. Ferreri F, Bourla A, Mouchabac S, Karila L. e-Addictology: An Overview of New Technologies for Assessing and Intervening in Addictive Behaviors. *Front Psychiatry*. 2018;9.
9. Goldschmidt AB, Wonderlich SA, Crosby RD, et al. Ecological momentary assessment of stressful events and negative affect in bulimia nervosa. *J Consult Clin Psychol*. 2014;82(1):30-39.
10. Moore RC, Depp CA, Wetherell JL, Lenze EJ. Ecological momentary assessment versus standard assessment instruments for measuring mindfulness, depressed mood, and anxiety among older adults. *J Psychiatr Res*. 2016;75:116-123.
11. Schueller SM, Aguilera A, Mohr DC. Ecological momentary interventions for depression and anxiety. *Depress Anxiety*. 2017;34(6):540-545.
12. Van Singer M, Chatton A, Khazaal Y. Quality of Smartphone Apps Related to Panic Disorder. *Front Psychiatry*. 2015;6.
13. Swendsen J, Ben-Zeev D, Granholm E. Real-time electronic ambulatory monitoring of substance use and symptom expression in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2011;168(2):202-209.
14. Kimhy D, Delespaul P, Corcoran C, Ahn H, Yale S, Malaspina D. Computerized experience sampling method (ESMc): Assessing feasibility and validity among individuals with schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2006;40(3):221-230.
15. Wenze SJ, Miller IW. Use of ecological momentary assessment in mood disorders research. *Clin Psychol Rev*. 2010;30(6):794-804.
16. Aan het Rot M, Hogenelst K, Schoevers RA. Mood disorders in everyday life: a systematic review of experience sampling and ecological momentary assessment studies. *Clin Psychol Rev*. 2012;32(6):510-523.
17. Dogan E, Sander C, Wagner X, Hegerl U, Kohls E. Smartphone-Based Monitoring of Objective and Subjective Data in Affective Disorders: Where Are We and Where Are We Going? Systematic Review. *J Med Internet Res*. 2017;19(7):e262.
18. Dubad M, Winsper C, Meyer C, Livanou M, Marwaha S. A systematic review of the psychometric properties, usability and clinical impacts of mobile mood-monitoring applications in young people. *Psychol Med*. 2018;48(2):208-228.
19. Frank E, Pong J, Asher Y, Soares CN. Smart phone technologies and ecological momentary data: is this the way forward on depression management and research? *Curr Opin Psychiatry*. 2018;31(1):3-6.
20. Arney MF, Schatten HT, Haradhvala N, Miller IW. Ecological momentary assessment (EMA) of depression-related phenomena. *Curr Opin Psychol*. 2015;4:21-25.
21. Husky M, Olié E, Guillaume S, Genty C, Swendsen J, Courtet P. Feasibility and validity of ecological momentary assessment in the investigation of suicide risk. *Psychiatry Res*. 2014;220(1-2):564-570.
22. Smyth JM, Heron KE. Ecological momentary assessment (EMA) in family research. In: *Emerging Methods in Family Research*. National symposium on family issues. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2014:145-161.
23. Smyth JM, Stone AA. Ecological Momentary Assessment research in behavioral medicine. *J Happiness Stud Interdiscip Forum Subj Well-Being*. 2003;4(1):35-52.
24. Stone AA, Broderick JE, Shiffman SS, Schwartz JE. Understanding recall of weekly pain from a momentary

- assessment perspective: absolute agreement, between- and within-person consistency, and judged change in weekly pain. *Pain*. 2004;107(1-2):61-69.
25. Shiffman S, Stone AA. Introduction to the special section: Ecological momentary assessment in health psychology. *Health Psychol*. 1998;17(1):3-5.
 26. Shiffman S. Real-time self-report of momentary states in the natural environment: Computerized ecological momentary assessment. In: *The Science of Self-Report: Implications for Research and Practice*. Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers; 2000:277-296.
 27. Stone AA, Shiffman S. Capturing momentary, self-report data: a proposal for reporting guidelines. *Ann Behav Med Publ Soc Behav Med*. 2002;24(3):236-243.
 28. Stone AA, Shiffman S, Schwartz JE, Broderick JE, Hufford MR. Patient non-compliance with paper diaries. *BMJ*. 2002;324(7347):1193-1194.
 29. Stone AA, Shiffman S, Schwartz JE, Broderick JE, Hufford MR. Patient compliance with paper and electronic diaries. *Control Clin Trials*. 2003;24(2):182-199.
 30. Dale O, Hagen KB. Despite technical problems personal digital assistants outperform pen and paper when collecting patient diary data. *J Clin Epidemiol*. 2007;60(1):8-17.
 31. Shiffman S. Ecological momentary assessment (EMA) in studies of substance use. *Psychol Assess*. 2009;21(4):486-497.
 32. Doherty ST, Lemieux CJ, Canally C. Tracking human activity and well-being in natural environments using wearable sensors and experience sampling. *Soc Sci Med* 1982. 2014;106:83-92.
 33. Epstein DH, Willner-Reid J, Vahabzadeh M, Mezghanni M, Lin J-L, Preston KL. Real-time electronic diary reports of cue exposure and mood in the hours before cocaine and heroin craving and use. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(1):88-94.
 34. Buckner JD, Crosby RD, Silgado J, Wonderlich SA, Schmidt NB. Immediate antecedents of marijuana use: an analysis from ecological momentary assessment. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2012;43(1):647-655.
 35. Phillips KA, Epstein DH, Preston KL. Daily temporal patterns of heroin and cocaine use and craving: relationship with business hours regardless of actual employment status. *Addict Behav*. 2013;38(10):2485-2491.
 36. Epstein DH, Preston KL. Daily life hour by hour, with and without cocaine: an ecological momentary assessment study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;211(2):223-232.
 37. Heron KE, Smyth JM. Ecological momentary interventions: incorporating mobile technology into psychosocial and health behaviour treatments. *Br J Health Psychol*. 2010;15(Pt 1):1-39.
 38. Freedman MJ, Lester KM, McNamara C, Milby JB, Schumacher JE. Cell phones for ecological momentary assessment with cocaine-addicted homeless patients in treatment. *J Subst Abuse Treat*. 2006;30(2):105-111.
 39. Swendeman D, Ramanathan N, Baetscher L, et al. Smartphone self-monitoring to support self-management among people living with HIV: perceived benefits and theory of change from a mixed-methods randomized pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2015;69 Suppl 1:S80-91.
 40. Palermo TM, Valenzuela D, Stork PP. A randomized trial of electronic versus paper pain diaries in children: impact on compliance, accuracy, and acceptability. *Pain*. 2004;107(3):213-219.
 41. Wichers M, Simons CJP, Kramer IMA, et al. Momentary assessment technology as a tool to help patients with depression help themselves. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;124(4):262-272.
 42. Groot PC. Patients can diagnose too: How continuous self-assessment aids diagnosis of, and recovery from, depression. *J Ment Health Abingdon Engl*. 2010;19(4):352-362.
 43. Kramer I, Simons CJP, Hartmann JA, et al. A therapeutic application of the experience sampling method in the treatment of depression: a randomized controlled trial. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. 2014;13(1):68-77.
 44. Poushter J. Smartphone Ownership and Internet Usage Continues to Climb in Emerging Economies. :45.
 45. Rainie L, Zickuhr K. Americans' Views on Mobile Etiquette. *Pew Res Cent Internet Sci Tech*. August 2015. Accessed September 13, 2019.
 46. U.S. Smartphone Use in 2015 | Pew Research Center. April 2015. Accessed April 23, 2019.
 47. Runyan JD, Steenbergh TA, Bainbridge C, Daugherty DA, Oke L, Fry BN. A Smartphone Ecological Momentary Assessment/Intervention "App" for Collecting Real-Time Data and Promoting Self-Awareness. *PLoS ONE*. 2013;8(8).
 48. Zhang MWB, Ho RCM. Enabling Psychiatrists to Explore the Full Potential of E-Health. *Front Psychiatry*. 2015;6.
 49. Seppälä J, De Vita I, Jämsä T, et al. Mobile Phone and Wearable Sensor-Based mHealth Approaches for Psychiatric Disorders and Symptoms: Systematic Review. *JMIR Ment Health*. 2019;6(2):e9819.
 50. Carson S, Lundvall A, Möller R, et al. Ericsson Mobility Report June 2016. :32.

51. Ben-Zeev D, Davis KE, Kaiser S, Krzsos I, Drake RE. Mobile technologies among people with serious mental illness: opportunities for future services. *Adm Policy Ment Health*. 2013;40(4):340-343.
52. Torous J, Friedman R, Keshavan M. Smartphone ownership and interest in mobile applications to monitor symptoms of mental health conditions. *JMIR MHealth UHealth*. 2014;2(1):e2.
53. Marzano L, Bardill A, Fields B, et al. The application of mHealth to mental health: opportunities and challenges. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(10):942-948.
54. Mohr DC, Zhang M, Schueller SM. Personal Sensing: Understanding Mental Health Using Ubiquitous Sensors and Machine Learning. *Annu Rev Clin Psychol*. 2017;13:23-47.
55. van de Ven P, O'Brien H, Henriques R, et al. ULTEMAT: A mobile framework for smart ecological momentary assessments and interventions. *Internet Interv*. 2017;9:74-81.
56. Dunton GF, Dzibur E, Li M, Huh J, McConnell R, Intille S. Momentary Assessment of Psychosocial Stressors, Context, and Asthma Symptoms in Hispanic Adolescents. *Behav Modif*. 2016;40(1-2):257-280.
57. Dunton GF, Whalen CK, Jamner LD, Henker B, Floro JN. Using ecologic momentary assessment to measure physical activity during adolescence. *Am J Prev Med*. 2005;29(4):281-287.
58. Dunton GF, Liao Y, Intille SS, Spruijt-Metz D, Pentz M. Investigating children's physical activity and sedentary behavior using ecological momentary assessment with mobile phones. *Obes Silver Spring Md*. 2011;19(6):1205-1212.
59. Dunton GF, Liao Y, Dzibur E, et al. Investigating Within-day and Longitudinal Effects of Maternal Stress on Children's Physical Activity, Dietary Intake, and Body Composition: Protocol for the MATCH Study. *Contemp Clin Trials*. 2015;43:142-154.
60. Helgeson VS, Lopez LC, Kamarck T. Peer relationships and Diabetes: Retrospective and Ecological Momentary Assessment Approaches. *Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc*. 2009;28(3):273-282.
61. Turner T, Spruijt-Metz D, Wen CKF, Hingle MD. Prevention and treatment of pediatric obesity using mobile and wireless technologies: a systematic review. *Pediatr Obes*. 2015;10(6):403-409.
62. Bort-Roig J, Gilson ND, Puig-Ribera A, Contreras RS, Trost SG. Measuring and influencing physical activity with smartphone technology: a systematic review. *Sports Med Auckl NZ*. 2014;44(5):671-686.
63. Steele R. An overview of the state of the art of automated capture of dietary intake information. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015;55(13):1929-1938.
64. Schüz N, Cianchi J, Shiffman S, Ferguson SG. Novel Technologies to Study Smoking Behavior: Current Developments in Ecological Momentary Assessment. *Curr Addict Rep*. 2015;2(1):8-14.
65. Mehrotra A, Pejovic V, Vermeulen J, Hendley R, Musolesi M. My Phone and Me: Understanding People's Receptivity to Mobile Notifications. In: *Proceedings of the 2016 CHI Conference on Human Factors in Computing Systems - CHI '16*. Santa Clara, California, USA: ACM Press; 2016:1021-1032.
66. Sarker H, Sharmin M, Ali AA, et al. Assessing the Availability of Users to Engage in Just-in-Time Intervention in the Natural Environment. *Proc ACM Int Conf Ubiquitous Comput UbiComp Conf*. 2014;2014:909-920.
67. Ko M, Choi S, Yatani K, Lee U. Lock n' LoL: Group-based Limiting Assistance App to Mitigate Smartphone Distractions in Group Activities. In: *Proceedings of the 2016 CHI Conference on Human Factors in Computing Systems - CHI '16*. Santa Clara, California, USA: ACM Press; 2016:998-1010.
68. Hayes TL, Cobbinah K, Dishongh T, et al. A Study of Medication-Taking and Unobtrusive, Intelligent Reminding. *Telemed J E Health*. 2009;15(8):770-776.
69. Prensky M. Digital Natives, Digital Immigrants Part 1. *Horiz*. September 2001.
70. Amanda Lenhart. Teens, Social Media & Technology Overview 2015. *Pew Res Cent Internet Sci Tech*. April 2015. Accessed September 13, 2019.
71. Kamphaus RW, Frick PJ. *Clinical Assessment of Child and Adolescent Personality and Behavior, 2nd Ed*. New York, NY, US: Springer Science + Business Media; 2005.
72. Wen CKF, Schneider S, Stone AA, Spruijt-Metz D. Compliance With Mobile Ecological Momentary Assessment Protocols in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res*. 2017;19(4):e132.
73. Hufford MR, Shields AL, Shiffman S, Paty J, Balabanis M. Reactivity to ecological momentary assessment: an example using undergraduate problem drinkers. *Psychol Addict Behav J Soc Psychol Addict Behav*. 2002;16(3):205-211.
74. Whalen CK, Odgers CL, Reed PL, Henker B. Dissecting daily distress in mothers of children with ADHD: an electronic diary study. *J Fam Psychol JFP J Div Fam Psychol Am Psychol Assoc Div 43*. 2011;25(3):402-411.
75. Rende R, Slomkowski C. Incorporating the family as a critical context in genetic studies of children: implications for understanding pathways to risky behavior and substance use. *J Pediatr Psychol*. 2009;34(6):606-616.

76. Ebner-Priemer UW, Trull TJ. Ecological momentary assessment of mood disorders and mood dysregulation. *Psychol Assess*. 2009;21(4):463-475.
77. Lin X, Mermelstein RJ, Hedeker D. A 3-level Bayesian mixed effects location scale model with an application to ecological momentary assessment data. *Stat Med*. 2018;37(13):2108-2119.
78. Goldfried MR. The future of psychotherapy integration: Closing the gap between research and practice. *J Psychother Integr*. 2010;20(4):386-396.
79. Fernández-álvarez J, Fernández-Alvarez H, Castonguay LG. Resumiendo los nuevos esfuerzos para integrar la práctica y la investigación desde la perspectiva de la investigación orientada por la práctica. *Rev Argent Clin Psicol*. 2018;27(2):353-362.
80. Brisacier A-C, Cadet-Taïrou A, Díaz C, et al. Sous la direction de François Beck Coordination : Julie-Emilie Adès / Maquette : Frédérique Million Documentation : Anne de l'Éprevier, Isabelle Michot. 2015:8.
81. van der Pol P, Liebrechts N, de Graaf R, Korf DJ, van den Brink W, van Laar M. Predicting the transition from frequent cannabis use to cannabis dependence: a three-year prospective study. *Drug Alcohol Depend*. 2013;133(2):352-359.
82. Temple EC, Brown RF, Hine DW. The "grass ceiling": limitations in the literature hinder our understanding of cannabis use and its consequences. *Addict Abingdon Engl*. 2011;106(2):238-244.
83. Yang C, Linas B, Kirk G, et al. Feasibility and Acceptability of Smartphone-Based Ecological Momentary Assessment of Alcohol Use Among African American Men Who Have Sex With Men in Baltimore. *JMIR MHealth UHealth*. 2015;3(2):e67.
84. Moss HB, Chen CM, Yi H-Y. Measures of substance consumption among substance users, DSM-IV abusers, and those with DSM-IV dependence disorders in a nationally representative sample. *J Stud Alcohol Drugs*. 2012;73(5):820-828.
85. Zeisser C, Thompson K, Stockwell T, et al. A 'standard joint'? The role of quantity in predicting cannabis-related problems. *Addict Res Theory*. 2012;20(1):82-92.
86. Gonzalez R, Carey C, Grant I. Nonacute (residual) neuropsychological effects of cannabis use: a qualitative analysis and systematic review. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(S1):48S-57S.
87. Grant I, Gonzalez R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. 2003;9(5):679-689.
88. Schreiner AM, Dunn ME. Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: a meta-analysis. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2012;20(5):420-429.
89. Ellis GM, Mann MA, Judson BA, Schramm NT, Tashchian A. Excretion patterns of cannabinoid metabolites after last use in a group of chronic users. *Clin Pharmacol Ther*. 1985;38(5):572-578.
90. Jackson NJ, Isen JD, Khoddam R, et al. Impact of adolescent marijuana use on intelligence: Results from two longitudinal twin studies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(5):E500-508.
91. Mokrysz C, Landy R, Gage SH, Munafò MR, Roiser JP, Curran HV. Are IQ and educational outcomes in teenagers related to their cannabis use? A prospective cohort study. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2016;30(2):159-168.
92. Gruber SA, Sagar KA, Dahlgren MK, Racine M, Lukas SE. Age of onset of marijuana use and executive function. *Psychol Addict Behav J Soc Psychol Addict Behav*. 2012;26(3):496-506.
93. Sagar KA, Dahlgren MK, Gönenç A, Racine MT, Dreman MW, Gruber SA. The impact of initiation: Early onset marijuana smokers demonstrate altered Stroop performance and brain activation. *Dev Cogn Neurosci*. 2015;16:84-92.
94. Block RI, Ghoneim MM. Effects of chronic marijuana use on human cognition. *Psychopharmacology (Berl)*. 1993;110(1-2):219-228.
95. Bolla KI, Brown K, Eldreth D, Tate K, Cadet JL. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*. 2002;59(9):1337-1343.
96. Solowij N, Michie PT, Fox AM. Differential impairments of selective attention due to frequency and duration of cannabis use. *Biol Psychiatry*. 1995;37(10):731-739.
97. Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(10):909-915.
98. Pope HG, Yurgelun-Todd D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *JAMA*. 1996;275(7):521-527.
99. Wagner D, Becker B, Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. Interactions between specific parameters of cannabis use and verbal memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(6):871-876.
100. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013.

101. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Young adult outcome of hyperactive children: adaptive functioning in major life activities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(2):192-202.
102. Cantwell DP. Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(8):978-987.
103. Sciberras E, Lycett K, Efron D, Mensah F, Gerner B, Hiscock H. Anxiety in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2014;133(5):801-808.
104. DuPaul GJ, McGoey KE, Eckert TL, VanBrakle J. Preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impairments in behavioral, social, and school functioning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(5):508-515.
105. Harpin VA. The effect of ADHD on the life of an individual, their family, and community from preschool to adult life. *Arch Dis Child*. 2005;90 Suppl 1:i2-7.
106. Froehlich TE, Epstein JN, Nick TG, et al. Pharmacogenetic predictors of methylphenidate dose-response in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(11):1129-1139.e2.
107. Wigal SB, Greenhill LL, Nordbrock E, et al. A randomized placebo-controlled double-blind study evaluating the time course of response to methylphenidate hydrochloride extended-release capsules in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24(10):562-569.
108. Cortese S. Sleep and ADHD: what we know and what we do not know. *Sleep Med*. 2015;16(1):5-6.
109. Pingault J-B, Tremblay RE, Vitaro F, et al. Childhood trajectories of inattention and hyperactivity and prediction of educational attainment in early adulthood: a 16-year longitudinal population-based study. *Am J Psychiatry*. 2011;168(11):1164-1170.
110. Pingault JB, Côté SM, Booi L, et al. Age-dependent effect of the MAOA gene on childhood physical aggression. *Mol Psychiatry*. 2013;18(11):1151-1152.
111. Ermer JC, Adeyi BA, Pucci ML. Pharmacokinetic variability of long-acting stimulants in the treatment of children and adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*. 2010;24(12):1009-1025.
112. Shaw P, De Rossi P, Watson B, et al. Mapping the development of the basal ganglia in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(7):780-789.e11.
113. Rosen PJ, Epstein JN, Van Orden G. I know it when I quantify it: ecological momentary assessment and recurrence quantification analysis of emotion dysregulation in children with ADHD. *Atten Deficit Hyperact Disord*. 2013;5(3):283-294.
114. Miguelez-Fernandez C, de Leon SJ, Baltasar-Tello I, et al. Evaluating attention-deficit/hyperactivity disorder using ecological momentary assessment: a systematic review. *Atten Deficit Hyperact Disord*. 2018;10(4):247-265.
115. Rosen PJ, Walerius DM, Fogleman ND, Factor PI. The association of emotional lability and emotional and behavioral difficulties among children with and without ADHD. *Atten Deficit Hyperact Disord*. 2015;7(4):281-294.
116. Kendall PC, Compton SN, Walkup JT, et al. Clinical characteristics of anxiety disordered youth. *J Anxiety Disord*. 2010;24(3):360-365.
117. Lee Y-C, Yang H-J, Lee W-T, Teng M-J. Do parents and children agree on rating a child's HRQOL? A systematic review and Meta-analysis of comparisons between children with attention deficit hyperactivity disorder and children with typical development using the PedsQLTM. *Disabil Rehabil*. 2019;41(3):265-275.
118. Owens JS, Goldfine ME, Evangelista NM, Hoza B, Kaiser NM. A critical review of self-perceptions and the positive illusory bias in children with ADHD. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2007;10(4):335-351.
119. Abikoff HB, Jensen PS, Arnold LLE, et al. Observed classroom behavior of children with ADHD: relationship to gender and comorbidity. *J Abnorm Child Psychol*. 2002;30(4):349-359.
120. Hoza B, Gerdes AC, Hinshaw SP, et al. Self-perceptions of competence in children with ADHD and comparison children. *J Consult Clin Psychol*. 2004;72(3):382-391.
121. Marwaha S, He Z, Broome M, et al. How is affective instability defined and measured? A systematic review. *Psychol Med*. 2014;44(9):1793-1808.
122. Fogleman ND, Leaberry KD, Rosen PJ, Walerius DM, Slaughter KE. Relation between internalizing behaviors, externalizing behaviors, and peer victimization among children with and without ADHD. *Atten Deficit Hyperact Disord*. 2018;10(3):209-222.
123. Rosen PJ, Factor PI. Emotional Impulsivity and Emotional and Behavioral Difficulties Among Children With ADHD: An Ecological Momentary Assessment Study. *J Atten Disord*. 2015;19(9):779-793.
124. Pliszka S, AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*.

- 2007;46(7):894-921.
125. MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2004;113(4):754-761.
 126. Pelham WE, Bender ME, Caddell J, Booth S, Moorer SH. Methylphenidate and children with attention deficit disorder. Dose effects on classroom academic and social behavior. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42(10):948-952.
 127. Prasad V, Brogan E, Mulvaney C, Grainge M, Stanton W, Sayal K. How effective are drug treatments for children with ADHD at improving on-task behaviour and academic achievement in the school classroom? A systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013;22(4):203-216.
 128. Schachar R, Taylor E, Wieselberg M, Thorley G, Rutter M. Changes in family function and relationships in children who respond to methylphenidate. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1987;26(5):728-732.
 129. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin S. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(4):409-432.
 130. Bedard A-C, Ickowicz A, Logan GD, Hogg-Johnson S, Schachar R, Tannock R. Selective inhibition in children with attention-deficit hyperactivity disorder off and on stimulant medication. *J Abnorm Child Psychol*. 2003;31(3):315-327.
 131. Hood J, Baird G, Rankin PM, Isaacs E. Immediate effects of methylphenidate on cognitive attention skills of children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(6):408-414.
 132. Tucha O, Prell S, Mecklinger L, et al. Effects of methylphenidate on multiple components of attention in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;185(3):315-326.
 133. Coghill DR, Seth S, Pedroso S, Usala T, Currie J, Gagliano A. Effects of methylphenidate on cognitive functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a systematic review and a meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2014;76(8):603-615.
 134. Storebø OJ, Krogh HB, Ramstad E, et al. Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ*. 2015;351:h5203.
 135. Matochik JA, Liebenauer LL, King AC, Szymanski HV, Cohen RM, Zametkin AJ. Cerebral glucose metabolism in adults with attention deficit hyperactivity disorder after chronic stimulant treatment. *Am J Psychiatry*. 1994;151(5):658-664.
 136. Pliszka SR, Matthews TL, Braslow KJ, Watson MA. Comparative effects of methylphenidate and mixed salts amphetamine on height and weight in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(5):520-526.
 137. Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL, et al. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(8):1015-1027.
 138. Klein RG, Mannuzza S. Hyperactive boys almost grown up. III. Methylphenidate effects on ultimate height. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(12):1131-1134.
 139. Elia J, Borcherding BG, Rapoport JL, Keysor CS. Methylphenidate and dextroamphetamine treatments of hyperactivity: are there true nonresponders? *Psychiatry Res*. 1991;36(2):141-155.
 141. Henderson C, Evans-Lacko S, Thornicroft G. Mental illness stigma, help seeking, and public health programs. *Am J Public Health*. 2013;103(5):777-780.
 142. Donker T, Petrie K, Proudfoot J, Clarke J, Birch M-R, Christensen H. Smartphones for smarter delivery of mental health programs: a systematic review. *J Med Internet Res*. 2013;15(11):e247.
 143. Cuijpers P, Donker T, van Straten A, Li J, Andersson G. Is guided self-help as effective as face-to-face psychotherapy for depression and anxiety disorders? A systematic review and meta-analysis of comparative outcome studies. *Psychol Med*. 2010;40(12):1943-1957.

ANNEXE 1 : Ad Scientiam - Manuel d'utilisation de l'application sur smartphone

Première utilisation



Téléchargez l'application Ad Scientiam Research sur votre smartphone.

Pour Android : utilisez l'application Play Store et tapez « **Ad Scientiam Research** »

Pour iOS : utilisez l'App Store et tapez « **Ad Scientiam Research** »

Guide d'utilisation


01



La première fois que vous utilisez l'application, vous arrivez sur une page de connexion.

Munissez-vous du code d'activation fourni par votre médecin

02



Cliquez sur « **code d'activation** »

Connexion

Votre code d'accès à 8 caractères vous a été fourni par l'équipe soignante.


Ce code vous permet de vous connecter à l'étude.

Merci de ne pas communiquer ce code à un autre patient.

Chargement de l'étude


Une fois le code d'activation rentré, le smartphone charge tous les questionnaires.

03




A l'aide du clavier tactile de votre smartphone, rentrez votre code d'activation à 8 caractères

04



Cliquez ensuite sur « **Connexion** »


05



L'opération peut prendre plusieurs dizaines de minutes.

Veillez à ce que votre smartphone ne tombe pas en veille pendant le chargement (en cliquant sur l'écran par exemple).

06

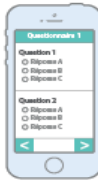


Une fois le chargement terminé, vous devriez voir un écran vide

Répondre au questionnaire


Trois fois par jour (matin, midi et soir), une notification apparaîtra sur votre smartphone. En cliquant dessus ou en vous rendant sur l'application Ad Scientiam Research, vous pourrez répondre au questionnaire correspondant.

07



Un questionnaire est une suite d'écrans contenant chacun une ou plusieurs questions.


08



Pour répondre à une question à choix multiple, cliquez sur la réponse que vous jugez appropriée.


Répondre à une question

09



Pour terminer, cliquez sur suivant (sur Android ce bouton est en bas à droite de l'écran, sur iPhone ce bouton est situé en haut à droite de l'écran).

10



Une fois le questionnaire terminé, vous serez redirigé vers l'écran d'accueil.

En bas de l'écran, un message vous informera que vos réponses ont bien été enregistrées.

Pour tout problème technique qui n'est pas de nature médicale, vous pouvez nous contacter :

Par mail : tbrochu@adscientiam.com
Par téléphone (de 9h30 à 18h00) : 01 57 27 41 94

ANNEXE 2 : Pilot study to validate the use of a smartphone application for the analysis of cannabis consumption in advanced of consultation

Julien Sabatier¹, Redwan Maatoug M.D.^{1,2,3}, Bruno Millet M.D., Ph.D.^{1,2,3}

¹ Service de psychiatrie et d'addictologie de l'adulte, Hôpital Pitié Salpêtrière, AP-HP, 75013 Paris.

² Sorbonne-Université, UPMC Univ Paris 06, 75005 Paris, France.

³ Institut du Cerveau et de la Moelle Épineuse, Hôpital Pitié Salpêtrière, 75013 Paris, France.

ABSTRACT

Background : Ecological Momentary Assessment (EMA) is a promising tool in the management of psychiatric disorders and particularly in the addiction. It allows for real-time assessment of consumption and earlier detection of relapses. The generalization of the smartphone in modern societies also offers a new large-scale support for EMA.

Objective : This study of EMA protocol using the subject's smartphone in the field of cannabis use disorders, was exploratory in nature, consisting of a pilot feasibility study on 13 consumers from the CSAPA center.

Method : Cannabis users were followed during 14 days with the help of a smartphone application installed on their personal smartphones. The results of the data collected in real time were examined in consultation with a clinician, on a "dashboard" containing all user data in the form of graphical rendering, optimized in terms of user experience.

Results : Seven cannabis smokers out of thirteen have followed the protocol for its total length of time. The global response rate to the questionnaires was 58,2% with an average follow-up duration of fourteen days. Six subjects continued to fill in the questionnaires after the last consultation which suggests that EMA is easy to use with a good compliance. The results were encouraging, particularly in terms of adherence to the smartphone application and graphic rendering, allowing us hope to develop a new tool efficient in terms of compliance, user experience and valid for an early detection of relapses.

Keywords: Momentary ecological assessment ; Cannabis ; Experimental sampling ; Mobile health applications ; user experience.

INTRODUCTION

In 2017, cannabis remained the number one illicit substance to be sold to the public at large, with 44.8 % of the French population having tried it, according to the 2017 *Baromètre santé de Santé publique France* (OFDT 2017)¹. More than 20,000 people from 18 to 64 years of age were canvassed for this study. France had five million cannabis users in 2017, including 700,000 daily users, according to official figures of OFDT 2017. While the percentage of consumers in the year (11 %) increased only slightly compared to the previous survey in 2014²(10.6 %), the 2017 levels are the highest in the last 25 years. The 18-25 age group remains the largest consumer, with more than one in four young people (26.9 %) reporting having smoked cannabis during the year. But the study also observes that as experimenters age, consumption becomes more and more frequent after 25 years of age. Thus, cannabis consumption in the year now concerns 17.7 % of 26-34 year-olds, 9.4 % of 35-44 year-olds and 5.7 % of 45-54 year-olds. This study shows that cannabis use tends to persist after entering professional life. The mode of supply is also a generational marker, with consumers over 35 years of age making greater use of self-cultivation (10 %, compared with 7 % in the population as a whole), even if the “street deal” remains by far the most prevalent form of procurement for almost two-thirds of the users canvassed. Like alcohol and tobacco, the occupational situation influences the level of cannabis usage: there are twice as many regular users amongst the unemployed (6.6 %) as amongst the employed (3 %). However, the study notes an increase in consumption among the employed and a stabilization of those of the unemployed between 2014 and 2017. The average THC content in resins (that has been increasing since 2000) seems to have stabilized in 2017 at 23 % for drug seizures and even decreased in the samples collected by SINTES, from 30 % in 2016 to 25 % in 2017. However, the THC content of resins has still doubled in 10 years. For the herbal grass form, this increase is only observed for samples seized between 2009 and 2013 (due to the increase in high concentration varieties). Since 2015, the average content seems to have stabilized at around 10 %.

Despite the multiplicity of product qualities (different THC concentrations), intake patterns (routes of administration, sharing of consumption) and consumption environments (alone, in groups), little data are available on the relationship between intensity and conditions of cannabis exposure and risks of product dependence³. In most studies, the variable studied remains the

frequency of consumption. The use of this variable suffers from a lack of consensus in the conditions for defining “non-consumer”, “regular” or “heavy consumer” users (with multiple categories including items “not at all”, “one to two times” or “more than 3 times” in the last 30 days or items “never used”, “less than once a week”, “once a week”, “daily”)⁴. Studies on the qualitative and quantitative determination of consumption, as well as on consumption patterns, are few but all point to the interest of examining these variables. However, the detailed analysis of cannabis use is in practice confronted with a “recall bias” during consultations with the clinician: the patient will have difficulty remembering his last use with precision. This bias is aggravated by factors specific to cannabis due to the multiplicity of product intakes, which increase the difficulty of recall and the amnesiac effect of heavy consumption.

The preferred research collection process for this type of data is ecological momentary assessment (EMA). It is a repeated collection of information in the patient's environment through a “logbook”, particularly suitable for studying product consumption⁵. Ecological momentary assessment consists of using computers or other devices to collect self-assessments repeatedly in real-time, in various situations of the participant’s daily life, either for research purposes or to provide participants with timely feedback and advice^{5,6}. Compared to traditional measures using paper–pencil questionnaires, EMA is regarded as having many benefits for addiction research, including decreased recall bias, decreased contextual bias, and increased validity to model the temporal sequence of events between risky situations, craving, and substance use^{7,8}. Although such tools have been available for over 30 years, the emergence of smartphone applications as a platform for EMA greatly improved the acceptability and usability of this technology⁹.

Historically, this collection was produced in paper form. The agendas were given to patients who completed them before the next consultation. However, the data collected in this way proved unreliable, as patients tended to fill out diaries at times after the experiment¹⁰. For more than a decade, the new EMA preferred “gold standard” has been the collection of information through electronic personal assistants (PDAs). This method of collection is more reliable than paper-based data collection^{7,11}, especially when actual patient compliance is taken into account and not the reported compliance. Stone et al. could show that patient compliance in terms of data entry was much lower for paper when measured objectively. By hiding a sensor in binders given to patients

(measuring the opening times of the support) compliance increased from 90 % (reported) to 11 % (actual), compared to 94 % for electronic support. The use of electronic media for studies on product consumption is increasing¹²⁻¹⁵. The percentage of response to notifications (“prompt”) varies from 61 % to 75 % depending on the study. Despite its advantages, the PDA data collection mode remains cumbersome for research teams. Indeed, it is necessary to develop a data collection software adapted to the planned study and then implement it on PDAs that will be distributed to patients during the study before being collected to extract the data. The cost of PDAs generally limits studies to a few dozen more affluent patients.

Ad Scientiam (a start-up specializing in mobile health) developed an innovative data collection system to overcome the limitations of EMA. This system is based on the massive possession of smartphones amongst the general population over the past 10 years. Users will be able to enter their consumption information in real time on their own terminals using a dedicated application (running on iOS and Android). While their penetration rate was 29 % in the French population in 2012; in 2018, it now exceeds 65 %, offering a very accessible potential tool for real-time monitoring^{16,17}. However, EMA studies using a smartphone application associated with an online platform are still scarce¹⁸.

It is our supposition that this new collection method will be well accepted by users (used to a significant interaction with their smartphones) and will provide relevant information on their consumption. Finally, the generalization of qualitative and quantitative in vivo studies using the type of tool we have developed should make it possible to better understand the consumption profiles of users and any subgroups that make them up and to adapt them according to personalized risk reduction programs. Ad Scientiam has also set up a module to visualize the data from the study, allowing these data to be returned as part of the follow-up consultations. This secure consultation, which refers only to the user's inclusion code, allows the user to be part of his or her follow-up and no longer just a research subject.

METHODS

This study took place in a care-center ; support and prevention in addiction (CSAPA in French: *Centre de soin, d'accompagnement et de prévention en addictologie*) of the Charonne Association

(Paris, France). It was developed in collaboration with Ad Scientiam, a French startup specialized in real life data and incubated at the Brain and Spine Institute in Pitié Salpêtrière hospital in Paris. We chose a limited sample of patients to closely evaluate the users' experience. People over 18 years of age with cannabis use at least five days a week, were included in the protocol. Additional inclusion criteria were: possession of a smartphone running iOS or Android / information and consent to participate in the study / being a beneficiary of the French social security system. The eligible subjects are included by field professionals (doctors, nurses, educators, pharmacists, psychologists) of the Charonne association trained in the use of the "cannabis study" questionnaire developed by the technology made available by Ad Scientiam. During the inclusion consultation, a CAST questionnaire and DSM-5 criteria were used to assess the subject's degree of dependence. With the help of the clinician, patients downloaded the Ad Scientiam Research application to their own smartphone (iOS or Android) and were informed that the clinical data were processed in real time, but reviewed only during further consultations with their clinicians. Users are asked to use the application for 14 days (maximum 21 days after inclusion) and then return to the consultation at the Charonne center to review the results with a team specialist and evaluate the frequency of consumption over the last 14 days.

It was explained to subjects that the use of the application can be used to record their consumption but also to assess their efforts and results to modify it. To respect the subject's anonymity, the consent form contains only a pseudonym and the subject could sign as he so wished. The information notice to be given to the subject at the same time. It was validated by the local ethical committee of protection of persons from Sorbonne University and the Chair of the data protection (*CNIL–Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés*). Written informed consent was obtained by all the participants of the study. The variables measured concern the consumption of cannabis and possible associated products as well as the circumstances of this consumption (immediate environment, reason expressed for consumption). When the subject feels the urge to use cannabis, but tries to abstain, he or she can inform this attempt at control and the strategy put in place to avoid using it. Two questionnaires are sent by the application to the consumer in the evening and morning enabling him to take stock of his consumption and possibly fill in a consumption incident that he had forgotten to report. Qualitative analysis based on questionnaires is given to users and health personnel at the end of

the study. During the consultation, a short self-questionnaire would be completed by the user on his perception of the tool, on the one hand and the help in knowing his consumption, on the other hand. An evaluation questionnaire will also be completed at the end of the study by each health professional participating in the study. The professional could then return the results to the user in a process with a better knowledge of his consumption and, if necessary, co-construction of risk reduction strategies.

In our study, they are not simply patients but consumers; the tool has been optimized and made user-friendly through feedback with consumers and health professionals. The main hypothesis was that the application was to be well received by the users and regularly filled-in. We assumed that the application would be judged positively at the qualitative end-of-study interview. The main criterion for assessing the consistency a given patient's use was the percentage of questionnaires completed by each patient (quantitative variable ranging from 0 to 100 %) during the study. Secondary assumptions were that consumption data make it possible to improve the risk reduction messages delivered to users. We assumed that professionals would positively assess the contribution of the application to their risk reduction messages approach with users during the qualitative end-of-study interview. The consumption data will make it possible to link variables such as: reported quantity of cannabis consumed (based on number, size, percentage smoked and assumed purity of the product), reported frequency and reported environment to the initial degree of dependence (CAST, DSM 5 criteria). Users often have difficulty estimating their cannabis use (memory bias, lack of "standard use", difficulty in establishing a fixed average over a requested period, etc.). The use of a smartphone application combined with a subsequent consultation with a risk reduction specialist can therefore meet three objectives: enable users to better understand their consumption and learn levers to reduce it; provide users with accurate ways to quantify their real consumption and evaluate their methods of regulating consumption; be able to develop innovative, adapted and personalized risk reduction messages with the user, taking into account the circumstances of consumption.

RESULTS

13 subjects were included in this pilot study. To approach the natural setting compliance of real life study we chose not to boost the subjects' compliance with external reminders (phone call or

email) to answer the notifications or be present at the consultations. Seven subjects (53,8 %) answered the smartphone questionnaires for the total duration of the protocol and were present at the final consultation. The global response rate of the 13 subjects on the two questionnaires sent by the application every evening and morning was 58,2 % with an average follow-up duration of 14 days. Six subjects (46,1 %) continued to use the smartphone application after the last consultation. The response rates varied from 26,8 to 100 %, with an average of 79,3 % ranging from one week to two months of additional use.

Of the four questionnaires used, we found a total of 683 responses, including 565 responses (82.7 %) for the two questionnaires (evening and morning) sent by the smartphone application and 118 responses (17.3 %) for the two questionnaires (“I smoked”; “I wanted to smoke”) freely completed by the subjects. This means that the best response rate is correlated with the presence of a reminder by the smartphone application.

On the first graph (Fig. 1), we delivered the number of days during which the subjects responded to the notifications as well as the response rate for each of the 13 subjects and their coming to the consultation with the clinician. We were able to observe a correlation between the response rate to the notifications on the smartphone over time and the compliance with the protocol, in terms of duration of follow-up as well as presence to the consultation with the clinician. Indeed, subjects with the lowest response rate to the notifications have the shortest effective follow-up and do not show up at the clinical consultation, except subject 11 who finished the protocol and continued using the smartphone application with an observance that deteriorated over time. For example, if we focus on the subjects 4, 5, 6, 7, 8 and 13; they have a response rate of 97,3% with an average follow-up of 43 days and they came to the consultation.

The graphs (Fig. 2A and 2B) show the number of smoke “joints” ranging from 1 to 14 per day depending on whether or not they are combined with other products such as alcohol, cocaine, XTC/MDMA, opiates, and drugs. More specifically, Figure 2A details the different products that may be associated while Figure 2B shows whether or not a substance use has been recorded. The results indicate that cannabis users who smoke between 1 and 5 joints per day take either no other substances or alcohol or cocaine with them. While the heaviest cannabis users (i.e. between 6 and 14 joints per day) most often prefer to combine cannabis with other substances such as

illicit drugs. In addition, Figure 2C shows whether the subject forgets to enter all the “joints” he smoked during the day based on the number of joints smoked daily. It can be seen that the rate of omission is increasing as the number of smoked joints increases.

The others result show epidemiological details such as: the most common “joint” composition used (Resin + Tobacco 48 %; herbal Grass + Tobacco 32 %; herbal Grass 11 %); the most consumed type of resin (SUM 89 %); the type of herbal grass most commonly consumed (strong 39 %, medium 30 %, unknown 21 %); the size of the smokiest “joint” (1 large leaf 63 %). But also, the environment in which the consumer is located at the time of smoking according to whether he/she smokes of Resin + Tobacco (alone 47,7 %; with friends 40,9 %); herbal Grass + Tobacco (with friends 55,2 %); herbal Grass (alone 54,5 %). It is also noted that the omission rate of the number of smoked “joints” reported daily is on average 49 % on all subjects included.

We also found the reasons for smoking according to whether he is alone or accompanied (especially friends, but also colleagues or family). For example, if the subject smoke alone it’s for spending time (56,4 %), pleasure (23,1 %), and calming anxiety (10,2 %); or if he is not alone (with friends), it’s for sharing moments (45,9 %), pleasure (26,2 %), and spending time (14,7 %).

In addition, the environmental conditions in which they refrain from smoking such as work (48 %), driving (22 %), health (19 %) and not disturbing others (4 %); as well as strategies, they may have put in place to delay consumption such as going out (walking, having a coffee, going to a bar), setting a goal to achieve, hiding in the toilet, being with family, taking care of their mind (reading) and waiting.

Finally, the last result is based on the profile of the largest consumer with an average of 7,6 “joints” per day on 27 days of follow-up. As can be seen in Figure 3, which shows the number of smoke “joints” associated or not with other substances at the same time, the more “joints” the subject smokes, the more other substances are associated such as drugs (61.5 %) and opiates (10 %). In addition, this subject consumes cannabis more often in groups (64 %) than alone; and the reasons for his consumption are most often for pleasure (26 %), to pass the time (23 %) and to share moments (14 %). We also noted that it does not provide information on all the “joints” it consumed during the day (omission rate of 70.4 %).

DISCUSSION

In our study, the participants are again not patients, but consumers; the tool has been optimized and made user-friendly through feedback with consumers and health professionals. The patients used an open source software installed on their own smartphone. This way of collecting data associated with an online retrieval platform could be a significant step forward in terms of large-scale application of EMA in the management of substance use disorder. Our first objective was first to evaluate the feasibility of this protocol based on the patient's own smartphone. We found that response rates obtained, including a global one of 58,2 %, were rather satisfactory considering the duration of the study and number of questionnaires (two questionnaires twice per day, for a total of 56 questionnaires over a duration of 14 days of follow-up, without to count the questionnaire freely filled in). Moreover, the consultations including the visualization of the real-time data collected were much appreciated by both the patients and the clinicians.

As a comparison, prior work indicates that EMA is a highly accessible, feasible, tolerable, and valid method for assessing substance use across many clinical and non-clinical populations^{5,19,20}.

An interesting point is that the compliance results were better in terms of response rates to the smartphone application than in terms of response rates to questionnaires freely completed by the subjects. In fact, the rate of questionnaires sent by the smartphone application was 82.7 % compared to questionnaires freely completed by the subjects (17.3 %). These results show that the best response rate is correlated with the presence of a reminder by the smartphone application suggesting that people need external help to remember, especially if it uses toxic substances. In general subjects with a high response rate to the questionnaires were more likely to continue to complete the application compare to subjects with a low response rate to the questionnaires. For example, 6 out of 13 patients (46,1 %) kept answering the smartphone questionnaires after the two weeks of the protocol. These results suggest that the “response rate” variable could be used in common practice by clinicians to call users with a low response rate for motivational interview or to bring closer the next consultation. These results are encouraging, because they seem to tend to confirm the hypothesis that a data collection requiring only the patient to use his own smartphone could allow better results in terms of compliance than a standard clinical follow-up.

At the patient level, we rapidly observed that the results obtained for the different variables of cannabis use allow us to obtain, thanks to the large volume of collected data, consequent curves and graphs able to show clear tendencies, rendering them rapid and simple to apprehend for the patient. Such a tool, very satisfying in terms of user experience, could allow a greater investment of the patient in his own personal care. For example, one of the correlations we observed was the link between high cannabis consumption, risk of association with other toxic substances and risk of forgetting to answer questionnaires (for example, the omission rate of the heaviest user of cannabis was 70.4 %), allows us to develop consumer trends. In fact, the results indicate that “light” cannabis users (1-5 joints per day) take most often no other substances or in contrary take alcohol or cocaine in same time that cannabis, which can be considered like a “festive” use. While the heaviest cannabis users (6-14 joints per day) most often prefer to combine cannabis with other toxic substances such as illicit drugs or opiates, which can be considered more like an “addictive” use. These results would still benefit from further exploration and further analysis to be able to conclude on the validity of the data collected using the application.

As a comparison, Moos et al.²¹ questioned in 2012 the absence of criteria for the level of consumption in the DSM 4 and 5 dependency diagnosis. However, by analyzing 2001-2002 NESARC (National Survey on Alcohol and Related Conditions) data on more than 1,600 cannabis users, the authors showed that the quantity of cannabis smoked (number of “joints”) differentiates between “abusers” and “dependent” users. The lack of equivalent consumption (like standard alcohol glass) led Zeisser and his colleagues²² to test a “standard joint” (10 puffs of “joints” or 5 puffs of bong or 0.5 puffs of cannabis) and to examine the relationship between variations in consumption of this “standard joint” and a measure of problems related to consumption according to the ASSIST (Alcohol Smoking and Substance Involvement Screening Test) scale. Again, the results suggest that the amount of cannabis is an important predictor of substance use problems, even after controlling for frequency of use.

In addition, mixed findings on the neuropsychological effects of chronic cannabis use offer little certainty: some studies identify deficits following long-term use, while others do not²³. Meta-analyses suggest that there are, at most, small cognitive effects due to chronic cannabis use^{24,25}. However, variability in research methodologies across studies makes it difficult to quantify these

cognitive effects. Because cannabinoid metabolites remain in the body for up to 1 month²⁶, the residual effects of regular cannabis use due to the presence of these metabolites may influence cognition and, therefore, research findings. However, other studies indicate no link between modest cannabis use early in life and intellectual or cognitive deficits, even after several years of use^{27,28}. Further, the studies cited above showed no age of onset effect on cognition on many tests in the battery with differences identified only in a few of the many tests administered^{29–32}. Given the conflicting evidence, it is important for investigators to further explore the relationship between early initiation of cannabis use and cognitive deficits, as the implications are critical for users initiating cannabis use early in life. While an earlier age of cannabis use onset has been implicated in affecting neuropsychological performance, there is also evidence that more frequent cannabis use is linked to poorer cognitive functioning. Some evidence suggests that increased frequency and amount (e.g., grams/week) of cannabis use is related to poorer executive functioning, across multiple types of tasks^{31,32}. Other studies have documented poorer arithmetic skills and verbal expression in “heavy” cannabis users (i.e., 7 days per week) relative to “light” users (i.e., 4 days per week)³³. Bolla and colleagues³⁴ found that individuals who used cannabis more frequently (as self-reported by number of “joints” per week) demonstrated poorer performance on tasks of visual and verbal memory, executive functioning, visuoperception, psychomotor speed, and manual dexterity. Greater frequency of cannabis use has also been linked with slowed processing speed³⁵, as well as with decreased verbal learning and memory^{36–38}. Overall, there are generally consistent findings that both age of onset and frequency of cannabis use may contribute to cognitive deficits in chronic cannabis users, though some variability does exist across studies.

Finally, it was not the first EMA study in cannabis use disorders using the own subject’s device. Indeed, the smartphone application Stop-Cannabis was developed in 2013 in Geneva, Switzerland. This application aims to help users reduce or stop their cannabis use and prevent relapse. But, their application is not a tool which collects data similar to our study.

However, this study also has some limitations. First, our initial sample was relatively small and the study was monocentric, limiting generalizability and detection of significant findings. Second, our EMA item assessing substance use does not attempt to measure quantity of use. Our results,

however, provide support for future research to examine convergent validity of EMA-reported quantity of cannabis use. Third, we did not collect any information about the cannabis route of administration, or whether cannabis use was recreational, prescribed (and if so, for what reason), or both. These would be important to consider in future EMA studies examining predictors, as these factors would likely moderate mood-use and pain-use associations.

CONCLUSION

This study of EMA protocol using the subject's smartphone in the field of cannabis use disorders, was exploratory in nature, consisting of a pilot feasibility study on 13 patients. The results were encouraging, particularly in terms of adherence to the smartphone application and graphic rendering, allowing us hope to develop a new tool efficient in terms of compliance, user experience and valid for an early detection of treatment effectiveness. Our findings replicate feasibility and support the validity of smartphone-based EMA for measuring substance use disorder in user population. Results also suggest that future research may benefit from using this method to further characterize and examine real-time patterns, predictors, and consequences of cannabis use in this population. The use of EMA may help elucidate differential short- and long-term outcomes among individuals with different patterns and reasons for use. Post-study feedback indicated high levels of acceptability of the EMA protocol, further supporting the use of smartphone-based EMA for substance use in this population.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank the Startup "Ad Scientiam" for their contribution to this study.

CONFLICTS OF INTEREST

All other authors declare no conflict of interest

REFERENCES

1. Brisacier A-C, Cadet-Taïrou A, Díaz C, et al. Anne de l'Éprevier, Isabelle Michot. 2017:8.
2. Brisacier A-C, Cadet-Taïrou A, Díaz C, et al. Sous la direction de François Beck Coordination : Julie-Emilie Adès / Maquette : Frédérique Million Documentation : Anne de l'Éprevier, Isabelle Michot. 2015:8.

3. van der Pol P, Liebrechts N, de Graaf R, Korf DJ, van den Brink W, van Laar M. Predicting the transition from frequent cannabis use to cannabis dependence: a three-year prospective study. *Drug Alcohol Depend.* 2013;133(2):352-359.
4. Temple EC, Brown RF, Hine DW. The "grass ceiling": limitations in the literature hinder our understanding of cannabis use and its consequences. *Addict Abingdon Engl.* 2011;106(2):238-244.
5. Shiffman S. Ecological momentary assessment (EMA) in studies of substance use. *Psychol Assess.* 2009;21(4):486-497.
6. Monk RL, Heim D, Qureshi A, Price A. "I have no clue what I drunk last night" using Smartphone technology to compare in-vivo and retrospective self-reports of alcohol consumption. *PloS One.* 2015;10(5):e0126209.
7. Stone AA, Shiffman S, Schwartz JE, Broderick JE, Hufford MR. Patient compliance with paper and electronic diaries. *Control Clin Trials.* 2003;24(2):182-199.
8. Dawson DA. Methodological issues in measuring alcohol use. *Alcohol Res Health J Natl Inst Alcohol Abuse Alcohol.* 2003;27(1):18-29.
9. Johnson EI, Barrault M, Nadeau L, Swendsen J. Feasibility and validity of computerized ambulatory monitoring in drug-dependent women. *Drug Alcohol Depend.* 2009;99(1-3):322-326.
10. Stone AA, Shiffman S, Schwartz JE, Broderick JE, Hufford MR. Patient non-compliance with paper diaries. *BMJ.* 2002;324(7347):1193-1194.
11. Dale O, Hagen KB. Despite technical problems personal digital assistants outperform pen and paper when collecting patient diary data. *J Clin Epidemiol.* 2007;60(1):8-17.
12. Epstein DH, Preston KL. Daily life hour by hour, with and without cocaine: an ecological momentary assessment study. *Psychopharmacology (Berl).* 2010;211(2):223-232.
13. Epstein DH, Willner-Reid J, Vahabzadeh M, Mezghanni M, Lin J-L, Preston KL. Real-time electronic diary reports of cue exposure and mood in the hours before cocaine and heroin craving and use. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(1):88-94.
14. Buckner JD, Crosby RD, Silgado J, Wonderlich SA, Schmidt NB. Immediate antecedents of marijuana use: an analysis from ecological momentary assessment. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 2012;43(1):647-655.
15. Phillips KA, Epstein DH, Preston KL. Daily temporal patterns of heroin and cocaine use and craving: relationship with business hours regardless of actual employment status. *Addict Behav.* 2013;38(10):2485-2491.
16. Groot PC. Patients can diagnose too: How continuous self-assessment aids diagnosis of, and recovery from, depression. *J Ment Health Abingdon Engl.* 2010;19(4):352-362.
17. Wichers M, Simons CJP, Kramer IMA, et al. Momentary assessment technology as a tool to help patients with depression help themselves. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;124(4):262-272.
18. Zhang MWB, Ho RCM. Enabling Psychiatrists to Explore the Full Potential of E-Health. *Front Psychiatry.* 2015;6.
19. Freedman MJ, Lester KM, McNamara C, Milby JB, Schumacher JE. Cell phones for ecological momentary assessment with cocaine-addicted homeless patients in treatment. *J Subst Abuse Treat.* 2006;30(2):105-111.
20. Yang C, Linas B, Kirk G, et al. Feasibility and Acceptability of Smartphone-Based Ecological Momentary Assessment of Alcohol Use Among African American Men Who Have Sex With Men in Baltimore. *JMIR MHealth UHealth.* 2015;3(2):e67.
21. Moss HB, Chen CM, Yi H-Y. Measures of substance consumption among substance users, DSM-IV abusers, and those with DSM-IV dependence disorders in a nationally representative sample. *J Stud Alcohol Drugs.* 2012;73(5):820-828.
22. Zeisser C, Thompson K, Stockwell T, et al. A 'standard joint'? The role of quantity in predicting cannabis-related problems. *Addict Res Theory.* 2012;20(1):82-92.
23. Gonzalez R, Carey C, Grant I. Nonacute (residual) neuropsychological effects of cannabis use: a qualitative analysis and systematic review. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(S1):48S-57S.
24. Grant I, Gonzalez R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc JINS.* 2003;9(5):679-689.
25. Schreiner AM, Dunn ME. Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: a meta-analysis. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2012;20(5):420-429.
26. Ellis GM, Mann MA, Judson BA, Schramm NT, Tashchian A. Excretion patterns of cannabinoid metabolites after last use in a group of chronic users. *Clin Pharmacol Ther.* 1985;38(5):572-578.
27. Jackson NJ, Isen JD, Khoddam R, et al. Impact of adolescent marijuana use on intelligence: Results from two longitudinal twin studies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(5):E500-508.
28. Mokrysz C, Landy R, Gage SH, Munafò MR, Roiser JP, Curran HV. Are IQ and educational outcomes in teenagers related to their cannabis use? A prospective cohort study. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* 2016;30(2):159-168.

29. Ehrenreich H, Rinn T, Kunert HJ, et al. Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;142(3):295-301.
30. Fontes MA, Bolla KI, Cunha PJ, et al. Cannabis use before age 15 and subsequent executive functioning. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2011;198(6):442-447.
31. Gruber SA, Sagar KA, Dahlgren MK, Racine M, Lukas SE. Age of onset of marijuana use and executive function. *Psychol Addict Behav J Soc Psychol Addict Behav*. 2012;26(3):496-506.
32. Sagar KA, Dahlgren MK, Gönenç A, Racine MT, Dreman MW, Gruber SA. The impact of initiation: Early onset marijuana smokers demonstrate altered Stroop performance and brain activation. *Dev Cogn Neurosci*. 2015;16:84-92.
33. Block RI, Ghoneim MM. Effects of chronic marijuana use on human cognition. *Psychopharmacology (Berl)*. 1993;110(1-2):219-228.
34. Bolla KI, Brown K, Eldreth D, Tate K, Cadet JL. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*. 2002;59(9):1337-1343.
35. Solowij N, Michie PT, Fox AM. Differential impairments of selective attention due to frequency and duration of cannabis use. *Biol Psychiatry*. 1995;37(10):731-739.
36. Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(10):909-915.
37. Pope HG, Yurgelun-Todd D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *JAMA*. 1996;275(7):521-527.
38. Wagner D, Becker B, Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. Interactions between specific parameters of cannabis use and verbal memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(6):871-876.

GRAPHS

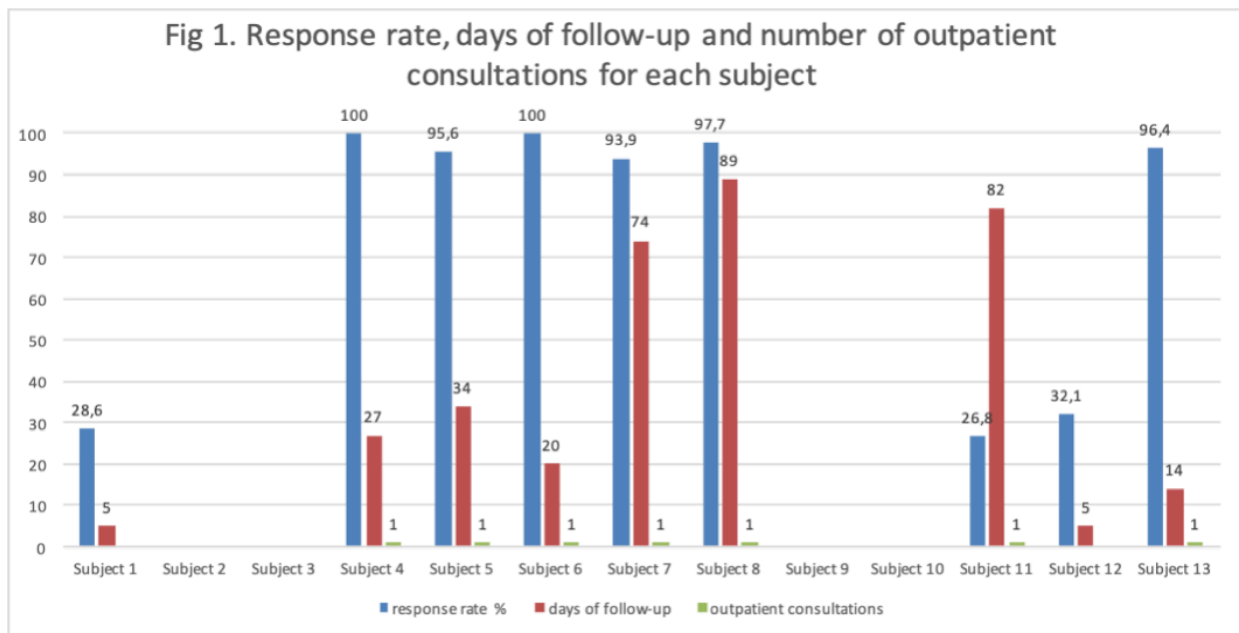


Fig 2A. Number of joints smoked according to the substances consumed at the same time

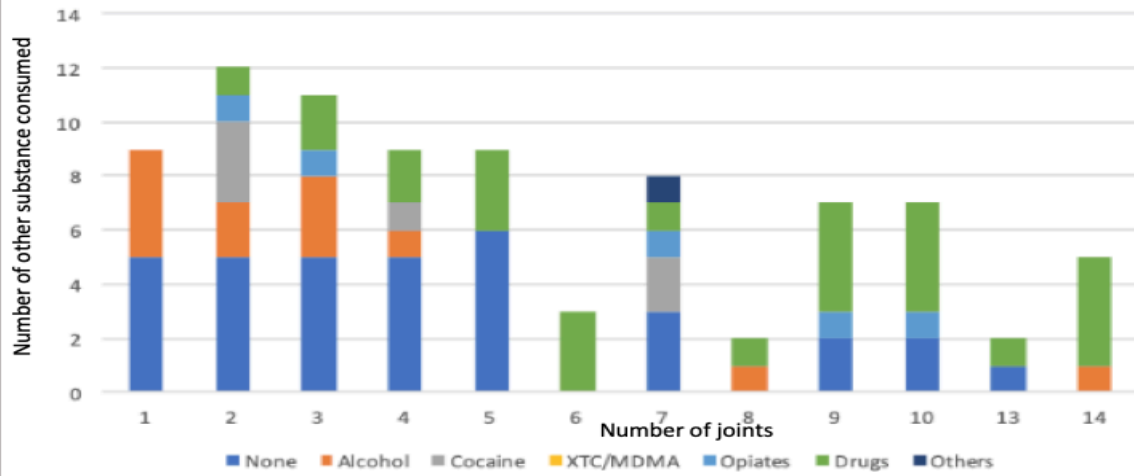


Fig 2B. Number of joints smoked according to any substances consumed at the same time

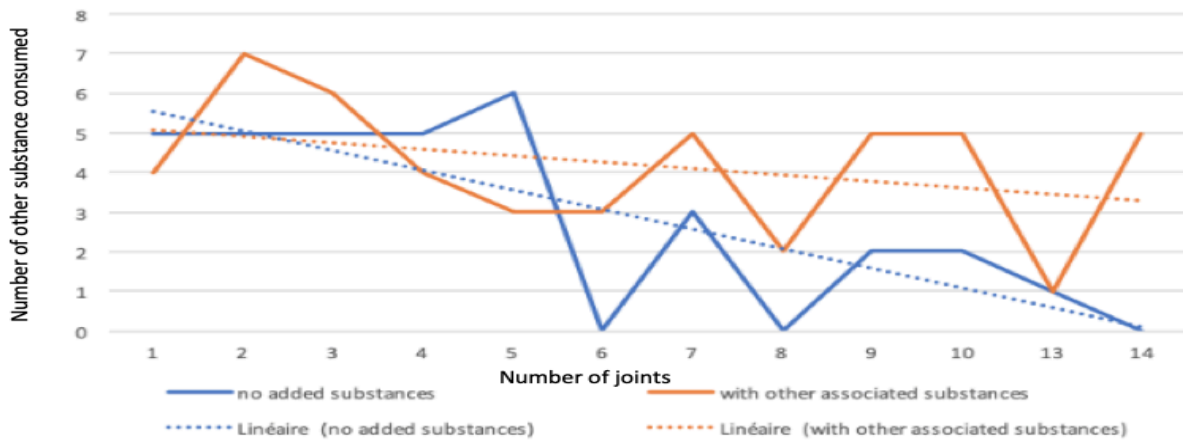


Fig 2C. Number of joints per day based on daily omissions

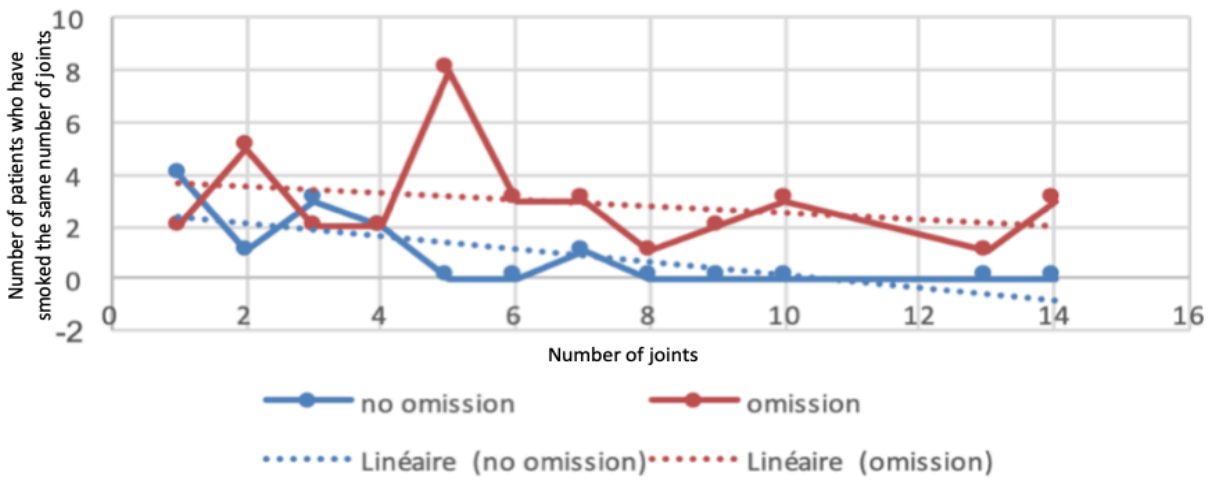
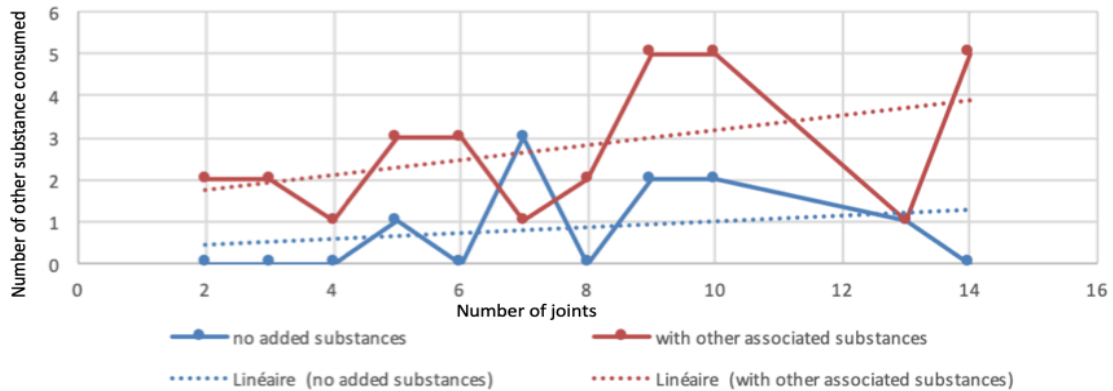


Fig 3. Number of joints smoked according to any substances consumed at the same time



ANNEXE 3 : Pilot study aimed at the possible validation of the use of a newly conceived smartphone application for the study and follow-up of young patients with the Attention Deficit Disorder Hyperactivity syndrome

Julien Sabatier¹, Redwan Maatoug M.D.^{1,2,3}, Bruno Millet M.D., Ph.D.^{1,2,3}

¹ Service de psychiatrie et d'addictologie de l'adulte, Hôpital Pitié Salpêtrière, AP-HP, 75013 Paris.

² Sorbonne-Université, UPMC Univ Paris 06, 75005 Paris, France.

³ Institut du Cerveau et de la Moelle Épineuse, Hôpital Pitié Salpêtrière, 75013 Paris, France.

ABSTRACT

Background : Ecological Momentary Assessment (EMA) is a promising tool in the management of psychiatric disorders and particularly in ADHD. It allows for real-time assessment of symptoms and earlier detection of relapses or treatment effectiveness. The generalization of the smartphone in modern societies also offers a new large-scale support for EMA.

Objective : This study of EMA protocol using the parent's smartphone in the field of TDAH disorder, was exploratory in nature, consisting of a pilot feasibility study on 15 parents of ADHD children followed at Pitié Salpêtrière Hospital.

Method : Children with ADHD were followed during 14 days with the help of a smartphone application installed on one of parent's smartphones. The results of the data collected in real time were examined in consultation with a clinician, on a "dashboard" containing all user data in the form of graphical rendering, optimized in terms of user experience.

Results : Seven parents of TDAH children out of fifteen have followed the protocol for its total length of time. The global response rate to the questionnaires was 42,7% with an average follow-up duration of 21 days. Seven subjects continued to fill in the questionnaires after the last consultation which suggests that EMA is easy to use with a good compliance. The results were encouraging, particularly in terms of adherence to the smartphone application and graphic rendering, allowing us hope to develop a new tool efficient in terms of compliance, user experience and valid for an early detection of relapses.

Keywords : Momentary ecological assessment ; ADHD ; Experimental sampling ; Mobile health applications ; user experience.

INTRODUCTION

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most commonly found psychiatric disorders in children in the developed world¹ affecting 3–5 % of children and adolescents. ADHD is a neuro-developmental disorder characterized by the presence of symptoms of motor instability-impulsivity and/or inattention with an impact on the subject's academic, family, social or psychological functioning². Elevated levels of inattention, impulsivity, and hyperactivity are significant in children diagnosed with ADHD which can lead to many problems in society: social interaction difficulties, academic failure, and behavioral disturbances³. It most often begins in early childhood and takes on a different clinical expression depending on the age of the patient⁴. ADHD in preschool children is related to slower or delayed development, motor restlessness, poor social skills, and oppositional behavior⁵. School children with ADHD are much more likely to experience low self-esteem, academic failure, and rejection by peers⁶. These features and other symptoms from ADHD impact critical areas, such as academic, social, and emotional functioning during the children's lifespan, leaving them at a disadvantage as compared with their peers⁷.

The clinical impact of this disorder also varies according to several other parameters: the patient's environment (school, family, friends), the demands to which the patient is subjected (homework, daily tasks, lessons). Finally, the nycthemeral aspect, i.e. the time of day^{8,9}. Other factors, such as sleep¹⁰⁻¹², are of course to be taken into account in such circumstances.

Therefore, studying the expression of ADHD symptoms and their impact requires an assessment following daily events as closely as possible. Today, however, the clinical evaluation scales used in current practice (ADHD-RS, Conners scale) are based upon the recall of past events and thus have two limitations: the retrospective nature with the existence of a significant recall bias, particularly in the case of fleeting events, and the inability to specify the precise times when events occurred.

In addition, the inter-individual variability in the efficacy of psychostimulant pharmacological treatment, as well as differences in terms of metabolism of the active ingredient, which lead to different response profiles to treatment at different times of the day¹³. This allows the identification of different sub-populations of patients whose clinical response to drug therapy

varies during the day for the same doses and galenic forms, such as LP forms⁸. It is important to ascertain this variability in order to best adapt treatment for each individual patient.

Whether for monitoring the clinical impact of ADHD, or for studying drug response, psycho-educational or psychotherapeutic treatment, it seems imperative to collect clinical information in real time as closely as possible to the patient's experience, in his own environment. This information is essential to monitor the patient's and family needs as accurately as possible and to thus adapt therapeutic measures.

Real life studies are the preferred medium for this type of evaluation. The Ecological Momentary Assessment (EMA) is a method used extensively in psychiatric research: it collects real-time data on patient exhibited symptoms, micro-environmental fluctuations, and treatment intake, in the patient's everyday environment¹⁴. These studies were initially carried out using outmoded paper supports and have gradually migrated to electronic data capture mediums such as PDAs (personal digital assistants)^{15,16}. The PDA collection mode is more reliable for data collection¹⁷ but it faces the problem of deployment costs (upfront hardware cost).

Over the past ten years, smartphones use has become widespread amongst the population at large. While their general usage rate was 29 % in the French population in 2012, it exceeded 65 % in 2018, offering a very accessible potential tool for real-time monitoring^{18,19}. Today, with the development of the smartphone, it is possible to use an application for the patient to answer questions related to the study on his own smartphone. However, EMA studies using a smartphone application associated with an online platform are not in abundance²⁰.

Ad Scientiam (a start-up specializing in mobile health applications) developed an innovative data collection system to overcome the limitations of EMA. This system is based upon the massive diffusion of smartphones amongst the general population. Users are able to enter their drug consumption information in real-time on their own hand-held terminals using a dedicated application (running on iOS and Android).

It is this technological evolution that our pilot study in real life employed. The literature review showed that analysis of symptomatic variations in ADHD patients on computer media is possible²¹ and favors parental hetero-evaluation for children and pre-adolescents²². In addition, the

technological evolution of this tool now allows us to collecting information, to allow the health professional to visualize the data during the consultation. It has been shown that this approach, combined with the return of this information to the patient and his or her family, makes it possible to improve therapeutic management and the involvement of participants and patients in the care process in many other psychiatric illnesses^{18,19,23,24}.

These recent EMA studies with protocols including data restitution to patients have also demonstrated that patients' knowledge of their symptoms and their contexts can also assist them in understanding and managing their own pathologies, and consequently allow them to switch from passive medical consumers into true active actors of their own care process²⁵. This innovative use of EMA may have the potential to improve prediction of relapses and remission^{23,26}.

Our endeavors aim to highlight the relevance of this newly evolved, real-time data collection technique amongst patients suffering from ADHD. The main goal of this observational pilot study was to evaluate the feasibility in terms of compliance as well as graphic rendering and user experience of an EMA with the parents of minor patients suffering from ADHD.

METHODS

The study took place in the psychiatry department of Robert Debré Hospital (Paris, France). It was developed in collaboration with Ad Scientiam, a French startup specialized in real life data and incubated at the Brain and Spine Institute at Pitié Salpêtrière hospital in Paris.

We chose a limited sample of patients to closely evaluate the users' experience. This population was made up of the 30 parents of 15 minor patients seen in consultation for ADHD in the child and adolescent psychiatry department of the Robert Debré Hospital.

Parents of children or adolescents aged 6 to 17 years exhibiting ADHD symptoms according to DSM 5 criteria, in the absence of neurological pathologies or Autism Spectrum Disorder, were included in the protocol. Additional inclusion criteria were: parents with smartphones running iOS or Android / information and consent to participate in the study / being a beneficiary of the French social security system. The non-inclusion criteria was refusal to participate.

This was a prospective observational study involving the use of a smartphone application for two weeks. This follow-up time allowed the response rate to be optimized without overloading the parents with extra tasks. During the first consultation, one of the two parents was designated as the principal application user. It was explained to parents that using the application could expand knowledge of the ADHD pathology. The parent was mentored on how to download the application and the operation of the tool is explained to him/her with fictitious data entry (the fictitious data was "erased" when the data are processed based on the time of consultation). The application can be locked-in by the user with a personal code to preserve confidentiality. Its logo is neutral. Parents of ADHD patients were asked to use the application for two weeks and then return to the consultation to review the results with the attending medical practitioner. An appointment was made at 14 days or more hence depending on the parents' schedule (maximum 21 days after inclusion). During the follow-up consultation, the health professional connects to the "investigator" website. In the "visualization of results" area, it enters the alphanumeric identifier of the parent and can access a visual representation of the results of the application's use. At the end of the consultation, a short self-questionnaire was to be completed by the parent on his or her perception of the tool on the one hand and the help in understanding the symptomatology of his or her child's pathology on the other hand.

The statistical methods include no interim analysis and multi-level analysis of results obtained in an ecological way between individuals, the time and clinical variables studied.

The inclusion consultation includes tests habitually used in care: collection of DSM5 clinical criteria for ADHD, standardized clinical evaluation (Kiddie SADS), and self-questionnaires completed by the parent-user of the smartphone including:

- ADHD RS (Attention Disorder Hyperactivity Disorder - Rating Scale), designed to assess the intensity of the child's ADHD symptoms
- CBCL (Child Behavior Checklist) designed to clarify the behavioral and emotional difficulties apropos of the child's ADHD symptoms
- SERS, Side-Effects Collection Scale
- ECAP (Behavioral Phobic Anxiety Scale), which assesses the child's anxiety symptoms
- CDI (Child Depression Interview) which assesses the child's depressive symptoms

During the study, much data was collected by the application because of different questionnaires developed by the technology made available by Ad Scientiam. There were variables collected on the morning questionnaire: bedtime and waking hours, sleep quality, visual analogue scales (Hyperactivity, Inattention, Impulsivity, Emotionality); variables collected on the evening questionnaire: possible adverse effects, treatment intake, analogous visual scales (Hyperactivity, Inattention, Impulsivity, Emotionality), appetite; and other data collected by questionnaires: psychiatric diagnoses, overall ADHDRS score, ADHD RS items inattention score, ADHD RS items Hyperactivity scores, ADHD RS items Impulsivity score, CBCL emotional score, CDI score, ECAP score.

After this two-week long protocol, the consultation included a clinical interview, self-questionnaires (ADHD RS, CBCL, SERS, ECAP, CDI) by the parent user of the smartphone, and qualitative questionnaire of satisfaction and clinical interest of the smartphone application.

This study was validated by the Sorbonne University local ethical committee for personal protection and the Chair of the national personal data protection agency (CNIL–Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés). Written informed consent was obtained from of the adult study participants.

The objective of this study was to measure the satisfaction and acceptability of a smartphone application by ADHD patient families based upon completion rate of questionnaires and satisfaction score of parents and health professionals. The main criterion for assessing the consistency a given patient’s use was the percentage of questionnaires completed by each patient (quantitative variable ranging from 0 to 100 %) during the study. Secondary objectives were to measure the improvement of the therapeutic relationship (Qualitative analysis concerning the manageability of the application and its interest in patient care for parents and professionals) ; to measure the reliability of the data collected by smartphone against standard ADHD symptomatology assessment tools, i.e. to measure the correlation of measures of hyperactivity, impulsivity and inattention scores on smartphone at D0 to D14, to scores measured using standard self-questionnaires (Correlation between scores measured on the smartphone application and self-questionnaire scores); and to research of patterns allowing to isolate certain clinical typologies.

RESULTS

15 patients were included in this pilot study. To approach the natural setting compliance of a real life study, we elected to not boost the subjects' compliance scores with external reminders (phone call or email) to answer the notifications or be present at the pre-programmed consultations. Ten patients (66,7 %) participated and answered the smartphone questionnaires and seven (46,7 %) finished the total duration of the protocol and were present at the final consultation. The global response rate of the 15 patients was 42,7 % (563 responses of 1317 possible replies) with an average follow-up duration of 20,9 days. Seven patients out of the ten participants (70 %) continued to use the smartphone application after the last consultation. The response rates varied from 20,2 to 85 % with an average follow-up duration of 42,4 days.

On the first graph (Fig. 1), we indicated the number of days during which the patients responded to the notifications as well as the response rate for each of the 15 patients and their coming to the two pre-programmed consultations with the clinician. A correlation was observed between the response rate to the notifications on the smartphone over a time period and the compliance with the protocol, in terms of duration of follow-up as well as presence at the pre-programmed consultation with the clinician. Indeed, patients with the lowest response rate to the notifications had the shortest effective follow-up. They were also the ones who did not show up at the clinical consultation; like patients 1, 3, 5, 7, 8, 9, 10 and 12. For example, if we focus on the patients 2, 4, 6, 11, 13 and 15; they have a response rate of 70,7 % with an average follow-up of 40,5 days and they came to all of the consultations. The exception is patient 14 who finished the protocol with the 2 consultations and continued using the application after but with a low response rate (20,2 % on 54 days). The following results focus on a typical patient with the highest response rate (85 %) for a 58-day follow-up. They show that treatment to regulate ADHD symptoms is taken in 50 % of cases and only in the morning around 7:45 AM on average.

The other graphs (Fig. 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, and 2F) present the levels of inattention, impulsivity, and hyperactivity, which are the 3 significant ADHD's symptoms, from 0 (meaning a low level) to 100 (meaning a high level) during the total length of the study and depending to taking or not of the treatment.

Real-time data collection makes it possible to observe a first important result; on all Figure 2, of the three variables displayed, Hyperactivity, Impulsivity and Inattention, are highly correlated during the whole trial. For example, the grass show spikes with high levels of Hyperactivity, Impulsivity and Inattention; or falls with low levels. These results are concordant with the ones found by the clinician when using the ADHD RS, a highly reliable and well-conceived scale. By comparing figures 2A with 2B corresponding to evening time, 2C with 2D corresponding to morning time, and 2E with 2F corresponding to the afternoon period, we observed that taking a treatment in the morning leads to a significant decrease in hyperactivity, impulsivity and inattention levels during the day.

Also, the real-time data collection allows the evaluator to observe more symptom results related to taking the treatment. Indeed, the Figures 3A and 3B show that taking the treatment affects appetite, with a significant loss of appetite at lunch time from 89.9 % to 27.2 % on average after taking the treatment; a less marked decrease at dinner from 84.5 % to 71.9 % on average after taking the treatment. Conversely, breakfast was maintained as from 97.6 % to 97.3 % on average after the previous day's treatment.

In addition, the results show the presence of side-effects after taking the treatment, including headaches, fears, worries, unhappiness and anxiety. Absence of symptoms was observed in 80 % of cases if no treatment was taken, whereas if treatment was taken, symptoms appeared in 62 % of the cases studied, including fears (19 %), feelings of worry (16 %), feelings of anxiety and unhappiness (12 %), and headaches (3 %).

Finally, we also observed a difference between bedtime and waking hours depending on the taking or not of the prescribed treatment. When the patient had not taken his treatment, he went to bed between 9:00 pm and 11:30 pm with an average of 10:15 pm, woke up between 5:30 am and 9:15 am with an average of 8:10 am, and may have experienced sleep disorders in 6 % of the cases with nightmares for example. On the other hand, when the patient takes his prescribed treatment, he went to bed between 8:45 p.m. and 10:30 p.m. with an average of 21:20 p.m., wakes up between 6:30 a.m. and 9:00 a.m. with an average of 7:10 a.m.; no sleep disorders having been reported.

DISCUSSION

In this study, the parents of ADHD's patients used an open source software installed on their own smartphones. This way of collecting data associated with an online retrieval platform could be a significant step forward in terms of large-scale application of EMA in the management of ADHD. Our first objective was to evaluate the feasibility of this protocol based upon the use of the patient's own smartphone. We found that response rates obtained, including a global one of 42,7 %, were encouraging considering the duration of the study and number of questionnaires (three per day, for a total of 42 questionnaires over a duration of 2 weeks of follow-up). Moreover, the consultations including the visualization of the real-time data collected were much appreciated by both the patients and the clinicians according to their statements. As a comparison, the results of a systematic review²⁷ appear to support the validity and reliability of EMA over 23 studies in the evaluation of emotional variables, functional impairment, way of life, use of tobacco, and relationships with their caregivers in patients with ADHD symptomatology. Most studies, 19 of the 23 exterior studies reported on completion rates. This was an important tool for assessing the feasibility of EMA protocol. However, comparing completion rates was a challenge, as the studies differed in their design and varied in the type compliance data reported. Studies that reported overall completion rate ranged from 70 to 94 % while the average completion rate was 84 %, which are like rates found in other studies with adult subjects²⁸.

An interesting point is that seven parents of patients out of the ten who participated (70 %) kept on answering the questionnaires even after the last consultation. These results are encouraging, because they tend to confirm hypothesis that a data collection requiring only the patient to use his own smartphone might well allow better results in terms of compliance than a standard clinical follow-up. Nevertheless, in general patients with a high response rate to the questionnaires were more likely to show up to the next consultations compare to patients with a low response rate to the questionnaires. These results suggest that the "response rate" variable could be used in common practice by clinicians to call patients with a low response rate for motivational interview or to bring closer the next consultation.

Conversely, the study's questionnaire was only used by parents of a child or adolescent with ADHD, and not the patient himself. The EMA protocol of Rosen et al.²² studies required three

reports per day over a period of 28 days and obtained an average completion rate of 84.43 % of scheduled organized child reports. This rate is comparable to the rate of 78.3 % observed in children and adolescents using mobile EMA observed in a recent review²⁹. In the Rosen et al. studies³⁰, child report protocol was organized alongside the parent report protocol and with respect to adherence rates was found to be comparable to a joint parent–child protocol³¹ and higher than a child-only protocol³², which Rosen et al. attributed to parent involvement. Another key finding of Rosen et al.^{22,30} was that children’s use of affect scale was considerably different than that of their parents due to a dichotomous and more positive style, although the questions were the same. This difference between parent and child is consistent with previous research evaluating self-perception in several ADHD children aspects. A recent meta-analysis suggests that with considering psychosocial Health-Related Quality of Life (HRQoL) differences between parent proxies and self-reports, both can be used to assess HRQoL of children and adolescents with ADHD³³. Despite the problems and negative functional impact of ADHD in day-to-day life, children with ADHD report positively on their own competence³⁴ and ADHD children’s self-perceptions “frequently do not correspond with objective measures of performance or with parent and teacher ratings of competence”^{35,36}.

At the patient level, it was rapidly observed that the results obtained for the different main criteria of ADHD’s symptoms (inattention, impulsivity, and hyperactivity) and depending on whether the treatment was taken, it allowed us to obtain, thanks to the large volume of data collected, consequent curves enabling us to show clear tendencies, and thus a graph rendering quickly speaking and simple to comprehend for the user. Such a tool, very satisfying in terms of user experience, made it possible to allow for greater attention and investment of the patient in his own personal care. The results on the curves show a great variability within two weeks. It highlights the significant variability in the symptomatology of ADHD, especially during the introduction of treatment. The analysis of patterns of emotional variation thanks to the real-time data collected by the patient on his/her own smartphone might lead to improve our understanding of ADHD. It also demonstrates why this type of real-time data collection might allow an earlier detection of treatment efficacy, notably because it is possible to observe changes in symptomatology in a period inferior to 24 hours. These results would still benefit from further exploration and further analysis to be able to conclude on the validity of the data collected using

the application. In a review on the evaluation of emotional lability³⁷, 24 indicators of emotional lability were found, and the authors noted the need for viable measures of “the core elements of emotional lability” (i.e., frequency of oscillations in affect, intensity of affective changes and regulation of affect). Many of the studies included in the actual revision provide evidence for the feasibility and functionality of EMA in assessing emotional functioning of children with ADHD^{30,38,39} in accordance with Ebner-Priemer et al.⁴⁰ that report to accurately measure patterns of variability, methodologies (e.g., EMA) that account for intensity, variability, and temporal dependency must be employed.

Stimulant medications, such as methylphenidate, are recommended in an initial psychopharmacological approach to treatment of adolescents with ADHD⁴¹. Numerous studies have documented improvement in symptoms of ADHD at school and home following the methylphenidate treatment^{42–45} and effects are more marked during adolescence than during childhood⁴⁶. Not only are ADHD symptoms abated, but there is also evidence of methylphenidate-induced performance gains on neuropsychological measures of reaction time, attention, memory, response inhibition, and general executive functions^{47–50}.

Finally, the latest results show variations in the main adverse effects of treatment taken by patients with ADHD, including appetite loss. Currently, the most important therapeutic use of methylphenidate is in the treatment of attention deficit disorder and hyperactivity in children⁵¹. Methylphenidate, like most amphetamines, is a psychostimulant. Although related to amphetamines, methylphenidate is effective in the treatment of ADHD, while most other amphetamine molecules have conflicting results regarding their effectiveness in the treatment of this disorder⁵². The most commonly reported adverse events associated with methylphenidate ($\geq 1/10$) are headaches, sleep problems, fatigue, nervousness, anxiety, emotional lability, depression, suicidal ideation, occurrence or aggravation of psychotic disorders, occurrence of a mixed or manic episode in patients with bipolar disorder, occurrence or aggravation of motor or verbal tics, and decreased appetite. Studies have indicated that methylphenidate also impairs risk of impact on statur-weight growth in children⁵³. Similarly, it appears that the effect of amphetamine molecules on the weight reduction of the subjects who consume them is more pronounced than in the population of subjects undergoing methylphenidate treatment⁵⁴.

However, the anorectic effect on children and adolescents receiving methylphenidate has been described for more than two decades^{55,56}. Indeed, Methylphenidate is a drug that plays an important role in appetite regulation and weight loss. Its neural activity causes a synaptic increase in dopamine and noradrenaline after blocking the carriers of these two monoamines. This activity is due to the activation of certain brain areas responsible for controlling motor movement and attention during the performance of certain tasks. These areas are mainly the lower frontal cortex and the insula. These areas can also be implicated in appetite control through the feeling of disgust caused by the activation of the island lobe. Methylphenidate would probably have an anorectic effect through its action on the insula. In clinical studies, methylphenidate reduces the weight of children and adolescents who receive it during the first three to six months of treatment mainly because of the reduced appetite it generates. After several months of taking it, its effect on weight reduction no longer remains clinically evident. Several hypotheses are put forward to explain the anorectic effect of methylphenidate on the neuro-endocrinological level. Its disruptive effect on ghrelin, leptin and adiponectin levels requires further investigation.

It should be noted that the limiting part of this study could be its' follow-up time. Regarding length of the studies, data from Rosen et al.^{22,30} study provides evidence that studies of 1-week periods may produce a risk of either falsely inflated or suppressed mood variability and/or intensity due to an observed low correlation of mood ratings in the first week and second week. The authors concluded that four weeks was a feasible length of time for a study to assess emotional dysregulation in children. There are no recommendations in current literature on the subject concerning the length of EMA evaluations. However, the review of Wen et al.²⁹ notes the importance of choosing the length of time for EMA studies, as compliance rates were shown to decline over the course of studies. Heron et al.⁵⁷ noted the importance of determining the study design and frequency and duration of EMA surveys with respect to the research question that study is attempting to answer.

CONCLUSION

The results of this study were encouraging, particularly in terms of adherence to the smartphone application and graphic rendering, encouraging the team to develop a new tool, efficient in terms of compliance, user experience and valid for an early detection of treatment effectiveness.

The power of EMA is in the ability to examine a subject's behavior and other measures that occur in short periods of time (that with other methodologies are unobservable) and throughout the course of the day, all within a naturalistic setting, the day-to-day life of ADHD child, adolescent, or adult. With the data thereby provided, and with an appropriately designed EMA study, researchers can study and relate place and time with a desired observation or measure, enhancing ecological validity. In addition to the ecological basis provided by EMA, EMA allows for dyadic assessment that can illuminate the relationship between ADHD children actions or behavior with caregiver or parent experiences, or how the psychopathology of both interacts.

It may be concluded that more EMA studies with a greater monitoring period are required for these patients and their families, especially during adolescence, when drugs addiction, low therapeutic adhesion, and greater identity difficulties begin to appear in these young patients. It is necessary to track the evolution of these children with diagnosed ADHD, both with and without pharmacological treatment, and how their symptomatology may affect the quality of life of their families in daily life.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank "Fondation Pierre Deniker" and the Startup "Ad Scientiam" for their contributions to this study.

CONFLICTS OF INTEREST

All other authors declare no conflict of interest

REFERENCES

1. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942-948.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013.
3. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Young adult outcome of hyperactive children: adaptive functioning in major life activities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(2):192-202.
4. Sciberras E, Lycett K, Efron D, Mensah F, Gerner B, Hiscock H. Anxiety in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2014;133(5):801-808.
5. DuPaul GJ, McGoey KE, Eckert TL, VanBrakle J. Preschool children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impairments in behavioral, social, and school functioning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40(5):508-515.

6. Harpin VA. The effect of ADHD on the life of an individual, their family, and community from preschool to adult life. *Arch Dis Child*. 2005;90 Suppl 1:i2-7.
7. Cantwell DP. Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(8):978-987.
8. Froehlich TE, Epstein JN, Nick TG, et al. Pharmacogenetic predictors of methylphenidate dose-response in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(11):1129-1139.e2.
9. Wigal SB, Greenhill LL, Nordbrock E, et al. A randomized placebo-controlled double-blind study evaluating the time course of response to methylphenidate hydrochloride extended-release capsules in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24(10):562-569.
10. Cortese S. Sleep and ADHD: what we know and what we do not know. *Sleep Med*. 2015;16(1):5-6.
11. Pingault J-B, Tremblay RE, Vitaro F, et al. Childhood trajectories of inattention and hyperactivity and prediction of educational attainment in early adulthood: a 16-year longitudinal population-based study. *Am J Psychiatry*. 2011;168(11):1164-1170.
12. Pingault JB, Côté SM, Booij L, et al. Age-dependent effect of the MAOA gene on childhood physical aggression. *Mol Psychiatry*. 2013;18(11):1151-1152.
13. Ermer JC, Adeyi BA, Pucci ML. Pharmacokinetic variability of long-acting stimulants in the treatment of children and adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*. 2010;24(12):1009-1025.
14. Shiffman S. Ecological momentary assessment (EMA) in studies of substance use. *Psychol Assess*. 2009;21(4):486-497.
15. Stone AA, Shiffman S. Ecological Momentary Assessment (Ema) in Behavioral Medicine. *Ann Behav Med*. 1994;16(3):199-202.
16. Moskowitz DS, Young SN. Ecological momentary assessment: what it is and why it is a method of the future in clinical psychopharmacology. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 2006;31(1):13-20.
17. Stone AA, Shiffman S, Schwartz JE, Broderick JE, Hufford MR. Patient compliance with paper and electronic diaries. *Control Clin Trials*. 2003;24(2):182-199.
18. Groot PC. Patients can diagnose too: How continuous self-assessment aids diagnosis of, and recovery from, depression. *J Ment Health Abingdon Engl*. 2010;19(4):352-362.
19. Wichers M, Simons CJP, Kramer IMA, et al. Momentary assessment technology as a tool to help patients with depression help themselves. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;124(4):262-272.
20. Zhang MWB, Ho RCM. Enabling Psychiatrists to Explore the Full Potential of E-Health. *Front Psychiatry*. 2015;6.
21. Shaw P, De Rossi P, Watson B, et al. Mapping the development of the basal ganglia in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(7):780-789.e11.
22. Rosen PJ, Epstein JN, Van Orden G. I know it when I quantify it: ecological momentary assessment and recurrence quantification analysis of emotion dysregulation in children with ADHD. *Atten Deficit Hyperact Disord*. 2013;5(3):283-294.
23. Kramer I, Simons CJP, Hartmann JA, et al. A therapeutic application of the experience sampling method in the treatment of depression: a randomized controlled trial. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. 2014;13(1):68-77.
24. Swendsen J, Salamon R. Mobile technologies in psychiatry: providing new perspectives from biology to culture. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. 2012;11(3):196-198.
25. Simons CJP, Hartmann JA, Kramer I, et al. Effects of momentary self-monitoring on empowerment in a randomized controlled trial in patients with depression. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 2015;30(8):900-906.
26. Geschwind N, Nicolson NA, Peeters F, van Os J, Barge-Schaapveld D, Wichers M. Early improvement in positive rather than negative emotion predicts remission from depression after pharmacotherapy. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2011;21(3):241-247.
27. Miguez-Fernandez C, de Leon SJ, Baltasar-Tello I, et al. Evaluating attention-deficit/hyperactivity disorder using ecological momentary assessment: a systematic review. *Atten Deficit Hyperact Disord*. 2018;10(4):247-265.
28. Hufford MR, Shields AL, Shiffman S, Paty J, Balabanis M. Reactivity to ecological momentary assessment: an example using undergraduate problem drinkers. *Psychol Addict Behav J Soc Psychol Addict Behav*. 2002;16(3):205-211.
29. Wen CKF, Schneider S, Stone AA, Spruijt-Metz D. Compliance With Mobile Ecological Momentary Assessment Protocols in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res*. 2017;19(4):e132.
30. Rosen PJ, Walerius DM, Fogleman ND, Factor PI. The association of emotional lability and emotional and behavioral difficulties among children with and without ADHD. *Atten Deficit Hyperact Disord*. 2015;7(4):281-294.
31. Whalen CK, Odgers CL, Reed PL, Henker B. Dissecting daily distress in mothers of children with ADHD: an

- electronic diary study. *J Fam Psychol JFP J Div Fam Psychol Am Psychol Assoc Div* 43. 2011;25(3):402-411.
32. Kendall PC, Compton SN, Walkup JT, et al. Clinical characteristics of anxiety disordered youth. *J Anxiety Disord*. 2010;24(3):360-365.
33. Lee Y-C, Yang H-J, Lee W-T, Teng M-J. Do parents and children agree on rating a child's HRQL? A systematic review and Meta-analysis of comparisons between children with attention deficit hyperactivity disorder and children with typical development using the PedsQLTM. *Disabil Rehabil*. 2019;41(3):265-275.
34. Owens JS, Goldfine ME, Evangelista NM, Hoza B, Kaiser NM. A critical review of self-perceptions and the positive illusory bias in children with ADHD. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2007;10(4):335-351.
35. Abikoff HB, Jensen PS, Arnold LLE, et al. Observed classroom behavior of children with ADHD: relationship to gender and comorbidity. *J Abnorm Child Psychol*. 2002;30(4):349-359.
36. Hoza B, Gerdes AC, Hinshaw SP, et al. Self-perceptions of competence in children with ADHD and comparison children. *J Consult Clin Psychol*. 2004;72(3):382-391.
37. Marwaha S, He Z, Broome M, et al. How is affective instability defined and measured? A systematic review. *Psychol Med*. 2014;44(9):1793-1808.
38. Fogleman ND, Leaberry KD, Rosen PJ, Walerius DM, Slaughter KE. Relation between internalizing behaviors, externalizing behaviors, and peer victimization among children with and without ADHD. *Atten Deficit Hyperact Disord*. 2018;10(3):209-222.
39. Rosen PJ, Factor PI. Emotional Impulsivity and Emotional and Behavioral Difficulties Among Children With ADHD: An Ecological Momentary Assessment Study. *J Atten Disord*. 2015;19(9):779-793.
40. Ebner-Priemer UW, Trull TJ. Ecological momentary assessment of mood disorders and mood dysregulation. *Psychol Assess*. 2009;21(4):463-475.
41. Pliszka S, AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(7):894-921.
42. MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2004;113(4):754-761.
43. Pelham WE, Bender ME, Caddell J, Booth S, Moorer SH. Methylphenidate and children with attention deficit disorder. Dose effects on classroom academic and social behavior. *Arch Gen Psychiatry*. 1985;42(10):948-952.
44. Prasad V, Brogan E, Mulvaney C, Grainge M, Stanton W, Sayal K. How effective are drug treatments for children with ADHD at improving on-task behaviour and academic achievement in the school classroom? A systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013;22(4):203-216.
45. Schachar R, Taylor E, Wieselberg M, Thorley G, Rutter M. Changes in family function and relationships in children who respond to methylphenidate. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1987;26(5):728-732.
46. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin S. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(4):409-432.
47. Bedard A-C, Ickowicz A, Logan GD, Hogg-Johnson S, Schachar R, Tannock R. Selective inhibition in children with attention-deficit hyperactivity disorder off and on stimulant medication. *J Abnorm Child Psychol*. 2003;31(3):315-327.
48. Hood J, Baird G, Rankin PM, Isaacs E. Immediate effects of methylphenidate on cognitive attention skills of children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(6):408-414.
49. Tucha O, Prell S, Mecklinger L, et al. Effects of methylphenidate on multiple components of attention in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;185(3):315-326.
50. Coghill DR, Seth S, Pedroso S, Usala T, Currie J, Gagliano A. Effects of methylphenidate on cognitive functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a systematic review and a meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2014;76(8):603-615.
51. Storebø OJ, Krogh HB, Ramstad E, et al. Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: Cochrane systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ*. 2015;351:h5203.
52. Matochik JA, Liebenauer LL, King AC, Szymanski HV, Cohen RM, Zametkin AJ. Cerebral glucose metabolism in adults with attention deficit hyperactivity disorder after chronic stimulant treatment. *Am J Psychiatry*. 1994;151(5):658-664.
53. Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL, et al. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(8):1015-1027.
54. Pliszka SR, Matthews TL, Braslow KJ, Watson MA. Comparative effects of methylphenidate and mixed salts amphetamine on height and weight in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc*

Psychiatry. 2006;45(5):520-526.

55. Klein RG, Mannuzza S. Hyperactive boys almost grown up. III. Methylphenidate effects on ultimate height. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(12):1131-1134.

56. Elia J, Borchering BG, Rapoport JL, Keysor CS. Methylphenidate and dextroamphetamine treatments of hyperactivity: are there true nonresponders? *Psychiatry Res*. 1991;36(2):141-155.

57. Heron KE, Everhart RS, McHale SM, Smyth JM. Using Mobile-Technology-Based Ecological Momentary Assessment (EMA) Methods With Youth: A Systematic Review and Recommendations. *J Pediatr Psychol*. 2017;42(10):1087-1107.

GRAPHS

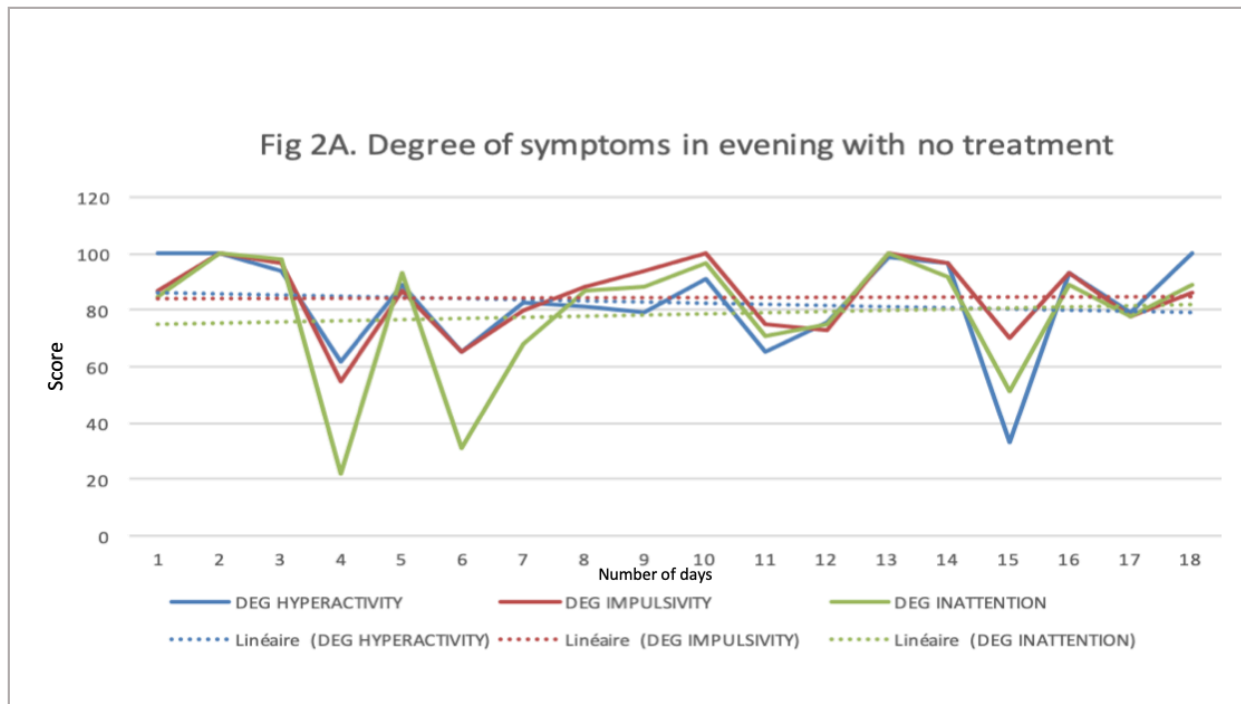
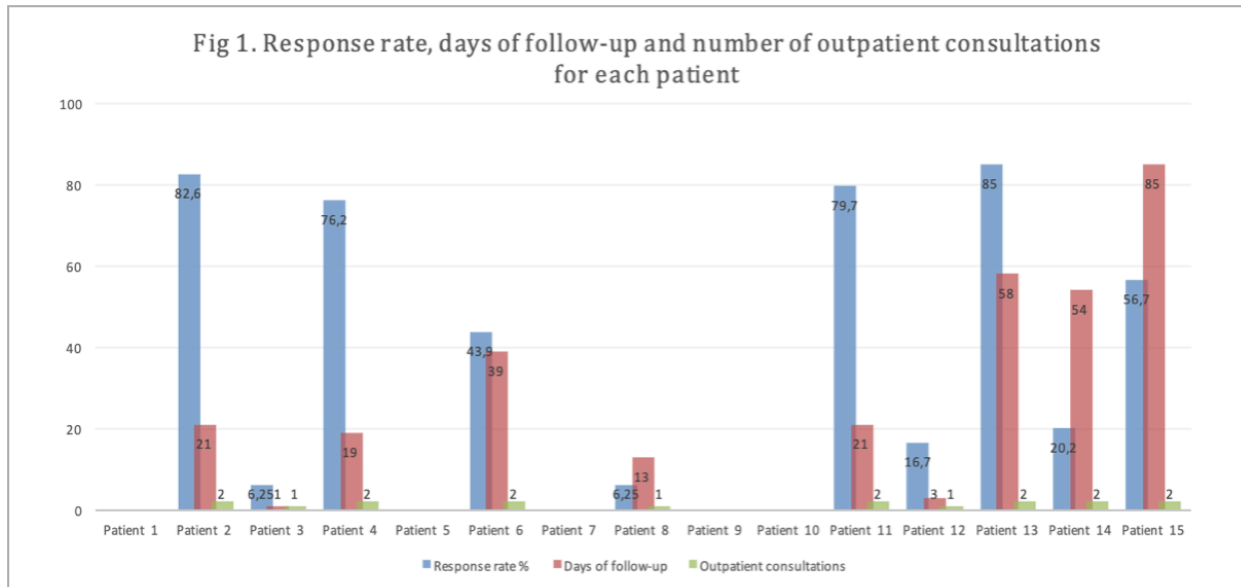


Fig 2B. Degree evening depending to the taking of treatment in the morning

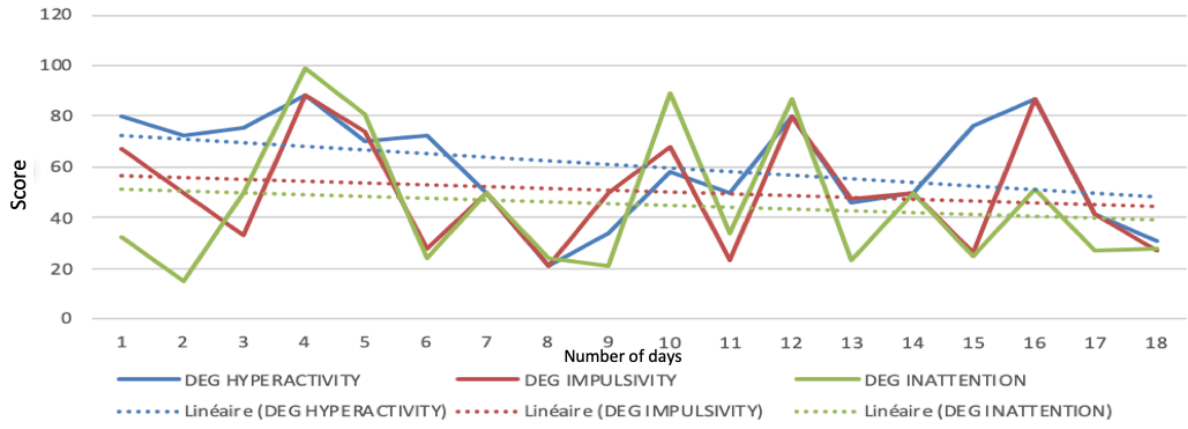


Fig 2C. Degree of symptoms in afternoon with no treatment

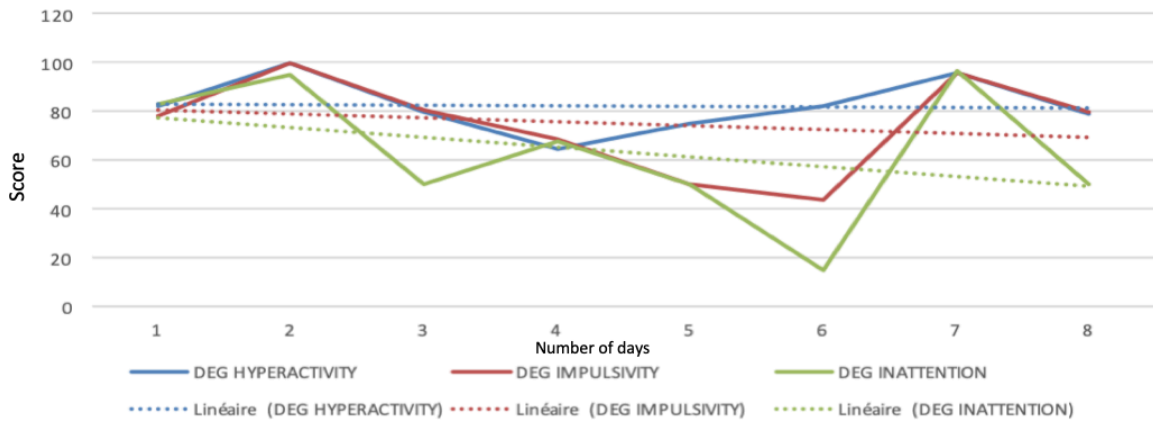


Fig 2D. Degree of symptoms in afternoon with morning treatment

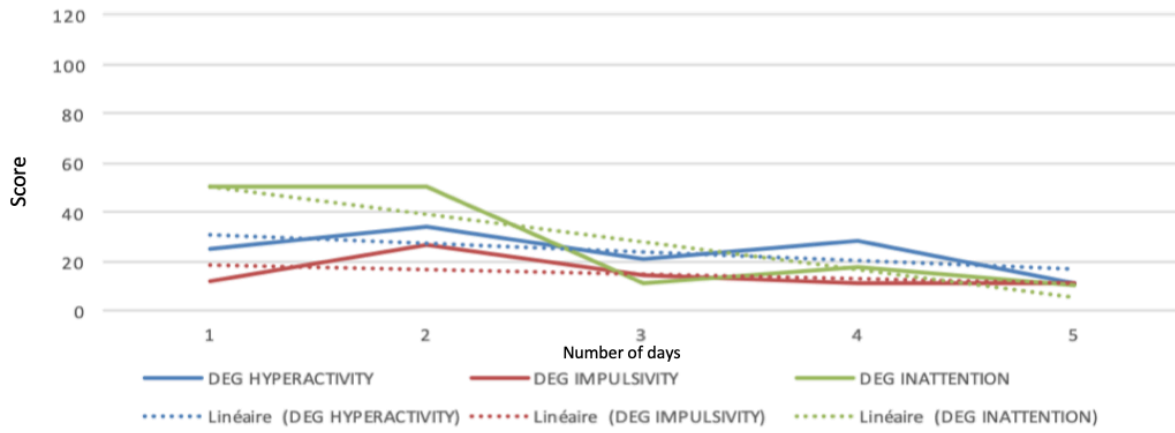


Fig 2E. Degree of symptoms in morning with no treatment

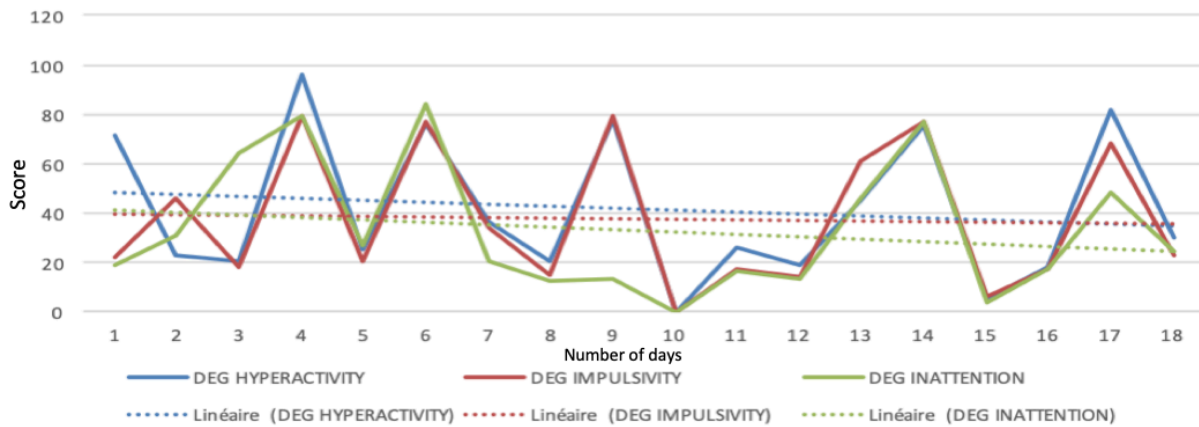


Fig 2F. Degree of symptoms in morning with morning previous day's treatment

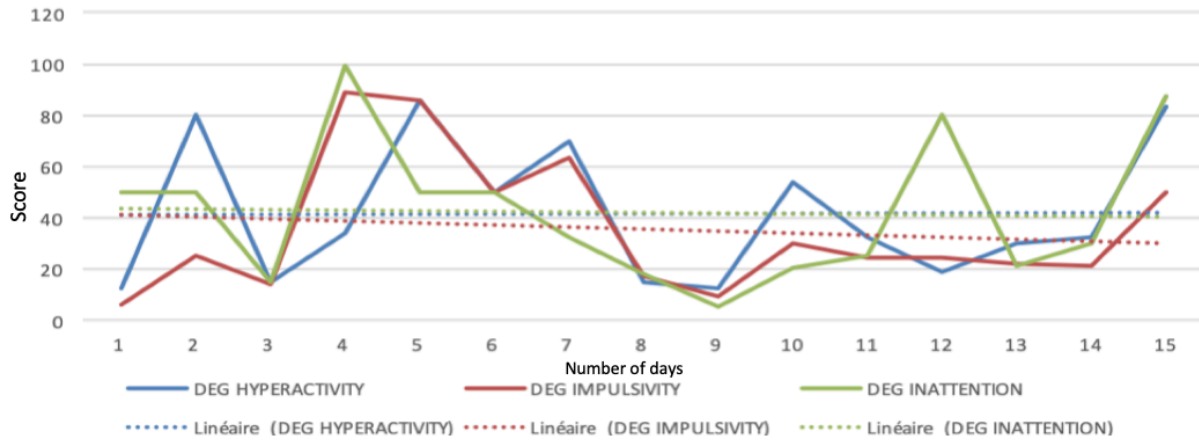


Fig 3A. Percentage of meal consumed over time with no treatment

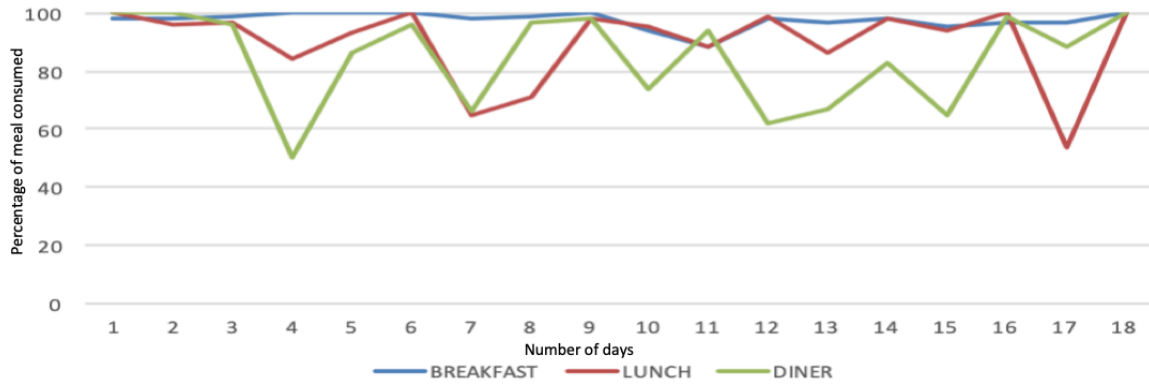
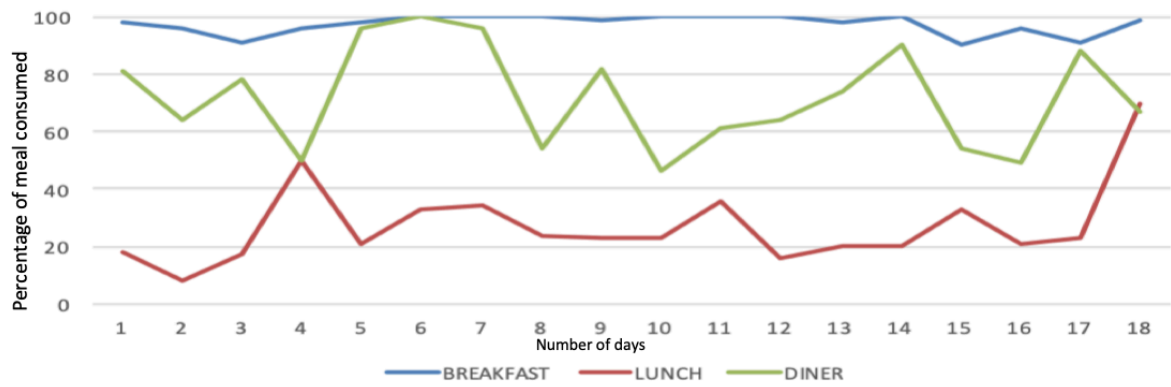


Fig 3B. Percentage of meal consumed over time with morning treatment



Titre de la thèse en français

Évaluation écologique momentanée sur application smartphone : deux études pilotes

Titre de la thèse en anglais

Momentary ecological assessment on smartphone application : two pilot studies

Résumé en français

L'évaluation écologique momentanée (EMA) est un outil prometteur dans la gestion des troubles psychiatriques et en addictologie. Il permet une évaluation en temps réel des symptômes/consommations ainsi qu'une détection plus précoce des rechutes ou de l'efficacité d'un traitement.

Mon travail de thèse contribue à expliquer dans un premier temps la place de l'EMA dans la recherche en psychiatrie au cours de ces dernières années, ainsi que les perspectives que cet outil, associé au smartphone, ouvre pour l'avenir. Dans un second temps, je présente deux études pilotes réalisées au cours de ma thèse et s'appuyant sur l'EMA au travers d'une application smartphone. Ces deux études s'appuient sur la déclaration de 13 consommateurs de cannabis et de 15 parents d'enfants atteints de TDAH, suivis pendant 14 jours à l'aide d'une application installée sur leur propre smartphone. Les résultats des données collectées en temps réel ont été examinés en consultation avec un clinicien, sur un « tableau de bord » regroupant toutes les données utilisateur sous forme de rendus graphiques. 7 fumeurs de cannabis sur 13 et 7 parents d'enfants TDAH sur 15 ont suivi le protocole pendant toute sa durée, leur taux de réponse global aux questionnaires était de 58,2% et 42,7%, avec une durée moyenne de suivi de 14 et 21 jours ; et 6 (46,1%) et 7 (70%) d'entre eux, respectivement, ont continué à utiliser l'application après la fin du protocole. À la lumière des résultats évaluant l'observance et l'expérience des utilisateurs, l'EMA se présente donc comme un outil innovant dans le champ des études de suivi et d'intervention précoce dans les troubles psychiatriques et en addictologie.

Résumé en anglais

Ecological Momentary Assessment (EMA) is a promising tool in the management of psychiatric disorders and addiction. It allows a real-time assessment of symptoms/consumption and earlier detection of relapses or treatment effectiveness. My work first helps to explain the place of EMA in psychiatric research in recent years, as well as the prospects that this tool, combined with the smartphone technology, opens up for the future. In a second step, I present two pilot studies carried out during my work and based on EMA through a smartphone application. These two studies are based on the statement of 13 cannabis users and 15 parents of children with ADHD, followed for 14 days using an application downloaded on their own smartphone. The results of the real-time data collected were reviewed in consultation with a clinician on a "dashboard" that included all user data in the form of graphics rendering. 7 out of 13 cannabis smokers and 7 out of 15 parents of ADHD children followed the protocol throughout its duration, their overall response rates to the questionnaires were 58.2% and 42.7%, with an average follow-up time of 14 and 21 days ; and six (46,1%) and 7 (70%) of them, respectively, continued to use the application after the end of the protocol. In light of the results evaluating user compliance and experience, EMA is therefore an innovative tool in the field of follow-up and early intervention studies in psychiatric disorders and addiction.

Mots clés en français

Évaluation écologique momentanée ; Cannabis ; TDAH ; Échantillonnage d'expérience ; Application mobile santé.

Mots clés en anglais

Ecological momentary assessment ; Cannabis ; ADHD ; Experimental sampling ; Mobile health application.

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris Cedex 06