



**HAL**  
open science

# Thérapies digitales (DTx) : nouveau paradigme dans la prise en charge des pathologies chroniques ? L'exemple de la sclérose en plaques

Pierre-Jean Stepani

## ► To cite this version:

Pierre-Jean Stepani. Thérapies digitales (DTx) : nouveau paradigme dans la prise en charge des pathologies chroniques ? L'exemple de la sclérose en plaques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04112507

**HAL Id: dumas-04112507**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04112507>**

Submitted on 31 May 2023

**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.

THESE POUR L'OBTENTION DU  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par **STEPANI, Pierre-Jean**

Né(e) le 5 juin 1996 à Beauvais

Le 9 mai 2023

**THERAPIES DIGITALES (DTx)**

**Nouveau paradigme dans la prise en charge des maladies chroniques ?**

**L'exemple de la Sclérose En Plaques.**

Sous la direction de : Hélène CATTOIRE

Membres du jury :

Mme BERQUE BESTEL Isabelle  
Mme CATTOIRE Hélène  
Mme BOMBAIL Cécile  
Mme RODIFFAL Clémence

Pr Université de Bordeaux  
Fondatrice ZEBRA SANTE  
Directrice Générale Med Trust France  
Chef de produit Servier Panama

Présidente  
Directrice  
Examineur  
Examineur

## **Titre : Thérapies digitales (DTx) : Nouveau paradigme dans la prise en charge des maladies chroniques ? L'exemple de la Sclérose En Plaques.**

### **Résumé :**

Après l'avènement des thérapies géniques dans les années 2000, les thérapies digitales, souvent bien moins connues que les précédentes, commencent à susciter l'intérêt 10 ans plus tard. Ce n'est qu'en 2018 que le consortium Digital Therapeutics Alliance (DTA), propose une première définition au sujet de ces thérapies ; « *Les thérapies digitales (DTx) fournissent aux patients des interventions thérapeutiques fondées sur des données probantes (evidence-based medicine) et pilotées par des logiciels de haute qualité pour traiter, gérer ou prévenir un trouble ou une pathologie. Elles sont utilisées indépendamment ou avec des médicaments, des dispositifs ou d'autres thérapies pour optimiser les soins aux patients et les résultats en matière de santé* »

Alors, engouement du moment pour l'industrie pharmaceutique afin de diversifier son portefeuille et renforcer sa compétitivité au travers d'une stratégie « *beyond the pill* » ou bien véritable paradigme naissant des thérapies digitales pour la prise en charge des maladies chroniques ?

Nous tenterons de répondre à cette question en faisant l'état des lieux des thérapies digitales dans un premier temps, puis en prenant l'exemple d'une thérapie digitale appliquée à une maladie chronique, la Sclérose En Plaques. Nous aboutirons notre réflexion dans un dernier temps avec les freins d'adoption à ces thérapies qui se veulent être un nouveau pilier de la santé numérique et de la médecine à part entière.

Nous faisons alors l'hypothèse que la classe émergente des thérapies digitales apporte des valeurs thérapeutiques, sociales et économiques additionnelles et complémentaires aux thérapies médicamenteuses dans la prise en charge de pathologies chroniques.

**Mots clés :** Thérapies digitales, santé numérique, médecine digitale, soins numériques, déficiences cognitives, Sclérose en plaques, pathologies chroniques.

## REMERCIEMENTS

### ***A Mme Hélène CATTOIRE, ma directrice de thèse***

Je tiens à remercier en premier lieu Mme Hélène CATTOIRE, ma directrice de thèse, pour sa gentillesse et son aide tout au long de la rédaction de cette thèse. Merci pour votre soutien, votre patience et vos conseils pour réaliser et soutenir ce travail.

### ***A Mme Isabelle BERQUE-BESTEL, ma présidente de thèse***

Merci à Mme Isabelle BERQUE-BESTEL, ma présidente de thèse. Merci d'avoir accepté (de nouveau) à quelques mois d'intervalle si ce n'est une année, d'être ma présidente de thèse.

### ***A Mme BOMBAIL Cécile,***

Merci Cécile, de m'avoir apporté ton aide, non pas seulement pour cette thèse mais aussi depuis quelques années maintenant, dans mon parcours professionnel depuis ce premier stage chez Med Trust. Merci pour tes conseils et ton écoute.

### ***A ma famille***

Merci à mes deux parents, Pascale et Philippe, à ma sœur, Paola, qui ont toujours été présents pour moi, depuis le début, même à l'autre bout du monde, et ici plus particulièrement lors des nombreuses relectures de cette thèse. Merci Maman pour ton irrépressible (mais néanmoins très utile) besoin de t'inquiéter continuellement pour moi et mon avenir. Merci Papa d'enfin avoir enfin retenu le sujet de ce travail, après presque 1 an, prouesse remarquable.

Merci à Jojo, mon fidèle compagnon à 4 pattes, qui m'a apporté un soutien sans faille en dormant sans se réveiller lors des nombreuses et longues heures de travail sur cette thèse.

## **A mes amis**

### **A Aurélien, JC, Louis, Maxime, Teo.**

A nos maintenant nombreuses années à travers lesquelles nous avons grandi ensemble (même si cela ne se voit pas toujours). A nos soirées sans fin, à nos lendemains plus compliqués qui s'ensuivent, à nos innombrables kilos d'huîtres et de magrets (mélange éclectique certes), à Beaune, au tabouret facétieux, à nos nombreuses dégustations viticoles savantes, à notre traversée de la Saône, à notre traversée du Panama, qui peut se vanter d'avoir une bande de copains qui viennent vous retrouver à 9000 km de chez eux, après un an sans s'être croisé ? Je suis persuadé que le meilleur reste à venir.

Merci à mes précieux amis de la faculté de Pharmacie de Bordeaux, ceux qui dureront toute une vie ; **Alexandre, Antoine et Antoine et également Antoine, Augustin, Camille ma jumelle, Dominique, Jean-Baptiste, Julien, Louis, Margaux et Margot.**

Au WEP, là où tout a commencé, aux cautions parties en fumée, aux galas, au ski, à la Luna, à la pâtée pour chien, au XV, au Torito, au Two Much, aux gueuletons, à Bidache, à Renaud et Johnny, à la grue de chantier, à Brennul, au salon de l'agriculture, à la Corse, à Lazzarini, à Dublin, à Budapest, à nous tout simplement. Alex, Gustus, Margaux, spéciale dédicace à la team sonnette, merci à vous d'avoir effectué plus de 20 h de trajet pour venir retrouver un vieux copain impatient et merci pour l'inoubliable amende pour déambulation entre deux saunas.

Merci à ma dernière équipe, *last but not the least*, comme dirait notre très cher Thierry, celle du Panama, merci **Clémence, Juliette, Manon, Milan, Sandra, Sara, Yacine**. Un an à vos côtés, que dire... Il y aurait tant à dire, tant d'aventures, de découvertes, de rencontres, de voyages, de joies, de rires... Aux innombrables litres d'Abuelo, piliers de bars et piliers de l'économie de ce pays, au Chillout, au Wahaka, au Life, au Coco Bongo, à nos aventures équestres dignes des plus grands westerns, à nos parties de pêche, de surf, aux cocktails Curaçao à Curaçao, aux requins, à Pom'Potes, aux tortues, aux accidents d'X-Trail, 666, à Colibris, à Top G, aux saunas, aux accidents de tunnels, à l'iroquois, aux dents cassées et aux morts évitées en randonnées pieds nus : « *l'eau bue tue et là tu meurs* ». Ça tue !

Merci pour ces très belles années qui ne sont que les prémices de nombreuses autres inoubliables à venir, merci pour votre soutien dans les, heureusement rares, moments de peine mais aussi et surtout nos innombrables moments de joie et de rires partagés. Je vous souhaite la plus belle des suites.

Merci à tous pour votre folie unique et indescriptible, cette folie douce que même les plus sages nous envient.

***« Heureux soient les fêlés, car ils laisseront passer la lumière »***

## TABLE DES MATIÈRES

<b>REMERCIEMENTS</b>	-3-
<b>TABLE DES ABRÉVIATIONS</b>	-8-
<b>INTRODUCTION</b>	-10-
<b>MÉTHODOLOGIE</b>	-13-
<b>I. THERAPIES DIGITALES (DTx) : NOUVEAU PILIER DE LA SANTE NUMÉRIQUE</b>	-15-
<b>I.1. Historique et définition des thérapies digitales</b>	-15-
I.1.1 Distinction entre santé numérique, médecine digitale et thérapies digitales	-17-
I.1.2 Evidence-Based Medicine (EBM)	-20-
I.1.3 Principes fondamentaux et Bonnes Pratiques (BP) des DTx	-21-
I.1.4 Aspects réglementaires des DTx	-22-
<b>I.2 Valeurs ajoutées des thérapies digitales (DTX)</b>	-25-
I.2.1 – DTx ; une efficacité thérapeutique indéniable	-28-
I.2.2 – DTx ; réduction des inégalités d'accès aux soins	-30-
I.2.3 – DTx ; une solution économique à la mauvaise observance thérapeutique	-35-
<b>II. L'EXEMPLE D'UNE THÉRAPIE DIGITALE APPLIQUÉE À LA SCLÉROSE EN PLAQUES</b>	
<b>II.1. Sclérose En Plaques</b>	-39-
<b>II.1.1 Rappels généraux</b>	-40-
<b>II.1.2 Échelles cliniques et mesures cognitives standards dans la SEP</b>	-44-
II.1.2.a Échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)	-44-
II.1.2.b Échelle MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite)	-46-
II.1.2.c BICAMS: Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis	-47-

<b>II.1.3 Mesures cognitives digitales dans la SEP</b>	-49-
II.1.3.a UCSF match test	-50-
II.1.3.b Cogstate computerized MS battery	-50-
<b>II.2 EVO™ Monitor : une thérapie digitale qui pourrait réduire les déficiences cognitives chez les patients SEP</b>	-52-
II.2.1 Description du projet EVO™ Monitor	-52-
II.2.2 Essai clinique EVO™ Monitor	-55-
<b>III. FREINS D'ADOPTION AUX THERAPIES DIGITALES</b>	-59-
III.1 Sécurité et confidentialité des données	-59-
III.2 Adoption des payeurs et des médecins	-62-
<b>CONCLUSION</b>	-70-
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS</b>	-73-
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	-77-
<b>SERMENT DE GALIEN</b>	-92-
<b>RESUME</b>	-93-



## **TABLE DES ABRÉVIATIONS**

**AAN:** American Academy of neurology

**ADHD:** Attention-Deficit Hyperactivity Disorder

**AMA:** American Medical Association

**ANSM :** Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

**AVC:** Accident Vasculaire Cérébral

**BICAMS:** Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis

**BP:** Bonnes Pratiques

**BPCO:** Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

**BVMT-R:** The Brief Visuospatial Memory Test -Revised

**CMS:** Centers for Medicaid and Medicaid Services

**CNEDiMITS :** Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé

**COPD :** Chronic obstructive Pulmonary Disease

**CRIP :** Cercle de Réflexion de l'Industrie Pharmaceutique

**CRO:** Contract Research Organization

**CVLT II:** The California Verbal Learning Test –II

**DET:** Detection Task

**DHSPP:** Digital Health Software Precertification Program

**DTA:** Digital Therapeutics Alliance

**DTx:** Digital Therapeutics (Thérapies Digitales)

**DM:** Dispositif Médical

**DMDIV:** Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro

**EBM:** Evidence-Based Medicine

**EDSS:** Expanded Disability Status Scale

**EMA:** European Medicines Agency

**FDA :** Food and Drug Administration

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HbA1c** : Hémoglobine glyquée

**IDN** : Identification Task

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**MNH** : Mutuelle Nationale des Hospitaliers

**MPOC** : Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique

**MSFC** : Multiple Sclerosis Functional Composite

**MSK** : Musculoskeletal pain (Douleurs musculo-squelettiques)

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**ONB**: One Back Task

**OCL**: One Card Learning

**PASAT**: Paced Auditory Serial Addition Test

**PhRMA**: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

**PTSD** : Post-traumatic stress disorder

**RGPD** : Règlement Général sur la Protection des Données

**SaMD**: Software as Medical Devices

**SDMT**: Symbol Digit Modalities Test

**SEP** : Sclérose en Plaques

**SEP-PP** : Sclérose En Plaques Primaire-Progressive

**SEP-RR** : Sclérose En Plaques Récurrente-Rémittente

**SEP-SP** : Sclérose En Plaques Secondairement-Progressive

**SNC** : Système Nerveux Central

**SSME™** : Selective Stimulus Management Engine

**SUD** : Substance Use Disorder (Troubles liés à l'usage de substances)

**T25FT**: Timed 25-Foot Walk (Test des 25 pieds)

**WHO**: World Health Organization

**9HPT**: 9-Hole Peg Test (Test des 9 trous)

## INTRODUCTION

2,2 milliards de dollars de revenus en 2019, 32 milliards en 2024. Plus de 1000% de croissance de part de marché à venir dans les prochaines années (2024). Le marché méconnu des thérapies digitales est en pleine explosion. Ce sont les estimations faites par le cabinet anglais Juniper Research dans son rapport Digital Therapeutics & Wellness : Disruption, Innovation Opportunities & Forecasts 2019-2024 <sup>(1)</sup>. Pour ce même cabinet, ce sont près de 270 millions de personnes qui utiliseront les thérapies digitales d'ici 2024, contre 9,1 millions en 2019 <sup>(2)</sup>.

Après l'avènement des thérapies géniques dans les années 2000, les thérapies digitales, souvent bien moins connues que les précédentes, commencent à susciter l'intérêt 10 ans plus tard <sup>(Figure 1)</sup>. Ce n'est qu'en 2018 que le consortium à but non-lucratif de leaders d'opinion et d'industriels des thérapies numériques, Digital Therapeutics Alliance (DTA), propose une première définition au sujet de ces thérapies ; « *Les thérapies digitales (DTx) fournissent aux patients des interventions thérapeutiques fondées sur des données probantes (evidence-based medicine) et pilotées par des logiciels de haute qualité pour traiter, gérer ou prévenir un trouble ou une pathologie. Elles sont utilisées indépendamment ou avec des médicaments, des dispositifs ou d'autres thérapies pour optimiser les soins aux patients et les résultats en matière de santé* » <sup>(3)</sup>

Pour faire très simple ; il s'agit donc de traitements scientifiquement validés, des solutions numériques que l'on retrouve sous la forme de logiciels (dispositifs connectés, applications mobiles, réalité virtuelle...), basés sur des algorithmes collectant, analysant et générant des données de santé, avec pour objectif(s) de prévenir, gérer les symptômes ou même traiter une pathologie chronique.

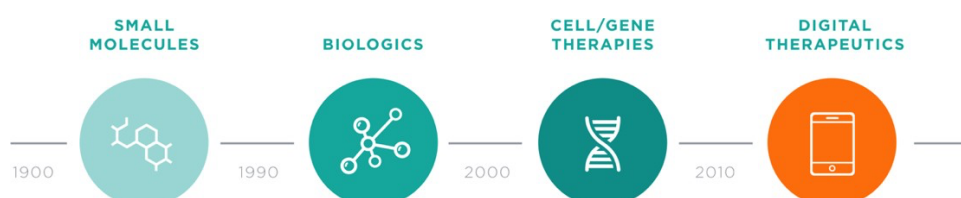


Figure 1. Timeline de l'apparition des Thérapies digitales (DTx).

Même si les thérapies digitales en sont, nous l’aurons compris, à leurs balbutiements, elles représentent indéniablement une tendance en pleine croissance ; le produit d’un écosystème foisonnant de start-up spécialisées dans ces thérapies, et qui ont éclos ces 10 dernières années, notamment aux États-Unis.

Pour appuyer ces propos, il nous suffit d’observer les chiffres et tendances côté essais cliniques sur le sujet. Dans un papier de la CRO Evidera, une simple observation de la littérature nous montre qu’entre janvier 2010 et décembre 2019, ce sont 182 essais cliniques portant sur les thérapies digitales qui ont été enregistrées sur clinicaltrials.gov (Figure2). 92% de ces études ont été enregistrées entre 2015 et 2019. Dans la même période, le nombre d’essais cliniques sur les thérapies digitales était multiplié par 5 <sup>(4)</sup>.

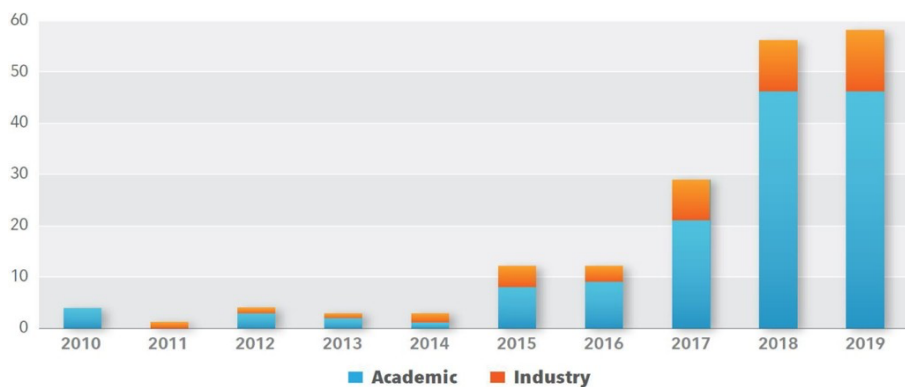


Figure 2. Graphique montrant l’évolution du nombre d’essais cliniques portant sur les thérapies digitales renseignées sur clinicaltrials.gov ces dix dernières années.

Sans surprise, et en lien avec les données précédentes, de nombreux laboratoires pharmaceutiques scrutent ce marché avec un grand intérêt. 2018, le laboratoire suisse Novartis est le premier en date à avoir sauté le pas avec l’application ReSet® pour lutter contre les addictions et la crise des opioïdes aux États-Unis <sup>(2) (5)</sup>. L’injection de capitaux (17 millions d’euros) par Sanofi dans la société Click Therapeutics, start-up possédant dans son pipeline de nombreuses DTx dans de multiples aires thérapeutiques <sup>(6)</sup>.

Le partenariat de co-développement puis de commercialisation entre GSK et Propeller Health (maladies respiratoires) de la thérapie digitale Propeller® dans l'asthme et la Bronchopneumopathie Chronique (BPCO) <sup>(7)</sup> <sup>(8)</sup>. Ce ne sont ici que des exemples parmi tant d'autres qui ne font que démontrer l'intérêt croissant des géants pharmaceutiques pour cette nouvelle catégorie de thérapies.

Alors, engouement du moment pour l'industrie pharmaceutique afin de diversifier son portefeuille et renforcer sa compétitivité au travers d'une stratégie « *beyond the pill* » ou bien véritable paradigme naissant des thérapies digitales pour la prise en charge des maladies chroniques ?

Nous tenterons de répondre à cette question au travers de ce travail, en faisant l'état des lieux (définition, contexte, réglementation, valeurs ajoutées) des thérapies digitales dans un premier temps, puis en prenant l'exemple d'une thérapie digitale appliquée à une maladie chronique, la Sclérose En Plaques. Nous aboutirons notre réflexion dans un troisième et dernier temps avec les freins d'adoption à ces thérapies qui se veulent être un nouveau pilier de la santé numérique et de la médecine à part entière.

Nous faisons alors l'hypothèse que la classe émergente des thérapies digitales apporte des valeurs thérapeutiques, sociales et économiques additionnelles et complémentaires aux thérapies médicamenteuses dans la prise en charge de pathologies chroniques.

## MÉTHODOLOGIE

Cette partie a pour but d'expliquer la méthodologie suivie pour ce projet de thèse, ainsi que mon intérêt pour le choix de ce sujet.

Pour rappel, l'objectif de cette thèse consiste en deux points. Une revue de la littérature afin de répertorier et d'analyser les travaux antérieurs (ouvrages, articles, thèses, sources Internet, etc.) publiés sur le sujet traité et sur les thèmes qui lui sont liés avec pour objectif de formuler une hypothèse et/ou des orientations de recherche. En lien avec ce premier point ; y apporter une réflexion personnelle basée sur une méthodologie claire.

L'intégralité des contenus de ce travail ; les informations, chiffres, et tout autre élément présent dans ce manuscrit proviennent de données objectives qui ont été référencées tout au long de cette thèse. L'analyse de ces informations provient donc d'analyses objectives et de réflexions subjectives sur ces dernières dont les propos n'engagent que moi-même.

Cette thèse est le fruit d'un travail minutieux de recherche bibliographique, toutes référencées sans exception, effectuées sur le sujet des thérapies digitales, sur la Sclérose En Plaques et l'application des thérapies digitales à la Sclérose En Plaques. Tous les articles scientifiques présents dans cette thèse proviennent d'une revue de la littérature existante effectuée sur PubMed (base de données bibliographique MEDLINE), ainsi que ScienceDirect (plateforme Elsevier). La sélection des articles en question a été effectuée selon l'intérêt pour l'axe de recherche de ce travail ainsi que selon la qualité scientifique de ces articles. Je me suis toujours efforcé de rechercher et trouver, pour les articles scientifiques ou pour tout autre source d'information, les données les plus précises et les plus récentes possibles.

Une grande partie des informations concernant les thérapies digitales proviennent de la source Digital Therapeutics Alliance ; consortium international à but non-lucratif de leaders d'opinion et d'industriels des thérapies numériques.

Mon intérêt personnel pour ce sujet s'explique en deux points. Le premier, pour les thérapies digitales s'est construit naturellement lors de l'année au sein du Master de l'ESCP, lors d'un projet de groupe pour Biogen, portant sur la santé numérique appliquée à la Sclérose En Plaques. Ayant été très intéressé par le projet, j'ai décidé d'en savoir un peu plus sur la santé numérique, me faisant alors découvrir la médecine digitale et en augmentant encore le degré de preuves scientifiques ; les thérapies digitales.

Le deuxième, est mon intérêt pour les Neurosciences, qui m'a amené à effectuer mon stage de fin d'études chez Roche, sur la Sclérose En Plaques.

Alzheimer, Parkinson, Sclérose En Plaques... Les maladies neurodégénératives et leur prévalence croissante, en lien avec le vieillissement de la population mondiale, représentent un des enjeux de santé mondiale des plus importants dans les prochaines décennies. J'ai donc ainsi naturellement décidé de travailler simultanément sur ces deux sujets d'intérêt personnel dans le cadre de cette thèse. L'objectif est de mieux comprendre les enjeux, les bénéfices et les limites de ces thérapies digitales dans la prise en charge d'une maladie chronique comme la Sclérose En Plaques afin de réfléchir sur la place de cette nouvelle catégorie de thérapie à la croisée du monde médical et des outils numériques.

## I. THERAPIES DIGITALES (DTx) : NOUVEAU PILIER DE LA SANTE NUMÉRIQUE

### I.1 – Historique et définition des thérapies digitales

1995. Médecin de renommée mondiale, dermatologue, auteur, conférencier et pionnier de la santé numérique avec plus de 90 publications sur le sujet, le Dr. Joseph Kvedar mène ce que l'on peut considérer comme le premier programme de recherche portant sur le domaine des thérapies digitales, catégorie à part entière de la grande famille de la santé numérique. Son objectif est alors de développer de nouvelles technologies pour délivrer des soins aux patients en dehors du traditionnel cadre hospitalier et cabinet médical. <sup>(9)(10)(11)</sup>

Ce n'est qu'en 2012 que nous retrouvons dans la littérature la première utilisation du terme « Digital Therapeutics (DTx) » (Thérapies digitales), déposée comme marque au registre principal américain par la société Click Therapeutics, qui développe ces nouvelles thérapies sur de nombreuses aires thérapeutiques. <sup>(12)</sup> En 2015, le terme est défini pour la première fois dans un article scientifique du Journal of Medical Internet Research par le DR. Cameron Sepah ; « *Les thérapies digitales sont des traitements comportementaux fondés sur des preuves fournies en ligne qui peuvent augmenter l'accessibilité et l'efficacité des soins de santé* ». <sup>(13)</sup>

Comme nous l'avons vu précédemment en introduction, il faudra attendre 2018 pour avoir une définition du terme approuvée au niveau international par le consortium à but non-lucratif de leaders d'opinion et d'industriels des thérapies digitales, Digital Therapeutics Alliance (DTA) ; « *Les thérapies digitales (DTx) fournissent aux patients des interventions thérapeutiques fondées sur des données probantes (evidence-based) et pilotées par des logiciels de haute qualité pour traiter, gérer ou prévenir un trouble ou une pathologie. Elles sont utilisées indépendamment ou avec des médicaments, des dispositifs ou d'autres thérapies pour optimiser les soins aux patients et les résultats en matière de santé* ». <sup>(14)</sup>



La DTA complète cette définition de la façon suivante ; « *Les thérapies digitales (DTx) intègrent les meilleures pratiques technologiques concernant la conception, l'évaluation clinique, la facilité d'utilisation et la sécurité des données. Elles sont examinées et approuvées ou certifiées par les organismes de réglementation comme requis pour étayer les allégations du produit concernant le risque, l'efficacité et l'utilisation prévue* ». <sup>(14)</sup>

Afin de résumer à ce stade ces multiples définitions et pour faciliter notre compréhension, nous pouvons donc retenir trois éléments essentiels et nécessaires pour qualifier une solution numérique de thérapie digitale (DTx) :

- La solution (logiciel) fournit au patient une **intervention thérapeutique** par la prévention, la gestion de symptômes, ou le traitement d'une maladie chronique. Par ces aspects primordiaux, la thérapie digitale se distingue de la santé et de la médecine digitales.
- L'efficacité de la solution (logiciel) est fondée sur des preuves scientifiques (**EBM ; Evidence-Based Medicine**), validées par des études cliniques, régies par des **Bonnes Pratiques** (BP) définis par la DTA. <sup>(15)</sup>
- La solution doit disposer d'une **autorisation réglementaire** de l'autorité nationale compétente. (FDA, HAS...).

Par souci de compréhension et de nécessité pour la suite de ce travail, nous allons décrire brièvement les différentes notions précédentes. Les éléments suivants sont nécessaires pour la suite de notre réflexion, afin de répondre à la problématique initialement posée.

### I.1.1 Distinction entre santé numérique, médecine digitale et thérapies digitales

Nous l'aurons compris, il existe un lien étroit entre santé numérique, médecine digitale et thérapies digitales. Pour autant, il convient ici de bien différencier ces trois catégories, afin d'éviter toute confusion, et ainsi comprendre le positionnement de chacune sur le très grand marché de la santé numérique.

La santé numérique agit comme une ombrelle, englobant la médecine digitale, elle-même comprenant les thérapies digitales (DTx). Comme nous pouvons le constater, ce sont les niveaux d'exigences en matière de preuves cliniques (Evidence-Based Medicine) et de surveillance réglementaire qui vont permettre de différencier les trois catégories en question.

(Figure 3)

- La **santé numérique** (ou e-santé) est une très large discipline, qui comprend « *les programmes de soins numériques, les technologies de la santé, les soins de santé, [...] pour améliorer l'efficacité de la prestation des soins de santé et pour rendre la médecine plus personnalisée et précise.* » <sup>(16)</sup> On peut y retrouver de façon très vaste la télémédecine, des solutions digitales comme des applications de nutrition, de bien être, ou encore de « style de vie ». Ces solutions ne requièrent pas de preuves cliniques et ne sont donc en conséquence pas soumises à la réglementation.
- La **médecine digitale**, consiste en des logiciels ou des technologies, permettant de mesurer ou intervenir au service de la santé humaine. <sup>(17)</sup> On y retrouve des solutions comme les biomarqueurs digitaux ou des outils de diagnostic digitaux. Toutes ces solutions requièrent une preuve clinique de leur efficacité. La surveillance réglementaire de ces produits varie en fonction des situations.
- Les **thérapies digitales** (DTx), comme décrit précédemment, « *fournissent des interventions médicales directement aux patients à l'aide de logiciels fondés sur des preuves et évalués cliniquement, afin de traiter, gérer et prévenir un large éventail de*

*maladies et de troubles* » <sup>(3)</sup> et nécessitent par la même occasion une surveillance réglementaire. L'intervention thérapeutique qui caractérise les thérapies digitales est donc la grande différence avec la médecine digitale, qui s'arrête uniquement à l'aide au diagnostic ou au suivi du traitement.

Ces distinctions et définitions restent aujourd'hui très évolutives. Le panorama de la santé numérique évolue constamment et de manière très rapide, et les distinctions ci-dessus entre santé numérique, médecine digitale et thérapie digitale seront amenées à évoluer de la même manière pour ces solutions en pleine expansion.

Les chiffres parlent d'eux même, comme nous le montre le nouveau rapport de la multinationale américaine experte des données de santé IQVIA ; *Digital Health Trends 2021*. Avec plus de 90 000 nouvelles applications de santé numérique en 2020, qui viennent faire grossir à plus de 350 000 le chiffre d'applications disponibles aux consommateurs (incluant solutions de santé numérique et de médecine digitale), il est aujourd'hui plus que nécessaire d'accroître l'exactitude de ces distinctions, et de ne plus faire l'amalgame entre les trois, en priorité pour la sécurité du consommateur et des patients. <sup>(18)</sup>

De nombreux acteurs comme Digital Therapeutics Alliance, la société Digital Medicine Society ou l'organisation NODE.Health collaborent au niveau international afin d'apporter plus de clarté et de précision sur les critères de preuves scientifiques et de surveillance réglementaire de chacune de ces catégories. <sup>(19) (20) (21)</sup>

DIGITAL HEALTH			
		DIGITAL MEDICINE	
		DIGITAL THERAPEUTICS	
<b>DEFINITION</b>	Digital health includes technologies, platforms, and systems that engage consumers for lifestyle, wellness, and health-related purposes; capture, store or transmit health data; and/or support life science and clinical operations.	Digital medicine includes evidence-based software and/or hardware products that measure and/or intervene in the service of human health. <sup>1</sup>	Digital therapeutic (DTx) products deliver evidence-based therapeutic interventions to prevent, manage, or treat a medical disorder or disease. <sup>2</sup>
<b>CLINICAL EVIDENCE</b>	Typically do not require clinical evidence.	Clinical evidence is required for all digital medicine products.	Clinical evidence and real world outcomes are required for all DTx products.
<b>REGULATORY OVERSIGHT</b>	These products do not meet the regulatory definition of a medical device <sup>3</sup> and do not require regulatory oversight.	Requirements for regulatory oversight vary. Digital medicine products that are classified as medical devices require clearance or approval. Digital medicine products used as a tool to develop other drugs, devices, or medical products require regulatory acceptance by the appropriate review division.	DTx products must be reviewed and cleared or certified by regulatory bodies as required to support product claims of risk, efficacy, and intended use.
<b>PRODUCT EXAMPLES</b>	<b>Data &amp; information capture, storage, and display</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>User-facing technologies</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lifestyle apps</li> <li>- Fitness trackers</li> <li>- Nutrition apps</li> <li>- Medication reminder apps</li> <li>- Scheduling apps</li> </ul> </li> <li>• <b>Health Information Technology (HIT)<sup>4</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Electronic medical record systems</li> <li>- Electronic prescribing<sup>5</sup> and order entry systems</li> </ul> </li> <li>• <b>Consumer health information</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Online repositories</li> <li>- Personal health records</li> <li>- Patient portals</li> </ul> </li> </ul>	<b>Measurement products</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Digital diagnostics</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Software-driven connected technologies that detect or confirm the presence of a disease or condition of interest or to identify individuals with a subtype of the disease</li> </ul> </li> <li>• <b>Digital biomarkers</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Digital tools that measure patient characteristics that are objectively measured and evaluated as an indicator of normal biologic processes, pathologic processes, or biological responses to a therapeutic intervention</li> <li>- Includes all BEST biomarkers</li> </ul> </li> <li>• <b>Electronic clinical outcome assessments</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Digital measures of how patients feel, function, or survive</li> </ul> </li> </ul>	<b>Software that delivers a therapeutic intervention</b> <p><i>Medical claims include:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Treat a disease</b> Digital therapeutics that deliver a medical intervention to treat a disease.</li> <li>• <b>Manage a disease</b> Digital therapeutics that deliver a medical intervention to manage a disease.</li> <li>• <b>Improve a health function</b> Digital therapeutics that deliver a medical intervention to improve a health function and/or prevent a disease.</li> </ul>

1 <https://www.dimesociety.org/index.php/defining-digital-medicine>

2 <https://www.dtxalliance.org/dtxproducts/>

3 It is important to check with local regulatory requirements in each jurisdiction the product is manufactured, registered, or used in.

4 In the United States, ONC-certified EHR functions are not devices according to the FD&C Act, as amended by 21st Century Cures Act.

5 In the United States, while these do not require FDA oversight, there may be rules within specific states that govern these technologies.

Figure 3 : Différence entre la santé numérique, la médecine digitale et les thérapies digitales, en fonction des risques différents et des niveaux correspondants de preuves nécessaires et de surveillance réglementaire, et exemples de produits.

## I.1.2 – Evidence-Based Medicine (EBM)

Comme vu précédemment, un des principes fondamentaux des thérapies digitales est le fondement de leur efficacité par des preuves cliniques. Principe fondamental de la recherche clinique, l'Evidence-Based Medicine (EBM), comprenons ici médecine fondée sur les preuves ou sur les faits, a pour définition « *l'utilisation consciencieuse, explicite et judicieuse des meilleures données disponibles pour la prise de décisions concernant les soins à prodiguer à chaque patient, [...] une pratique d'intégration de chaque expertise clinique aux meilleures données cliniques externes issues de recherches systématiques* ». <sup>(22)</sup>

Ces preuves peuvent provenir de plusieurs sources ; études cliniques, essais contrôlés en double aveugle, études transversales ou méta-analyses. <sup>(23)</sup>

L'EBM, et donc la prise d'une décision clinique du médecin est ainsi souvent représentée schématiquement sous la forme d'une triade, aux croisements de l'expertise du clinicien, des meilleures données de recherches cliniques et des préférences du patient. <sup>(Figure 4)</sup>

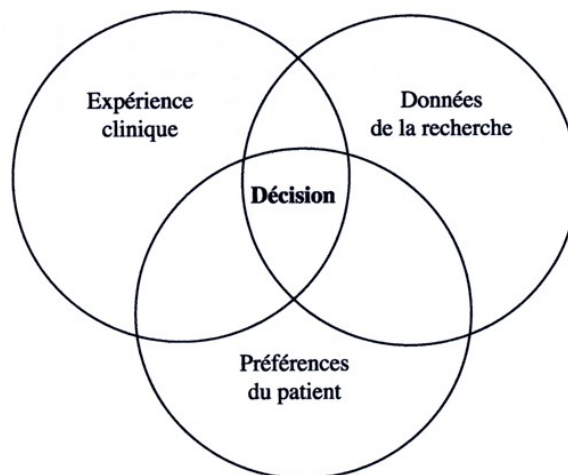


Figure 4. Triade de l'EBM (Evidence-Based Medicine) ou médecine basée sur les preuves, aux croisements de l'expérience clinique du praticien, des données de la recherche et des préférences patients.

### I.1.3 – Principes fondamentaux et Bonnes Pratiques (BP) des DTx

Le consortium DTA a défini les principes fondamentaux et les Bonnes Pratiques associées auxquelles les DTx doivent répondre afin de démontrer et d’assurer l’intégrité du produit et la sécurité du patient. Il s’agit de principes et BP qui s’appliquent non seulement lors de la conception des essais et de la solution mais également tout au long du cycle de vie de la thérapie digitale en question. <sup>(24)</sup>

Nous retrouvons entre autres les principes et Bonnes Pratiques associées suivantes :

- **Construire et mener des investigations cliniques pour démontrer la sécurité et l’efficacité du DTx :**

Réalisation d’étude(s) clinique(s) adaptées à la population cible, dont un essai contrôlé randomisé.

Approbation par un comité d’examen institutionnel et inscription dans un registre d’essais cliniques.

Publication des résultats cliniquement significatifs de l’essai.

- **Intégration des meilleures pratiques de conception, de fabrication et de qualité :**

Création de logiciels conformes aux certifications, normes et directives (ISO14971)<sup>(25)</sup>.

Respect des Bonnes Pratiques de Fabrication des dispositifs médicaux (ISO 13485) <sup>(26)</sup>

- **Engagement de l’utilisateur final lors des processus de développement du produit :**

Conception du produit avec une approche centrée sur l’utilisateur (human-centered approach) et tests d’utilisabilité pour répondre au mieux aux besoins utilisateur et à la facilité d’utilisation. <sup>(27)(28)</sup>

- **Respect de la confidentialité des données de santé générées par la thérapie digitale :**  
Adhésion au Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD). <sup>(29)</sup>
- **Collecte et analyse des données en condition de vie réelle :**  
Garantir la sécurité, l'efficacité, la qualité et l'amélioration en continu du produit.  
Optimiser le produit pour améliorer l'engagement, l'adhésion et l'expérience de l'utilisateur.

### **I.1.4– Aspects réglementaires des DTx**

Qui dit nouvelle classe thérapeutique dit nouveau cadre réglementaire. En lien avec les distinctions précédentes qui peuvent paraître encore floues à ce jour, entre les solutions de santé numérique (nutrition, bien être, style de vie ...), et de médecine digitale, la réglementation des thérapies digitales est un challenge à part entière pour pouvoir imposer ces thérapies comme nouveau paradigme dans la prise en charge des patients.

Nous aborderons ici brièvement la situation outre-Atlantique avant de décrire plus en détail le contexte français.

Au niveau mondial, pas de surprise sur le fait que les États-Unis soient les pionniers de la réglementation des thérapies digitales. Il nous suffit en effet d'observer le top 69 des start-up de thérapies digitales pour s'apercevoir que 33 d'entre elles sont américaines dont 8 positionnées dans le top 10. <sup>(30)</sup>

En conséquence, dès 2019, la FDA (Food and Drug Administration) a dû très rapidement développer un nouveau cadre réglementaire réservé aux thérapies digitales. Son programme DHSPP de pré-certification des logiciels de santé numérique (*DHSPP : Digital Health Software Precertification Program*) en est l'exemple même.

Ce programme de pré-certification est un projet pilote avec une approche novatrice consistant à réglementer les entreprises et start-up de thérapies digitales plutôt que leurs produits, sur différents critères (évaluation de l'excellence, revendications scientifiques des produits, performances dans le monde réel). <sup>(31)</sup> Cette pré-certification se base également sur la classification des SaMD (*Software as Medical Devices* : dispositifs médicaux sous forme de logiciels) proposées par ces entreprises et start-up. Il s'agit ici d'une nouvelle classe de dispositifs médicaux créée par l'agence américaine pour répondre à l'offre croissante de ces dispositifs médicaux numériques. <sup>(32)</sup>

Suite logique à cette réglementation américaine, le nouveau challenge pour les États-Unis est la question de l'accès au remboursement de ces thérapies digitales, pas encore acté pour le moment.

Si les États-Unis semblent avoir défini de manière claire et précise le cadre réglementaire et législatif des thérapies digitales, côté français, ces cadres ne sont pour le moment clairement pas définis.

Que nous dit la loi en France aujourd'hui concernant les thérapies digitales ? Très peu de choses, contrairement aux États-Unis, ces thérapies ne bénéficient pas pour le moment d'un cadre réglementaire propre à elles.

L'ANSM indique seulement que « *les logiciels et applications mobiles en santé* » destinées à fournir « *un diagnostic, une aide au diagnostic, un traitement ou une aide au traitement* » appartiennent aux DM (Dispositifs Médicaux) ou DMDIV (Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro). Les thérapies digitales sont donc soumises au cadre d'évaluation des dispositifs médicaux élaboré par la HAS avec la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS). De ce fait, le marquage CE est obligatoire sur ces logiciels qui prétendent, pour rappel, au traitement, à la gestion ou à la prévention de pathologies. <sup>(33)</sup>



Aujourd’hui en France, même si elles ne disposent pas d’un cadre clair et précis, les thérapies digitales réunissent donc les conditions nécessaires (preuves cliniques, marquage CE, statut DM) pour être potentiellement prescrites par un professionnel de santé et admises au remboursement. (Figure 5)

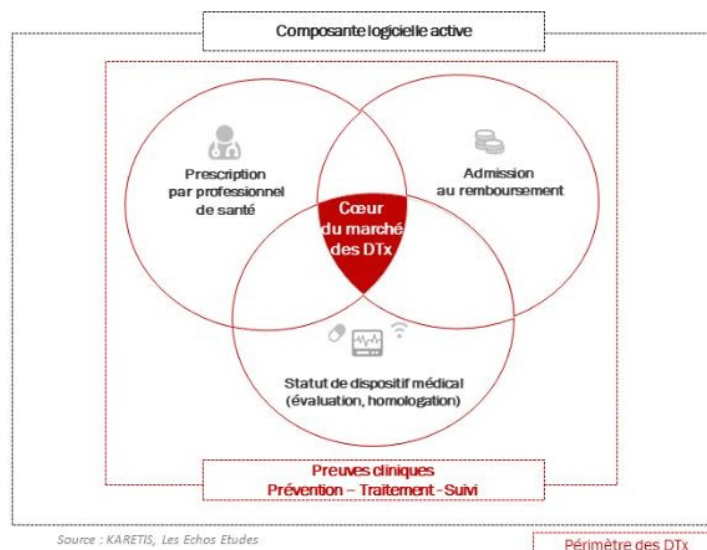


Figure 5. Périmètre réglementaire des DTx.

C’est le cas de Moovcare® Poumon, la première thérapie digitale (cancer du poumon) remboursée en France, qui, par la détection de rechutes, apporte au patient un gain en survie globale (+7,6 mois), ainsi qu’une qualité de vie améliorée, démontré cliniquement par une étude de phase III. (34) (35)

Deux autres points intéressants sont à relever concernant les possibles évolutions à venir pour ces cadres réglementaires et législatifs des thérapies digitales :

Même si les thérapies digitales n’y sont en aucun cas mentionnées directement, une grande partie de la feuille de route du plan “Ma santé 2022” annoncé en septembre 2018 par le Président Emmanuel Macron est allouée à l’accélération du virage numérique dans la santé. On y retrouve notamment les objectifs de promotion de la e-santé (santé numérique) en donnant un cadre clair et partagé, et de favoriser l’engagement des acteurs privés et publics

à développer des services utiles aux usagers et aux professionnels. <sup>(36)</sup> Nous pouvons ainsi imaginer que, dans les années à venir en France, ces objectifs seront propices à l'intégration effective des thérapies digitales dans les parcours de soins.

Côté européen également, l'EMA (European Medicines Agency) ne se positionne pas avec plus de précision sur le sujet. Repoussé d'un an par le Parlement et le Conseil Européen en raison de la crise sanitaire de la Covid-19, le nouveau règlement relatif aux dispositifs médicaux vient d'entrer en application le 26 mai 2021 (Règlement (UE) 2017/745). <sup>(37)</sup> Dans ce nouveau règlement, aucune mention n'est faite au sujet des thérapies digitales, hormis un durcissement général de la classification des DM et DMDIV. <sup>(38)</sup>

Il reste donc, nous l'aurons compris, du chemin concernant la législation française au sujet des thérapies digitales.

## **I.2 – Valeurs ajoutées des thérapies digitales (DTx)**

7,7 milliards de dollars en 2019. 14,6 milliards en 2020. 14,7 milliards pour la seule première moitié de l'année 2021. Les investissements dans les start-up et entreprises de santé numérique (e-santé) battent des records sans précédent. <sup>(39)</sup> (Figure 5)

Situation identique pour la partie plus spécifique de la santé numérique qui nous intéresse ; les thérapies digitales, avec une croissance constante des investissements passant de 134,3 millions de dollars en 2015 à 1,2 milliards de dollars en 2019. <sup>(40)</sup>

MONTH-BY-MONTH IN DIGITAL HEALTH FUNDING  
2016–H1 2021

ROCK  
HEALTH



Figure 6. Graphique représentant l'évolution des fonds d'investissements par mois et en milliards de dollars dans les compagnies et start-up de l'e-santé depuis 2016.

Les investisseurs voient d'un œil très prometteur le marché de la e-santé et plus particulièrement des thérapies digitales, ces derniers étant très probablement alignés avec l'énorme potentiel des valeurs ajoutées de ces thérapies.

Efficacité cliniquement validée, optimisation des résultats thérapeutiques, réduction des coûts et dépenses de santé, renforcement de l'engagement et de l'adhésion des patients dans leur parcours de soin, réduction des inégalités de l'accès aux soins de santé, suivi optimisé des professionnels de santé, personnalisation de la médecine et flexibilité des soins de santé, génération et analyse de données médicales...

Les valeurs ajoutées revendiquées par les thérapies digitales sont nombreuses et s'appliquent à chacune des parties prenantes de son écosystème ; patients, professionnels de santé, payeurs, industries pharmaceutiques. (Figure 7)

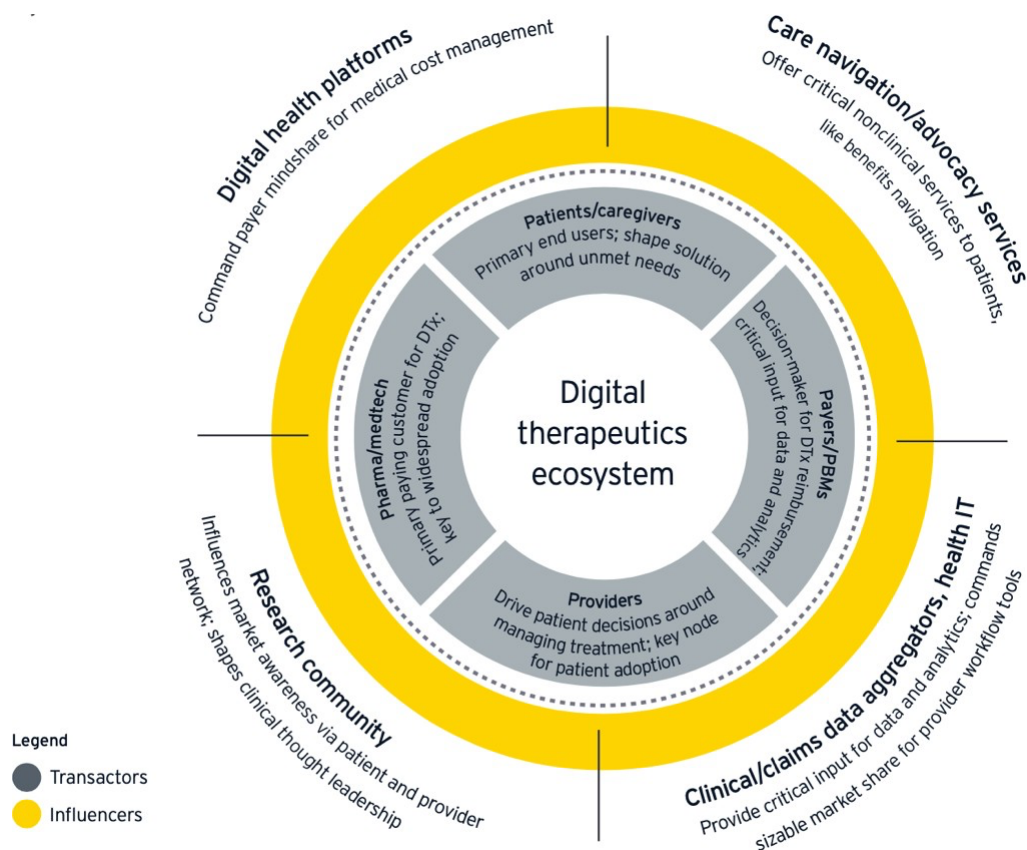


Figure 7. Écosystème des thérapies digitales représentant les différentes parties prenantes et leurs intérêts personnels et communs pour les DTx.

S'agissant d'un écosystème complexe, tout à l'image des thérapies médicamenteuses conventionnelles, nous ne mettons ici dans le cadre de ce travail l'accent que sur quelques, néanmoins essentielles valeurs ajoutées des thérapies digitales vis-à-vis de la prise en charge des pathologies chroniques, partagées par l'intégralité des parties prenantes :

- L'efficacité thérapeutique indéniable des thérapies digitales
- La réduction des inégalités d'accès aux soins
- La réduction de la mauvaise observance thérapeutique et des dépenses de santé associées

## I.2.1 – DTx ; une efficacité thérapeutique indéniable

Il nous apparaît logique d'entamer cette partie en abordant dans un premier temps la condition sine qua non à l'adhésion et l'adoption des thérapies digitales par les différentes parties prenantes de l'écosystème précédent <sup>(Figure7)</sup> ; la preuve de l'efficacité thérapeutique des DTx dans la prise en charge de pathologies chroniques. En effet, cela représente très certainement le frein d'adoption le plus important de cette nouvelle classe thérapeutique. Notamment pour les médecins, encore très frileux à l'adoption des outils de soins à distance (on ne parle même pas ici de thérapies digitales mais d'applications ou d'objets connectés), qui selon une étude de l'American Medical Association (AMA), n'est que de 22% en 2019. <sup>(41)</sup>

Comme nous l'avons vu précédemment (I.1.2), les thérapies digitales, à l'instar des thérapies médicamenteuses, sont fondées sur des preuves (Evidence-Based Medicine), validées cliniquement, en bonne et due forme, et encadrées par des Bonnes Pratiques. Une rapide revue de la littérature des thérapies digitales appliquées à différents domaines thérapeutiques nous permet d'illustrer facilement ces propos :

- La réduction moyenne de 2 points de l'HbA1c (Hémoglobine glyquée) chez les patients atteint d'un diabète de type 2 utilisant la thérapie digitale BlueStar® de WellDoc™ (contre 0,68 points chez les patients contrôles). <sup>(42)</sup>
- Une amélioration moyenne de 7,6 mois de survie globale chez les utilisateurs de l'application Moovcare®, permettant de détecter plus efficacement les rechutes du cancer des poumons, par rapport à un suivi classique associant consultations et scanners réguliers. <sup>(43)</sup>
- 68 % de patients sans attaque de panique ou troubles de panique et 93 % de réduction cliniquement significative des symptômes de panique 12 mois après la thérapie digitale Freespira®. <sup>(44)</sup>

- Une réduction de 136 % de la douleur, de 115 % de l'anxiété, de 117 % de la dépression et de 200 % du stress par rapport aux traitements standards de la douleur musculo-squelettique (MSK) pour les patients utilisant Kaia Health™. <sup>(45)</sup>
- Un taux d'abstinence multiplié par deux (40% vs 18%) pour les patients qui présentent des troubles liés à l'usage de substances (SUD : Substance Use Disorder) (hors opioïdes) et utilisant reSET®. <sup>(46)</sup>

Ce ne sont ci-dessus que des exemples parmi tant d'autres. Les exemples faisant preuve de l'efficacité et du bénéfice significatif des thérapies digitales dans la littérature scientifique ne manquent pas, c'est un fait. Et il nous semble logique de supposer qu'avec le nombre augmentant d'essais cliniques sur le sujet <sup>(4)</sup>, que de nouvelles preuves de plus en plus nombreuses viendront renforcer le niveau de confiance dans les thérapies digitales qui peut faire actuellement défaut.

D'ailleurs, argument supplémentaire, il nous suffit d'observer le tableau suivant représentant le pipeline actuel des thérapies digitales (Novembre 2020) pour comprendre que de nombreux DTx sont en cours d'essais cliniques afin de démontrer leur potentielle efficacité dans de multiples aires thérapeutiques. <sup>(Figure 8)</sup>

Company	Product	Indication(s)	Status	Commercial partner	Investment partner
Pear Therapeutics	reSET	Substance use disorder <sup>25,26</sup>	Marketed	Sandoz <sup>27</sup>	Novartis
	reSET-O	Opioid use disorder <sup>28</sup>	Marketed	Sandoz <sup>a</sup>	
	Somryst	Chronic insomnia <sup>29</sup>	Marketed		
	Pear-004	Schizophrenia	Marketed <sup>b</sup> Pivotal		
	Pear-006	Multiple sclerosis	Discovery	Novartis <sup>30</sup>	
	Unspecified	Gastrointestinal conditions	Discovery	Ironwood Pharmaceuticals <sup>31</sup>	
Welldoc	Bluestar	Type I diabetes, Type II diabetes <sup>32</sup>	Marketed	Astellas <sup>33</sup>	
Akili Interactive	Endeavor	ADHD <sup>34</sup>	Marketed	Shionogi <sup>35</sup>	Amgen, Merck
	AKL-T02	Autism spectrum disorder <sup>36</sup>	Pilot		
	AKL-T03	Major depressive disorder	Pilot		
Nightware	Nightware	Post-traumatic stress disorder	Marketed		
Click Therapeutics	CT-152	Major depressive disorder	Pivotal	Otsuka <sup>37</sup>	Sanofi, Hikma
Cognoa	Autism Diagnostic	Autism spectrum disorder	Pivotal	EVERSANA	
	Autism Therapeutic	Autism spectrum disorder <sup>38</sup>	Feasibility		
Biofourmis	BiovitalsHF V1	Heart failure	Marketed	Novartis <sup>39</sup>	
	BiovitalsHF V2	Heart failure <sup>40</sup>	Pivotal		
	BF140	Pain <sup>41</sup>	Pilot	Chugai <sup>42</sup>	
Propeller Health	Propeller	Asthma <sup>43</sup> , chronic obstructive pulmonary disease <sup>44</sup>	Marketed	AstraZeneca <sup>45</sup> , GlaxoSmithKline, Novartis, Orion, Boehringer Ingelheim	
AppliedVR	EaseVRx	Chronic pain <sup>46</sup>	Efficacy		
	ReliefVRx	Acute postoperative pain <sup>47</sup>	Efficacy		
	AnxietyVRx	Generalized anxiety	Discovery		
Happify Health	Happify	Multiple sclerosis-associated depression and anxiety	Discovery	Sanofi <sup>48</sup>	

As of November 2020.

<sup>a</sup>Dissolved partnership.

<sup>b</sup>Marketed temporarily under the FDA Enforcement Policy for Digital Health Devices During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Public Health Emergency.

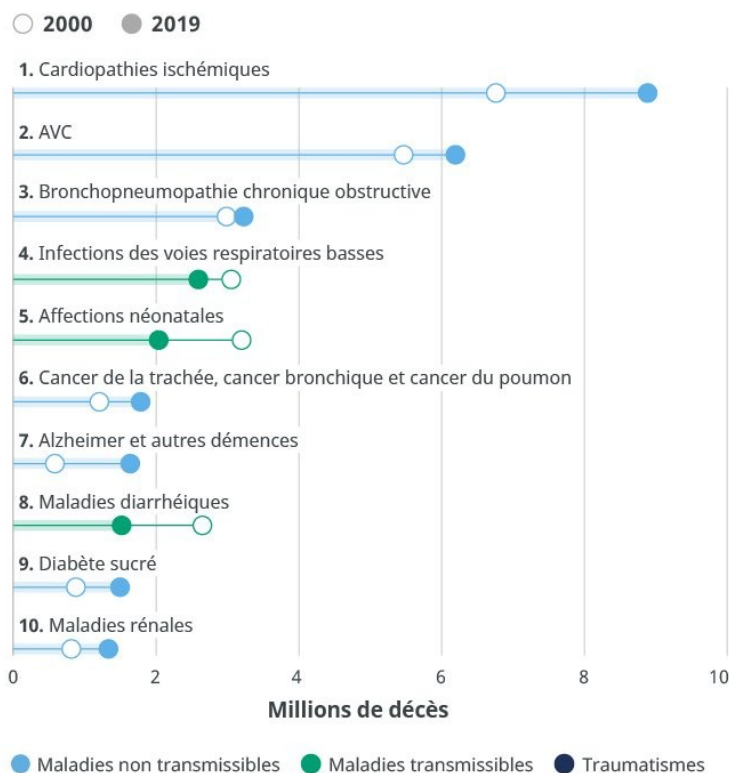
Figure 8. Pipeline des thérapies digitales (Novembre 2020).

## I.2.2– DTx ; réduction des inégalités d'accès aux soins

3,4 milliards d'individus, soit 43,85% de la population mondiale. C'est la proportion d'individus vivant en zone rurale en 2020 au niveau mondial. Même si depuis 2007, plus de la moitié de la population mondiale est urbaine, le nombre de personnes vivant en zone rurale continue d'augmenter, creusant de plus en plus les inégalités d'accès aux soins. Selon un rapport de la Banque mondiale et de l'OMS, la moitié de la population de la planète n'a pas accès aux services de santé essentiels. <sup>(47)(48)</sup>

Rappelons également que selon les estimations sanitaires mondiales de l'OMS en 2019, parmi les 10 principales causes de mortalité, 6 d'entre elles sont des pathologies chroniques (cardiopathies ischémiques, BPCO, cancers, Alzheimer et démences, diabète, maladies rénales). <sup>(Figure 9)</sup>

## Les principales causes de mortalité dans le monde



Source : Estimations sanitaires mondiales de l'OMS.

Figure 9. Les 10 principales causes de mortalité dans le monde selon l'OMS. (2019)

Fermeture des hôpitaux, déserts médicaux, pénurie des professionnels de santé, difficultés d'accès aux spécialistes, et renoncement aux soins... Les causes et conséquences des inégalités d'accès aux soins sont encore aujourd'hui trop nombreuses et ne font qu'intensifier les impacts sanitaires, sociaux et financiers des pathologies chroniques insuffisamment prises en charge.

Comment les thérapies digitales, dans la prise en charge de pathologies chroniques, peuvent-elles apporter une réponse à cette inégalité sanitaire grandissante ? Afin de démontrer l'énorme potentiel des DTx pour la réduction de ces inégalités d'accès aux soins, penchons-nous sur le cas des États-Unis, où 1 américain sur 5 ; soit environ 57 millions d'individus vivent en zone rurale aux États-Unis, faisant ainsi face à des disparités d'accès aux soins. <sup>(49)</sup>



Les initiatives récentes du gouvernement américain comme le plan de santé Healthy People 2020 met sur la table des moyens pour réduire les sept principales causes de décès identifiées aux États-Unis ; pathologies coronariennes, cancer, diabète, BPCO, AVC, blessures non intentionnelles et suicide. Les 4 premières correspondent à des pathologies chroniques. <sup>(50)</sup> Une étude nous montre que les taux de mortalité en zone rurale pour ces 7 causes de décès sont tous supérieurs aux taux urbains. Une autre étude a démontrée que les bénéficiaires ruraux de l'assurance santé américaine Medicare avec une pathologie chronique présentaient un taux d'hospitalisation 40% supérieur et un taux de mortalité 23% supérieur aux bénéficiaires urbains. <sup>(51)(52)</sup>

Les conséquences de ces inégalités d'accès aux soins ne sont pas uniquement des conséquences avec un impact sanitaire. Il ne faut également pas oublier l'impact économique, qui lui aussi n'est pas des moindres. De 2016 à 2030, aux États-Unis, le coût cumulé de la prise en charge des pathologies chroniques sur cette période est estimé à la somme inimaginable de 42 trillions de dollars (10<sup>18</sup> millions). <sup>(53)</sup>

Ajoutons à tout cela la pénurie de professionnels de santé (estimée à 122 000 médecins, 30 000 infirmières, 400 000 aides-soignants à domicile en 2035), le vieillissement de la population (48% de plus de 65 ans en 2032), ainsi qu'une prévalence croissante des pathologies chroniques (50% de la population avec au moins une pathologie chronique en 2030). <sup>(54) (55) (56)</sup>

Bref, vous avez ci-dessus toutes les conditions nécessaires pour venir creuser la fracture sanitaire entre zones urbaines et rurales, ne faisant qu'accentuer les inégalités d'accès aux soins.

Par définition, les thérapies digitales comme nous l'avons vu précédemment (I.1) sont constituées d'un logiciel, la plupart du temps accessible via un simple smartphone. La facilité d'accès, la portabilité (capacité d'adaptation en fonction du processeur, du système d'exploitation...), la scalabilité (capacité d'adaptation à une forte demande), ainsi que la possibilité d'utilisation sans supervision d'un professionnel de santé de ces logiciels font des thérapies digitales une solution idéale de réduction des écarts d'accès aux soins entre les patients de zones urbaines et rurales. Le centre de recherche américain Pew Research Center

indique qu'en 2021, 80% des résidents ruraux américains possèdent un smartphone, et ce chiffre ne cesse d'augmenter d'années en années. <sup>(57)</sup>

Donnons donc maintenant quelques exemples de mises en situation de ces thérapies digitales dans les zones rurales américaines, en prenant des exemples de pathologies chroniques identifiées précédemment comme principales causes de mortalité :

- **Diabète** : Plus de 110 millions d'américains (diabète et pré-diabète) sont affectés par cette pathologie chronique, dont la prévalence est supérieure de 17% en zone rurale, et pour laquelle les patients ruraux ont 30% de plus de chances de mourir de comorbidités en comparaison aux patients urbains. Dans certaines communautés natives américaines, cette prévalence peut grimper jusqu'à 60%. <sup>(51) (58) (59) (60)</sup>

Ici, on peut citer la thérapie digitale BlueStar® de WellDoc™ (réduction moyenne de 2 points de l'HbA1c), qui en plus de son efficacité thérapeutique cliniquement démontrée, pourrait faire économiser jusqu'à 3 672 dollars à l'État (Medicare) par an et par patient avec un HbA1c initial supérieur à 9. <sup>(42) (61)</sup>

Partant du principe que de nombreux patients atteints de diabète vivent en zone rurale, sans possibilité d'accéder à des soins de proximité ou à un professionnel de santé pour obtenir le soutien éducatif qu'ils nécessitent dans la prise en charge de leur diabète, les thérapies digitales comme BlueStar® représentent une solution idéale pour renforcer l'autonomie de ces patients.

- **BPCO** : Plus de 16 millions d'américains sont atteints de Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive. Cela représente 1 million d'hospitalisations par an, à un coût moyen de 11 195 dollars. Les taux de mortalité des patients ruraux sont 45% supérieurs aux patients urbains. <sup>(62) (63) (64) (50)</sup>

La thérapie digitale Propeller® (inhalateur connecté à un logiciel smartphone pour la gestion de l'asthme et de la BPCO) a démontré la réduction des moyennes d'hospitalisations passant de 3,4 hospitalisations à 2,2 en un an. <sup>(65)</sup>

Face à la difficulté d'accès aux soins des populations rurales atteintes de BPCO, une thérapie digitale comme Propeller® ayant fait ses preuves cliniques et réduisant le nombre d'hospitalisations et de réadmissions s'avère être particulièrement utile. <sup>(66)</sup>

- **Cancers** : Les taux de mortalité de patients atteints de cancers vivant en zone rurale représente 114% des taux urbains en 2020. Une disparité qui continue de se creuser lorsque 10 ans plus tôt, le taux était de 108%. <sup>(50)</sup>

La thérapie digitale Kaiku Health permet de surveiller et traiter les symptômes ou les effets secondaires des thérapies médicamenteuses des patients atteints de cancer, car très souvent, l'aggravation des symptômes est liée à la progression de la maladie, et les effets secondaires sont liés à une moindre survie. <sup>(67)</sup> La solution fournit ainsi des recommandations en temps réel aux patients tout au long de leur parcours de soins, afin de traiter les effets secondaires pendant ou avant qu'ils ne surviennent. Le logiciel étant connecté avec l'équipe soignante, si l'algorithme détecte un niveau critique d'urgence, cela permet également d'alerter directement l'équipe afin d'intervenir rapidement. <sup>(68)</sup>

Nous avons ici pris l'exemple des États-Unis, plus documenté sur le sujet des thérapies digitales, mais la tendance est applicable au niveau mondial ; les inégalités d'accès aux soins croissent d'année en année.

Pour l'exemple, en France, nous sommes passés de 7,6% en 2012 à 11,1% en 2018 de la population vivant dans des déserts médicaux. Une offre médicale qui va décroître année après année, avec la baisse du nombre de médecins généralistes (-13% entre 2010 et 2025). Le vieillissement inéluctable de la population, avec actuellement un quart de la population qui est âgée de plus de 60 ans, et qui passera à un tiers en 2050. Et bien évidemment la prévalence des pathologies chroniques qui ne cesse de croître (+40% entre 2008 et 2018). <sup>(69)</sup>

Les données précédentes nous permettent ainsi de mettre en avant le potentiel énorme des thérapies digitales pour la réduction des inégalités d'accès aux soins, et nous permettent une nouvelle fois, d'émettre l'hypothèse que les DTx ont un rôle essentiel à jouer dans la prise en charge des pathologies chroniques.

### **I.2.3 – DTx ; une solution économique à la mauvaise observance thérapeutique**

La mauvaise observance thérapeutique est un problème de santé publique majeur au niveau mondial. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il est estimé que 50% des patients atteints de maladies chroniques dans les pays développés adhèrent mal ou peu à leur traitement. Une mauvaise observance peut avoir de nombreuses conséquences négatives sur la santé, la diminution de la qualité de vie et l'augmentation des coûts de soins. <sup>(70)(71)</sup>

Selon le groupe d'industriels PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America), aux États-Unis, le coût annuel des hospitalisations dues à la mauvaise observance représenterait 100 à 300 milliards de dollars, avec un surcoût moyen pour un patient non-observant de 3 575 dollars. <sup>(72)</sup>

En 2012, une étude mondiale d'IMS Health, en partenariat avec le CRIP (Cercle de Réflexion de l'Industrie Pharmaceutique) révélait que plus de la moitié des économies potentielles de santé relèvent de l'observance, soit 269 milliards de dollars pour 186 pays. Pour la France, cela représente plus de 9 milliards d'économies potentielles. <sup>(73)</sup>

Par quels moyens les thérapies digitales peuvent-elles répondre à cette problématique en réduisant les problèmes d'observance thérapeutique, réduisant par la même occasion le surcoût des soins de santé associés ?

Comme nous l'avons vu précédemment (I.1.3), lors des processus de conception, design et développement d'une thérapie digitale, on utilise ce que l'on appelle une *approche centrée sur l'utilisateur* (human-centered approach), c'est-à-dire que l'on construit et développe la thérapie digitale en favorisant l'engagement actif du patient (mais aussi des professionnels de santé), et ce, dès le début des processus de Recherche et Développement <sup>(74)</sup> :

- La première étape commence avec des tests afin d'évaluer l'usabilité et l'acceptabilité de la solution thérapeutique (ISO 9241-210 :2019 et IEC 62366-1 :2015). <sup>(27) (28)</sup>

Ces premiers tests peuvent ainsi s'effectuer sur des patients sains volontaires et des patients affectés par la pathologie visée par la thérapie digitale en question. Afin d'avoir une meilleure représentativité de l'usabilité et de l'acceptabilité, les sujets doivent posséder différents niveaux de culture et d'aptitude à l'utilisation des technologies.

- Puis, seulement une fois la première étape validée, vient l'étude clinique pilote, dans laquelle la thérapie digitale est administrée dans des conditions d'utilisation contrôlées. L'objectif est ici d'obtenir sur un petit nombre de patients, des informations préliminaires sur l'efficacité et la tolérance du DTx, mais aussi de récolter des évaluations beaucoup plus subjectives des patients sur la solution.
- Les résultats de l'étude clinique pilote peuvent amener alors à des modifications techniques de la thérapie digitale (qualité du logiciel, interface utilisateur, design...) afin d'améliorer à la fois l'objectif thérapeutique et l'expérience des patients. Une fois ces améliorations effectuées, l'essai clinique contrôlé randomisé peut être effectué.

Dans ce processus de développement de la thérapie digitale centré sur l'utilisateur, le patient est ainsi engagé à jouer différents rôles. Celui de « l'utilisateur final », dans lequel il va manipuler, tester la solution lors des premières étapes. Le patient va également être considéré, au même titre que les autres experts impliqués dans la conception de la thérapie digitale (start-up et professionnels de santé), comme partenaire de la conception de cette thérapie. Cet engagement actif du patient, ces rôles de co-développement et de co-design de

la thérapie développée sont cruciaux pour comprendre les besoins finaux du patient pour développer une solution adaptée afin d'assurer la meilleure adhésion et observance des patients à celle-ci.

Il convient de donner quelques exemples pour étayer les propos précédents et renforcer l'hypothèse que les thérapies digitales peuvent être une solution à ce problème mondial de la mauvaise observance thérapeutique :

- Les essais cliniques de la thérapie digitale Propeller® (inhalateur connecté à un logiciel smartphone pour la gestion de l'asthme et de la BPCO) démontrent l'augmentation de l'observance médicamenteuse dans 58% des cas (jusqu'à 68% dans les trois premiers mois, contre un déclin de 17% pour les patients contrôles). Un autre essai à également démontré sur 12 mois la réduction des visites aux urgences dans 53% des cas et des hospitalisations dans 57% des cas. <sup>(66)(75)</sup>
- Dans l'essai clinique de la thérapie digitale Freespira® (gestion de la respiration guidée grâce à un dispositif de capnométrie pour la réduction des symptômes de panique, attaques de panique et PTSD), a été testé également l'observance de la thérapie digitale en question. L'observance moyenne était de 84%. Une étude économique sur cette même thérapie digitale a démontrée que 1 an après l'utilisation de cette thérapie, on observait une réduction de 35% des coûts médicaux totaux, de 65% des coûts de visites aux urgences, et de 68% des dépenses en médicaments. <sup>(76)(77)</sup>

Les thérapies digitales, pourraient ainsi être une possible solution à la problématique de la mauvaise observance thérapeutique. Une solution réfléchie, construite avec les patients et adaptée à leurs besoins réels, favorisant leur engagement et l'observance dans la prise en charge de leurs pathologies chroniques. Une solution permettant aux payeurs par la même occasion de diminuer leurs dépenses de soins de santé liés à cette mauvaise observance.

Pour aller encore plus loin, au-delà de la réduction des dépenses de santé liée à la mauvaise observance, les thérapies digitales démontrent aussi un fort potentiel pour réduire les coûts globaux des soins de santé, comme le prouvent plusieurs études.

Nous citerons entre autres, un rapport présenté lors du congrès de l'Academy of Managed Care Pharmacy's 2021 pour la thérapie digitale Somryst® (logiciel permettant la réduction de l'insomnie chronique). Les investigateurs ont analysé sur une période de 3 ans et pour 1 million de patients, l'impact budgétaire de la thérapie digitale pour le payeur et également pour l'employeur du salarié affecté par une insomnie chronique (coûts indirects comme le taux d'absentéisme). 2,4 millions de dollars d'économies pour le payeur et 2,5 millions pour l'employeur grâce à l'utilisation de Somryst® en comparaison aux thérapies conventionnelles (sessions de thérapies et traitements médicamenteux). <sup>(78) (79)</sup>

On retrouve également une étude portant sur l'analyse financière de l'impact économique de la thérapie digitale BlueStar® (réduction moyenne de 2 points de l'HbA1c chez les patients atteint d'un diabète de type 2). <sup>(42)</sup> L'analyse économique conduite en partenariat avec IBM Watson Health démontre une économie moyenne de 254 à 271 dollars de soins de santé par utilisateur et par mois. <sup>(61) (80)</sup>

Les prévisions mondiales pour le diabète de la WHO (World Health Organization) sont les suivantes ; 850 milliards de dollars en dépenses de santé annuelles (2017) et 629 millions de patients diabétiques en 2045. <sup>(81)</sup>

En considérant les données et informations analysées tout au long de cette première partie, il nous est permis d'estimer que la nouvelle classe émergente des thérapies digitales comme BlueStar®, Moovcare®, Propeller®, Freespira® et bien d'autres encore, alliant efficacité thérapeutique, intérêts sanitaires et économiques, ont tout à fait leur place dans la prise en charge de patients atteints de pathologies chroniques.

## II. L'EXEMPLE D'UNE THÉRAPIE DIGITALE APPLIQUÉE À LA SCLÉROSE EN PLAQUES (SEP)

Dans cette seconde partie plus théorique, nous allons prendre l'exemple d'une thérapie digitale appliquée à la Sclérose En Plaques (SEP), avec pour objectif d'illustrer de manière concrète la partie précédente et de démontrer le potentiel d'une de ces thérapies sur cette pathologie chronique. Pour ce faire, nous ferons tout d'abord quelques rappels généraux sur la SEP, ainsi que sur quelques échelles de cotation clinique de cette dernière, nécessaires à la bonne compréhension de notre exemple.

Il est utile de noter avant de débiter cette seconde partie qu'à l'heure où nous effectuons ce travail, il n'existe aucune thérapie digitale commercialisée ou approuvée spécifiquement pour la Sclérose En Plaques. Nous noterons tout de même l'existence de la thérapie digitale Deprexis®, basée sur une intelligence artificielle qui a démontré une amélioration significative des symptômes de dépression chronique ou récurrente, pouvant ainsi être utilisée pour des patients victimes de cette comorbidité fréquente dans la Sclérose en Plaques. Mais cela reste une thérapie digitale spécifique à la dépression et non à la SEP. <sup>(82)</sup>

Cependant une revue de la littérature nous permet de comprendre que de nombreux essais cliniques sont actuellement menés sur l'amélioration ou la réhabilitation des fonctions sensori-motrices et cognitives, suggérant que les thérapies digitales peuvent être appliquées sur cette aire thérapeutique, en support aux soins traditionnels. <sup>(83)</sup>

Nous avons également observé dans l'actualité la naissance de partenariats comme celui entre Novartis et Pear Therapeutics ou celui entre Sanofi et Happify Health, afin de développer des thérapies digitales destinées à remédier aux nombreux problèmes de santé mentale des patients atteints de SEP. *(Figure 8) (84) (85)*

Dans le cadre de notre travail, nous nous pencherons sur un essai clinique prometteur de la société AKILI Interactive, ayant pour nom de projet EVO™, avec pour objectif de réduire certaines dysfonctions cognitives associées à la SEP.



### **II.1.1 Rappels généraux** *(86) (87) (88) (89) (90) (91)*

La Sclérose En Plaques ou SEP, est une pathologie chronique, inflammatoire, auto-immune, et progressive du système nerveux central (SNC). Une dysfonction du système immunitaire entraîne des lésions au niveau du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs optiques, provoquant ainsi des perturbations et dysfonctions motrices, cognitives, sensitives, visuelles ou encore sphinctériennes. Ces troubles, selon l'évolution de la pathologie, peuvent évoluer vers un handicap irréversible.

Au niveau mondial ce sont 2,8 millions d'individus qui sont atteints de SEP et plus de 110 000 personnes en France. La SEP présente une prévalence plus importante chez les femmes, avec un sex-ratio de 1 homme pour 3 femmes. Cette pathologie représente la première cause de handicap sévère non traumatique chez l'adulte jeune, avec 90% des patients qui présentent leurs premiers symptômes entre 25 et 35 ans. Cette maladie constitue donc également un enjeu majeur de santé publique car elle affecte une population active, en phase de construction de projets de vie.

D'un point de vue physiopathologique, on observe des mécanismes auto-immuns, avec des lymphocytes auto-réactifs, qui une fois activés, traversent la barrière hémato-encéphalique, et se fixent sur la gaine de myéline. Ces lymphocytes vont entraîner l'altération de la myéline, par des phénomènes d'inflammation et de démyélinisation dispersés en forme de plaques, d'où le nom de Sclérose En Plaques. La détérioration progressive de la myéline entraîne ainsi la réduction de la conductivité et une mauvaise propagation de l'influx nerveux du cerveau aux différents organes périphériques. *(Figure 10)*

En conséquence, au niveau des signes cliniques et des symptômes observés, ils vont être très variables en durée et en intensité et sont évolutifs d'un patient à un autre. On peut retrouver parmi les nombreux symptômes une fatigue excessive, des troubles moteurs liés à des faiblesses musculaires et pouvant altérer les possibilités de marche, des troubles sensitifs (engourdissements, fourmillements), cognitifs (attention, concentration, mémoire),

visuels (vision double, baisse de l'acuité), urinaires... Ce sont donc des symptômes cliniques très hétérogènes, pouvant être très handicapants au quotidien et très souvent responsables d'une perte de la qualité de vie chez les patients atteints de SEP.

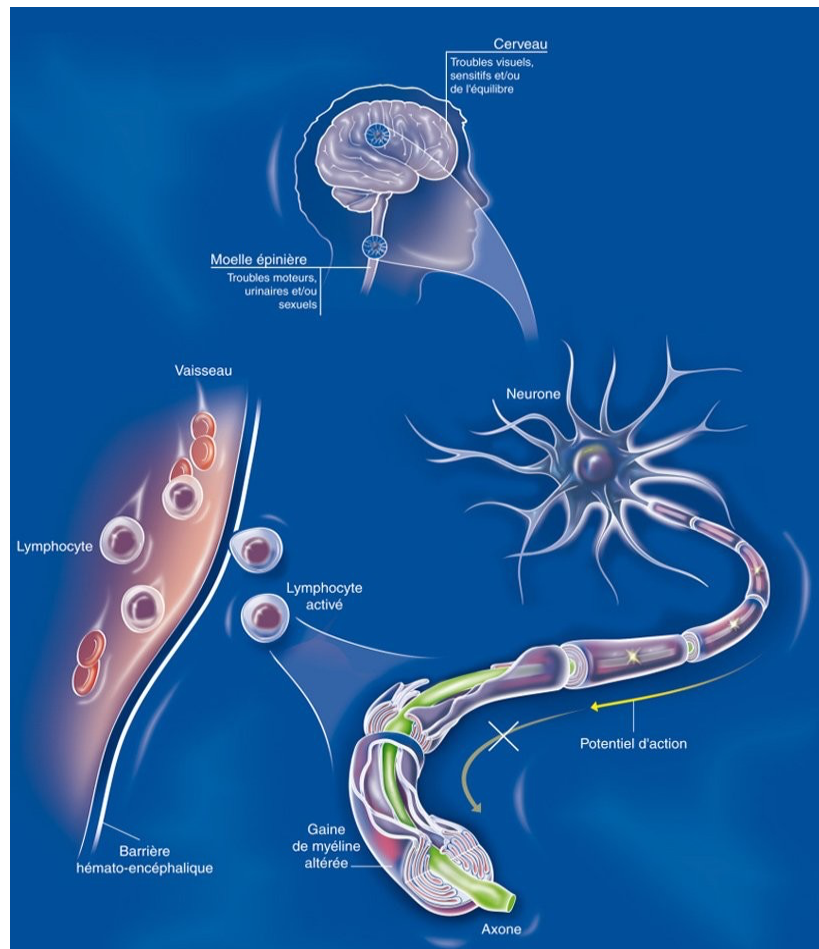


Figure 10. Mécanismes physiopathologiques de la Sclérose En Plaques.

Par ailleurs, il est important de noter pour l'exemple sur lequel nous allons travailler, que chez les patients récemment diagnostiqués, on retrouve des troubles et dysfonctions cognitives chez 20 à 40% des patients. Pour les patients atteints de SEP-SP (voir ci-dessous), la fréquence de ces troubles est encore plus importante, pouvant atteindre jusqu'à 70% des patients. <sup>(92)</sup>

Attention, mémoire visuelle, mémoire verbale, vitesse de traitement de l'information, mémoire de travail, langage... Les troubles et déficiences cognitives de la SEP sont nombreuses

et leurs conséquences le sont également. Santé mentale, accomplissement des tâches ménagères, activité sociale, indépendance physique, sécurité au volant, adhésion au traitement... La fonction cognitive est probablement le déterminant le plus important et impactant dans la SEP vis-à-vis de la situation personnelle et professionnelle. <sup>(92)</sup>

L'aggravation des troubles cognitifs est logiquement liée à la perte de qualité de vie, affectant toutes les sphères de la vie quotidienne et pouvant également être source de perte d'emploi. <sup>(93) (94) (95)</sup> Au-delà de l'impact psycho-social, il a été démontré que des troubles précoces de la fonction cognitive sont prédictifs d'un déclin fonctionnel ultérieur. <sup>(96)</sup>

C'est donc logiquement que la prise en charge des troubles cognitifs est reconnue comme un indicateur de qualité dans les soins de la Sclérose En Plaques. <sup>(97)</sup>

Comme pour les symptômes très hétérogènes, l'évolution de la maladie est également variable selon les cas : *(Figure 11)*

- **Les SEP-RR (Récurentes-Rémittentes).** Il s'agit des formes de SEP les plus fréquentes (80 à 85% des cas). Elles sont caractérisées par une activité inflammatoire définie par la survenue d'épisodes aigus que l'on appelle poussées, et qui sont entrecoupés de périodes de rémission complète, sans symptômes.
- **Les SEP-SP (Secondairement-Progressives).** Dans 50 à 60% des SEP-RR, les patients vont évoluer vers une forme dite secondairement progressive, caractérisée par une neurodégénérescence continue qui se traduit par une aggravation progressive du handicap qui devient alors permanent.
- **Les SEP-PP (Primaire-Progressives).** Moins fréquente, la forme d'emblée progressive (dite primaire progressive) qui correspond à une aggravation graduelle et constante de la fonction neurologique dès le départ, sans période de rémission ou de poussées. Cette forme se déclare généralement chez des individus plus âgés, en moyenne vers 60 ans.

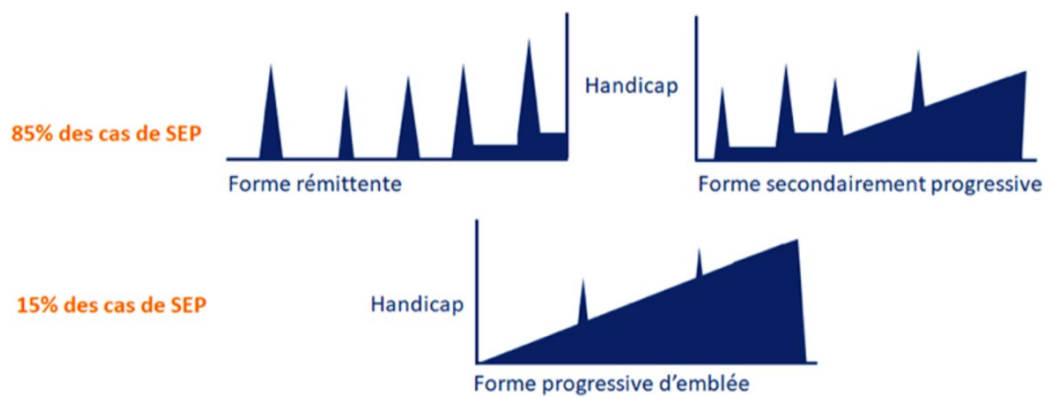


Figure 11. Les différentes formes évolutives de la Sclérose En Plaques.

Au sujet des traitements dans la SEP, il n'existe actuellement aucun traitement curatif. Les thérapies existantes visent à diminuer le processus inflammatoire afin de ralentir l'évolution du handicap.

En cas de poussée, les corticoïdes à forte dose réduisent la durée des symptômes. On retrouve dans les traitements de fond en première ligne des immunomodulateurs (acétate de glatiramère et béta-interférons : Copaxone, Avonex, Rebif...) qui permettent de réguler l'activité du système immunitaire et de diminuer l'inflammation et les lésions. Historiquement utilisés en seconde ligne après un échec des immunomodulateurs, les immunosuppresseurs qui entraînent une déplétion des lymphocytes sont aujourd'hui de plus en plus utilisés en première intention (Gylenia, Tysabri, Ocrevus, Aubagio...).

## II.1.2 Échelles cliniques et mesures cognitives standards dans la SEP

### II.1.2.a Echelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Utilisée dans la quasi-totalité des essais cliniques portant sur la Sclérose En Plaques au cours des 40 dernières années, l'échelle EDSS est établie en 1983 par le neurologue John Kurtzke. C'est l'échelle clinique de référence actuelle pour les patients atteints d'une SEP, permettant de quantifier le handicap et de suivre son évolution dans le temps. <sup>(98)(99)</sup>

Il s'agit d'une échelle représentant 10 niveaux croissants de handicap, par incrément de 0,5 unité. La cotation est effectuée par un examen clinique mené par le neurologue. <sup>(Figure 12)</sup> Ainsi, l'échelon 0 correspond à un examen neurologique normal et l'échelon 10 correspond au décès lié à la SEP. Les échelons 1.0 à 4.5 de l'EDSS concernent les personnes atteintes de Sclérose En Plaques qui sont capables de marcher de façon autonome. Au-delà, les patients sont incapables de marcher de façon autonome.

Chaque échelon est basé sur la cotation de 8 systèmes fonctionnels (SF). Un système fonctionnel représente un réseau de neurones, responsable de tâches particulières (pyramidale, cérébelleux, tronc cérébral, fonction sensorielle, intestinale, visuelle, cérébrale). Chacun de ces systèmes fonctionnels est également noté sur une échelle d'incapacités (0-5 : aucun handicap ; + de 5 : handicap). <sup>(100)(101)</sup>

SCORE	CRITERES
0.0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) A ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 A les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2 A ou 2 SF 3 A ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos A handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide A essentiellement confiné au fauteuil roulant fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'une SF 4+A très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas strictement confinés au fauteuil roulant a parfois besoin d'une aide pour le transfert peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne peut rester hors du lit la majeure partie de la journée conserve la plupart des fonctions élémentaires conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée A gardé un usage partiel des bras A conservé quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire A peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10.0	Décès lié à la SEP.

### L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983A 33: 1444-1452

Figure 12. Échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Bien qu'inchangée depuis sa création en 1983 et restant la référence clinique d'évaluation du handicap dans la SEP, cette échelle fait face à de nombreuses limites. Une revue de la littérature scientifique montre que les critiques de cette cotation clinique sont nombreuses ; notamment par son système de notation complexe et subjectif, une évaluation qui se concentre trop selon certains sur la capacité de déambulation et sous-estime certains aspects essentiels de la pathologie comme la fonction cognitive, le bon fonctionnement des membres supérieurs et inférieurs, l'humeur ou encore la qualité de vie, trop peu évalués à travers cette échelle. <sup>(102)</sup>

Ces insatisfactions ont conduit au développement d'autres systèmes de mesures pour les études cliniques dans la Sclérose en Plaques, dont notamment l'échelle MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite).

### **II.1.2.b Échelle MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite)**

L'échelle de cotation clinique MSFC, est une mesure standardisée du handicap dans la Sclérose En Plaques. Développée dans les années 90 par un groupe de travail nommé par le comité de la société savante américaine National Multiple Sclerosis Society, l'échelle est aujourd'hui largement utilisée dans les essais cliniques, permettant ainsi une mesure multidimensionnelle des résultats cliniques au travers de trois évaluations cliniques distinctes du handicap : <sup>(103)(104)(105)</sup>

- **Timed 25-Foot Walk (T25FT)** : « Test des 25 pieds » ; un test clinique de marche chronométrée sur 25 pieds (7,62 mètres) permettant d'évaluer la fonction motrice des membres inférieurs par la déambulation.
- **9-Hole Peg Test (9HPT)** : « Test des 9 trous » ; un test chronométré dans lequel les patients doivent placer 9 chevilles sur une planche contenant 9 trous, puis les retirer des trous. Ce test permet d'évaluer la dextérité et la fonction motrice des membres supérieurs.

- **Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)** : une évaluation des fonctions cognitives, notamment de la mémoire, dans lequel les patients doivent additionner toutes les 3 secondes un nouveau nombre au nombre précédent qui leur a été donné.

### II.1.2.c BICAMS: Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis

Bien moins connue et moins utilisée par conséquent dans les essais cliniques, BICAMS ou Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis, est une initiative internationale récente visant à recommander et à soutenir une évaluation cognitive brève, pratique et universelle. <sup>(106) (107)</sup>

Recommandées par l'AAN (American Academy of Neurology) pour l'évaluation cognitive des patients atteints de SEP, des recommandations et des normes internationales pour la validation de cette évaluation ont été publiées. <sup>(92) (108)</sup>

Il s'agit d'une batterie de 3 tests standardisés, avec une grande fiabilité et une bonne sensibilité :

- **SDMT (Symbol Digit Modalities Test)** : Il s'agit d'un test très simple, permettant d'évaluer la vitesse de traitement de l'information du patient, dans lequel le patient doit faire correspondre des chiffres avec des symboles abstraits disposés de manière aléatoire. <sup>(Figure 13)</sup> Doté d'une haute sensibilité pour les troubles cognitifs dans la SEP, le SDMT a rapporté une sensibilité de 82% et une spécificité de 60%, et il est aujourd'hui validé dans plusieurs pays. <sup>(109) (110) (111) (112) (113)</sup>

En comparaison au PASAT, très largement utilisé dans les essais cliniques (II.1.3), le SDMT a été établi comme le test le plus sensible pour la détection de la perte de vitesse de traitement, même au début de l'évolution de la maladie. Il a été démontré qu'il possédait une validité psychométrique égale à celle du PASAT. <sup>(114) (115)</sup>



‡	§	¤	¬	¡	¤	¬	≡	∫
1	2	3	4	5	6	7	8	9

---

∫	¤	¬	∫	‡	§	¬	¤	∫	§	¬	∫	§	∫	¬

¤	§	∫	¬	¤	§	‡	¤	∫	¬	§	≡	¤	‡	¬

¤	¤	¡	¬	∫	‡	¡	¤	¬	¬	≡	‡	¤	¡

¬	¤	∫	§	¤	∫	¤	§	¡	≡	¬	‡	§	¤

≡	¤	¬	‡	§	¡	¤	¬	‡	¡	≡	¬	¬	∫

§	≡	¡	¬	‡	§	¤	≡	∫	¡	¬	¤	§	¬	¤

¬	¬	¡	≡	‡	¡	¬	∫	≡	¬	∫	¤	‡	§

Figure 13. Exemple d'une grille de test SDMT.

- CVLT II** (The California Verbal Learning Test –II) : Ici on teste la mémoire verbale du patient, avec une liste de 16 noms communs, appartenant à 4 catégories différentes (ex : instruments de musique, fruits, animaux, outils). La liste est lue 5 fois à haute voix au patient, qui doit ensuite se souvenir du plus grand nombre de noms possible. Précédemment recommandé dans des études, le CVLT II a également démontré une très bonne sensibilité psychométrique, en comparaison aux autres tests de mémoire verbale fréquemment utilisés dans les essais cliniques, en particulier à la sensibilité des troubles cognitifs dans la SEP. <sup>(92)(116)(117)(118)</sup>
- BVMT-R** (The Brief Visuospatial Memory Test -Revised) : Ce test est utilisé pour évaluer la mémoire visuelle du patient, qui doit observer 6 formes géométriques abstraites pendant 10 secondes. Le patient doit ensuite dessiner les formes de mémoire. <sup>(Figure 14)</sup> Une fois encore, les propriétés psychométriques sont bonnes, en comparaison aux autres tests de mémoire visuelle existants. <sup>(92)(119)</sup>

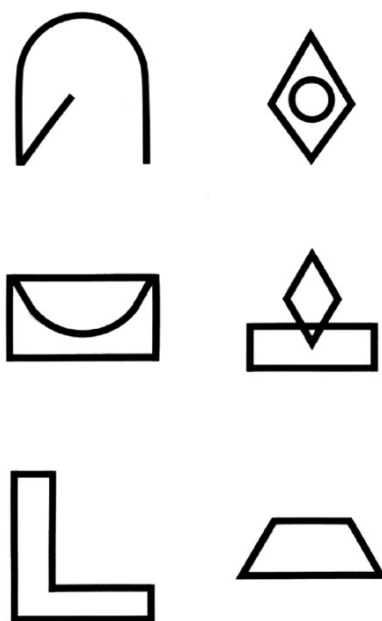


Figure 14. Exemple d'une grille de test BVMt-R.

A noter que ces trois tests composant BICAMS, ont tous démontré une corrélation positive de leurs résultats avec les zones cérébrales correspondantes à l'imagerie, notamment pour l'atrophie cérébrale, le nombre et le volume de lésions corticales, ou encore le volume lésionnel de la matière grise, marqueurs prédictifs d'atteintes cognitives chez les patients SEP.

(92) (120)

### II.1.3 Mesures cognitives digitales dans la SEP

Il est fréquent que les échelles et mesures standards cliniques ne soient pour des raisons évidentes pas toujours adaptées aux recherches et essais cliniques sur les thérapies digitales. C'est pourquoi après avoir effectué ces rappels sur les échelles cliniques et mesures cognitives « standards » de la Sclérose En Plaques, nous allons maintenant décrire 2 mesures cognitives digitales, qui seront notamment utilisées (en plus des échelles et mesures précédentes) dans l'exemple de la thérapie digitale EVO™ Monitor que nous allons décrire plus tard. (II.2)

### **II.1.3.a UCSF Match Test**

Le test Match, développé par l'Université de Californie à San Francisco (UCSF), est une mesure digitale visant à évaluer les fonctions exécutives et la vitesse de traitement de l'information du patient.

Réalisé sur une tablette dotée d'un logiciel permettant la collecte et l'analyse puissante des données (TabCAT), ce test peut ainsi être auto-administré. <sup>(121)</sup> Le test Match consiste à afficher un symbole ou un nombre référence à l'écran en continu ainsi que plusieurs séries de symboles ou de nombres apparaissant successivement à l'écran. Le patient doit simplement repérer le symbole ou le nombre référence correspondant pour chacune des séries.

Le logiciel TabCAT a démontré dans plusieurs études être un logiciel hautement efficace et très sensible dans la détection de troubles cognitifs même très légers, avec 100% de sensibilité au diagnostic de la démence, et 84% de sensibilité au diagnostic des troubles cognitifs légers. Les résultats du test Match démontrent également une corrélation positive avec les zones cérébrales correspondantes à l'imagerie ; notamment sur les volumes de matière grise temporales et frontales. <sup>(122) (123)</sup>

### **II.1.3.b Cogstate computerized MS battery**

La batterie de tests digitaux Cogstate permet d'évaluer plusieurs fonctions cognitives avec 4 tests via une plateforme internet regroupant les données de plus de 50 000 patients, pouvant être utilisée dans des essais multicentriques ou pour le dépistage et l'évaluation des troubles cognitifs dans la Sclérose En Plaques. <sup>(124) (125)</sup>

Cogstate permet ainsi d'évaluer 4 domaines cognitifs fondamentaux, avec 4 tests utilisant un jeu de carte classique. Chacun des 4 tests a démontré dans de précédentes études sa fiabilité et sa sensibilité à la détection de troubles cognitifs : <sup>(126) (127) (128)</sup>

- **DET** (Detection Task) : un test permettant l'évaluation de la fonction psychomotrice par le temps de réaction. Le patient doit tout simplement appuyer sur la touche « Oui » le plus rapidement possible lorsque la carte centrale est retournée et devient alors visible.
- **IDN** (Identification Task) : un test permettant l'évaluation de l'attention visuelle toujours par le temps de réaction. Le patient doit appuyer sur la touche « Oui » si la carte retournée est de couleur rouge et sur la touche « Non » si la carte retournée est de couleur noire.
- **OCL** (One Card Learning) : ici sont testées la mémoire de reconnaissance visuelle et l'attention. Plusieurs cartes sont retournées une à une face visible avant d'être retournées face cachée. Pour chaque carte, le patient doit appuyer sur la touche «Oui» si la carte est déjà apparue précédemment et sur la touche « Non » si elle n'est pas encore apparue. Sur ce test on se base sur le nombre de bonnes réponses.
- **ONB** (One Back Task) : un test permettant d'évaluer la mémoire de travail et l'attention par le temps de réaction. Le patient doit appuyer sur la touche « Oui » si la carte retournée est exactement la même que la carte précédente, ou sur la touche « non » si elle ne l'est pas.

## **II.2 EVO™ Monitor : une thérapie digitale qui pourrait réduire les déficiences cognitives chez les patients SEP**

### **II.2.1 Description du projet EVO™ Monitor**

Comme nous l'avons vu précédemment (II.1.1), on retrouve chez plus de la moitié des patients atteints de Sclérose En Plaques des troubles cognitifs. La fréquence de ces troubles peut toucher jusqu'à 70% des patients pour les formes progressives, notamment la forme Secondairement Progressive (SEP-SP). <sup>(92)</sup>

Affectant toutes les sphères de la vie du patient (vie privée, sexuelle, familiale, sociale, professionnelle...), les troubles cognitifs sont responsables d'une perte de la qualité de vie importante et très handicapante pour chaque patient au quotidien. <sup>(93) (94) (95)</sup>

Au-delà de ces impacts psycho-sociaux, il a été démontré que les troubles précoces de la fonction cognitive sont également prédicteurs d'un déclin fonctionnel ultérieur de la maladie. <sup>(96)</sup>

Aux nombreuses conséquences indéniables des troubles cognitifs chez les patients SEP s'ajoutent également les problématiques de pénurie de professionnels de santé ou de difficulté d'accès à ces derniers, qualifiés pour la résolution de ces troubles (neurologues, psychologues, psychiatres, thérapeutes comportementaux...) (Voir I.2.2).

Cette difficulté d'accès peut s'expliquer par le fait que de nombreux patients vivent en zone rurale, loin des centres spécialisés de la Sclérose En Plaques, ou bien par des difficultés de mobilité évidentes (troubles de la déambulation, incapacité à conduire...)

Quand bien même les patients ne rencontreraient aucune difficulté d'accès à ces professionnels de santé, le temps alloué à un patient n'est pas infini, et une grande partie de ce temps est en général déjà destiné à la gestion et à la discussion autour de la thérapie médicamenteuse.

Pour résumer, à ce jour, les systèmes de soins visant à réduire ou traiter les troubles cognitifs dans la SEP sont inexistant, inaccessibles ou bien incommodes.

Les thérapies digitales auto-administrées au domicile du patient pourraient être une solution potentielle à ces problématiques évoquées ci-dessus, répondant ainsi à un besoin essentiel et insatisfait pour les patients SEP souffrant de troubles cognitifs.

De récentes études visant à la remédiation cognitive des patients SEP ont démontré leur efficacité, notamment l'essai MEMREHAB, pour traiter les troubles de l'apprentissage et de la mémoire verbale. <sup>(129)</sup>

En ce qui nous concerne nous allons nous intéresser au projet prometteur de la thérapie digitale EVO™, au travers de l'étude pilote *“A Videogame-Based Digital Therapeutic to Improve Processing Speed in People with Multiple Sclerosis: A Feasibility Study”*. <sup>(130)</sup>

Il s'agit comme l'indique le titre de l'étude, d'une étude pilote de faisabilité, visant à évaluer la faisabilité d'une thérapie digitale sous forme de jeu vidéo accessible sur tablette, afin d'améliorer la vitesse du traitement de l'information chez des patients SEP, en incluant également des résultats préliminaires d'efficacité.

Développée par Akili Interactive Labs, startup américaine spécialisée dans le développement de thérapies digitales, EVO™ vise à réduire certains troubles cognitifs chez les patients SEP. <sup>(131)</sup>

EVO™ utilise le système SSME™ (Selective Stimulus Management Engine), développé par Akiliet qui permet de délivrer simultanément des tâches motrices et des stimuli sensoriels spécifiques afin de cibler les systèmes neuronaux impliqués dans le contrôle de l'attention (zones fronto-pariétales). Des algorithmes adaptatifs du système SSME™ permettent d'ajuster constamment la difficulté et de personnaliser l'expérience de la thérapie digitale EVO™ spécifiquement aux besoins de chaque patient. <sup>(132) (133)</sup>

Le système SSME™ n'en est pas à son premier coup d'essai. Utilisé dans plus de 30 essais cliniques en Recherche et Développement, il a pu démontrer son efficacité dans plusieurs études cliniques, notamment l'étude AKL-T01 ; un contrôle randomisé avec 348 enfants et adolescents diagnostiqués avec des troubles du déficit de l'attention (ADHD Attention-Deficit Hyperactivity Disorder). <sup>(134)</sup>

En 2020, AKLT-T01, sous le nom commercial de Endeavor Rx, devient ainsi la toute première thérapie digitale pour les enfants atteints de troubles du déficit de l'attention approuvée par la FDA. <sup>(135)</sup>

Troubles de l'attention, troubles cognitifs post-COVID, troubles du spectre autistique, troubles cognitifs dans la SEP mais aussi dans la dépression, Akili Interactive a dans son pipeline de nombreuses thérapies digitales prometteuses basées sur le système SSME™ en cours de R&D et de commercialisation. <sup>(Figure 15)</sup>

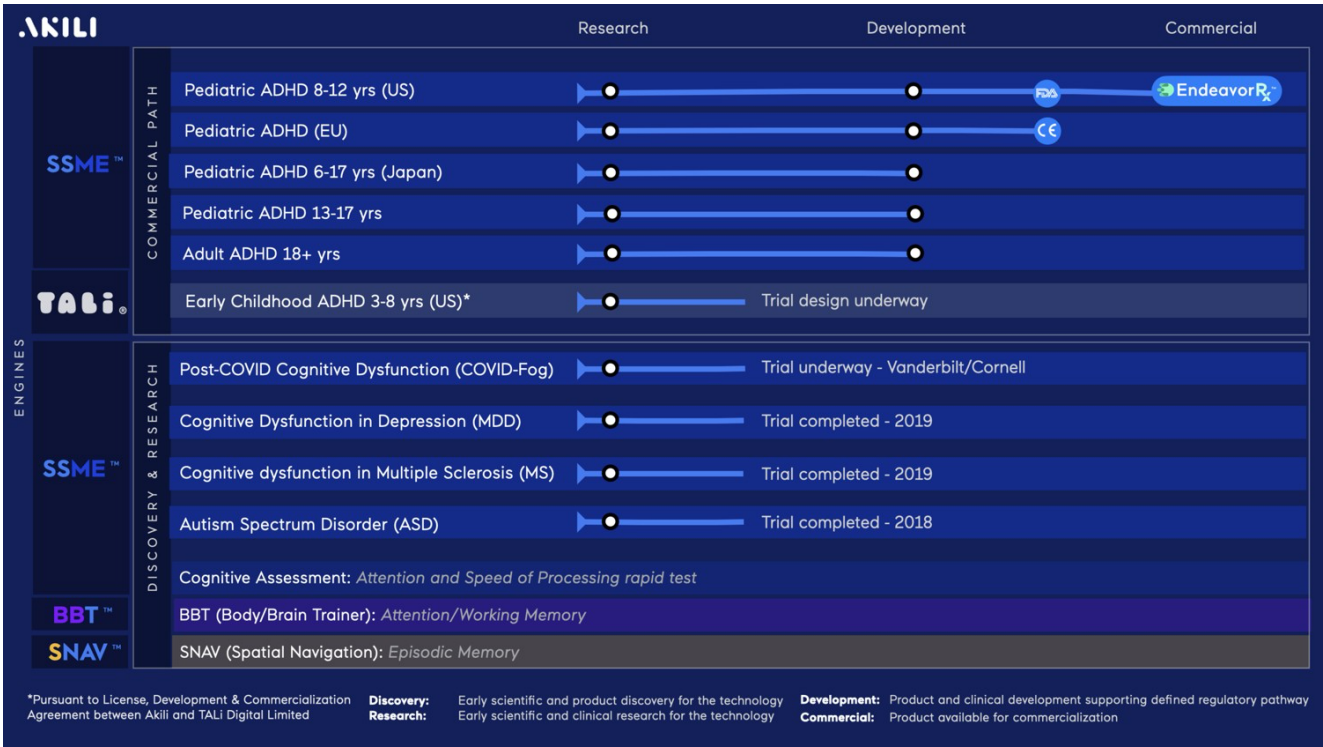


Figure 15. Pipeline des thérapies digitales de Akili Interactive.

## II.1.2 Essai clinique EVO™ Monitor <sup>(130)</sup>

Dans cette étude pilote de faisabilité, 21 patients SEP ont été recrutés par le centre de la Neuro-Inflammation et de la Sclérose en Plaques de l'Université de Californie entre janvier et mars 2017.

Les critères d'inclusion sont les suivants ; patients âgés de plus de 18 ans, avec un diagnostic de SEP (critères révisés de McDonald 2010) <sup>(136)</sup>, et une connexion internet disponible à domicile ou au travail.

Les déficiences visuelles, cognitives ou de dextérité trop sévère, ne pouvant permettre l'utilisation de la tablette, constituent les critères d'exclusion.

En ce qui concerne le protocole ; les participants complètent une évaluation neurologique et cognitive initiale au centre d'essai, puis utilisent la thérapie digitale EVO™ sur tablette 25 minutes par jour, 5 jours par semaine, sur une durée d'un mois, (soit 20 jours) avant de refaire la même évaluation neurologique et cognitive au centre d'essai afin d'observer l'évolution des déficits cognitifs.

- La faisabilité de la thérapie digitale est atteinte lorsque l'adhésion des patients à cette dernière est de 75%, soit 15 jours d'utilisation.
- Les tests cognitifs incluent à la fois des tests cliniques « standards » et des tests digitaux ; **BICAMS** (SDMT, CVLT II, BVMC-R), **UCSF Match Test** et **Cogstate MS Battery** (voir II.1.2 et II.1.3).

En ce qui concerne la faisabilité de la thérapie digitale EVO™, on observe à la fin des 4 semaines d'études les résultats suivants <sup>(Figure 16)</sup> :



- Sur les 21 participants inscrits, 18 ont complété l'étude. Ils ont joué en moyenne 19,7 jours. 78% des 18 participants ont effectué 75% des jours prescrits ; c'est-à-dire au moins 15 jours. 50% (n=9) ont effectué 20 jours ou plus.
- Pour rappel, le test **SDMT** appartenant à BICAMS (II.1.2), permet d'évaluer la vitesse de traitement de l'information du patient. En comparaison au PASAT (MFSC), il a été établi comme le plus sensible et d'une validité psychométrique égale à celle du PASAT<sup>(114)</sup> <sup>(115)</sup> Des scores SDMT plus faibles au départ étaient associés à un plus grand nombre de jours de jeu au cours des 4 semaines, suggérant une association entre les déficits cognitifs et la motivation à terminer les sessions.
- Résultats identiques pour les autres tests de BICAMS ; les scores plus faibles pour **BVMT** (mémoire visuelle) et **CVLTII** (mémoire verbale) étaient également associés à un plus grand nombre de jours de jeu, suggérant là aussi une association entre des déficits cognitifs plus importants et une motivation accrue à compléter les sessions.

Ces premiers résultats de faisabilité démontrent ainsi un grand enthousiasme des patients SEP à l'égard d'une thérapie digitale à domicile dont l'objectif est d'améliorer les troubles cognitifs, ce qui vient renforcer les précédents rapports. <sup>(137)</sup> <sup>(138)</sup>

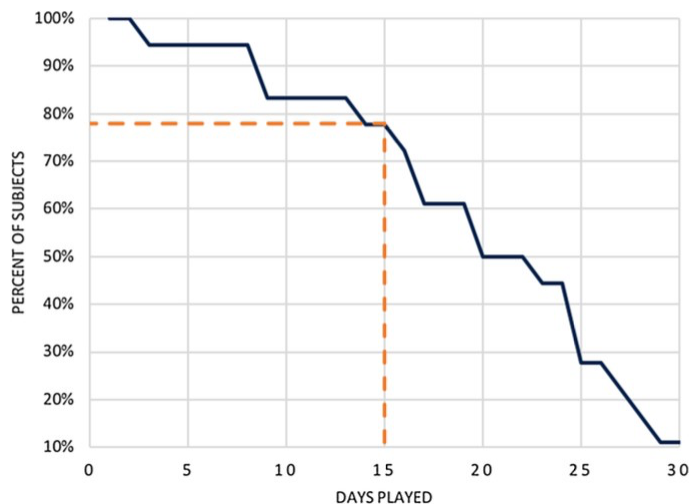


Figure 16. Graphique représentant l'adhésion des participants au protocole de la thérapie digitale EVO™.

En ce qui concerne les résultats préliminaires d'efficacité de la thérapie digitale EVO™, on observe l'évolution suivante des déficits cognitifs des patients entre l'évaluation cognitive initiale et la même évaluation cognitive après 4 semaines de thérapie digitale : (Figure 17)

- Pour le score **SDMT** qui était dans cette étude le résultat principal (amélioration de la vitesse de traitement de l'information du patient SEP), on observe une amélioration significative du score SDMT.
- L'amélioration significative du score cognitif digital **Match**, également utilisé pour évaluer la vitesse de traitement de l'information vient démontrer une cohérence encourageante avec le résultat du SDMT.
- Pour le score **DET** qui évalue les fonctions psychomotrices par le temps de réaction, on observe également une amélioration significative des résultats.

Test	Domain	Pre, mean (sd)	Post, mean (sd)	N	p
BICAMS					
SDMT	Processing speed	48.3 (10.4)	51.9 (10.8)	18	<b>0.003</b>
CVLT-II	Verbal memory	54.8 (13.3)	55.3 (12.0)	19	0.385
BVMT-R	Visual memory	27.5 (8.5)	27.6 (6.9)	19	0.465
Computerized					
Cogstate					
DET	Psychomotor function	2.6 (0.09)	2.5 (0.06)	14	<b>0.006</b>
IDN	Visual attention	2.7 (0.07)	2.7 (0.08)	14	0.755
OCL	Visual memory, attention	0.97 (0.17)	1.01 (0.14)	14	0.147
ONB	Working memory, attention	2.88 (0.09)	2.86 (0.10)	14	0.082
Match	Processing speed	50.9 (7.1)	53.1 (8.0)	16	<b>0.006</b>

Figure 17. Comparaison des différentes mesures cognitives entre les mesure initiales (Pre) et les mesures finales (Post) après 4 semaines d'utilisation de la thérapie digitale EVO™.

Bien qu'il ne s'agisse ici que d'une étude pilote de faisabilité, le projet apporte des preuves indéniables de faisabilité et des résultats préliminaires encourageants sur le rôle important que les thérapies digitales peuvent jouer dans l'amélioration des troubles cognitifs chez des patients SEP. L'impact d'une telle thérapie à domicile se révèle très important, par sa rentabilité, sa facilité d'accès et d'utilisation, sa haute adhésion, ainsi que ses résultats thérapeutiques positifs si des études complémentaires viennent valider ces premières observations.

Un essai clinique EVO™ contrôlé et randomisé de plus grande envergure est en cours.

### III.FREINS D'ADOPTION AUX THERAPIES DIGITALES

Au travers de ces deux premières parties, nous avons pu éclairer et mettre en avant les nombreuses valeurs ajoutées potentielles des thérapies digitales dans la prise en charge de patients atteints de pathologies chroniques.

Valeur et efficacité thérapeutique cliniquement prouvées, réduction des inégalités d'accès aux soins, réduction de la mauvaise observance thérapeutique et solutions économiques pour la réduction des coûts de santé... Les thérapies digitales ont d'ores et déjà su démontrer de nombreux bénéfices aux multiples facettes.

Cependant, et logiquement, comme toute nouveauté dans le domaine médical, les thérapies digitales se heurtent à des barrières d'adoption.

#### III.1 Sécurité et confidentialité des données

« *The world's most valuable resource is no longer oil, but data* » (« *La ressource la plus précieuse du monde n'est plus le pétrole, mais la donnée* ») titre l'hebdomadaire britannique The Economist. <sup>(139)</sup>

La donnée, ressource renouvelable, contrairement à l'or noir, a indéniablement surpassé la valeur du pétrole. 7000 milliards de dollars, soit environ 10% du PIB mondial. C'est ce que représente le marché mondial de la santé selon l'OMS. <sup>(141)</sup> Marché stratégique pour de multiples acteurs, comme les GAFAM (Google, Facebook, Amazon, Microsoft), dont le modèle de création de valeur repose sur la collecte massive de données, la capacité à les centraliser et à les monétiser. <sup>(Figure 18)</sup>

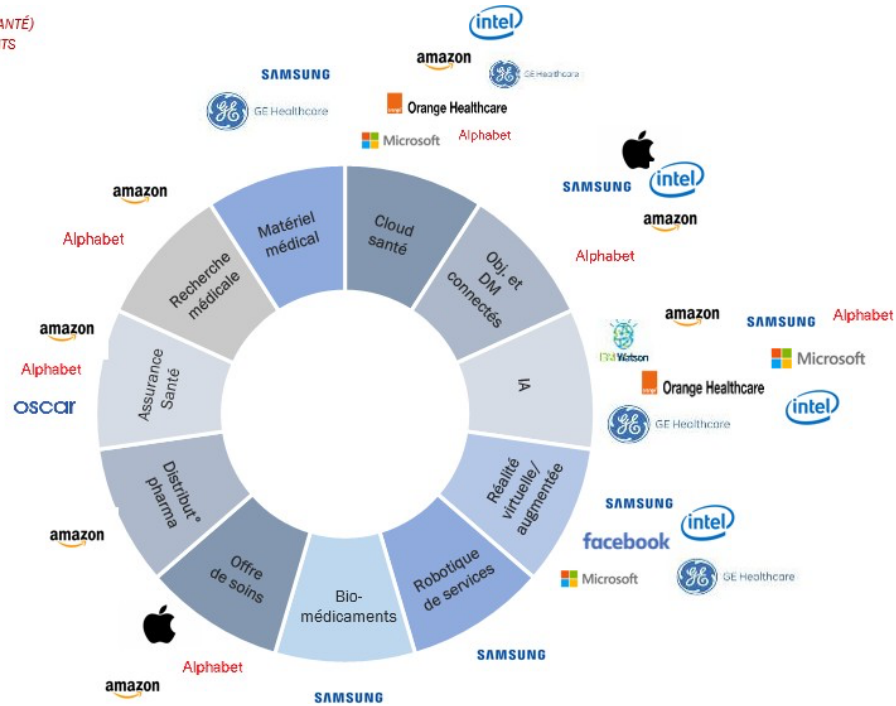


Figure 18. Panorama des différents segments de la santé (et e-santé) investis par les géants du numérique.  
Étude Les Échos

A ce constat indéniable viennent s’ajouter de nombreuses polémiques à propos de la confidentialité et de la sécurité des données des patients :

- La récente polémique (2021) autour de la multinationale américaine IQVIA, le plus gros revendeur de données médicales personnelles au niveau mondial. <sup>(141)</sup>
- L’hébergement par la société américaine Microsoft du Health Data hub, la plus grande plateforme française des données de santé des patients français, mettant en danger la souveraineté numérique française et la confidentialité de ces données. <sup>(142)</sup>
- La société française Doctolib, mandatée par les autorités françaises durant la crise de la Covid-19 pour assurer la prise de vaccination, et qui héberge les données des patients via AWS, le cloud d’Amazon. <sup>(142)</sup>

- L'accord controversé de Google avec plus de 150 hôpitaux aux États-Unis, (projet Nightingale) donnant au géant du numérique le droit d'hébergement et d'accès aux données médicales de millions de patients américains sans leur consentement... <sup>(143)</sup>

Fondées ou infondées, ces polémiques ne font que renforcer la méfiance grandissante globale vis-à-vis de la sécurité des données de santé et la crainte pour leur confidentialité.

Pour rappel, le mécanisme d'action d'une thérapie digitale repose exclusivement sur un logiciel, construit sur des algorithmes, ce qui facilite la génération, la collecte et l'analyse des données de santé du patient en question.

Dans une étude réalisée par Odoxa, Orange Healthcare et la mutuelle santé MNH (Mutuelle Nationale des Hospitaliers), interrogeant le grand public, les médecins et les patients, la moitié des cibles interrogées révèlent craindre que la santé connectée menace le secret médical (46% des patients, 49% des médecins et 50% du grand public). <sup>(144)</sup>

Les résultats d'une autre enquête nationale française révèlent malgré le fait que 92,7% des patients admettent que le dossier médical numérique apporte des avancées majeures (facilité d'accès aux informations par le patient, dossier maintenu à jour), 1 patient sur 3 n'a pas confiance dans la protection de son dossier médical et de sa vie privée. 54,4% des patients ne communiqueraient pas d'informations aux soignants, par crainte d'atteinte au secret médical et à leur vie privée. <sup>(145)</sup>

En avance sur les thérapies digitales d'un point de vue réglementaire (voir I.1.4), les États-Unis ont pris les devants pour répondre à cette problématique de sécurité des données de soins pour les thérapies digitales.

Une étude américaine a observé qu'entre 2002 et 2016, seulement 2% des logiciels de dispositifs médicaux connectés approuvés par la FDA contenaient dans leur notice des informations sur la cybersécurité des données. <sup>(146)</sup>

Des directives de la FDA ont été publiées en 2018, sur la cybersécurité des SaMD (*Software as Medical Devices*), dans lequel les fabricants de thérapies digitales doivent se conformer à des réglementations en pré et post-commercialisation. <sup>(147)</sup>

Cependant, ce ne sont que des directives et l'agence américaine n'impose donc actuellement pas la réalisation d'audits concernant la confidentialité et la sécurité des données de ces thérapies digitales.

Une rigidification de cette réglementation auprès des fabricants pourrait garantir la sécurité des données utilisés dans les thérapies digitales. Des moyens tels que des audits en pré et post commercialisation ou la soumission annuelle obligatoire d'un document évaluant les risques de cybersécurité, peuvent aider les fabricants à prendre en compte les nouvelles technologies afin de compliquer les normes de cryptage existantes et les modèles d'apprentissage automatique, permettant une meilleure sécurité et confidentialité des données. <sup>(148)</sup>

Tout comme pour les aspects réglementaires, il reste là encore des progrès importants à réaliser pour garantir la sécurité et la confidentialité des données utilisées dans les thérapies digitales afin de lever cette importante barrière à l'adoption de ces thérapies.

### **III.2 Adoption des payeurs et des médecins**

Parmi les freins à l'adoption des thérapies digitales, c'est très certainement l'un des plus importants. Comme toute nouvelle thérapie, il ne suffit pas d'avoir cliniquement démontré son efficacité thérapeutique, sa sécurité ou encore ses bénéfices en termes d'économies pour les systèmes de soins pour pouvoir s'implanter pleinement sur le marché de la santé, écosystème complexe dans lequel plusieurs acteurs jouent des rôles essentiels à l'adoption de chaque nouveau produit.

Une fois encore, le très récent développement des thérapies digitales et le flou réglementaire associé qui entoure cette nouvelle classe thérapeutique à ce jour, posent problème et ne font que renforcer les barrières à l'adoption des DTx chez les décideurs ; à savoir les payeurs et les médecins.

Nouvelle classe thérapeutique émergente, les thérapies digitales sont encore trop peu connues des payeurs, pourtant experts, et ce même aux États-Unis.

Selon une enquête menée en 2021 par la société de consulting Avalere pour le fabricant de thérapies digitales Pear Therapeutics, sur les 180 payeurs interrogés (assureurs et employeurs auto-assurés qui couvrent plus de 190 millions de personnes), seulement 22% (n=40) d'entre eux avaient connaissance de l'existence des DTx. Plus des trois quarts des payeurs n'étaient donc pas au courant de ces nouvelles thérapies. <sup>(149)</sup>

Les 40 payeurs connaissant les thérapies digitales ont souligné 4 raisons essentielles caractérisant les DTx et qui représentent pour eux une motivation à leur prise en charge ; les essais contrôlés randomisés et les données réelles publiées (preuves fondamentales de l'efficacité de la thérapie), l'autorisation réglementaire de la FDA et les économies des soins de santé, elles aussi démontrées par des études.

En plus de ces 4 données qui fourniraient une base de preuves pour la couverture des DTx, les payeurs ont relevé les nombreuses valeurs ajoutées de ces dernières ; fournir un accès aux soins pour le patient 24h/24 et 7j/7, une solution thérapeutique économique, et un suivi en temps réel des données du patient par le médecin, entre autres. <sup>(Figure 19)</sup>



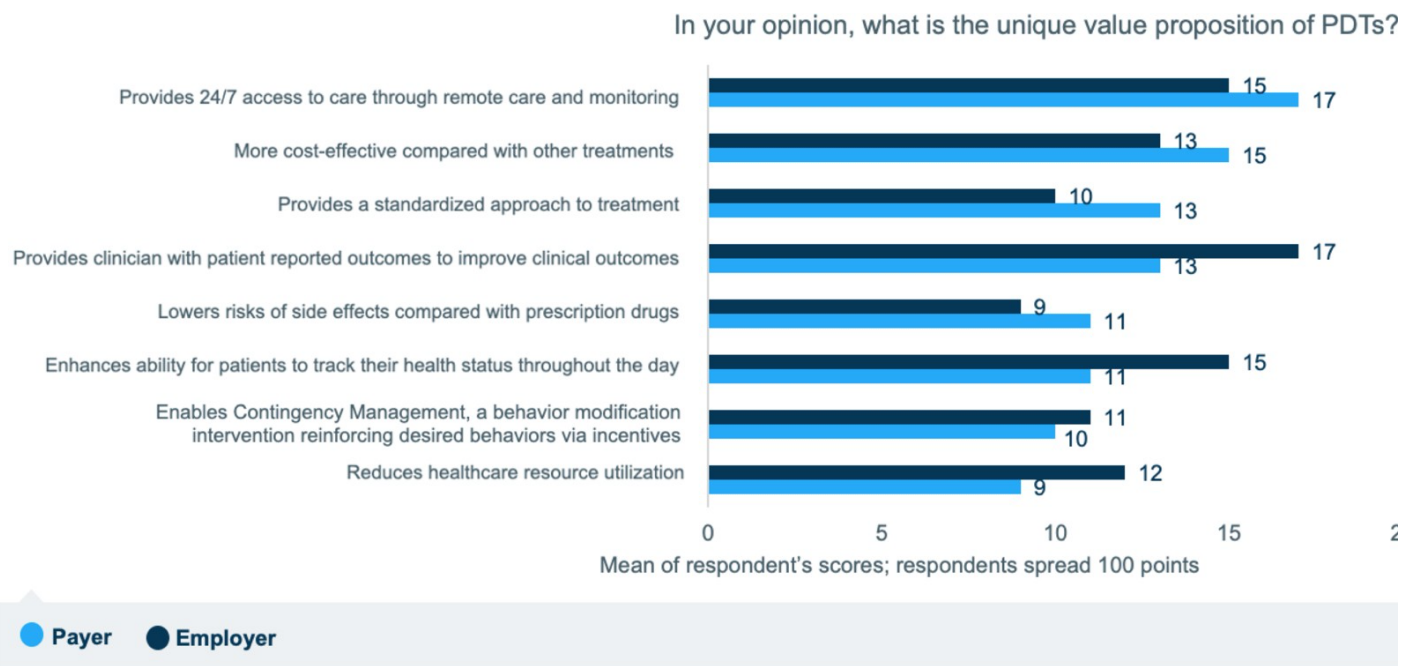


Figure 19. Réponses des 40 sondés sur les valeurs ajoutées des thérapies digitales. Avalere Health LLC.

Malgré le fait que les payeurs aient conscience des nombreux bénéfices des thérapies digitales, ils ne sont encore que très peu à proposer de les prendre en charge.

Sur ces 40 payeurs ayant connaissance des DTx, seulement 16 (soit 40%) proposent actuellement une couverture pour ces thérapies, si soumises à prescription et 10% des 40 payeurs affirment qu'ils ne couvriront pas les DTx à l'avenir ou restent incertains quant à leur prise en charge. (Figure 20)

Do you or your organization currently offer coverage for or anticipate to offer coverage for PDTs?

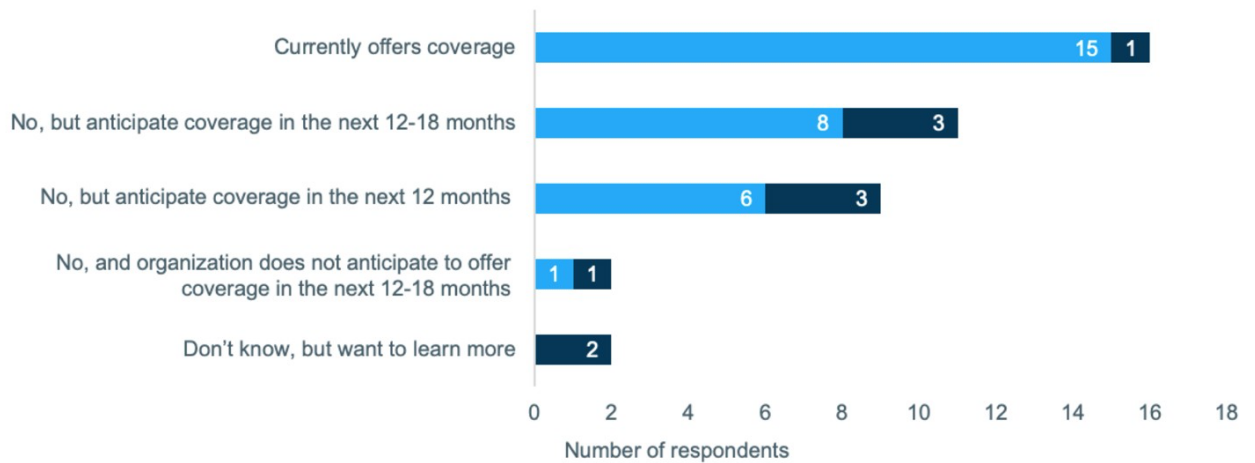


Figure 20. Réponses des 40 sondés sur la prise en charge actuelle et future des Dtx. Avalere Health LLC.

Cette frilosité des payeurs à prendre en charge les thérapies digitales peut aussi s'expliquer par le flou réglementaire qui persiste sur le remboursement des DTx. Bien que les directives du CMS (Centers for Medicaid and Medicaid Services) soient généralement un indicateur réglementaire pour les payeurs, les CMS n'ont pas encore émis de directives claires pour le remboursement des DTx. <sup>(148)</sup>

Même si en théorie la frilosité des payeurs venait à disparaître, le médecin représente lui aussi une autre barrière importante à l'adoption des thérapies digitales, si ce n'est l'ultime barrière.

Un proverbe américain dit que le stylo du médecin reste la technologie la plus coûteuse dans le domaine de la santé. Autrement dit, le médecin reste le décideur le plus important. Il est estimé que la cascade des coûts de santé et de soins qui découlent des décisions prises par le médecin représentent plus de 80 % du coût global des soins de santé. <sup>(150) (151)</sup>

La question que l'on peut se poser est la suivante ; les médecins sont-ils prêts à se tourner vers ces nouvelles thérapies digitales si récentes et à prescrire cette nouvelle classe thérapeutique qu'ils connaissent si peu ?

Ne trouvant pas de données précises sur l'adoption des thérapies digitales par les médecins à la date à laquelle nous effectuons ce travail, nous nous tournons ici vers deux études nous permettant de comprendre le niveau d'adoption des médecins de la santé numérique (e-santé) au sens large. (Pour rappel les thérapies digitales sont une classe bien particulière de la santé numérique. (Voir I.1.1)).

Dans ces deux études menées à 3 ans d'intervalle par l'AMA (American Medicine Association), 1300 médecins sont interrogés entre 2016 et 2019, sur l'utilisation des outils de santé numérique (e-santé).

Ces outils sont classés en 7 catégories et on y retrouve des outils de santé numérique au sens large ; thermomètres connectés, solutions de téléconsultation et télémédecine, applications de « style de vie », logiciels pour la prise de rendez-vous médicaux, ou encore applications mobiles et dispositifs connectés pour la mesure quotidienne de signes vitaux tels que le poids, la pression artérielle à domicile pour le patient chronique. *(Figure 21)*

Remote monitoring for efficiency	Smart versions of common clinical devices such as thermometers, blood pressure cuffs, and scales that automatically record readings in the patient record so you do not have to type it
Remote monitoring and management for improved care	Apps and devices for use by chronic disease patients for daily measurement of vital signs such as weight, blood pressure, blood glucose, etc. Readings are visible to patients and transmitted to the physician's office. Alerts are generated as appropriate for missing or out of range readings
Clinical decision support	Modules used in conjunction with the EHR or apps that integrate with the EHR that highlight potentially significant changes in patient data (e.g., gain or loss of weight, change in blood chemistry)
Patient engagement	Solutions to promote patient wellness and active participation in their care for chronic diseases (e.g., adherence to treatment regimens)
Tele-visits/ virtual visits	An audio/video connection used to see patients remotely (i.e., simple acute illness, adjusting therapy, etc.)
Point of care/ workflow enhancement	Communication and sharing of electronic clinical data to consult with specialists, make referrals and/or transitions of care
Consumer access to clinical data	Secure access allowing patients to view clinical information such as routine lab results, receive appointment reminders and treatment prompts, and to ask for prescription refills, appointments and to speak with their physician

Figure 21. Les 7 catégories d'outils de santé numérique et leurs exemples, utilisées dans les deux études de l'AMA Digital Health Research.

Au travers de ces deux études, on peut retenir 4 éléments importants nous permettant de comprendre le niveau d'adoption actuel de ces outils par les médecins : <sup>(152)</sup>

- On constate une augmentation faible mais significative du nombre de médecins qui considèrent que les solutions de santé numériques leur apportent des avantages dans la prise en charge de leurs patients. (87% vs 85%).
- L'adoption des outils numériques a connu une croissance significative chez tous les médecins. L'amélioration de l'efficacité et de la sécurité des patients en sont les principaux moteurs. <sup>(Figure 22)</sup>
- La croissance la plus significative s'observe sur les outils numériques de soins à distance tels que les solutions de téléconsultation et de télémédecine, et les dispositifs et applications connectés pour la mesure des signes vitaux (poids, pression artérielle) du patient à domicile. <sup>(Figure 22)</sup>

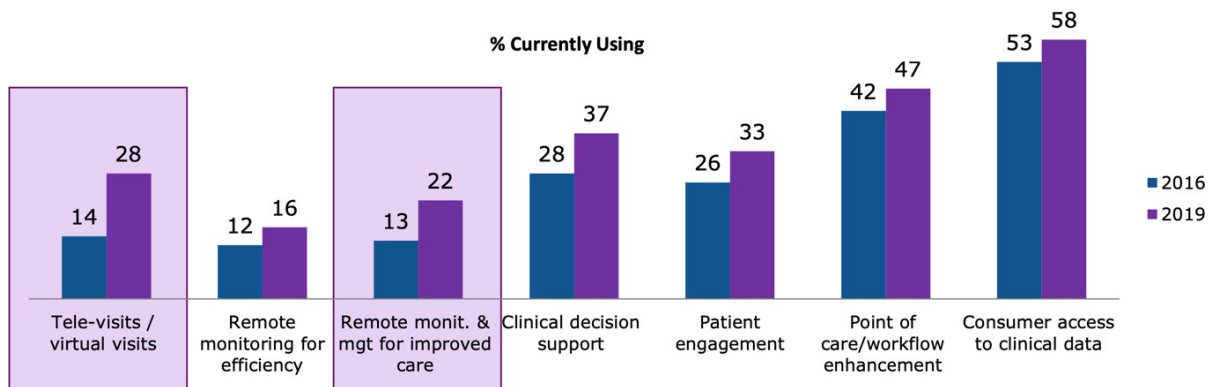


Figure 22. Pourcentage d'utilisation chez les médecins pour chacune des classes d'outils numériques. (2016 et 2019)

- La plupart des technologies émergentes de santé numérique telles que l'intelligence artificielle ou augmentée sont assez bien connues par les médecins, mais leur adoption actuelle est cependant très faible. Ici, on se rapproche beaucoup plus des thérapies digitales, dont les logiciels peuvent reposer sur de l'intelligence artificielle, afin d'interpréter, analyser les données physiologiques du patient afin d'ajuster constamment la thérapie digitale délivrée. (Figure 23) (148) (153) (154)

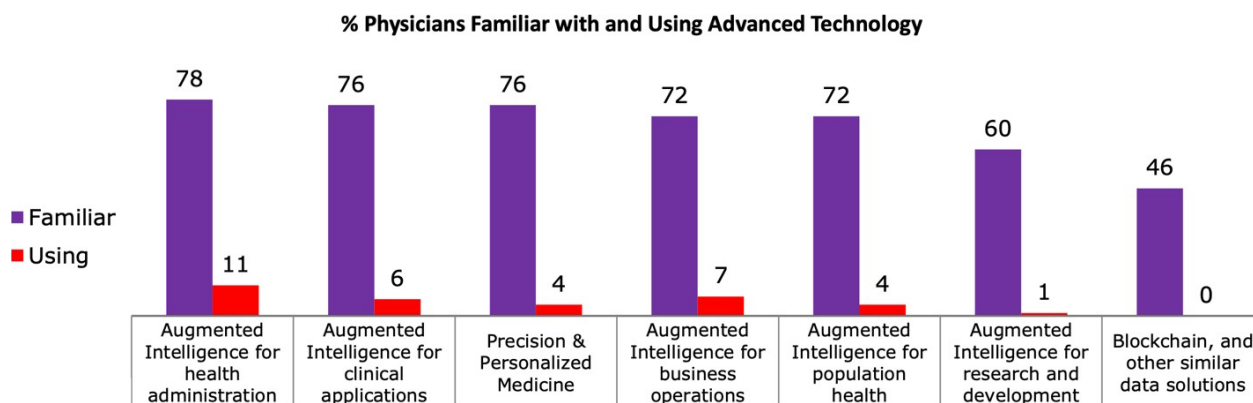


Figure 23. Pourcentage des médecins familiers (violet) et utilisant (rouge) les technologies émergentes telles que l'intelligence artificielle ou augmentée.

Nous faisons donc le constat que l'adhésion des médecins aux solutions digitales augmente. Mais cela reste une adhésion digitale au sens large du terme de la très grande et vaste santé numérique, avec notamment les solutions de téléconsultation et télémédecine, qui voient leur utilisation augmentée, encore plus particulièrement en cette période de Covid-19, dans laquelle 3 médecins généralistes sur 4 ont mis en place la téléconsultation, alors que moins de 5% d'entre eux la pratiquaient auparavant en France. <sup>(155)</sup>

Même si les médecins sont en apparence familiers avec les technologies émergentes, leur utilisation en pratique reste extrêmement faible. Cependant, les études précédentes nous montrent que l'intention des médecins pour intégrer dans leurs pratiques ces nouvelles technologies dans les trois prochaines années est très haute. De plus, les mêmes médecins interrogés indiquent que leur plus grand centre d'intérêt dans ces technologies émergentes est celui d'améliorer leurs soins chez des patients chroniques.

On peut ainsi penser en ce qui concerne les thérapies digitales face à l'ultime barrière que sont les médecins, que leur adoption est très certainement possible et probable, mais qu'elle ne se fera incontestablement pas dans l'immédiat.

## CONCLUSION

Les estimations sont unanimes. Avec plus de 1000% de croissance de part de marché sur les 3 prochaines années à l'horizon 2024, un chiffre d'affaires estimé à 32 milliards de dollars et 270 millions d'utilisateurs prévus pour la même année, le tout additionné à une croissance fulgurante des investissements (+ 894 % entre 2015 et 2019), les thérapies digitales semblent être très prometteuses. <sup>(1) (2) (40)</sup>

Certes, ce ne sont ici que de nombreuses estimations, ce qui signifie par définition que seules les observations futures permettront d'en déterminer ou non la justesse.

Cependant, après avoir pris en compte l'ensemble de nos réflexions et les résultats de nos recherches menées sur le sujet afin de mieux comprendre les forces et faiblesses de cette nouvelle classe thérapeutique, nous sommes pleinement convaincus du rôle essentiel futur à jouer pour les thérapies digitales dans la prise en charge des patients atteints de pathologies chroniques.

En effet, les thérapies digitales se sont révélées être porteuses de nombreuses valeurs ajoutées, comme leur efficacité thérapeutique, cliniquement prouvée, au même nom que les thérapies médicamenteuses conventionnelles, et ceci sur de nombreuses et diverses pathologies chroniques : diabète, cancérologie, douleurs, asthme et BPCO, dépression... Pour les pathologies sur lesquelles il n'existe encore pas à ce jour de thérapies digitales, cela s'avère n'être qu'une question de temps comme nous le démontrent des exemples très prometteurs comme le nôtre sur la Sclérose En Plaques (I.2.1 et II.2).

Par la même occasion, les thérapies digitales s'avèrent également être une réelle solution pour la réduction des inégalités d'accès aux soins ainsi que pour l'amélioration de l'observance thérapeutique des traitements conventionnels, permettant de réaliser d'importantes économies sur les dépenses de soins qui y sont associées (I.2.2 et I.2.3).

Bien entendu, toute nouvelle thérapie doit se confronter comme nous l'avons également observé à des obstacles, et ce encore plus dans ce cas précis où nous sommes, dans un cadre complètement différent des thérapies médicamenteuses conventionnelles, à savoir celui du digital.

Classe thérapeutique émergente encore très peu connue, les thérapies digitales se confrontent ainsi à deux freins d'adoption majeurs ; celui de la confidentialité et de la sécurité des données ainsi que l'adhésion des décideurs et plus particulièrement des médecins, à ce nouveau type de traitements peu conventionnels.

Pour franchir ces deux barrières, car nous sommes entièrement convaincus qu'elles peuvent l'être, il est nécessaire de renforcer la législation sur la sécurité des données de santé utilisées dans les thérapies digitales, c'est une condition obligatoire à l'adoption de ces nouvelles thérapies. À l'heure actuelle, où le volume de données mondiales double tous les trois ans, et où pour chaque personne est créé 1,7 mégabyte de données par seconde, données qui sont potentiellement enregistrées, analysées et décryptées, la sécurité et la confidentialité des données de santé est primordiale. <sup>(156)</sup>

En ce qui concerne l'adoption des thérapies digitales par les médecins, nous avons vu que leur utilisation actuelle était très limitée (III.2). L'intégration de toute nouveauté dans la pratique des médecins ne se fait pas sans difficulté, au même titre que pour une nouvelle thérapie médicamenteuse.

Pour se faire, il faut commencer par accompagner et éduquer les médecins sur cette nouvelle classe thérapeutique, car ce sont eux qui décideront ou non de l'adoption finale des thérapies digitales et de leur intégration dans leur pratique quotidienne.

Cet accompagnement et cette éducation des médecins, selon 90% des sondés de l'étude de l'AMA (III.2) doivent se faire par les fabricants de thérapies digitales eux-mêmes. <sup>(152)</sup>

Il est également nécessaire de lever le flou réglementaire autour des thérapies digitales qui existe à ce jour, notamment afin de pouvoir faire la nette distinction entre santé numérique,



médecine digitale et thérapies digitales, représentant à elles trois plus de 350 000 solutions disponibles sur le marché et qui sont malheureusement encore trop souvent confondues. <sup>(18)</sup>

Pour conclure, nous pensons que l'avenir des thérapies digitales est un avenir dans lequel ces dernières seront complémentaires aux thérapies médicamenteuses conventionnelles dans la prise en charge de patients atteints de pathologies chroniques.

Le digital, même thérapeutique, ne remplacera jamais de manière intégrale la médecine, et ce n'est pas là son intention. Les thérapies digitales devront être utilisées avec les objectifs de compléter et optimiser les thérapies médicamenteuses existantes et futures.

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

**Figure 1.** *Timeline de l'apparition des Thérapies digitales (DTx).*

<https://peartherapeutics.com/science/prescription-digital-therapeutics/> Consulté le 12 octobre 2021.

**Figure 2.** *Graphique montrant l'évolution du nombre d'essais cliniques portant sur les thérapies digitales renseignées sur clinicaltrials.gov ces dix dernières années.*

<https://www.evidera.com/digital-therapeutics-past-trends-and-future-prospects/> Consulté le 18 octobre 2021.

**Figure 3.** *Différence entre la santé numérique, la médecine digitale et les thérapies digitales, en fonction des risques différents et des niveaux correspondants de preuves nécessaires et de surveillance réglementaire, et exemples de produits.*

<https://hxlbriefing.s3-eu-west-1.amazonaws.com/Digital+Industry+Categorization.pdf>

Consulté le 20 octobre 2021

**Figure 4.** *Triade de l'EBM (Evidence-Based Medicine) ou médecine basée sur les preuves, aux croisements de l'expérience clinique du praticien, des données de la recherche et des préférences patients.*

<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d3/EBMfr.jpg>

Consulté le 21 octobre 2021

**Figure 5.** *Périmètre réglementaire des DTx.* <https://www.lesechos-etudes.fr/web/image/18781> Consulté le 28 octobre 2021

**Figure 6.** *Graphique représentant l'évolution des fonds d'investissements par mois et en milliards de dollars dans les compagnies et start-up de l'e-santé depuis 2016.*

<https://rockhealth.com/insights/h1-2021-digital-health-funding-another-blockbuster-year-in-six-months/>

Consulté le 2 novembre 2021

**Figure 7.** *Écosystème des thérapies digitales représentant les différentes parties prenantes et leurs intérêts personnels pour les DTx.*

[https://www.ey.com/en\\_us/health/digital-therapeutics-are-redefining-digital-health-market](https://www.ey.com/en_us/health/digital-therapeutics-are-redefining-digital-health-market) Consulté le 3 novembre 2021

**Figure 8.** Pipeline des thérapies digitales (Novembre 2020).

Nisarg A. Patel & Atul J. Butte

“Characteristics and challenges of the clinical pipeline of digital therapeutics” Digital Medicine volume 3, Article number: 159 (2020) <https://www.nature.com/articles/s41746-020-00370-8>

Consulté le 3 novembre 2021

**Figure 9.** Les 10 principales causes de mortalité dans le monde selon l’OMS. (2019)

<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> Consulté le 8 novembre 2021

**Figure 10.** Mécanismes physiopathologiques de la Sclérose En Plaques.

<https://www.inserm.fr/dossier/sclerose-en-plaques-sep/>

Consulté le 11 novembre 2021

**Figure 11.** Les différentes formes évolutives de la Sclérose En Plaques.

<https://institutducerveau-icm.org/fr/sclerose-en-plaques/> Consulté le 11 novembre 2021

**Figure 12.** L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale.

Neurology 1983; 33: 1444-1452

**Figure 13.** Exemple d'une grille de test SDMT.

DW Langdon, MP Amato, J Boringa, B Brochet, F Foley, S Fredrikson, P Hämäläinen, H-P Hartung, L Krupp, IK Penner, AT Reder and RHB Benedict, “Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)”, Multiple Sclerosis Journal 0(0) 1–8, 2012

**Figure 14.** Exemple d'une grille de test BVMT-R.

DW Langdon, MP Amato, J Boringa, B Brochet, F Foley, S Fredrikson, P Hämäläinen, H-P Hartung, L Krupp, IK Penner, AT Reder and RHB Benedict, “Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)”, Multiple Sclerosis Journal 0(0) 1–8, 2012

**Figure 15.** Pipeline des thérapies digitales de Akili Interactive. <https://www.akiliinteractive.com/product-development> Consulté le 16 novembre 2021

**Figure 16.** Graphique représentant l'adhésion des participants au protocole de la thérapie digitale EVO™.

Riley M. Bove. Gillian Rush. Chao Zhao. William Rowles. Priya Garcha. John Morrissey. Adrian Schembri. Titi Alailima. Dawn Langdon. Katherine Possin. Adam Gazzaley. Anthony Feinstein. Joaquin Anguera, "A Videogame-Based Digital Therapeutic to Improve Processing Speed in People with Multiple Sclerosis: A Feasibility Study", *Neurol Ther* (2019) 8:135–145

**Figure 17.** Comparaison des différentes mesures cognitives entre les mesure initiales (Pre) et les mesures finales (Post) après 4 semaines d'utilisation de la thérapie digitale EVO™.

Riley M. Bove. Gillian Rush. Chao Zhao. William Rowles. Priya Garcha. John Morrissey. Adrian Schembri. Titi Alailima. Dawn Langdon. Katherine Possin. Adam Gazzaley. Anthony Feinstein. Joaquin Anguera, "A Videogame-Based Digital Therapeutic to Improve Processing Speed in People with Multiple Sclerosis: A Feasibility Study", *Neurol Ther* (2019) 8:135–145

**Figure 18.** Panorama des différents segments de la santé (et e-santé) investis par les géants du numérique. Étude Les Échos

<https://itsocial.fr/enjeux-it/enjeux-donnees/bigdata/gafam-bigtech-ont-sante/>

Consulté le 16 novembre 2021

**Figure 19.** Réponses des 40 sondés sur les valeurs ajoutées des thérapies digitales. Avalere Health LLC. Survey Shows Potential, Challenges, and Solutions for Broad PDT Access

<https://avalere.com/insights/survey-shows-potential-challenges-and-solutions-for-broad-pdt-access>

Consulté le 18 novembre 2021

**Figure 20.** Réponses des 40 sondés sur la prise en charge actuelle et future des Dtx. Avalere Health LLC. Survey Shows Potential, Challenges, and Solutions for Broad PDT Access

<https://avalere.com/insights/survey-shows-potential-challenges-and-solutions-for-broad-pdt-access>

Consulté le 18 novembre 2021

**Figure 21.** Les 7 classes d'outils de santé numérique et leurs exemples, utilisées dans les deux études de l'AMA Digital Health Research.

AMA Digital Health Research, Physicians' motivations and requirements for adopting digital health Adoption and attitudinal shifts from 2016 to 2019

<https://www.ama-assn.org/system/files/2020-02/ama-digital-health-study.pdf> Consulté le 18 novembre 2021

**Figure 22.** *Pourcentage d'utilisation chez les médecins pour chacune des classes d'outils numériques. (2016 et 2019)*

AMA Digital Health Research, Physicians' motivations and requirements for adopting digital health Adoption and attitudinal shifts from 2016 to 2019 <https://www.ama-assn.org/system/files/2020-02/ama-digital-health-study.pdf> Consulté le 18 novembre 2021

**Figure 23.** *Pourcentage des médecins familiaux (violet) et utilisant (rouge) les technologies émergentes telles que l'intelligence artificielle ou augmentée.*

AMA Digital Health Research, Physicians' motivations and requirements for adopting digital health Adoption and attitudinal shifts from 2016 to 2019 <https://www.ama-assn.org/system/files/2020-02/ama-digital-health-study.pdf> Consulté le 18 novembre 2021

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) Juniper Research: Digital Therapeutics Market to Exceed \$32 billion by 2024 Offering Mixed Fortunes for Drug Companies. <https://www.businesswire.com/news/home/20190514005789/en/Juniper-Research-Digital-Therapeutics-Market-Exceed-32>. Consulté le 3 janvier 2023.
- 2) Essor des thérapies digitales ou DTx. <https://techtomed.com/essor-des-therapies-digitales-ou-dtx/> Consulté le 3 janvier 2023.
- 3) Digital Therapeutics Definition and Core Principles. [https://dtxalliance.org/wpcontent/uploads/2021/01/DTA\\_DTx-Definition-and-Core-Principles.pdf](https://dtxalliance.org/wpcontent/uploads/2021/01/DTA_DTx-Definition-and-Core-Principles.pdf). Consulté le 3 janvier 2023.
- 4) Digital Therapeutics: Past Trends and Future Prospects. <https://www.evidera.com/digital-therapeutics-past-trends-and-future-prospects/> Consulté le 3 janvier 2023.
- 5) reSET-O®. <https://dtxalliance.org/products/reset-o/>. Consulté le 3 janvier 2023.
- 6) Click Therapeutics lands \$17M in funding round led by Sanofi. <https://www.mobihealthnews.com/content/click-therapeutics-lands-17m-funding-round-led-sanofi>. Consulté le 3 janvier 2023.
- 7) Propeller Health Announces Expansion of Digital Health Collaboration with GlaxoSmithKline to Improve Management of Asthma and COPD. <https://propellerhealth.com/press/press-release/propeller-health-announces-expansion-of-digital-health-collaboration-with-glaxosmithkline-to-improve-management-of-asthma-and-copd/> Consulté le 3 janvier 2023.
- 8) Propeller®. <https://dtxalliance.org/products/propeller/>. Consulté le 3 janvier 2023.
- 9) Dr. Joseph Kvedar's resume <https://www.joekvedar.com/wp-content/uploads/2020/12/kvedar-resume-12-7-2020-1.pdf> Consulté le 19 janvier 2023
- 10) Joseph C. Kvedar, MD <https://www.hsph.harvard.edu/ecpe/faculty/joseph-c-kvedar/> Consulté le 19 janvier 2023
- 11) Amit Dang, Dimple Arora, Pawan Rane "Role of digital therapeutics and the changing future of healthcare", *J Family Med Prim Care*, 2020May; 9(5): 2207–2213. Consulté le 19 janvier 2023
- 12) United States Patent and Trademark Office. homepage on the internet. 2012. <http://tsdr.uspto.gov/documentviewer?caseId=sn85765357&docId=FTK20121101070417#docIn dex=4&page=> Consulté le 19 janvier 2023

- 13) Cameron Sepah, Luohua Jiang, Anne L Peters “Long-Term Outcomes of a Web-Based Diabetes Prevention Program: 2-Year Results of a Single-Arm Longitudinal Study”, *Journal of Medical Internet Research*, 2015 Apr; 17(4): e92.
- 14) Digital Therapeutics Definition and Core Principles. [https://dtxalliance.org/wp-content/uploads/2021/01/DTA\\_DTx-Definition-and-Core-Principles.pdf](https://dtxalliance.org/wp-content/uploads/2021/01/DTA_DTx-Definition-and-Core-Principles.pdf). Consulté le 19 janvier 2023
- 15) DTx Product Best practices. [https://dtxalliance.org/wp-content/uploads/2021/01/DTA\\_DTx-Product-Best-Practices\\_11.11.19.pdf](https://dtxalliance.org/wp-content/uploads/2021/01/DTA_DTx-Product-Best-Practices_11.11.19.pdf) Consulté le 20 janvier 2023
- 16) Kayode Philip Fadahunsi, James Tosin Akinlua, Petra A Wark, Joseph Gallagher, Christopher Carroll, Josip Car, Azeem Majeed, John O'Donoghue “Information Quality Frameworks for Digital Health Technologies: Systematic Review” *Journal of Medical Internet Research*, 2021 May; 23(5): e23479.
- 17) Defining Digital Medicine <https://www.dimesociety.org/about-us/defining-digital-medicine/> Consulté le 20 janvier 2023
- 18) Over 350K digital health apps are flooding the market—here’s how apps can stand out <https://www.emarketer.com/content/over-350k-digital-health-apps-flooding-market-here-s-how-apps-stand> Consulté le 21 janvier 2023
- 19) DTA Homepage <https://dtxalliance.org> Consulté le 21 janvier 2023
- 20) Digital Medicine Society Homepage <https://medium.com/digital-medicine-society-dime> Consulté le 21 janvier 2023
- 21) NODE.Health Homepage <https://nodehealth.org> Consulté le 21 janvier 2023
- 22) Joseph Watine “Translations of the “Evidence-Based Medicine” concept in different languages: is it time for international standardisation?”, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, Published in Print: 2010-09-01, 48:1227–8.
- 23) Médecine fondée sur les faits [https://fr.wikipedia.org/wiki/Médecine\\_fondée\\_sur\\_les\\_faits](https://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9decine_fond%C3%A9e_sur_les_faits) Consulté le 21 janvier 2023
- 24) DTx Product Best Practices [https://dtxalliance.org/wp-content/uploads/2021/01/DTA\\_DTx-Product-Best-Practices\\_11.11.19.pdf](https://dtxalliance.org/wp-content/uploads/2021/01/DTA_DTx-Product-Best-Practices_11.11.19.pdf) Consulté le 25 janvier 2023
- 25) ISO 14971:2019 Medical devices — Application of risk management to medical devices <https://www.iso.org/standard/72704.html> Consulté le 25 janvier 2023
- 26) ISO 13485 MEDICAL DEVICE <https://www.iso.org/iso-13485-medical-devices.html> Consulté le 25 janvier 2023
- 27) ISO 9241-210:2019 Ergonomics of human-system interaction — Part 210: Human-centred design for interactive systems <https://www.iso.org/standard/77520.html> Consulté le 25 25 janvier 2023
- 28) IEC 62366-1:2015 Medical devices — Part 1: Application of usability engineering to medical devices <https://www.iso.org/standard/63179.html> Consulté le 25 janvier 2023

- 29) Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) <https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-protection-donnees> Consulté le 25 janvier 2023
- 30) Top 69 Digital Therapeutics startups <https://www.medicalstartups.org/top/digital-therapeutics/> Consulté le 28 janvier 2023
- 31) Digital Health Software Precertification (Pre-Cert) Program <https://www.fda.gov/medical-devices/digital-health-center-excellence/digital-health-software-precertification-pre-cert-program> Consulté le 28 janvier 2023
- 32) Software as a Medical Device (SaMD) <https://www.fda.gov/medical-devices/digital-health-center-excellence/software-medical-device-samd> Consulté le 28 janvier 2023
- 33) Règlementation relative aux dispositifs médicaux (dm) et aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (dmdiv) <https://ansm.sante.fr/documents/referance/reglementation-relative-aux-dispositifs-medicaux-dm-et-aux-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-dmdiv/logiciels-et-applications-mobiles-en-sante> Consulté le 28 janvier 2023
- 34) SIVAN signe un accord historique avec le CEPS sur son logiciel de télésurveillance du cancer du poumon Moovcare® <https://biotechinfo.fr/article/sivan-signe-un-accord-historique-avec-le-ceps-sur-son-logiciel-de-telesurveillance-du-cancer-du-poumon-moovcare/> Consulté le 28 janvier 2023
- 35) Moovcare Homepage <https://www.moovcare.com/fr/> Consulté le 28 janvier 2023
- 36) LOI n° 2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038821260> Consulté le 28 janvier 202
- 37) Entrée en application du nouveau règlement européen relatif aux dispositifs médicaux <https://ansm.sante.fr/actualites/entree-en-application-du-nouveau-reglement-europeen-relatif-aux-dispositifs-medicaux> Consulté le 28 janvier 2023
- 38) Garantir la sécurité et les performances des dispositifs médicaux <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/LSU/?uri=CELEX%3A32017R0745> Consulté le 28 janvier 2023
- 39) Digital health companies smash another funding record, raising \$14.7B in first half of the year <https://medcitynews.com/2021/07/digital-health-companies-smash-another-funding-record-raising-14-7b-this-year/> Consulté le 02 février 2023
- 40) VCs: Looking at a Future of Digital Therapeutics <https://caia.org/blog/2020/09/28/vcs-looking-at-a-future-of-digital-therapeutics> Consulté le 02 février 2023
- 41) Digital health tools gain momentum among physicians <https://www.ama-assn.org/press-center/press-releases/digital-health-tools-gain-momentum-among-physicians> Consulté le 02 février 2023



- 42) Charlene C Quin, Suzanne Sysko Clough, James M Minor, Dan Lender, Maria C Okafor, Ann Gruber-Baldini, “WellDoc™ Mobile Diabetes Management Randomized Controlled Trial: Change in Clinical and Behavioral Outcomes and Patient and Physician Satisfaction”, *Diabetes Technol Ther*, 2008 Jun;10(3):160-8.
- 43) Fabrice Denis, Ethan Basch, Anne-Lise Septans, “Two-Year Survival Comparing Web-Based Symptom Monitoring vs Routine Surveillance Following Treatment for Lung Cancer”, *JAMA*. 2019;321(3):306-307.
- 44) Alicia E. Meuret, Frank H. Wilhelm, Thomas Ritz, and Walton T. Roth, “Feedback of End-tidal pCO<sub>2</sub> as a Therapeutic Approach for Panic Disorder”, *J Psychiatr Res.*, 2008 Jun; 42(7): 560–568.
- 45) Priebe JA, Haas KK, Moreno Sanchez LF, Schoefmann K, Utpadel-Fischler DA, Stockert P, Thoma R, Schiessl C, Kerkemeyer L, Amelung V, Jedamzik S, Reichmann J, Marschall U, Toelle TR, “Digital Treatment of Back Pain versus Standard of Care: The Cluster-Randomized Controlled Trial, Rise- uP”, *Journal of Pain Research*, 2020:13 1823–1838.
- 46) Aimee N C Campbell, Edward V Nunes, Abigail G Matthews, Maxine Stitzer, Gloria M Miele, Daniel Polsky, Eva Turrigiano, Scott Walters, Erin A McClure, Tiffany L Kyle, Aimee Wahle, Paul Van Veldhuisen, Bruce Goldman, Dean Babcock, Patricia Quinn Stabile, Theresa Winhusen, Udi E Ghitza, “Internet-delivered treatment for substance abuse: a multisite randomized controlled trial”, *Am J Psychiatry*, 2014 Jun;171(6):683-90.
- 47) Population rural (% de la population totale)  
<https://donnees.banquemondiale.org/indicateur/SP.RUR.TOTL.ZS> Consulté le 8 février 2023
- 48) La moitié de la population de la planète n’a pas accès aux services de santé essentiels  
<https://www.who.int/fr/news/item/13-12-2017-world-bank-and-who-half-the-world-lacks-access-to-essential-health-services-100-million-still-pushed-into-extreme-poverty-because-of-health-expenses>  
 Consulté le 8 février 2023
- 49) Population rural (% de la population totale) - United States  
<https://donnees.banquemondiale.org/indicateur/SP.RUR.TOTL.ZS?locations=US>
- 50) Healthypeople.gov, Homepage <https://www.healthypeople.gov/2020> Consulté le 8 février 2023
- 51) Sirin Yaemsiri, Johanna M. Alfier, Ernest Moy, Lauren M. Rossen, Brigham Bastian, “Healthy People 2020: Rural Areas Lag In Achieving Targets For Major Causes Of Death”, *HEALTH AFFAIRS*, VOL. 38, NO. 12: RURAL

- 52) Alan R. Weil, "Rural Health", *Health Affairs*, Décembre 2019, p 1963.  
<https://www.healthaffairs.org/doi/pdf/10.1377/hlthaff.2019.01536>
- 53) WHAT IS THE IMPACT OF CHRONIC DISEASE ON AMERICA? Partnership to fight chronic disease  
[https://www.fightchronicdisease.org/sites/default/files/pfcd\\_blocks/PFCD\\_US.FactSheet\\_FINAL1%20%282%29.pdf](https://www.fightchronicdisease.org/sites/default/files/pfcd_blocks/PFCD_US.FactSheet_FINAL1%20%282%29.pdf) Consulté le 8 février 2023
- 54) New Findings Confirm Predictions on Physician Shortage <https://www.aamc.org/news-insights/press-releases/new-findings-confirm-predictions-physician-shortage> Consulté le 8 février 2023
- 55) Demand for healthcare workers will outpace supply by 2025 <https://www.mercer.us/our-thinking/career/demand-for-healthcare-workers-will-outpace-supply-by-2025.html> Consulté le 8 février 2023
- 56) The Growing Crisis of Chronic Disease in the United States  
[https://www.fightchronicdisease.org/sites/default/files/docs/GrowingCrisisofChronicDiseaseintheUSfactsheet\\_81009.pdf](https://www.fightchronicdisease.org/sites/default/files/docs/GrowingCrisisofChronicDiseaseintheUSfactsheet_81009.pdf) Consulté le 8 février 2023
- 57) Mobile Fact Sheet <https://www.pewresearch.org/internet/fact-sheet/mobile/> Consulté le 8 février 2023
- 58) National Diabetes Statistics Report, 2020, Center for Disease control and prevention  
<https://www.cdc.gov/diabetes/library/features/diabetes-stat-report.html> Consulté le 8 février 2023
- 59) Why Diabetes is a Concern for Rural Communities  
<https://www.ruralhealthinfo.org/toolkits/diabetes/1/rural-concerns> Consulté le 8 février 2023
- 60) Diabetes Still Highest Among AI/AN, National Indian Council on Aging <https://www.nicoa.org/diabetes-still-highest-among-ai-an/> Consulté le 8 février 2023
- 61) Shomali M, Iyer AK, Griffin BT, Peeples M, "A novel economic analysis applied to innovative diabetes digital health intervention demonstrates significant financial benefits", *Diabetes*. 2018;67(suppl 1; abstr 1317-P).
- 62) Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) <https://www.cdc.gov/copd/index.html> Consulté le 8 février 2023

- 63) Prasadini N. Perera, Edward P. Armstrong, Duane L. Sherrill, and Grant H. Skrepnek, "Acute Exacerbations of COPD in the United States: Inpatient Burden and Predictors of Costs and Mortality", *Journal Of Chronic Obstructive pulmonary Disease*, 9:131–141, 2012
- 64) Khaled Alshabani, Amy A Attaway, Michael J Smith, Uddalak Majumdar, Richard Rice, Xiaozhen Han, Xiaofeng Wang and Umur Hatipoglu, "Electronic inhaler monitoring and healthcare utilization in chronic obstructive pulmonary disease", *Journal of Telemedicine and Telecare*, 0(0) 1–9, 2019
- 65) Electronic Inhaler Monitoring Reduces Hospitalizations, ER Visits in Patients with COPD  
<https://newsroom.clevelandclinic.org/2019/06/11/electronic-inhaler-monitoring-reduces-hospitalizations-er-visits-in-patients-with-copd/> Consulté le 9 février 2023
- 66) Giselle S Mosnaim, David A Stempel, Candy Gonzalez, Brittany Adams, Naomi BenIsrael-Olive, Rahul Gondalia, Leanne Kaye, Madeleine Shalowitz, Stanley Szeffler, "The Impact of Patient Self-Monitoring Via Electronic Medication Monitor and Mobile App Plus Remote Clinician Feedback on Adherence to Inhaled Corticosteroids: A Randomized Controlled Trial", *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2021 Apr;9(4):1586-1594.
- 67) Sanna Iivanainen, Tuomo Alanko, Katriina Peltola, Teemu Konkola, Jussi Ekström, Henri Virtanen, and Jussi P. Koivunen, "ePROs in the follow-up of cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a retrospective study", *J Cancer Res Clin Oncol.*, 2019; 145(3): 765–774.
- 68) Kaiku Health, Digital Therapeutic Alliance <https://dtxalliance.org/products/kaiku-health/> Consulté le 9 février 2023
- 69) Des inégalités d'accès aux soins encore trop importantes et qui risquent de s'accroître à l'avenir, selon la Mutualité française
- 70) <https://www.previsissima.fr/actualite/les-inegalites-daccès-aux-soins-sont-encore-trop-importantes-et-qui-risquent-de-saccroître-a-lavenir-selon-la-mutualite-français.html> Consulté le 9 février 2023
- 71) Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. World Health Organization, Asthma. In: World Health Organization, editor. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2003. pp. 47–58.  
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf;jsessionid=0E08E211F0713AB1F4C1D5E59852E50E?sequence=1> Consulté le 3 mars 2023
- 72) Hurtado-de-Mendoza A., Cabling M.L., Sheppard V.B., "Rethinking agency and medical adherence technology: Applying Actor Network Theory to the case study of Digital Pills.", *Nurs. Inq.*, 2015;22:326–335.

- 73) Digital Therapeutics: Enterprise Opportunities in Virtual HealthcareTata consultancy services  
<https://www.tcs.com/healthcare-digital-therapeutics> Consulté le 3 mars 2023
- 74) L'observance en France : Plus de 9 milliards d'euros d'économies potentielles en 1 seule année sur6 pathologies chroniques ! <https://lecrip.org/wp-content/uploads/2014/11/Info-Presse-Observance-VF1.pdf>  
Consulté le 3 mars 2023
- 75) Giuseppe Recchia, Daniela Maria Capuano, Neeraj Mistri, and Roberto Verna, "Digital Therapeutics-What they are, what they will be", *ACTA SCIENTIFIC MEDICAL SCIENCES*, Volume 4 Issue 3 March 2020
- 76) Rajan Merchant, Stanley J. Szeffler, Bruce G. Bender, Leanne Kaye, David Van Sickle, David A. Stempel, "Impact of a digital health intervention on asthma resource utilization", *World Allergy Organization Journal*, VOLUME 11, 28, JANUARY 01, 2018
- 77) David F. Tolin, Patrick B. McGrath, Lisa R. Hale, Daniel N. Weiner, and Ralitza Gueorguieva, A "Multisite Benchmarking Trial of Capnometry Guided Respiratory Intervention for Panic Disorder in Naturalistic Treatment Settings", *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2017; 42(1): 51–58.
- 78) Alicia Kaplan, Anthony P. Mannarino & P. V. Nickell, "Evaluating the Impact of Freespira on Panic Disorder Patients' Health Outcomes and Healthcare Costs within the Allegheny Health Network", *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, volume 45, pages 175–181 (2020)
- 79) Digital Sleep Therapeutic Would Save Costs for Payers, Employers, Analyses Find  
<https://www.ajmc.com/view/digital-sleep-therapeutic-would-save-costs-for-payers-employers- analyses-find> Consulté le 4 mars 2023
- 80) Velez FF, Smith NJ, Morin CM, Malone D., "Budget impact analysis of the first FDA-authorized, non-drug, prescription digital therapeutic for the treatment of chronic insomnia", Presented at: AMCP 2021; April 12-16, 2021. Abstract F27.
- 81) A digital therapy can be economically sustainable? <https://dtxexplained.com/a-digital-therapy-can-be-economically-sustainable/> Consulté le 4 mars 2023
- 82) CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS 2019, World Health Organization  
<https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus> Consulté le 4 mars 2023

- 83) Beevers, Christopher G. Pearson, Rahel Hoffman, James S. Foulser, A. Alban Shumake, Jason Meyer, Björn, “Effectiveness of an internet intervention (Deprexis) for depression in a United States adult sample: A parallel-group pragmatic randomized controlled trial”, *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 2017, Vol. 85, No. 4, 367–380
- 84) G. Abbadessa, F. Brigo, M. Clerico, S. De Mercanti, F. Trojsi, G. Tedeschi, S. Bonavita, and L. Lavorgna, “Digital therapeutics in neurology”, *J Neurol*. 2021 May 20: 1–16.
- 85) Sanofi et Happify Health consolident leur collaboration autour des DTx sur prescription médicale destinées à remédier aux problèmes de santé mentale des personnes atteintes de sclérose en plaques <https://www.sanofi.com/fr/media-room/articles/2019/happify-collaboration> Consulté le 10 mars 2023
- 86) Novartis se met à la thérapie digitale [https://www.challenges.fr/entreprise/sante-et-pharmacie/novartis-teste-la-therapie-digitale\\_678080](https://www.challenges.fr/entreprise/sante-et-pharmacie/novartis-teste-la-therapie-digitale_678080) Consulté le 10 mars 2023
- 87) Sclérose en plaques (SEP) <https://www.inserm.fr/dossier/sclerose-en-plaques-sep/> Consulté le 10 mars 2023
- 88) LA SCLÉROSE EN PLAQUES (SEP) : CAUSES, MÉCANISMES, SYMPTÔMES ET TRAITEMENTS <https://institutducerveau-icm.org/fr/sclerose-en-plaques/> Consulté le 10 mars 2023
- 89) Sclérose en plaques <https://www.ffn-neurologie.fr/grand-public/maladies/sclérose-en-plaques> Consulté le 10 mars 2023
- 90) SCLÉROSE EN PLAQUES (SEP) <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/sclerose-plaques-sep.html> Consulté le 10 mars 2023
- 91) Sclérose en plaques <https://www.arsep.org/fr/168-définition%20et%20chiffres.html> Consulté le 10 mars 2023
- 92) LE TRAITEMENT DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/sclerose-plaques-sep/traitement.html> Consulté le 10 mars 2023
- 93) DW Langdon, MP Amato, J Boringa, B Brochet, F Foley, S Fredrikson, P Hämäläinen, H-P Hartung, L Krupp, IK Penner, AT Reder and RHB Benedict, “Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)”, *Multiple Sclerosis Journal* 0(0) 1–8, 2012

- 94) R H B Benedict, F Munschauer, R Linn, C Miller, E Murphy, F Foley, L Jacobs “Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire”, *Mult Scler*, 2003 Feb;9(1):95-101
- 95) Ralph H B Benedict, Jill S Fischer, Cate J Archibald, Peter A Arnett, William W Beatty, Julie Bobholz, Gordon J Chelune, John D Fisk, Dawn W Langdon, Lauren Caruso, Fred Foley, Nicholas G LaRocca, Lindsey Vowels, Amy Weinstein, John DeLuca, Stephen M Rao, Frederick Munschauer, “Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach” *Clinical Neuropsychology*, 2002 Aug;16(3):381-97.
- 96) M A Shawaryn, K M Schiaffino, N G LaRocca, M V Johnston, “Determinants of health-related quality of life in multiple sclerosis: the role of illness intrusiveness”, *Mult Scler*, 2002 Aug;8(4):310-8.
- 97) Silvana L Costa, Helen M Genova, John DeLuca, Nancy D Chiaravalloti, “Information processing speed in multiple sclerosis: Past, present, and future”, *Multiple Sclerosis Journal*, Vol 23, Issue 6, 2017
- 98) Eric M Cheng, Carolyn J Crandall, Christopher T Bever Jr, Barbara Giesser, Jodie K Haselkorn, Ron D Hays, Paul Shekelle, Barbara G Vickrey, “Quality indicators for multiple sclerosis”, *Multiple sclerosis*, 2010 Aug;16(8):970-80.
- 99) John F. Kurtzke, “Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS)”, *Neurology*, 1983;33:1444
- 100) Heinz Wiendl & Sven G. Meuth, “Pharmacological Approaches to Delaying Disability Progression in Patients with Multiple Sclerosis”, *Drugs*, volume 75, pages 947–977 (2015)
- 101) Expanded Disability Status Scale (EDSS) <https://mstrust.org.uk/a-z/expanded-disability-status-scale-edss> Consulté le 10 mars 2023
- 102) Functional Systems Scores (FSS) and Expanded Disability Status Scale (EDSS) [https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-MS-Researchers/Research-Tools/Clinical-Study-Measures/Functional-Systems-Scores-\(FSS\)-and-Expanded-Disab](https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-MS-Researchers/Research-Tools/Clinical-Study-Measures/Functional-Systems-Scores-(FSS)-and-Expanded-Disab) Consulté le 10 mars 2023
- 103) Sandra Meyer-Moock, You-Shan Feng, Mathias Maeurer, Franz-Werner Dippel, and Thomas Kohlmann, “Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis”, *BMC Neurol.* 2014; 14: 58.

- 104) Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)  
[https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-MS-Researchers/Research-Tools/Clinical-Study-Measures/Multiple-Sclerosis-Functional-Composite- \(MSFC\)](https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-MS-Researchers/Research-Tools/Clinical-Study-Measures/Multiple-Sclerosis-Functional-Composite- (MSFC))  
 Consulté le 12 mars 2023
- 105) J S Fischer, R A Rudick, G R Cutter, S C Reingold, National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force, “The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment”, *Multiple Sclerosis Journal*, Vol 5, Issue 4, 1999
- 106) MULTIPLE SCLEROSIS FUNCTIONAL COMPOSITE (MSFC), ADMINISTRATION AND SCORING MANUAL National Multiple Sclerosis Society  
[https://nmsscdn.azureedge.net/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/10-2-3-31-MSFC\\_Manual\\_and\\_Forms.pdf](https://nmsscdn.azureedge.net/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/10-2-3-31-MSFC_Manual_and_Forms.pdf) Consulté le 12 mars 2023
- 107) BICAMS Homepage <https://www.bicams.net> Consulté le 12 mars 2023
- 108) Ralph HB Benedict, Maria Pia Amato, Jan Boringa, Bruno Brochet, Fred Foley, Stan Fredrikson, Paivi Hamalainen, Hans Hartung, Lauren Krupp, Iris Penner, Anthony T Reder & Dawn Langdon, “Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation”, *BMC Neurology*, volume 12, Article number: 55 (2012)
- 109) COGNITIVE IMPAIRMENT SCREENING AND FOLLOW-UP FOR PATIENTS WITH MS <https://www.aan.com/practice/cognitive-impairment-screening-multiple-sclerosis-quality-measure/>  
 Consulté le 12 mars 2023
- 110) Deloire MS, Bonnet MC, Salort E, et al, “How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis?”, *Mult Scler* 2006; 12: 445–452.
- 111) Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, et al, “Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates.”, *Brain* 1999; 122: 1341–1348.
- 112) Parmenter BA, Weinstock-Guttman B, Garg N, Munschauer F and Benedict RH. “Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test.” *Mult Scler* 2007; 13: 52–57.

- 113) Holmén C, Piehl F, Hillert J, et al. "A Swedish national post- marketing surveillance study of natalizumab treatment in multiple sclerosis." *Mult Scler* 2011; 17: 708–719.
- 114) Amato MP, Portaccio E, Goretti B, et al. "Relevance of cognitive deterioration in early relapsing–remitting MS: a 3-year follow-up study." *Mult Scler* 2010; 16: 1474–1482.
- 115) Ralph HB Benedict, John DeLuca, Glenn Phillips, Nicholas LaRocca, Lynn D Hudson, Richard Rudick, Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium, "Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis", *Multiple Sclerosis Journal*, Vol 23, Issue 5, 2017
- 116) A S Drake, B Weinstock-Guttman, S A Morrow, D Hojnacki, F E Munschauer, R H B Benedict, "Psychometrics and normative data for the Multiple Sclerosis Functional Composite: replacing the PASAT with the Symbol Digit Modalities Test", *Multiple Sclerosis*, 2010 Feb;16(2):228-37.
- 117) Stegan S, Stepanov I, Cookfair D, et al. "Validity of the California Verbal Learning Test-II in multiple sclerosis." *The Clinical Neuropsychologist* 2010; 24: 189–202.
- 118) Fink F, Eling P, Rischkau E, et al. "The association between California Verbal Learning Test performance and fibre impairment in multiple sclerosis: evidence from diffusion tensor imaging." *Mult Scler* 2010; 16: 332–341.
- 119) Sartori E and Edan G. "Assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis." *J NeuroSci* 2006; 245: 169–175.
- 120) Benedict RHB. "The Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMT-R)." *Lutz, FL: Psychosocial Assessment Resources Inc; 1997.*
- 121) Gabriele C. DeLuca, Richard L. Yates, Harry Beale, and Sarah A. Morrow, "Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Clinical, Radiologic and Pathologic Insights", *Brain Pathol.* 2015 Jan; 25(1): 79–98.
- 122) TabCAT <https://memory.ucsf.edu/research-trials/professional/tabcat> Consulté le 15 mars 2023



- 123) Possin KL, Moskowitz T, Erhoff SJ, Rogers KM, Johnson ET, Steele NZR, et al. « The brain health assessment for detecting and diagnosing neurocognitive disorders.” *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(1):150–6.
- 124) Tacie Moskowitz, Natasha Rabinowitz, Erica Johnson, Edward Huey, Daniel Kaufer, Gary Small, Robert Stern, Bruce Miller, Katherine Rankin, Katherine Possin, “The TabCAT Brain Health Assessment: A Highly Efficient and Sensitive Approach to Detecting Very Mild Cognitive Impairment”, *Neurology*, April 05, 2016; 86 (16 Supplement)
- 125) Cogstate Homepage <https://www.cogstate.com/clinical-trials/computerized-cognitive-assessment/> Consulté le 15 mars 2023
- 126) Charvet LE, Yang J, Shaw MT, Sherman K, Haider L, Xu J, et al. “Cognitive function in multiplesclerosis improves with telerehabilitation: results from a randomized controlled trial.” *PLoS ONE.* 2017;12(5): e0177177.
- 127) Shaw, M., Clayton, A., Krupp, L., & Charvet, L. (2018). “Computerized Measurement of Processing Speed Predicts Cognitive Decline in Pediatric Onset Multiple Sclerosis.” *Neurology*, 90(15 Supplement), P4. 351.
- 128) Charvet, L., Shaw, M., Frontario, A., Langdon, D., & Krupp, L. (2017). “Cognitive impairment in pediatric-onset multiple sclerosis is detected by the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis and computerized cognitive testing.” *Multiple Sclerosis Journal*, 2018 Apr;24(4):512-519.
- 129) Jacques, F. H., Harel, B. T., Schembri, A. J., Paquette, C., Bilodeau, B., Kalinowski, P., & Roy, R. (2016). “Cognitive evolution in natalizumab-treated multiple sclerosis patients.” *Multiple Sclerosis Journal—Experimental, Translational and Clinical*, 2, 1-6.
- 130) Chiaravalloti ND, Moore NB, Nickelshpur OM, DeLuca J. “An RCT to treat learning impairment in multiple sclerosis: the MEMREHAB trial.” *Neurology.* 2013;81(24):2066–72.
- 131) Riley M. Bove. Gillian Rush. Chao Zhao. William Rowles. Priya Garcha. John Morrissey. Adrian Schembri. Titi Alailima. Dawn Langdon. Katherine Possin. Adam Gazzaley. Anthony Feinstein. Joaquin Anguera, “A Videogame-Based Digital Therapeutic to Improve Processing Speed in People with Multiple Sclerosis: A Feasibility Study”, *Neurol Ther* (2019) 8:135–145

- 132) Akili Interactive Homepage <https://www.akiliinteractive.com> Consulté le 16 mars 2023
- 133) Miranda Scolari, Katharina N Seidl-Rathkopf, and Sabine Kastner, "Functions of the human frontoparietal attention network: Evidence from neuroimaging", *Curr Opin Behav Sci.* 2015 Feb; 1:32–39.
- 134) Product Development <https://www.akiliinteractive.com/product-development> Consulté le 16 mars 2023
- 135) Scott H Kollins, Denton J DeLoss, Elena Cañadas, Jacqueline Lutz, Robert L Findling, Richard S E Keefe, Jeffery N Epstein, Andrew J Cutler, Stephen V Faraone, "A novel digital intervention for actively reducing severity of paediatric ADHD (STARS-ADHD): a randomised controlled trial", *Lancet Digit Health*, 2020 Apr;2(4): e168-e178.
- 136) FDA Permits Marketing of First Game-Based Digital Therapeutic to Improve Attention Function in Children with ADHD <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-first-game-based-digital-therapeutic-improve-attention-function-children-adhd> Consulté le 16 mars 2023
- 137) Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria." *Ann Neurol.* 2011;69(2):292-302.
- 138) Campbell J, Langdon D, Cercignani M, Rashid W. "A randomised controlled trial of efficacy of cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: a cognitive, behavioural, and MRI study." *Neural Plast.* 2016; 2016:4292585.
- 139) Hoang P, Schoene D, Gandevia S, Smith S, Lord SR. "Effects of a home-based step training programme on balance, stepping, cognition and functional performance in people with multiple sclerosis—a randomized controlled trial." *Mult Scler.* 2016;22(1):94–103.
- 140) The world's most valuable resource is no longer oil, but data <https://www.economist.com/leaders/2017/05/06/the-worlds-most-valuable-resource-is-no-longer-oil-but-data> Consulté le 17 mars 2023

- 141) Malgré l'augmentation des dépenses en santé des pays, les dépenses directes des individus restent trop importantes <https://www.who.int/fr/news/item/20-02-2019-countries-are-spending-more-on-health-but-people-are-still-paying-too-much-out-of-their-own-pockets>  
Consulté le 17 novembre 2021
- 142) Polémique autour des données de santé transmises à Iqvia  
<https://www.publicsenat.fr/article/parlementaire/polemique-autour-des-donnees-de-sante-transmises-a-iqvia-elles-ne-sont-pas> Consulté le 17 mars 2023
- 143) GAFAM : haro sur les données de santé <https://cercle-k2.fr/etudes/gafam-haro-sur-les-donnees-de-sante-695> Consulté le 17 mars 2023
- 144) L'accord controversé de Google avec plus de cent cinquante hôpitaux aux Etats-Unis [https://www.lemonde.fr/economie/article/2019/11/12/l-accord-controverse-de-google-avec-plus-de-cent-cinquante-hopitaux-aux-etats-unis\\_6018878\\_3234.html](https://www.lemonde.fr/economie/article/2019/11/12/l-accord-controverse-de-google-avec-plus-de-cent-cinquante-hopitaux-aux-etats-unis_6018878_3234.html) Consulté le 17 mars 2023
- 145) Santé connectée : une acceptabilité forte des patients mais toujours des craintes sur la confidentialité des données <https://www.ticsante.com/story/2208/sante-connectee-une-acceptabilite-forte-des-patients-mais-toujours-des-craintes-sur-la-confidentialite-des-donnees.html>  
Consulté le 17 mars 2023
- 146) Respect de la confidentialité des données patients et qualité des soins  
<https://francais.medscape.com/voirarticle/3356839> Consulté le 17 mars 2023
- 147) Stern, A. D. et al. "Cybersecurity features of digital medical devices: an analysis of FDA product summaries." *BMJ Open* 9, e025374 (2019).
- 148) Content of Premarket Submissions for Management of Cybersecurity in Medical Devices <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/content-premarket-submissions-management-cybersecurity-medical-devices> Consulté le 17 mars 2023
- 149) Nisarg A. Patel, and Atul J. Butte, "Characteristics and challenges of the clinical pipeline of digital therapeutics", *Digital Medicine* (2020) 159

- 150) Survey Shows Potential, Challenges, and Solutions for Broad PDT Access  
<https://avalere.com/insights/survey-shows-potential-challenges-and-solutions-for-broad-pdt-access>  
Consulté le 18 mars 2023
- 151) Change the Microenvironment: Delivery System Reform Essential to Controlling Costs  
[https://www.commonwealthfund.org/publications/other-publication/2009/apr/change-microenvironment-delivery-system-reform-essential?redirect\\_source=/publications/publication/2009/apr/change-microenvironment-delivery-system-reform-essential](https://www.commonwealthfund.org/publications/other-publication/2009/apr/change-microenvironment-delivery-system-reform-essential?redirect_source=/publications/publication/2009/apr/change-microenvironment-delivery-system-reform-essential)  
Consulté le 18 mars 2023
- 152) Herbert L. Fred, "Cutting the Cost of Health Care: The Physician's Role", *Tex Heart Inst J*. 2016 Feb; 43(1): 4–6.
- 153) AMA Digital Health Research, Physicians' motivations and requirements for adopting digital health Adoption and attitudinal shifts from 2016 to 2019 <https://www.ama-assn.org/system/files/2020-02/ama-digital-health-study.pdf> Consulté le 18 mars 2023
- 154) The Role of AI in Digital Therapeutics <https://www.pharmexec.com/view/the-role-of-ai-in-digital-therapeutics> Consulté le 18 mars 2023
- 155) Palanica A. Docktor M.J. Lieberman M. Fossat Y. "The Need for Artificial Intelligence in Digital Therapeutics", *Digit Biomark*, 2020;4:21–25
- 156) Covid-19 : l'adoption de la téléconsultation corrélée à l'intensité de la pandémie (étude Drees) <https://www.healthandtech.eu/fr/tour/news/11514/covid-19-adoption-teleconsultation-correlee-intensite-pandemie-etude-drees.html> Consulté le 18 mars 2023
- 157) Chiffres Big Data : 15 faits impressionnants sur le Big Data <https://www.lebigdata.fr/chiffres-big-data> Consulté le 19 mars 2023

# Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

## **Titre : Thérapies digitales (DTx) : Nouveau paradigme dans la prise en charge des maladies chroniques ? L'exemple de la Sclérose En Plaques.**

### **Résumé :**

Après l'avènement des thérapies géniques dans les années 2000, les thérapies digitales, souvent bien moins connues que les précédentes, commencent à susciter l'intérêt 10 ans plus tard. Ce n'est qu'en 2018 que le consortium Digital Therapeutics Alliance (DTA), propose une première définition au sujet de ces thérapies ; « *Les thérapies digitales (DTx) fournissent aux patients des interventions thérapeutiques fondées sur des données probantes (evidence-based medicine) et pilotées par des logiciels de haute qualité pour traiter, gérer ou prévenir un trouble ou une pathologie. Elles sont utilisées indépendamment ou avec des médicaments, des dispositifs ou d'autres thérapies pour optimiser les soins aux patients et les résultats en matière de santé* »

Alors, engouement du moment pour l'industrie pharmaceutique afin de diversifier son portefeuille et renforcer sa compétitivité au travers d'une stratégie « *beyond the pill* » ou bien véritable paradigme naissant des thérapies digitales pour la prise en charge des maladies chroniques ?

Nous tenterons de répondre à cette question en faisant l'état des lieux des thérapies digitales dans un premier temps, puis en prenant l'exemple d'une thérapie digitale appliquée à une maladie chronique, la Sclérose En Plaques. Nous aboutirons notre réflexion dans un dernier temps avec les freins d'adoption à ces thérapies qui se veulent être un nouveau pilier de la santé numérique et de la médecine à part entière.

Nous faisons alors l'hypothèse que la classe émergente des thérapies digitales apporte des valeurs thérapeutiques, sociales et économiques additionnelles et complémentaires aux thérapies médicamenteuses dans la prise en charge de pathologies chroniques.

**Mots clés :** Thérapies digitales, santé numérique, médecine digitale, soins numériques, déficiences cognitives, Sclérose en plaques.