

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER

FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2020

Thèse n° 2020-TOU3-2045

THÈSE

En vue de l'obtention du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Arthur PIENKOWSKI

Né le 25 Janvier 1992 à Toulouse (31)

APPORT DES THERAPIES DIGITALES, L'EXEMPLE DES APPLICATIONS DE CALCUL DE DOSE D'INSULINE

Le 09 Octobre 2020

Directeur de thèse : Professeur Brigitte SALLERIN

JURY

Président

Professeur Jean-Edouard GAIRIN

1^{er} Assesseur

Professeur Brigitte SALLERIN

2^{ème} Assesseur

Docteur Benoît BROUARD



PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 2 mars 2020

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. Olichon A.	Biochimie
		M. Sainte-Marie Y.	Physiologie
		M. Stigliani J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique

REMERCIEMENTS

A Monsieur le président du jury,

Le Professeur Jean-Edouard GAIRIN,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.

Tôt dans mon cursus de Pharmacie vous avez été présent pour moi.

Vous avez toujours été force d'écoute et de conseils quant à mon avenir professionnel.

À mon retour de stage de 5^{ème} année, vous m'aviez fait la remarque que j'avais trouvé le domaine dans lequel je souhaitais travailler, vous aviez vu juste.

Je suis honoré que vous présidiez aujourd'hui mon jury de thèse et vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté.

Soyez assuré de ma profonde considération.

A ma Directrice de thèse,

Le Professeur Brigitte SALLERIN,

Je vous remercie et vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de diriger mon travail de thèse.

Mon cursus n'aura pas été des plus simples, mais vous vous êtes montrée toujours très bienveillante à mon égard, de mes premières années jusqu'à ma soutenance de thèse.

Voyez au travers de ce travail le témoignage de ma sincère admiration.

A mes jury,

Le Docteur Benoît BROUARD,

Je te remercie d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse.

Un grand merci également de m'avoir donné ma chance pour mon premier stage en entreprise. C'est grâce à toi et à Wefight que je m'épanouis aujourd'hui dans mon activité professionnelle.

Cette expérience m'inspire aujourd'hui encore.

Je reste très attaché au succès de Vik et je te souhaite le meilleur avec Wefight.

Soit assuré de ma reconnaissance et profond respect.

A mes parents, dire que je ne serai pas allé jusque-là sans vous est un pur euphémisme. Vous avez été d'un soutien infaillible pour me donner toutes les chances de réussir. Aujourd'hui, c'est un aboutissement pour moi mais je vous dois tout et espère vous rendre fiers. Un immense merci Dad & Mum !

A Marion, ma grande sœur, toujours présente pour me conseiller, m'aider et me soutenir. Je n'aurais pas pu faire grand-chose sans toi. Je chérie cette complicité entre nous ; autant que tes expressions inventées : "Bats les pâtes", "j'ai pas les idées en face des trous"... T'en fais des belles quand même !

Quel bonheur d'être rentré à Toulouse, de passer du temps avec toi, d'avoir assisté à la naissance d'**Anna** et de pouvoir la voir grandir.

A Julie, on passe beaucoup trop de temps ensemble, pas plus mal que vous déménagiez... Roh c'était trop tentant ! Merci pour ta présence, ton soutien et ton énergie débordante. Qui l'eut cru qu'on arrêterait de se chamailler, pour se voir aussi souvent ?! Beau retournement de situation, pour le meilleur ;). On se balancera toujours des pics, mais ils sont de plus en plus affectifs.

A Pierre & Charles, mes deux beaux-frères de choc. A quand les deux semaines dans un chalet à Baqueira, à l'Alpe-d'Huez... ou en Colombie-Britannique ?! J'ai gagné deux super copains ; j'ai hâte de tous les restau, soirées, WE famille, sorties ski, vacances etc... que l'on va passer ensemble !

A mes témoins :

Pierrick, beaucoup d'années passées ensemble de la maternelle à aujourd'hui et d'histoires qui me feront toujours autant marrer (en vrac : les matchs de foot de merde, les moqueries (Théo, Perrine...), Salobreña, les soirées, les filles etc...). Très heureux d'apprendre à connaître **Héloïse**, vivement qu'on passe du temps ensemble !

Une pensée pour **Pierre-Jean**.

Roman, Sparano, Sparadrap, Spara***** (j'étais obligé...). Pour ta présence et ta gentillesse sans faille, tes blagues (2 sur 3 max), tes lubies, tes conneries, tous les moments qu'on aura passé à glander ensemble (zombies) etc.... Je ne reviendrai pas sur les premières années où l'on s'est connus, ce qui compte c'est notre amitié depuis tout ce temps. Heureusement qu'**Anna** est là pour avoir des envies de Sud-Ouest... ;)

Stéphane, le Mhanna ! Difficile de résumer toutes tes conneries ! Adversaires puis coéquipiers sur les terrains de basket (j'ai réussi à te faire venir au MBC quand même...), un ami et très vite un de mes meilleurs amis. Je suis tellement heureux des perspectives Toulousaines que tu as avec **Mathilde**, tu vas pouvoir re-goûter au VRAI centre du monde (big-up Caussayde !).

Jourda, tu te rappelles "pull-in" ?! Voilà, sale histoire... Un lourd passif s'en suit : soirées au coca, pyramide, quand je t'ai prêté mon appart, St-Jean, Marrakech... Toujours là pour moi, pour écouter et pour conseiller. Encore beaucoup de choses à vivre ensemble à venir, surtout des histoires que l'on se répètera en boucle !

A Laurence & Laurent, pour vos conseils dans nos grandes démarches de mariage, de maison etc... Pour les bons repas de Laurence (malgré la complexité de mes goûts) et Laurent pour tes conseils avisés.

A Bertille, merci pour tes conseils dans le secret de ma demande en mariage. En espérant passer plus de temps avec **Marie** & toi.

A la famille Laumond, Anne ('tata Anne' !) & Pascal, Louise, Adrien & Emma, merci pour votre présence et votre bonne humeur dès qu'on se retrouve.

A Enzo, mon teammate de toujours. Pas mal de conneries ensemble, pas des plus intelligentes – le BDM, subtiles repositionnements de voitures... Mais de beaux moments aussi : le MBC, la DBT, tous ces matchs, ces 1 vs 1, victoires, défaites... j'ai quand même rencontré ma fiancée grâce à toi !

Aux copains "dentaire", Julie, Pauline, Hakim, Jules, pour nos semaines hyperactives à l'Escala, les barbus d'Hakim, le micro de Julie, les moqueries et critiques avec Pauline, les peignoirs de Jules, les cubis, les bière-pongs (les bière-pongs aux cubis) et j'en passe...

A JB, l'irréductible ariégeois et toute la DBT : **Befa, Kris, Thibault, Fisse.**

A Coco, the best colloc', pour les batailles de Nerf, les Star Wars, les trottinettes... Paris n'aurait pas été pareil sans toi !

Aux copains de l'ESSEC, Vince, Alex, Loïc et Ben, parce qu'avec vous j'ai connu un grand Homme, sain d'esprit, équilibré, sobre, chimiste... "beh non, tu vois bien que c'est un fou, passif-agressif à deux doigts de nous buter ?!"

A Camille & Arthur, merci pour nos délires, pour votre bienveillance, les histoires de Camille et les "second poto Pavard !!!" d'Arthur. Palavas n'a pas fini d'entendre parler de nous !

A Céline, ma poto de la fac de toujours ! Pour ta gentille, ton franc-parler légendaire... On dit "un" et pas "heinnnnn" =)

Aux copains de Pharma, Louise, Chris, Léa, Rémi, Etienne, JC, Buil, Jeanne, Robin, Damien, Zamzam, Andréa ; et ceux d'un autre temps : Parel, Hadrien, Arthur et Salim. Beaucoup de soirées & de repêches (y'a peut-être un lien...). Au plaisir de se retrouver pour se remémorer ces années facs !

A Ben & Gaïa, parce qu'on est mieux là qu'en pr... (stop !). A cette saison où j'ai connus Ribette et ces WE, soirées, repas passés tous les 4 (maintenant 5 ^^).

A Lucie, Benoit, Gaëtan, parce que Gaëtan est fou !!! Et que c'est très drôle de le voir partir en vrille avec vous. Ne jamais oublier l'aspi-morve quand même...

A BenJ, Record, le Castrais... Dire que t'as perdu ton accent alors que j'avais du mal à te comprendre en P1... T'es un grand névrosé mais nos discussions seront toujours autant passionnantes.

A Boris & Amaury, pour les discussions avec Barra, les sarcasmes de Boris, les sessions Sylène, les "une fois, deux fois ...et X". On y est presque les gars : 2 sur 3 d'Alci**** !

A Wefight, Arthur, Guillaume, Pierre, Adrien, Eloïse & Léa, parce qu'il s'est passé beaucoup de choses pendant ce stage, entre la coupe du monde, les histoires de Guillaume, les jantes volées par PG, les tournées des bars...

A Donalie, pour ta gentillesse, ton humour, ton esprit critique. On ne bosse peut-être plus ensemble mais j'espère continuer de passer du temps pour que l'on se raconte notre vie ^^.

A Matthieu, Cédric & toute l'équipe Kaduceo, pour m'avoir donné ma chance et me permettre de m'épanouir dans mon activité professionnelle.

A Agathe, beaucoup de bonheur et de choses déjà vécues ensemble et tant d'autres à venir... Voyages, mariage, maison, copains, sorties, délires, fausses insultes-vraies affections, soirées juste tous les deux...

Je te remercie pour ton soutien sans faille, de tous les instants, surtout les plus durs : années fac, exams & repêches, Montpellier, Paris, moments de doutes et d'incertitude. Merci pour ta patience (...face à mon impatience).

Merci d' avoir dit OUI !

Je ne serai pas là sans toi, ma réussite est aussi grandement la tienne. Il me tarde de faire ma vie avec toi.

Love you Gat'

Table des matières

REMERCIEMENTS	- 6 -
TABLE DES ABRÉVIATIONS	- 15 -
INTRODUCTION	- 16 -
I- DÉFINITION ET CADRE RÉGLEMENTAIRE DES THÉRAPIES DIGITALES.....	- 18 -
I.1 - Définition des thérapies digitales.....	- 18 -
I.2 - Bonnes pratiques cliniques des thérapies digitales.....	- 20 -
I.3 - Distinction entre santé digitale, médecine digitale et thérapie digitale	- 21 -
I.3.1 - Distinction entre santé digitale et thérapie digitale.....	- 21 -
I.3.2 - Distinction entre médecine digitale et thérapie digitale	- 22 -
I.4 - Cadre réglementaire des Thérapies Digitales	- 24 -
I.4.1 - États-Unis : Food and Drug Administration.....	- 24 -
I.4.2 - Europe : European Medicines Agency.....	- 26 -
I.4.3 - France.....	- 27 -
II- ÉTAT DES LIEUX DES APPLICATIONS DE CALCUL DE DOSE D'INSULINE	- 29 -
II.1 - Contexte et problématique adressée	- 29 -
II.2 - Données utilisées par les algorithmes de calcul	- 31 -
II.2.1 - Manque de transparence des données utilisées	- 31 -
II.2.2 - Le cas de l'algorithme de Diabetes Diary	- 33 -
II.3 - Résultats cliniques	- 36 -
II.3.1 - Objectifs et designs des essais.....	- 36 -
II.3.2 - Objectif principal : diminution de l'hémoglobine glyquée.....	- 37 -
II.3.3 - Autres résultats cliniques.....	- 38 -
II.4 - Fonctionnalités complémentaires aux calculateurs de dose	- 40 -
II.4.1 - Télémédecine.....	- 40 -
II.4.2 - Autres fonctionnalités.....	- 42 -
II.5 - Limites et enjeux.....	- 43 -
II.5.1 - Limites concernant les études cliniques.....	- 43 -
II.5.2 - Limites des essais contrôlés : le placebo digital	- 44 -
II.5.3 - Enjeux à venir	- 46 -
III- SOLUTION DE THÉRAPIE DIGITALE DE CALCUL DE DOSE D'INSULINE : DIABEO	- 47 -

III.1 -	Contexte et description	- 47 -
III.1.1 -	Algorithme et Fonctionnalités de l'interface patient	- 48 -
III.1.2 -	Fonctionnalités de l'interface professionnel de santé	- 51 -
III.2 -	Études cliniques du système Diabeo.....	- 52 -
III.2.1 -	Étude TELEDIAB-1	- 52 -
III.2.2 -	Étude TELEDIAB-2	- 55 -
III.2.3 -	Étude TELESAGE	- 57 -
III.3 -	Financement : le programme ETAPES.....	- 62 -
III.4 -	Avantages et limites Diabeo	- 64 -
IV-	CONCLUSION	- 68 -
	BIBLIOGRAPHIE	- 71 -

TABLE DES ABRÉVIATIONS

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

CE : Certification Européenne

CEO : Chief Executive Officer (président directeur général)

CERITD : centre d'étude et de recherches pour l'intensification du traitement du diabète

CNEDiMTS : Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé

DM : dispositifs médicaux

DMDIV : dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

DTx : digital therapeutics (thérapies digitales)

HbA1c : hémoglobine glyquée

LPPR : liste des produits et prestations remboursables

OTC : over the counter

RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données

TIC : Technologies de l'Information et de la Communication

INTRODUCTION

Le diabète est une maladie chronique qui se définit par une élévation anormale et chronique de la glycémie. Cette anomalie est commune à tous les types de diabète sucré, mais elle peut être la conséquence de mécanismes physiopathologiques très différents. Cette pathologie survient soit lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline (insulinopénie), soit lorsque le corps n'utilise pas efficacement l'insuline qu'il produit (résistance périphérique à l'insuline). On distingue plusieurs types de diabète : le diabète de type 1 (connu auparavant sous le nom de diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile) se caractérise par une production d'insuline insuffisante. Le diabète de type 2 (appelé anciennement diabète non-insulino-dépendant ou diabète adulte) résulte de l'utilisation inadéquate de l'insuline par l'organisme. Il est souvent la conséquence d'un excès pondéral et de l'inactivité physique. Enfin, le diabète gestationnel est l'hyperglycémie détectée pendant la grossesse (1). À l'échelle mondiale, environ 422 millions d'adultes vivaient avec le diabète en 2014, contre 108 millions en 1980. La prévalence mondiale du diabète (normalisée selon l'âge) a presque doublé depuis 1980, passant de 4,7% à 8,5% dans la population adulte. Cela reflète une augmentation des facteurs de risque associés tels que l'inactivité physique, le surpoids ou l'obésité. Le diabète est un problème de santé publique important, l'une des quatre maladies non transmissibles prioritaires ciblées par les dirigeants mondiaux (2).

Concernant la prise en charge thérapeutique du diabète, de nombreuses classes pharmacologiques se développent ces dernières années mais l'insuline reste le traitement de choix pour les diabétiques de type 1 ainsi que pour le type 2. Cette option thérapeutique nécessite plusieurs injections sous-cutanées par jour, l'éducation thérapeutique occupe une place prépondérante dans la prise en charge du diabète. De manière complémentaire, de nombreuses solutions numériques voient le jour avec l'avènement des progrès technologiques, l'e-santé en particulier. L'e-santé (ou « santé numérique », « santé digitale ») englobe toutes les innovations s'appuyant sur les technologies de l'information et de la communication (TIC) au service de la santé (3). Elle impacte les pratiques

médicales de la prévention à la guérison des patients (4). Dans le cadre du diabète, l'apport de ces nouveaux outils consiste souvent en l'amélioration voire la normalisation de la glycémie afin d'éviter les complications liées au diabète (microangiopathies, macroangiopathie etc...). L'amélioration de la qualité de vie des patients étant également un enjeu pour ces solutions digitales.

Ce marché émergent est confronté à divers challenges, toutes aires thérapeutiques confondues : prouver l'efficacité clinique de ces solutions, les intégrer au système de santé (on parle « d'interopérabilité » de ces outils), fournir des informations fiables sur la sécurité d'utilisation et sur le service médical rendu (5). Au sein de l'e-santé, une gamme de solutions appelées les thérapies digitales (ou « digital therapeutics » ou « DTx ») font leur apparition depuis quelques années. Ces outils se distinguent de par leurs indications : ils visent à traiter directement des symptômes voire même une pathologie. Pour être qualifiée de thérapie digitale, une application de santé digitale doit faire la preuve de son efficacité clinique et être validée par les autorités régulatrices.

Ainsi, après avoir défini et donné le cadre réglementaire des thérapies digitales, notre travail va consister à comparer des solutions d'e-santé existantes avec une thérapie digitale : *Diabeo* (VOLUNTIS). Nous prendrons l'exemple des applications de calcul de dose d'insuline (sans dispositif physique associé, de type lecteur de glycémie). Nous faisons alors l'hypothèse que la classe des thérapies digitales impose un cadre aux applications d'e-santé qui garantit une efficacité supérieure.

I- DÉFINITION ET CADRE RÉGLEMENTAIRE DES THÉRAPIES DIGITALES

I.1 - Définition des thérapies digitales

Les thérapies digitales sont des solutions d'e-santé (vaste domaine d'applications des technologies de l'information et de la télécommunication au service de la santé) (3) relativement émergentes. Les définitions et le périmètre de ces outils tendent à s'harmoniser, notamment grâce à des associations d'acteurs du marché. Digital Therapeutics Alliance (DTA), un consortium à but non-lucratif de leaders d'opinion et d'industriels des thérapies numériques, a élaboré en 2018 le terme de « digital therapeutic » et propose la définition suivante :

« Les thérapies digitales offrent aux patients des interventions thérapeutiques fondées sur l'evidence-based medicine reposant sur des logiciels de haute qualité destinés à prévenir, gérer ou traiter un large éventail de maladies comportementales, mentales et physiques. Les thérapies digitales peuvent être utilisées indépendamment ou de concert avec des médicaments, des appareils, ou d'autres thérapies pour optimiser les soins aux patients et les résultats d'une thérapeutique. »

Digital Therapeutic Alliance complète : « Les thérapies numériques donnent aux patients, aux professionnels de santé et aux financeurs des outils intelligents et accessibles pour des interventions sûres et efficaces basées sur la data » (6).

Mi Joo Choi et al proposent la définition simplifiée : « Les thérapies numériques sont des interventions fondées sur l'evidenced-based medicine utilisant un logiciel de haute qualité, dans le seul but de traiter » (7).

Enfin, Voluntis (développeur de la solution *Diabeo*, objet de notre troisième partie) définit les thérapies digitales comme « des solutions numériques délivrant

une intervention personnalisée auprès des patients, pour les accompagner au quotidien et leur permettre d'atteindre des objectifs spécifiques de prévention ou de gestion de maladies. Ces solutions numériques dont les interventions sont fondées sur la science, font l'objet d'une évaluation clinique pour établir leur efficacité au même titre que d'autres traitements (médicaments ou dispositifs médicaux matériels) » (8).

Pour résumer, les trois conditions d'appartenance d'une solution aux thérapies digitales sont :

- Action de l'outil visant directement à prévenir, gérer des symptômes ou même guérir la maladie,
- Efficacité prouvée par des études cliniques,
- Autorisation réglementaire de mise sur le marché (FDA, marquage CE...).

S'il s'agit des conditions élémentaires pour être qualifiés de DTx, ces outils rassemblent le plus souvent d'autres caractéristiques : ils reposent sur l'Evidence-Based Medicine*, sont soumis à prescription et garantissent la sécurité des données de santé générées ou manipulées.

*N.B. : l'evidence-based medicine, ou médecine fondée sur les preuves :

L'EBM est la règle d'or, fil conducteur de la recherche clinique. La médecine fondée sur les preuves consiste à « utiliser de manière rigoureuse, explicite et judicieuse les preuves actuelles les plus pertinentes lors de la prise de décision concernant les soins à prodiguer à chaque patient. Sa pratique implique que l'on conjugue l'expertise clinique individuelle avec les meilleures preuves cliniques externes obtenues actuellement par la recherche. Par expertise clinique individuelle on entend la capacité et le jugement que chaque clinicien acquiert par son expérience et sa pratique clinique » (9). L'EBM consiste donc à fonder les décisions cliniques sur les connaissances d'un médecin et sur les preuves scientifiques apportées par la littérature, tout en tenant compte des préférences des patients (*Figure 1*)(10).

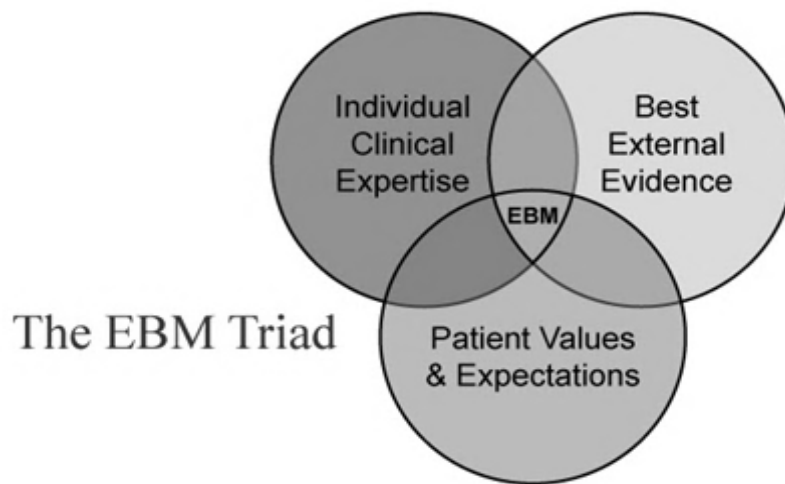


Figure 1 La triade de l'evidence-based medicine (10)

I.2 - Bonnes pratiques cliniques des thérapies digitales

Digital Therapeutics Alliance a établi les bonnes pratiques de validation clinique auxquelles les DTx doivent répondre. Cela consiste en des études cliniques en bonne et due forme, dans le respect des bonnes pratiques cliniques qui régissent la recherche et le développement des médicaments. La validation clinique d'une thérapie digitale exige donc :

- Des investigations qui visent à établir sa sécurité et son efficacité,
- La réalisation d'une ou plusieurs études cliniques, incluant un essai contrôlé et randomisé dans la population cible,
- L'approbation par un comité d'examen et l'enregistrement dans un registre reconnu avant l'étude,
- La publication de résultats positifs sur l'objectif principal l'étude menée,
- Une analyse continue des données de performance de la solution afin de garantir la sécurité et l'efficacité du produit,
- La collecte et l'analyse des données en condition de vie réelle afin d'optimiser le produit pour améliorer l'engagement, son implémentation et l'adhérence (6).

Ces exigences sont donc des objectifs de moyens (design des essais, enregistrement, collecte de données) mais également des objectifs de résultats (publier des résultats positifs, améliorer l'implémentation et l'adhérence).

I.3 - Distinction entre santé digitale, médecine digitale et thérapie digitale

I.3.1 -Distinction entre santé digitale et thérapie digitale

Il est important d'apporter une clarification pour distinguer la santé digitale des thérapies digitales (DTx). Digital Therapeutics Alliance (DTA) décrit la santé digitale comme « toutes technologies en lien avec la santé des patients » (6). Cela concerne donc une très large gamme de produits s'intéressants à la santé mais aussi au bien-être des individus. La santé digitale est donc un cadre très large de produits en lien avec la santé ; cela englobe notamment les thérapies digitales.

Les DTx regroupent quant à elles un ensemble plus réduit dont la fonction principale, et c'est une caractéristique clef, est de prévenir, gérer ou traiter directement une pathologie ou un état de santé. Il faut comprendre par cette spécificité que la fonction première d'une DTx ne pourra pas concerner l'adhérence des patients à leurs traitement, le diagnostic ni des fonctionnalités de télémédecine (ces fonctionnalités peuvent néanmoins être complémentaires de la fonction principale) (11).

DIGITAL HEALTH			
		DIGITAL MEDICINE	
		DIGITAL THERAPEUTICS	
DEFINITION	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. ¹	Digital therapeutic (DTx) products deliver evidence-based therapeutic interventions to prevent, manage, or treat a medical disorder or disease. ²
CLINICAL EVIDENCE	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.
REGULATORY OVERSIGHT	These products do not meet the regulatory definition of a medical device ³ 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.

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.

Figure 2 Tableau comparatif santé digitale, médecine digitale, thérapie digitale (3)

Ce tableau (Figure 2) nous indique que les outils appartenant à la santé digitale ne relèvent pas de l'evidence-based medicine et n'ont pas besoin d'apporter de preuve clinique de leurs résultats. Les thérapies digitales sont donc bien une sous-partie de l'ensemble des solutions de santé digitale.

1.3.2 - Distinction entre médecine digitale et thérapie digitale

La médecine digitale englobe également les thérapies digitales. Ces deux catégories relèvent de l'EBM et nécessitent d'apporter des preuves cliniques. Elles font également toute deux preuve d'un cadre réglementaire rendant une autorisation obligatoire. La différence entre ces deux classes se situe au niveau de leurs indications : les outils de médecine digitale servent à mesurer ou intervenir dans le cadre de la prise en charge d'un patient (12). Les DTx « se limitent » à prévenir, traiter ou gérer une pathologie. Il s'agit donc d'un degré de granularité encore supérieur, cela exclut notamment des actes de mesure ou de diagnostic (13).

Cependant, il ne s'agit pas d'une hiérarchisation de ces différents types de solutions. Le but recherché de ces outils ne sont pas les mêmes. Nous pouvons simplement observer un degré croissant depuis les outils de santé digitale au thérapies digitales en matière d'exigences réglementaires et de niveau d'intervention sur le patient.

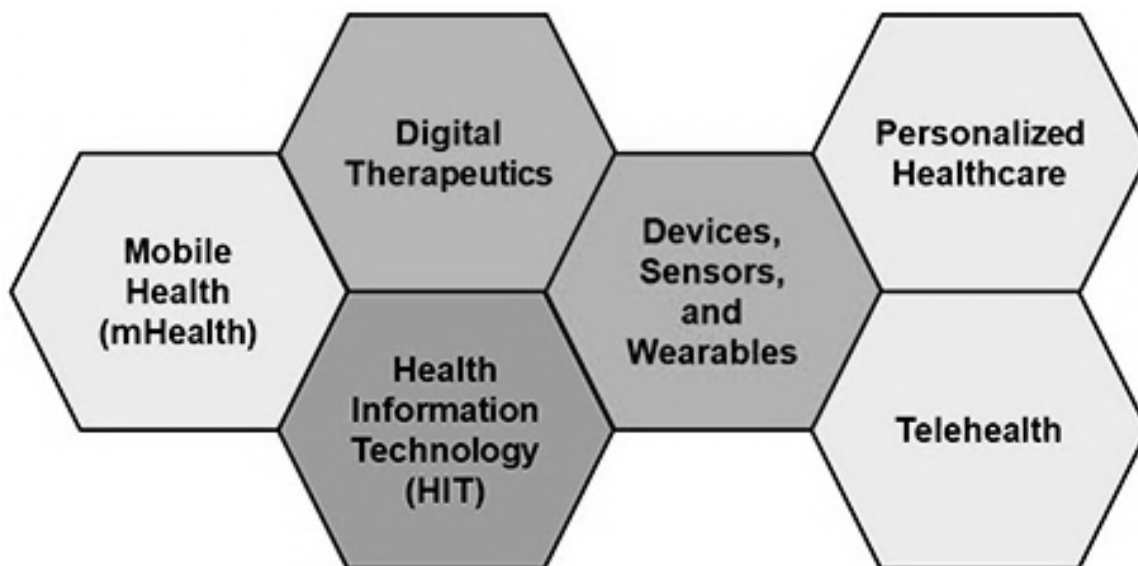


Figure 3 Panorama de la santé numérique (8)

La Figure 3 regroupe l'ensemble des thématiques constituant la santé digitale. Dans cette représentation, la médecine digitale telle que l'on vient de la définir est formée par l'association des *Digital Therapeutics* et de la classe des *Devices, Sensors, and Wearables* (technologies utiles au diagnostic ou à diverses mesures par exemple).

Ces différentes distinctions entre santé digitale, médecine digitale et thérapies digitales peuvent sembler floues, mais vont devenir de plus en plus importantes à mesure que le nombre de ces solutions croît exponentiellement et qu'un réel besoin de classification se fera ressentir pour l'ensemble de la chaîne de valeur du système de soin : du grand publique, au patient jusqu'au professionnel de santé.

I.4 - Cadre réglementaire des Thérapies Digitales

Chaque Etat n'a pas le même positionnement sur la réglementation sur les outils de santé digitale. Les Etats-Unis sont les plus avancés dans l'appropriation de ces nouvelles solutions. En Europe, la législation se cherche encore, dans un cadre toujours flou ; et qui laisse le soin à chaque État membre de l'UE d'encadrer la santé digitale comme il l'entend.

I.4.1 -États-Unis : Food and Drug Administration

Les outils digitaux dans l'organisation de la FDA (Food and Drug Administration) dépendent du CDRH (*Center for Devices and Radiological Health*). La FDA a créé une « Digital Health Unit » au sein de ce CDRH et a dévoilé son plan d'action (*Digital Health Innovation Action Plan*) (14). L'approche traditionnelle de la FDA concernant les dispositifs médicaux classiques à risque modéré et élevé n'est pas bien adaptée à la conception et au développement plus rapide des technologies médicales digitales. La FDA, par la création de cette Digital Health Unit, envoie le message clair que les outils digitaux de santé sont reconnus comme apportant un bénéfice significatif aux patients et à tout le système de santé de manière générale.

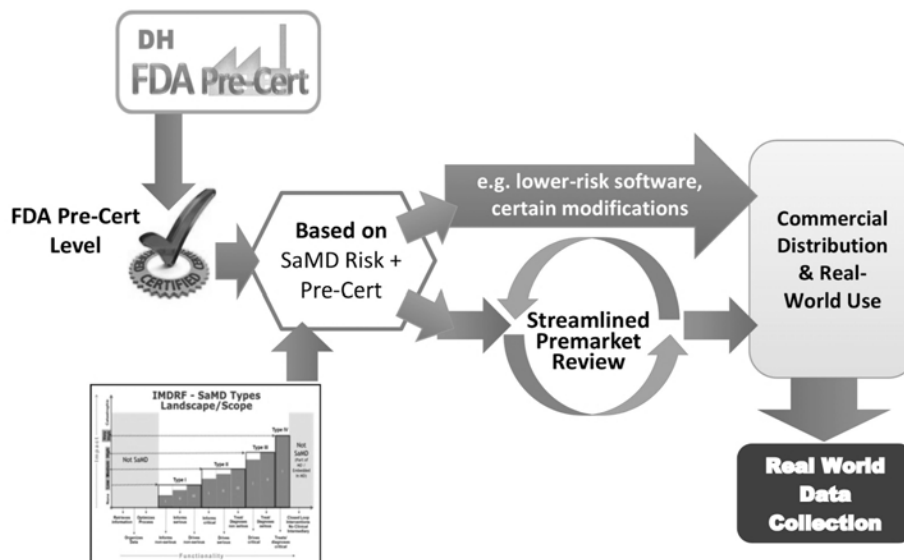


Figure 4 Programme de Pré-Certification de la FDA (14)

La Figure 4 présente le programme de pré-certification (« Pre-Cert Program ») qui va aider la FDA à créer un cadre, pour auditer et évaluer un éditeur de solution sans nécessairement avoir à attendre que son produit fini soit abouti et/ou commercialisé. Ce projet pilote devrait permettre d'établir davantage de normes et bonnes pratiques pour guider les entreprises en e-santé. Ceci devrait ainsi accélérer le processus de différenciation des solutions à haute valeur ajoutée par rapport au bruit ou aux « me-too » (à l'instar du médicament) de la santé digitale (15).

SaMD Types Landscape / Scope

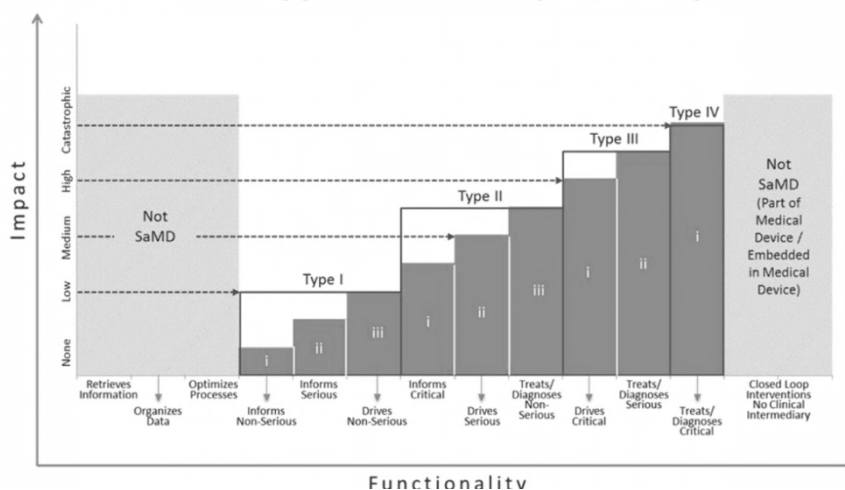


Figure 5 Classification des SaMD (Software as Medical Device) par la FDA (16)

La FDA propose une classification des SaMD (*Software as Medical Devices* : dispositifs médicaux sous forme logiciels) en *Figure 5* qui donne une stratification des réglementations à appliquer aux différents types d'outils numériques. Elle est organisée en deux axes : l'impact du dispositif sur le patient (s'il informe, participe aux soins, traite ou diagnostique une pathologie) en fonction de la gravité de l'état de santé du patient (de non grave à critique). La catégorie de risque la plus élevée concerne évidemment les SaMD indiqués pour traiter ou diagnostiquer une maladie (16).

À l'heure actuelle, la plupart des DTx sont des produits de catégorie II ou III. Tous les produits DTx de la catégorie IV concernent des maladies psychiatriques, principalement des CBT (*Cognitive Behavioral Therapy* ou Thérapies Cognitivo-Comportementales) (13).

I.4.2 - Europe : European Medicines Agency

Si la FDA aux États-Unis semble s'être pleinement emparée du sujet des thérapies digitales, l'Europe accuse un certain retard. En effet, l'EMA (Agence Européenne du Médicament) n'a pas encore entrepris de démarche pour mettre en place une certification spécifique aux DTx, ni de normes pour encadrer cette nouvelle classe thérapeutique. Les outils digitaux sont pour l'heure, traités par une cellule innovation de l'agence (17). Même si la Commission Européenne déclare qu'elle « soutiendra la coopération afin de stimuler l'offre et l'utilisation de la santé numérique en promouvant des principes communs pour la validation et la certification des technologies de la santé », elle ne fait aucunement allusion aux Digital Therapeutics dans son rapport d'Avril 2018 (18).

Néanmoins, la nouvelle réglementation sur les dispositifs médicaux (MDR pour « Medical Devices Regulation ») va reclasser certaines technologies digitales du plus bas niveau de risque (DM de classe I) en DM de classe II+. Cela signifie que les standards et les exigences pour certaines solutions de santé digitale seront

plus élevées que précédemment pour obtenir un marquage CE, qui est la condition *sine qua none* pour obtenir un remboursement en Europe (17).

I.4.3 - France

Aujourd'hui, la France se positionne sur la santé digitale essentiellement sur deux aspects : la Télémédecine et le Dossier Médical Partagé (DMP) (loi santé du 24.07.2019) (19). En France, la problématique qui est au centre de l'attention est la protection des données. Il s'agit presque d'un principe de précaution qui est brandit en tout premier lieu dès qu'une tentative de définition ou de réglementation est érigée. La loi informatique et liberté est la transposition des directives européennes RGPD (Règlement Général sur la Protection des Données) dans le droit Français, elle dote notamment la CNIL des pouvoirs nécessaires à l'exercice de ses missions (20).

L'ANSM précise que certains des logiciels et applications mobiles en santé sont des dispositifs médicaux (DM) ou des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV), car ils ont une finalité médicale. Ils doivent, de ce fait, être marqués CE comme tous les DM et DMDIV (21). Pour déterminer si une application de santé rentre dans la catégorie des dispositifs médicaux il faut s'intéresser à la « destination » ou « revendication » de la solution. Si l'outil est destiné à être utilisé à des fins médicales tel que le diagnostic, une aide au diagnostic, un traitement ou une aide au traitement ; alors l'application dépend de la réglementation des DM ou DMDIV. Il existe deux critères cumulatifs à la revendication :

- Le résultat fournit par l'application doit bénéficier à un seul patient,
- L'outil doit apporter une information médicale nouvelle par rapport aux données patients utilisées. Ainsi, toute solution de simple stockage, de communication ou de recherche dans une base de données, ne sera pas considérée comme dispositif médical parce qu'elle n'analyse pas ou ne transforme pas les données entrantes en une nouvelle information médicale.

L'ANSM considère donc que ne seront pas qualifiées de DM les applications d'observance patient, destinées à la communication de données (sans fonctionnalité d'alerte), de promotion de l'activité physique, d'orientation épidémiologique ou statistique, ou encore destinées au stockage d'informations. Cependant, l'ANSM préconise tout de même une évaluation au cas par cas des applications ; le marché étant en constante évolution, la réglementation ne peut être exhaustive sur toutes les typologies d'applications de santé. Certaines précisions sont apportées suite à des arrêtés de la cour de justice européenne. C'est notamment le cas des LAP (Logiciels d'Aide à la Prescription) (22) qui rentrent ainsi dans la réglementation des dispositifs médicaux.

Ce cadre réglementaire classe donc obligatoirement toute application de thérapie digitale parmi les dispositifs médicaux, puisqu'elles sont par essence destinées à traiter (gérer, prévenir etc...) des pathologies. En conséquence, les impératifs pour les éditeurs de thérapies digitales sont les suivants (21) :

- Démontrer la conformité aux exigences applicables aux dispositifs médicaux par un organisme notifié,
- Réaliser une analyse de risque et une documentation technique. On parle de respect de normes harmonisées (« normes ISO »),
- Mettre en place un système de vigilance, de manière à être capable de rappeler ou diffuser des versions correctives du logiciel pour les utilisateurs,
- Mettre en place un système de surveillance après la mise sur le marché, à l'instar de la phase de pharmacovigilance pour les spécialités pharmaceutiques, pour continuer d'évaluer le produit tout au long de son cycle de vie,
- Mettre en place une démarche qualité,
- Respecter les obligations de déclaration et de communication des nouveaux produits mis sur le marché auprès des autorités compétentes,
- Prendre en considération les exigences linguistiques des états membres de l'Union Européenne.

II- ÉTAT DES LIEUX DES APPLICATIONS DE CALCUL DE DOSE D'INSULINE

II.1 - Contexte et problématique adressée

Dans le cadre du traitement du diabète, l'insuline prandiale doit être adaptée en fonction de l'apport en glucides, de la glycémie et de l'activité physique prévue (23). Le quotidien des patients diabétiques est fortement contraint par la gestion de leurs pathologies ; contraintes qui sont les principales causes d'un mauvais contrôle glycémique. Les patients ont des difficultés à :

- Effectuer les calculs complexes de détermination de dose d'insuline requise (conduisant le plus souvent à des doses incorrectes),
- Être assidus sur la tenue du carnet de suivi de leurs relevés glycémiques,
- Être adhérent au protocole thérapeutique,
- Enfin, les mesures de glycémies stockées dans la mémoire du lecteur sont peu utiles sans informations fiables sur l'heure et contenu des repas, l'activité physique ou les doses d'insuline injectées (23).

Beaucoup de patients diabétiques reçoivent plusieurs injections d'insuline par jour. Leur défi quotidien est de calculer les bonnes doses d'insuline basale (24) en prenant plusieurs facteurs en compte :

- Ratio Insuline / Glucides,
- Facteur de sensibilité à l'insuline,
- Cible glycémique,
- Derniers relevés de glycémie sanguine,
- L'anticipation de l'activité physique (25).

Ce calcul est donc complexe et chronophage ce qui amène souvent les patients à davantage estimer leurs doses d'insuline plutôt qu'à la calculer précisément, ce qui entraîne inexorablement un mauvais contrôle glycémique (26).

Des solutions de santé digitale proposent alors des algorithmes de calcul de dose d'insuline pour tenter de répondre à ces problématiques. Les enjeux et avantages perçus de ces outils sont nombreux :

- Moins d'erreurs de dosage, donc un meilleur contrôle glycémique. Cela se traduit de manière aigüe par une diminution des épisodes hyper- et hypoglycémiques graves conduisant à des actes de soins ou des hospitalisations. Sur le long terme, cela est en faveur d'une diminution des comorbidités associées au diabète,
- Soulager les patients du fardeau de ce calcul, ce qui contribuerait à une amélioration de leur qualité de vie,
- Confort social, en apportant de l'intimité ou de la discrétion (au moment des repas notamment) (27),
- Associés à des fonctionnalités de télésurveillance : cela permet de dégager du temps pour les professionnels de santé tout en monitorant mieux et plus fréquemment ces patients (28).

Les calculateurs de dose d'insuline restent des options technologiques relativement émergentes (29). Des calculateurs sont déjà intégrés à certains dispositifs de pompes à insuline (30) ; leur utilisation améliore le contrôle glycémique pré- et post-prandial (26). Les applications pour smartphone proposant ce type de fonctionnalités offrent une alternative très intéressante pour les patients diabétiques, non-équipés de pompes notamment. Plusieurs revues de la littérature ont évalué ces différentes applications sur lesquelles nous baserons afin de détailler les données utilisées, les fonctionnalités proposées ou encore les résultats des études cliniques. Certaines approches innovantes seront parfois mises en lumière. Les critères d'inclusion se limitent aux solutions testées cliniquement et/ou ayant une accréditation réglementaire (autorisation FDA, marquage CE etc...) (31). Nous excluons de cette sélection les dispositifs médicaux physiques et calculateurs de doses inclus dans les glucomètres.

II.2 - Données utilisées par les algorithmes de calcul

II.2.1 - Manque de transparence des données utilisées

Dans leur revue de la littérature, Huckvale et al. ont évalué 46 applications mobiles, solutions toutes anglophones disponibles sur les plateformes de téléchargement iOS et Android. Les auteurs, pour investiguer la manière dont l'algorithme de ces outils fonctionne, se sont heurtés à un problème de transparence ou à un manque de communication des développeurs de ces solutions. En effet, sur ces 46 applications, seulement 30% (14/46) informent ouvertement sur leurs algorithmes de recommandation de dose et 59% (27/46) permettent un calcul alors que certaines données sont manquantes (par exemple, sans avoir les derniers relevés de glycémie sanguine). Ils concluent en estimant que plus de deux tiers de ces solutions comportent un risque de recommandation de dose incorrecte (32).

Eiland et al., quant à eux, ont conduit une revue de la littérature des calculateurs d'insuline (31). Ils ont identifié 9 applications (*Tableau 1*) soit ayant fait l'objet d'étude clinique, soit disposant d'une autorisation/certification de mise sur le marché. Leurs critères d'inclusion ont contraint de réduire le pool des applications investiguées par rapport à Huckvale et al., bien que menée 3 ans plus tard.

N.B : Si le cadre de notre étude ne prend pas en compte les dispositifs médicaux physiques, il est à noter que certaines de ces applications ne fonctionnent que lorsque couplées à un glucomètre du même fabricant. C'est le cas d'*Accu-Check Connect*, de *Dario* et d'*InPen*, qui reçoivent les glycémies relevées par les lecteurs. Le reste des calculateurs nécessitent que les patients renseignent leurs glycémies manuellement.

Applications smartphone (éditeur)	Autorisation FDA	Marquage CE
<i>Accu-check Connect</i> (Roche)	X	
<i>Dario</i> (LabStyle Innovations Corp.)	X	X
<i>InPen</i> (Companion Medical)	X	
<i>Insulia</i> (Voluntis)	X	X
<i>iSage Rx</i> (Amalgam Rx)	X	
<i>My Dose Coach</i> (Sanofi)	X	
<i>Diabeo</i> (Voluntis)		X
<i>Diabetes Interactive Diaries</i> (Meteda)		X
<i>RapidCalc</i> (Glucomen)	ARTG*	

Tableau 1 Autorisations réglementaires des applications évaluées par Eiland et al. (31)

* ARTG (Australian Register of Therapeutic Goods) autorisation de mise sur le marché Australienne

Parmi ces applications, Eiland et al. ont donc analysé les données nécessaires au fonctionnement des algorithmes. Les auteurs constatent alors qu'il n'y a aucune homogénéité dans les données médicales utilisées :

- Certaines applications autorisent un calcul de dose alors que des données sont manquantes.
- Certaines permettent d'entrer manuellement diverses données pouvant alimenter l'algorithme de calcul, d'autres non. Des solutions permettent par exemple de renseigner : l'état de stress, le cycle menstruel, les traitements médicamenteux, l'état de maladie etc...
- Certaines applications ne prennent absolument pas en compte l'activité physique dans le calcul de dose. C'est le cas de *Dario*, *InPen*, *My Dose Coach* et de *iSage Rx*. (31) Les besoins en insuline étant fortement liés à l'activité physique, ne pas prendre ce paramètre en considération pour le calcul de dose semble préjudiciable.

Selon une autre revue de la littérature de Shan et al. (33), les algorithmes de calcul les plus pertinents semblent être ceux de : *Diabeo* (objet de notre troisième partie) et de *Diabetes Interactives Diary (DID)*. Les données que ces applications utilisent sont les suivantes :

- o Relevés glycémiques,
- o Glucides ingérés,
- o Activité physique,

Mais aussi des facteurs prescrits par le professionnel de santé tels que :

- o Ratio insuline/glucides,
- o Facteur de sensibilité à l'insuline
- o Dose d'insuline basale.

Ces algorithmes offrent également la possibilité de modifier ces paramètres si la glycémie postprandiale ou à jeun est hors-cible.

Selon ces revues de la littérature, on constate qu'il y a dans ces applications de nombreux travers quant aux données utilisées pour les calculs de dose. Beaucoup sont très opaques sur les modalités de calculs, il y a un manque d'uniformité entre les solutions qui les communiquent, toutes ne permettent pas de saisie manuelle par le patient et enfin toutes ne prennent pas en compte l'activité physique.

II.2.2 - Le cas de l'algorithme de Diabetes Diary

Diabetes Diary (Norwegian Centre for E-health Research) propose une approche intéressante pour le calcul de dose (34). Le principe repose sur la similarité des situations et non pas sur un algorithme de calcul de dose à proprement parler : l'application va suggérer une dose d'insuline selon l'historique de situations comparables (*Figure 6*) (35). Ce calcul de similarité est basé sur six caractéristiques :

- o Heure de la journée (ToD),
- o Dernière mesure de glycémie (BG),
- o Dernier enregistrement d'Insuline (I),
- o Avant-dernier enregistrement d'Insuline (I2),
- o Dernières prises alimentaires (cumulées sur 15 minutes) (C),
- o Activité physique sur les dernières 24h (A)

Similar situations Sorted by relevance				
1	3.0 IU	17:27 →	4.2 mmol/L	18:42
2	3.0 IU	16:07 →	5.8 mmol/L	18:24
3	1.5 IU	17:21 →	9.0 mmol/L	19:30
4	3.0 IU	18:51 →	10.1 mmol/L	20:03
5	5.5 IU	17:17 →	5.8 mmol/L	18:24
6	2.0 IU	17:05 →	10.0 mmol/L	18:19
Situation nr 1: Fri Nov 07, 2014.				
🍴	20 gr	Blåbær, vaniljesau		19:11
💧	4.2 mmol/L			18:42
📌	3.0 IU			17:27
🍴	30 gr	Fisk, potet, grønne...		17:27
💧	5.4 mmol/L			17:22
🍴	20 gr	sjokolade		16:28

Figure 6 Fonctionnalité recherche de situations similaires de *Diabetes Diary* (35)

L'application présente alors des repas antérieurs similaires, ainsi que la dose d'insuline que le patient déclare s'être administré. Cette approche semble tout à fait intéressante dans la mesure où ce système auto-apprenant capitalise sur l'historique du patient. Plus un patient utilise cet outil, plus il alimente le nombre de situations comparables à une situation donnée. Les suggestions se font ainsi de plus en plus pertinentes.

La limite de l'algorithme de *Diabetes Diary* est qu'il se peut que l'algorithme ne trouve pas de cas parfaitement similaire à une situation précise. Le patient restera le décisionnaire final et devra faire le choix de se fier aux résultats

imparfaits de l'application ou de se baser sur son expérience et sur ses connaissances. Le bon ou mauvais usage de cette application pourrait bien avoir des conséquences diamétralement opposées :

- Renforcement des bénéfices de l'éducation thérapeutique du patient : il s'agit du cas idéal, le patient se fie d'abord à ses compétences et va utiliser *Diabetes Diary* comme contrôle de celles-ci. Chaque situation divergente le poussant à remettre en question son calcul ou celui de l'application. Dans le cas où son calcul était erroné, cela lui permet de se corriger. Dans le cas où l'algorithme se trompe, il incombe au patient de ne pas en tenir compte et de se fier à son propre calcul. Il pourra donc renseigner dans l'outil la dose correcte administrée ce qui permettra d'entraîner l'algorithme qui apprendra sur ces corrections.
- Oubli progressif des conseils d'éducation thérapeutique. En effet, si le patient ne fournit pas l'effort nécessaire au comptage de glucides et ne se fie qu'au calcul de similarité de *Diabetes Diary*, il est fort probable qu'il s'administre de mauvaises doses d'insuline tôt ou tard. Ne corrigeant jamais l'algorithme, le patient renforce au contraire ses indications erronées. On assiste ainsi à une divergence progressive entre les doses d'insuline adéquates et les conseils erronés de l'outil ; et donc un mauvais contrôle glycémique.

L'approche de *Diabetes Diary* est donc très intéressante, mais fortement soumise au profil et surtout à l'expérience qu'aura un patient de sa pathologie.

II.3 - Résultats cliniques

II.3.1 - Objectifs et designs des essais

Eiland et al. ont analysé 8 études évaluant les applications contenant des fonctionnalités de calcul de dose d'insuline. Les objectifs de ces études sont la plupart du temps de démontrer une amélioration de :

- L'hémoglobine glyquée HbA1c (5 études sur 8 en objectifs primaire ou secondaire),
- La fréquence des hypoglycémies recensées (2 sur 8),
- La qualité de vie perçue par les patients et/ou la satisfaction ressentie de leurs traitements (4 études).

Concernant le design de ces études, seulement 4 sont des essais contrôlés et randomisés (*Accu-Check Connect*, *Diabetes Interactive Diary* et *Diabeo*). Toutes les autres études sont soit observationnelle (*My Dose Coach*), soit un questionnaire (*RapidCalc*), soit une étude de faisabilité (*InPen*). On constate donc que parmi ces applications, moins de la moitié d'entre elles ont été évaluées par des essais contrôlés et randomisés afin de démontrer leur efficacité. Par ailleurs, toutes ces études n'ont pas pour objectif de démontrer une amélioration de l'équilibre glycémique global (diminution de l'HbA1c), principal indicateur du contrôle d'un diabète.

Les essais contrôlés et randomisés sont les plus rigoureux à mener et l'amélioration de l'HbA1c le résultat le plus difficile à démontrer. Ceci sous-entend donc soit que certaines études sont encore en cours et n'ont toujours pas été publiées, soit que la conception de ces outils n'est pas suffisante pour en démontrer l'efficacité et la sécurité.

II.3.2 - Objectif principal : diminution de l'hémoglobine glyquée

Parmi les études analysées par Eiland et al., seuls *Accu-Check Connect* et *Diabeo* (développé en partie III) parviennent à démontrer une diminution de l'HbA1c et donc un meilleur contrôle glycémique général des patients diabétiques.

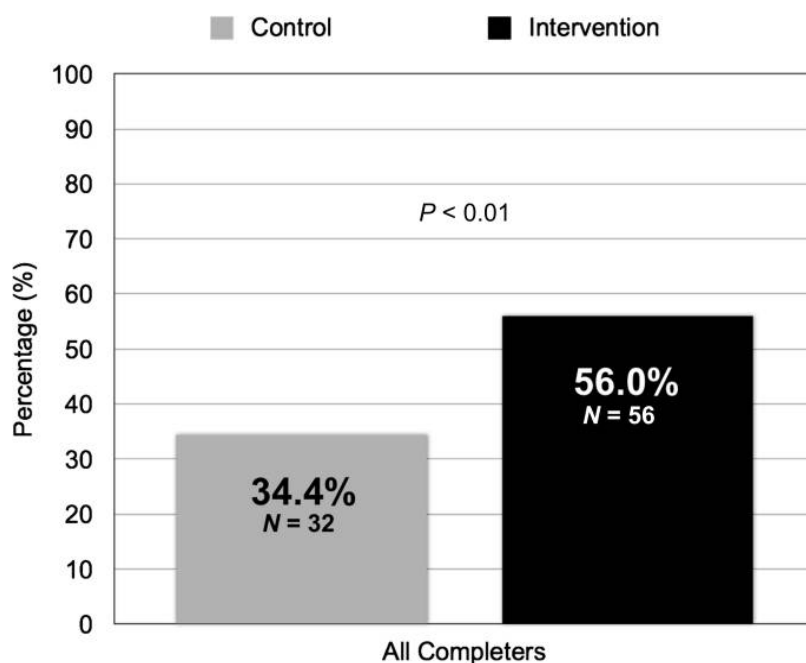


Figure 7 Amélioration de l'HbA1c dans l'essai ABACUS (36)

Ziegler et al. ont évalué *Accu-Check Connect* dans un essai contrôlé et randomisé « ABACUS » sur 218 patients traités par multiples injections d'insuline quotidiennes. A l'inclusion, tous les sujets avaient un mauvais équilibre glycémique global avec une HbA1c moyenne à 8.9% (pas d'indication sur les cibles d'hémoglobine A1c de ces patients). Le groupe expérimentateur a utilisé l'application sur une durée de 26 semaines, pendant que le groupe contrôle se servait d'un glucomètre classique et de la méthode de détermination de dose d'insuline par calcul suite au comptage des glucides (36). Les résultats de cet essai montrent que significativement davantage de patients dans le bras expérimentateur (56.0%) sont parvenus à une réduction de plus de 0.5% de leurs hémoglobine A1c (contre 34.4% pour le groupe contrôle, $P < 0.01$) (Figure 7).

Accu-Check Connect est la seule solution (avec *Diabeo*, partie III) ayant fait preuve d'efficacité, au sens où elle permet de réduire l'hémoglobine A1c des patients. Néanmoins, cette diminution supérieure à 0.5% n'a pu être observée que chez un peu plus de 50% des sujets expérimentateurs. Ceci implique que le reste des utilisateurs ont encore beaucoup d'efforts à fournir pour atteindre leur HbA1c cible malgré l'usage de l'application.

II.3.3 - Autres résultats cliniques

Le reste des études analysées par Eiland et al. visent à prouver une diminution de la fréquence des hypoglycémies (2 études) ou une amélioration de la qualité de vie et/ou de la confiance et de la satisfaction dans le traitement (4 études). Il est à noter que 3 de ces applications (*Dario*, *Insulia* et *iSage Rx*) ne font l'objet d'aucun résultat publié, malgré une certification de la FDA ou un marquage CE (31). Il paraît alors impossible de comparer l'efficacité et la sécurité d'utilisation de ces outils aux autres applications.

II.3.3.1 - Diminution de la fréquence d'hypoglycémies

Diabetes Interactive Diary (ou DID) a été évalué par deux essais cliniques contrôlés et randomisés (37)(38) sans qu'aucun des deux ne parvienne à démontrer de baisse significative d'HbA1c. Si aucune conclusion n'est à retirer du premier essai, le deuxième montre que le groupe expérimentateur réduit de 86% son risque d'hypoglycémie de grade 2 (risque de neuropathie sensitive associée à l'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs notamment) (39) par rapport au groupe contrôle (*Figure 8*) (38).

TABLE 4. AVERAGE NUMBER OF HYPOGLYCEMIC EPISODES PER PATIENT PER YEAR BY RANDOMIZATION ARM AND RISK OF HYPOGLYCEMIA IN THE DIABETES INTERACTIVE DIARY GROUP COMPARED WITH THE STANDARD GROUP

Hypoglycemic episodes	IR (95% CI)		IRR (95% CI)
	DID group (n=63)	Standard group (n=64)	
Grade 1	49.2 (46.7–51.9)	45.6 (43.2–48.1)	1.08 (1.00–1.16)
Grade 2	0.33 (0.17–0.63)	2.29 (1.80–2.91)	0.14 (0.07–0.29)

CI, confidence interval; DID, Diabetes Interactive Diary; IR, incidence rate; IRR, incidence rate ratio.

Figure 8 Réduction du risque d'hypoglycémie (37)

Un fait est à noter, celui d'*Accu-Check Connect* : bien que l'équilibre glycémique global semble être meilleur avec l'application, significativement davantage de patients expérimentateurs ont subi des épisodes d'hypoglycémie (<70 mg/dL) par rapport au groupe contrôle (43 vs 31, $p < 0.05$) (40).

II.3.3.2 - Amélioration de la satisfaction globale du patient

Les patients utilisant *Accu-Check Connect* expriment une meilleure satisfaction et confiance dans leur traitement par rapport au groupe contrôle selon le questionnaire DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire scale) (40). Nous retrouvons des résultats similaires dans les études sur *Diabetes Interactive Diary* : les auteurs démontrent que les patients éprouvent une amélioration globale de leur qualité de vie (SF-36 Health Survey : World Health Organization Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) et prennent moins de poids que le groupe contrôle (38).

II.4 - Fonctionnalités complémentaires aux calculateurs de dose

Ces applications de calcul de dose d'insuline s'accompagnent très fréquemment de fonctions complémentaires de télémédecine. Le but est d'améliorer le suivi que l'équipe médicale peut faire de son patient grâce à ces outils.

II.4.1 - Télémédecine

Rapides définitions concernant les différentes formes de télémédecine et ses applications dans le diabète : la télémédecine est, selon le code de santé publique (art. L.6316-1), "une forme de pratique médicale à distance utilisant les technologies de l'information et de la communication."

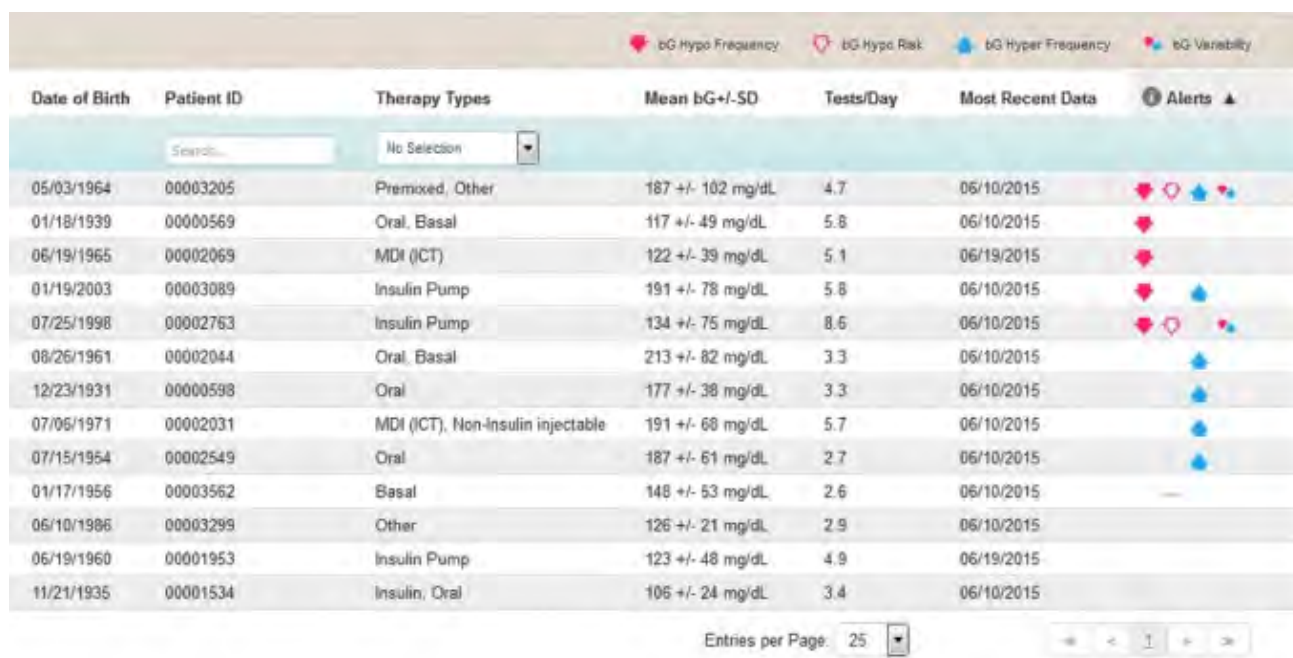
Elle peut prendre différentes formes :

- La **téléconsultation** permet à un professionnel médical de donner une consultation à distance par l'intermédiaire des technologies de l'information et de la communication ;
- La **télésurveillance** permet à un professionnel médical d'interpréter à distance des données recueillies sur le lieu de vie du patient traité pour une des 30 ALD (Affections Longue Durée) ;
- La **téléexpertise** permet à un professionnel médical de solliciter à distance l'avis d'un ou de plusieurs professionnels médicaux par l'intermédiaire des technologies de l'information et de la communication ;
- La **téléassistance** a pour objet de permettre à un professionnel médical d'assister à distance un autre professionnel de santé au cours de la réalisation d'un acte (41).

La plupart des applications étudiées par Eiland et al. comportent une fonctionnalité de télémédecine (31). On parle plus particulièrement de télésurveillance via le partage de données du patient au médecin à des fins de suivi et de contrôle de la pathologie. Cela consiste donc en l'envoi de données

générées par l'algorithme de calcul de dose et/ou les données manuellement renseignées par les patients dans l'application. Les différentes solutions permettent au clinicien d'interagir suite à l'analyse de ces données. Augmenter le nombre d'interactions entre le patient et son équipe médicale est souvent un objectif de ces composantes de télésurveillance intégrées aux applications.

- Si l'on prend l'exemple d'*Accu-Check Connect*, le système fournit un transfert automatique en temps réel des données de glycémie sanguine depuis le glucomètre (une des trois applications ne fonctionnant qu'avec le glucomètre du même concepteur). Les patients ont également la possibilité d'indiquer des relevés glycémiques via messages textes (SMS). Ces données sont envoyées de manière sécurisée à un portail internet réservé aux médecins. Cette interface (*Figure 9*) organise les données collectées de manière à mettre en évidence les patients à fort risque d'événement hypoglycémiques graves et permettre au médecin de prioriser les patients nécessitant le plus d'assistance de sa part (42).



Date of Birth	Patient ID	Therapy Types	Mean bG +/- SD	Tests/Day	Most Recent Data	Alerts
05/03/1964	00003205	Premixed, Other	187 +/- 102 mg/dL	4.7	06/10/2015	⬇️⬇️⬆️⬆️
01/18/1939	00000569	Oral, Basal	117 +/- 49 mg/dL	5.8	06/10/2015	⬇️
06/19/1965	00002069	MDI (ICT)	122 +/- 39 mg/dL	5.1	06/19/2015	⬇️
01/19/2003	00003089	Insulin Pump	191 +/- 78 mg/dL	5.8	06/10/2015	⬇️⬆️
07/25/1998	00002763	Insulin Pump	134 +/- 75 mg/dL	8.6	06/10/2015	⬇️⬇️⬆️⬆️
08/26/1961	00002044	Oral, Basal	213 +/- 82 mg/dL	3.3	06/10/2015	⬆️
12/23/1931	00000598	Oral	177 +/- 38 mg/dL	3.3	06/10/2015	⬆️
07/06/1971	00002031	MDI (ICT), Non-Insulin injectable	191 +/- 68 mg/dL	5.7	06/10/2015	⬆️
07/15/1954	00002549	Oral	187 +/- 61 mg/dL	2.7	06/10/2015	⬆️
01/17/1956	00003562	Basal	148 +/- 53 mg/dL	2.6	06/10/2015	—
06/10/1986	00003299	Other	126 +/- 21 mg/dL	2.9	06/10/2015	—
06/19/1960	00001953	Insulin Pump	123 +/- 48 mg/dL	4.9	06/19/2015	—
11/21/1935	00001534	Insulin, Oral	106 +/- 24 mg/dL	3.4	06/10/2015	—

Figure 9 Portail web cliniciens de suivi patients utilisant Accu-Check Connect (42)

Grâce à ce portail, Mora et al. font l'hypothèse que la disponibilité de données fiables et structurées, remontées en temps réel aux médecins leur donne la

possibilité d'intervenir de manière plus fréquente et spécifique sur des ajustements de doses de traitement ou pour alerter leurs patients.

- *Dario Health* (un autre système couplé à un glucomètre du constructeur) propose une fonctionnalité intéressante. Dans le cadre de la télésurveillance et de la transmission de données à une interface médecin, ce système permet de lever des alertes en cas d'hypoglycémies sévères en partageant par SMS les coordonnées GPS du patient à une liste de contacts prédéfinis (43).
- Avec *Diabetes Interactive Diary*, Rossi et al. ont tenté de mettre en évidence l'existence d'une corrélation entre la quantité de SMS échangés avec les professionnels de santé et la diminution de l'HbA1c (38). Cependant, leur étude n'a pas permis de démontrer une telle relation de proportionnalité.

II.4.2 - Autres fonctionnalités

Parmi les solutions smartphone investiguées, nombreuses sont celles qui proposent de photographier les plats de repas et/ou de se référer à une base de données nutritionnelle. Deux objectifs à ces fonctionnalités :

- Conserver un historique des repas, afin d'en valider, a posteriori avec les praticiens en consultation, le comptage des glucides qui a été effectué comme le propose *Accu-Check Connect* par exemple (42);
- Comparer une photo prise à une base de données nutritionnelle pour directement valider le comptage de glucide. L'application de *DarioHealth* utilise par exemple les services de la plateforme *FatSecret* (44), qui fournit des informations nutritionnelles telles que la teneur en glucides et en matières grasses sur un large éventail de types d'aliments. Ces informations, lorsqu'elles sont combinées avec les outils de *Dario*, offrent aux patients un outil supplémentaire pour les assister dans la gestion de leur diabète.

Diabetes Interactive Diary utilise également ce type de fonctionnalité avec un « food atlas ». Le principe est exactement le même, les auteurs estiment d'ailleurs que c'est en partie ce qui rend leur outil autant effectif et plus rapide que le comptage des glucides « manuel » (37).

Ces fonctionnalités semblent être conçues pour participer à l'autonomisation du patient et dans le but d'améliorer la précision du comptage des glucides. Il manque cependant des études documentant leur sécurité et efficacité, notamment au long terme, afin de s'assurer de l'exhaustivité des aliments et plats reconnus par photographie.

II.5 - Limites et enjeux

Les revues de littérature s'intéressant aux applications smartphone de calcul d'insuline laissent entrevoir tous les bénéfices de ces outils digitaux pour les diabétiques ainsi que les professionnels de santé assurant leur suivi. Cependant, nous pouvons constater, notamment avec les études d'Eiland et d'Huckvale, d'importants besoins de preuves cliniques et le chemin à parcourir en termes de conception pour en exploiter tout leur potentiel : recommandations précises et sûres pour une meilleure gestion du diabète.

II.5.1 - Limites concernant les études cliniques

Si le service médical rendu de ces outils digitaux se laisse entrevoir, les applications actuelles comportent de sérieuses limites. Le manque de démonstration d'efficacité clinique et de sécurité en est la principale. En effet, Huckvale et al. dans leur revue de la littérature identifiant 46 applications de calcul de dose ont documenté le manque criant de données concernant leur sécurité d'utilisation, ainsi qu'un important risque de recommandations inappropriées (27). Ce risque ne peut être contrôlé que par la capacité des patients à rejeter des doses incorrectes indiquées par l'algorithme. Cela sous-entend que les patients effectuent mentalement un rétrocontrôle du calcul et ne

suivent pas aveuglément les recommandations de l'outil. Or, ceci ne peut être garanti pour tous. A titre de comparaison, Huckvale et al. ont évalué des applications de calcul de dose de traitement de l'asthme comportant de nombreuses erreurs. Ils ont ainsi pu documenter la nécessité de prise en charge médicale parce que les applications n'avaient pas détecté des signes précoces d'aggravation de la pathologie (45).

Eiland et al. ont investigué un échantillon réduit d'applications (9 outils), mais les auteurs apportent une mise en lumière sur la validation clinique de celles-ci. Sur ces 9 solutions, des publications scientifiques ne sont retrouvées que pour 6 d'entre-elles ; et l'on ne compte que 4 essais contrôlés et randomisés sur 3 applications (*Accu-Check Connect*, *Diabeo* et *Diabetes Interactive Diary*). Concernant les résultats de ces essais, seulement 3 articles parviennent à démontrer un impact sur l'hémoglobine A1c.(40)(42)(46) Les autres études se concentrent sur la réduction de la fréquence d'hypoglycémies, l'amélioration de la qualité de vie ou encore sur la confiance et la satisfaction dans le traitement. On peut donc regretter que des applications smartphone pour lesquelles ont été délivrées des autorisations (FDA ou un marquage CE) soient facilement accessibles sur les plateformes de téléchargement, sans qu'il n'y ait de preuves évidentes de l'amélioration du service médical rendu.

II.5.2 - Limites des essais contrôlés : le placebo digital

Un des enjeux concernant les solutions numériques en santé, particulièrement pour les thérapies digitales, est le bras contrôle des études cliniques qui se fait classiquement par traitement de référence ou par un placebo.

N.B : Pour rappel, un placebo est une substance sans activité pharmacologique. On se sert d'un placebo pour contrôler l'activité pharmacologique d'un médicament. L'effet placebo est l'effet physiologique positif constaté après l'administration d'une substance (toute administration de substance, que ce soit par prise orale ou toute autre voie d'administration provoque un effet placebo

mesurable). On l'estime classiquement à environ 30% de l'activité propre du médicament (47).

Une thérapie digitale doit être évaluée selon des bonnes pratiques cliniques, donc par des essais contrôlés. Que le traitement de référence ou le placebo soit employé pour objectiver l'effet d'un outil digital, il n'en demeure pas moins que si un bras de l'étude utilise une application smartphone et l'autre non, un biais semble être créé (biais que l'on pourrait dénommer « biais digital »). Comment les bénéfices sur un patient liés à une solution digitale « active » peuvent-ils être mesurés sans outil de contrôle neutre tel que le représente le placebo pour le médicament (48) ?

Une piste pourrait être de créer une copie de la thérapie numérique en lui ôtant les modules ou les fonctionnalités essentielles à l'effet thérapeutique digital, afin de la rendre crédible en tant que placebo digital (49)(50). L'entreprise AKILI INTERACTIVE a par exemple développé un outil équivalent à sa solution de thérapie digitale ôtée de son contenu thérapeutique. Eddie Martucci (CEO d'Akili Interactive) déclare :

« Si une DTx (digital therapeutic) doit être testée dans un essai clinique, une architecture de plate-forme ou d'application numérique existe déjà. La première étape, au moins pour l'évaluer, devrait être d'envisager de conserver le même « emballage » et de le remplir avec un contenu différent. (...) Au lieu de fournir une thérapie numérique, une version placebo pourrait simplement collecter les résultats rapportés par les patients, sans fournir de commentaires personnalisés à leur sujet. »

Ce type d'initiative par des éditeurs de solutions peut être les prémices du développement de *bonnes pratiques cliniques digitales* permettant d'encadrer la manière dont ces outils démontrent leur efficacité et leur service médical rendu.

II.5.3 - Enjeux à venir

Plusieurs enjeux existent pour les outils de calcul de dose d'insuline :

Les professionnels de santé comme les patients ont un grand besoin d'information et de transparence sur ces outils. Cela concerne tant la fiabilité, l'efficacité et la sécurité d'utilisation de ces logiciels que le détail des données utilisées par l'algorithme de calcul. Une autorisation par les organismes régulateurs couplée à des études cliniques probantes sont des prérequis pour le choix d'un calculateur (27). Cependant, il demeure beaucoup de progrès à effectuer dans la mise en place des essais cliniques et dans leurs objectifs principaux.

Des mécanismes de sécurité sont également requis : afin qu'une recommandation ne puisse pas être donnée suite à une valeur aberrante (erreur de saisie par exemple) mais également pour que le calcul de dose ne soit pas possible sans avoir saisi l'ensemble des valeurs (29). Malgré ces sécurités, le patient devrait être encouragé à vérifier l'exactitude de la dose.

Enfin, au même titre que pour beaucoup de spécialités pharmaceutiques, la prescription médicale de ces thérapies digitales semble indispensable. Ce procédé sous-entend que l'application ait été testée et que des recommandations aient permis d'établir la place de l'outil dans la prise en charge des patients (29).

III- SOLUTION DE THÉRAPIE DIGITALE DE CALCUL DE DOSE D'INSULINE : DIABEO

Si certains outils laissent entrevoir des résultats significatifs, certaines limites viennent contrebalancer leur service médical rendu. Nous allons maintenant nous intéresser à *Diabeo* (VOLUNTIS), une application smartphone de calcul de dose d'insuline. Il s'agit d'une thérapie digitale autorisée sur le marché par marquage CE et remboursée dans le cadre du programme ETAPES.

III.1 - Contexte et description

Diabeo est un dispositif médical de type IIb (marquage CE) développé par l'entreprise VOLUNTIS et remboursé par l'assurance maladie (selon le programme ETAPES, voir plus loin) (51). Il s'agit d'une thérapie digitale consistant en une application smartphone pour patients et d'un portail web pour professionnels de santé. Les données entrées par le patient sont automatiquement remontées dans l'interface praticien ; inversement les paramètres choisis par le médecin sont directement implémentés dans l'application-patient. Il a été développé dans le cadre d'un vaste programme d'études cliniques initié grâce à un partenariat avec le CERITD (Centre d'Étude et de Recherches pour l'Intensification du Traitement du Diabète) (8). Cette solution permet de personnaliser le traitement grâce au calcul de dose d'insuline et d'accompagner le patient grâce à un dispositif de télémédecine associé. *Diabeo* est indiqué pour les diabétiques de type 1 et de type 2 insulino-traités par multi-injection. Le système a obtenu son homologation réglementaire, il s'agit du premier dispositif médical logiciel à avoir obtenu un avis satisfaisant par la Haute Autorité de Santé (52).

Schématiquement, *Diabeo* permet aux diabétiques de :

- Calculer le bolus d'insuline à s'administrer,
- Indiquer les cibles de glucose plasmatique,
- Calculer l'ajustement du taux de glucides et des taux d'insuline basale (ou de la pompe) lorsque les taux plasmatiques de glucose sont en dehors de la cible,
- Transmettre les données de suivi glycémique à l'équipe médicale dans le but d'améliorer la télésurveillance du patient.

Il s'agit d'un algorithme qui calcule les apports d'insuline nécessaires en fonction de plusieurs paramètres (glycémie, alimentation, activité physique, etc.) et envoie une alerte aux professionnels de santé en charge du patient en cas d'irrégularité (53). L'analyse quotidienne de données patients générées par *Diabeo* permet de contrôler l'instabilité glycémique des diabétiques ainsi que les complications engendrées (54). Ce suivi permet dans les cas de figure les plus graves de déclencher une assistance infirmière ou médicale.

III.1.1 - Algorithme et Fonctionnalités de l'interface patient

Joubert et al. ont exploré les diverses fonctionnalités de *Diabeo* (51). L'outil se décline en une application mobile patient et un portail web destiné au professionnel de santé, accessible depuis n'importe quel navigateur internet. L'application est destinée à être utilisée plusieurs fois par jour par le patient et présente les fonctionnalités suivantes :

- Un journal de bord connecté où le patient peut saisir les données de glycémies actuelles, l'insuline administrée, l'activité physique, l'apport en glucides et les événements hypoglycémiques. Ce journal de bord accompagne les patients dans l'examen, l'analyse et l'évaluation des données afin de l'aider dans l'autogestion du diabète. Ces informations sont automatiquement téléchargées vers une base de données sécurisée

et disponible sur l'interface web pour analyse par le professionnel de santé.

- Un calculateur de dose qui fournit des conseils de titration d'insuline en bolus sur la base des données du journal de bord entrées par le patient (*figure 10*). L'algorithme de calcul est basé sur :
 - o Valeurs de glucose actuelles et passées,
 - o Hyper- et hypoglycémies récentes,
 - o Apports en glucides,
 - o Activité physique prévue (aucune, modérée ou intense),
 - o Insuline résiduelle.

Ces données sont traitées par l'outil, sur la base des paramètres initialement définis par le professionnels de santé via son interface dédiée lui permettant de configurer le plan de traitement (*figure 11*). Les paramètres comprennent :

- o Objectifs de glycémie,
- o Doses d'insuline,
- o Schéma thérapeutique,
- o Type de traitement (multi-injections journalières),
- o Rapport insuline / glucides
- o Facteur de correction de l'insuline.

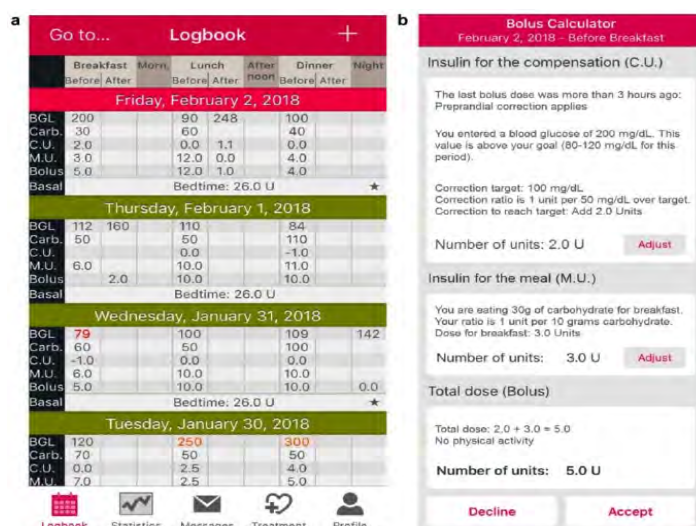


Figure 10 Exemple de journal de bord sur l'application mobile (a) et exemple de la recommandation de dose de bolus fournie au patient (b) (51)

BG Goals

Preprandial	80	mg/dl at	120	mg/dl	?
Postprandial	120	mg/dl at	160	mg/dl	
After dinner / Bedtime	120	mg/dl at	160	mg/dl	

Glycemic events

Hypoglycemia*	60	mg/dl	?
Hyperglycemia preprandial*	250	mg/dl	
Hyperglycemia postprandial*	300	mg/dl	

Correction Insulin

Active Inactive

The patient is allowed to edit the BG correction parameters* ☐ Yes ☒ No

Calculation mode*
☒ Proportional
☐ By Glucose ranges
?

Preprandial correction

Proportional correction parameters*
Add U to reduce the BGL by mg/dl
?

Correction target
 mg/dl

Postprandial correction

☐ None
☒ Similar to preprandial correction
☐ Custom
?

Adjustment*
 %

Correction target
 mg/dl

Reverse correction*
☒ Active
☐ Inactive
?

Treatment - Bolus

The patient is allowed to edit his RAI treatment parameters* ☐ Yes ☒ No

FIT dose calculation parameters (U/ 10g carbohydrate)

Breakfast*	1	U / 10g	?
Morning snack		U / 10g	
Lunch*	1	U / 10g	
Afternoon snack		U / 10g	
Dinner*	1	U / 10g	
Night time snack		U / 10g	

Ketosis

Active Inactive

Physical activity

Active Inactive

The patient is allowed to edit the physical activity parameters* ☐ Yes ☒ No

Decreased total bolus dose in case of physical activity*

Reduction of total RAI in case of moderate physical activity*	- 30	%	?
Reduction of total RAI in case of intense physical activity*	- 50	%	

Figure 11 Exemple de plan de traitement sur l'interface de configuration du professionnel de santé (51)

- Le système de *Diabeo* va proposer un ajustement de dose d'insuline en fonction des glycémies post-prandiales. Si le patient accepte cette dose alors l'outil l'enregistre comme nouvelle référence jusqu'à détecter de nouveau un besoin d'auto-adaptation en vue d'atteindre la cible glycémique. Ce mécanisme est contrôlé par plusieurs règles de sécurité et systématiquement notifié au praticien.
- Des messages de coaching sont envoyés régulièrement pour fournir des informations éducatives, ainsi que la possibilité d'échanger avec l'équipe médicale par télémedecine.

III.1.2 - Fonctionnalités de l'interface professionnel de santé

L'application se présente pour les professionnels de santé comme un tableau de bord permettant différentes vues et fonctionnalités :

- Un tableau de bord global qui rassemble tous les patients suivi, classés selon les diverses classes statistiques. Chaque ligne patient permet d'accéder à la vue détaillée de ses données, plan de traitement, carnet de suivi et graphiques interactifs de visualisations statistiques.
- Un module de configuration à distance (RCT : « Remote Configuration Capability ») offre la possibilité d'ajuster à distance le calculateur de bolus, les doses basales et l'auto-adaptation. Ces ajustements de traitement peuvent être acceptés ou refusés par le patient.
- Le praticien peut, via une messagerie sécurisée dispenser des commentaires et des conseils à son patient. Des messages automatiques peuvent également être programmés selon un intervalle de temps ou en cas de franchissement de certains seuils (exemple : détection de glycémie trop élevée).

- *Diabeo* dispose enfin d'une fonctionnalité de télémedecine comprenant des messages d'alerte, des formulaires de consultation et la possibilité pour l'équipe soignante de contacter le patient.

III.2 - Études cliniques du système Diabeo

Les éditeurs de *Diabeo* ont conduit plusieurs études cliniques afin de prouver le bénéfice clinique de l'application pour les patients diabétiques : 3 essais cliniques contrôlés et randomisés, les résultats du dernier étant encore en cours de publication.

III.2.1 - Étude TELEDIAB-1

Diabeo a fait la preuve de son efficacité lors d'une première étude clinique (TELEDIAB-1) comprenant 180 patients diabétiques de type 1, avec un mauvais contrôle de leur glycémie et une HbA1c supérieure à la cible thérapeutique. Cette étude a été menée de manière contrôlée et randomisée ; les patients ont été équitablement répartis entre trois groupes :

- Le groupe G1 tenait un carnet de suivi au format papier et s'est astreint à deux visites à l'hôpital à 3 et 6 mois, ce groupe fait office de contrôle,
- Le groupe G2 utilisait le logiciel *Diabeo* mais ne se sont pas servis des fonctionnalités de téléconsultation et ont eux aussi été à l'hôpital pour des visites de suivi à 3 et 6 mois,
- Le groupe G3 utilisait le logiciel *Diabeo* sans consultations de suivi.

Cette étude a permis de mettre en évidence, une diminution de 0,9% de l'HbA1c, par rapport au groupe contrôle. Un écart de quasiment un point sur les taux d'hémoglobine glyquée est rarement atteint dans les études contrôlées. Ces résultats sont montrés sur la *Figure 12* : taux d'HbA1c sur une période de 9 mois (3 mois avant instauration de la solution puis 6 mois d'évaluation d'utilisation de

Diabeo). Il s'agit de la première étude multicentrique sur une solution de télésurveillance démontrant un bénéfice significatif sur l'HbA1c.

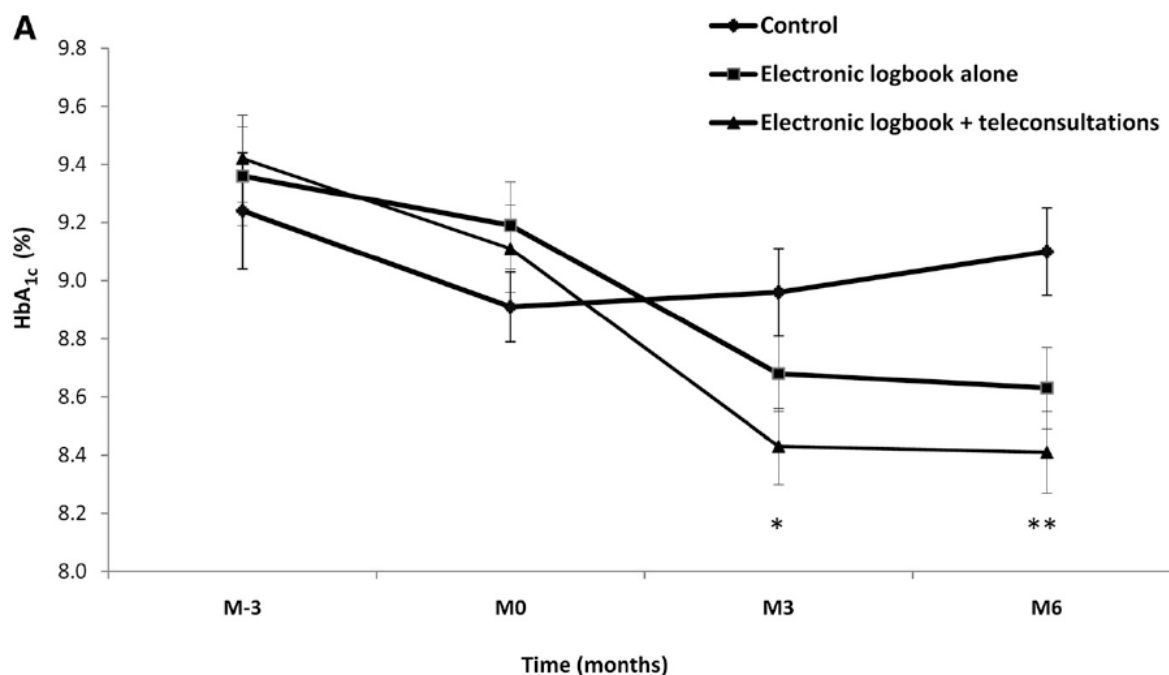


Figure 12 Efficacité du système *Diabeo* vs groupe contrôle (54)

Genuth et al. ont démontré qu'une amélioration de cette ampleur peut avoir un fort effet positif sur les complications du diabète de type 1 : diminution d'environ 40% du risque de rétinopathie diabétique et de 25% la microalbuminémie (55). Ces résultats sont largement dus aux composantes de *Diabeo* que sont le calcul de dose d'insuline et la transmission de données permettant une véritable télésurveillance du patient.

Diabeo démontre au travers de cette étude une amélioration du contrôle glycémique chez des patients diabétiques sans augmentation du temps médical, ni risque hypoglycémique. Les auteurs parlent même d'un impact positif est même observé sur les aspects médico-économiques via la réduction des transports nécessaires pour se rendre à une visite hospitalière et de l'absentéisme professionnel engendré.

Ces résultats ont permis au système *Diabeo* d'obtenir un avis favorable au remboursement de la solution par la HAS (52). La CNEDiMTS (Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé) a déclaré que le service attendu (SA) de *Diabeo* était suffisant et que son amélioration du service attendu (ASA) était de niveau IV (mineur) (56).

Un des objectifs secondaires des investigations de Franc et al. était d'établir le profil des patients qui bénéficieraient le plus de *Diabeo* (57).

Un des premiers éléments à prendre en considération est que l'on peut scinder les cohortes utilisant *Diabeo* en forts utilisateurs et faibles utilisateurs du système. Une rétro-analyse de l'étude montre que les forts utilisateurs avaient initialement une HbA1c plus faible et étaient plus familiers de l'exercice de comptage des glucides. Ce sous-groupe de patients s'avère être en moyenne plus âgé et avoir globalement moins de difficultés à contrôler leur diabète. Il semble que ces sujets ont bénéficié de l'assistance au calcul de dose d'insuline pour gagner en précision dans la gestion de leur traitement. A contrario, les faibles utilisateurs étaient généralement plus jeunes, encore en phase d'acceptation de leur pathologie. Malgré une utilisation réduite du calcul de dose, ces patients ont tout de même démontré une diminution significative de leur HbA1c. Ceci suggère donc que la composante de télésurveillance de l'outil *Diabeo* a un impact non négligeable dans l'amélioration du contrôle glycémique global.

Du point de vue du ressenti des patients, cette première étude reste un franc succès. Au-delà des résultats cliniques observés (la baisse de l'hémoglobine glyquée), 70% des utilisateurs affirment souhaiter conserver *Diabeo* dans le suivi quotidien de leur diabète (58).

III.2.2 - Étude TELEDIAB-2

La seconde étude clinique évaluant le système *Diabeo* est un autre essai contrôlé, randomisé, ouvert, conduit sur une durée de 13 mois sur des diabétiques de type 2 mal contrôlés. 191 patients diabétiques de type 2 dans 18 hôpitaux Français ont été répartis dans trois bras d'étude :

- Le groupe 1 (n=63) regroupe des patients ayant reçus le traitement standard (groupe contrôle),
- Le groupe 2 (n=64) utilise un système d'assistant vocal,
- Le groupe 3 (n=64) utilise le système *Diabeo*.

Les patients des groupes 2 et 3 bénéficient de la fonctionnalité d'ajustement de dose d'insuline durant toute l'étude. Franc et al. ont donc comparé l'efficacité de deux types de télésurveillance : *Diabeo* et un assistant vocal dans l'amélioration de la prise en charge du diabète.

Après 4 mois d'essai clinique, les groupes 2 et 3 présentent une réduction significative de l'HbA1c : - 1,44% (G2) et -1,48% (G3) (Figure 13A). Ces résultats très intéressants le sont d'autant plus qu'aucune augmentation significative du risque d'hypoglycémie sévère n'est à noter. De plus, les cibles glycémiques sont atteintes par deux fois plus de personne dans les groupes de télésurveillance par rapport au groupe contrôle (Figure 13B) (59).

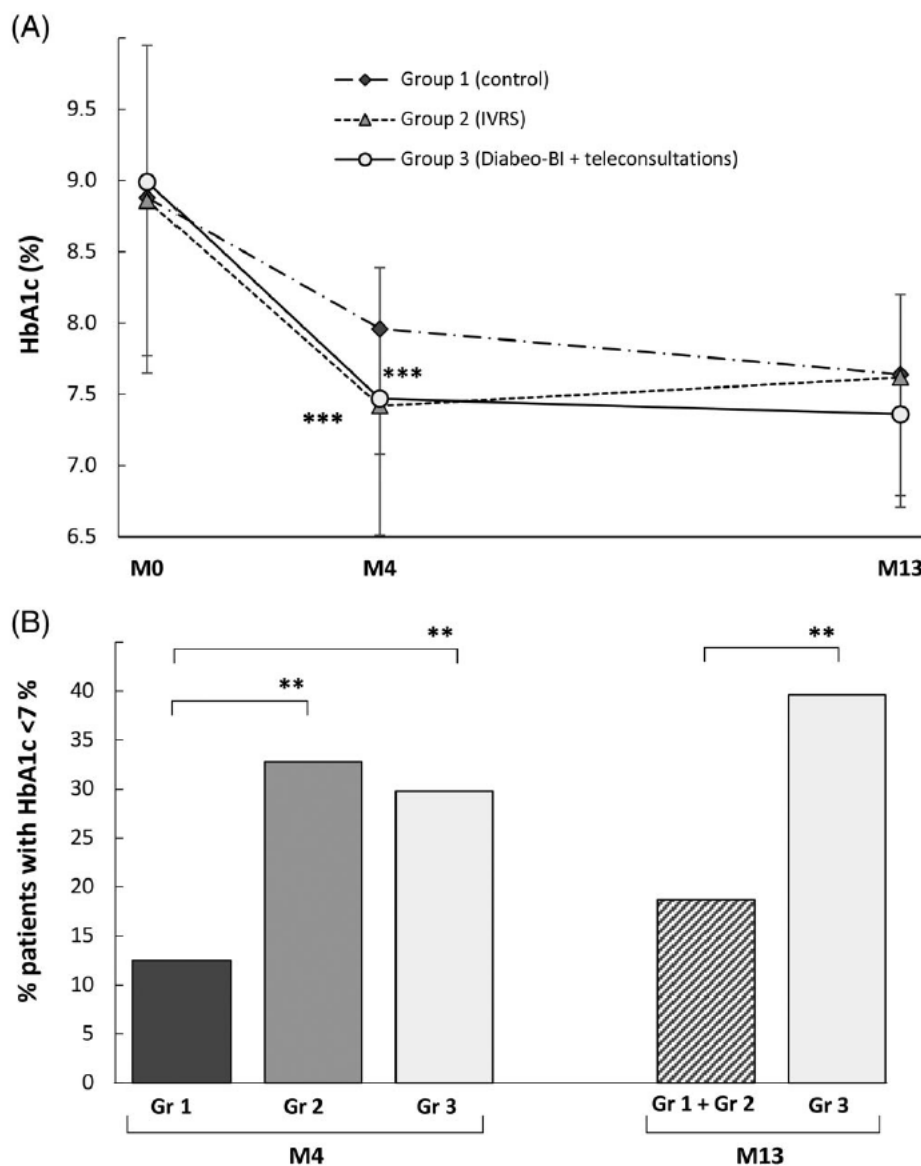


Figure 13 Évolution des taux HbA1c dans le temps (A) - Proportions de patients avec HbA1c < 7% à M4 et M13 (B) (59)

La période de M4 à M13 est en réalité une extension de l'étude : 52 / 53 patients du groupe 3 ont souhaité poursuivre l'expérimentation et l'utilisation de *Diabeo* notamment. Au 13^{ème} mois, les groupes 1 et 2 (contrôle et assistant vocal) présentaient des taux similaires d'HbA1c supérieurs au groupe 3 ; mais la différence s'avère être non significative.

Les auteurs concluent sur un résultat thérapeutique satisfaisant (diminution de l'hémoglobine glyquée) mais également sur le très important gain d'autonomie exprimé par les patients des groupes tests.

TELEDIAB-2 est donc la première longue étude randomisée, contrôlée évaluant l'impact d'un calculateur d'insuline basale sous forme d'application mobile pour les diabétiques de type 2, sans validation préalable par un professionnel de santé ; et dont l'efficacité thérapeutique est démontrée sur l'HbA1c, principal indicateur dans le diabète. Au regard de la très large démocratisation des smartphone et de la prévalence du diabète dans le monde, l'utilisation de *Diabeo* par les patients pourrait croître exponentiellement. D'autant que cet outil est utilisable avec les glucomètres compatibles avec la technologie Bluetooth, permettant un relevé glycémique direct, sans intervention du patient. Des études médico-économiques complémentaires sont nécessaires pour compléter l'intérêt de *Diabeo* dans la prise en charge globale des patients diabétiques.

III.2.3 - Étude TELESAGE

Le système *Diabeo* a fait l'objet d'une troisième étude clinique d'envergure intitulée TELESAGE pour « Suivi A Grande Échelle d'une cohorte de diabétiques de type 1 et de type 2 sous schéma insulinaire basal bolus par la TELEmédecine » (54). Il s'agit d'un essai multicentrique (sur environ 100 centres en France), ouvert, à double randomisation, sur une durée de 36 mois et contenant trois bras d'études parallèles :

- Un groupe contrôle (bras 1 de suivi classique)

Deux groupes bénéficiant du système de télésuivi *Diabeo* :

- Un groupe pour lequel le télésuivi sera effectué par un praticien (bras 2) comme dans le cadre de la première étude TELEDIAB-1 (46),
- Un groupe pour lequel le télésuivi sera effectué par du personnel infirmier (délégation du télésuivi par le diabétologue) (bras 3).

La double randomisation consiste en une première pour l'allocation des bras de l'étude dans douze régions de France, la seconde permettant d'assigner les patients dans les centres des régions sélectionnées (*Figure 14*).

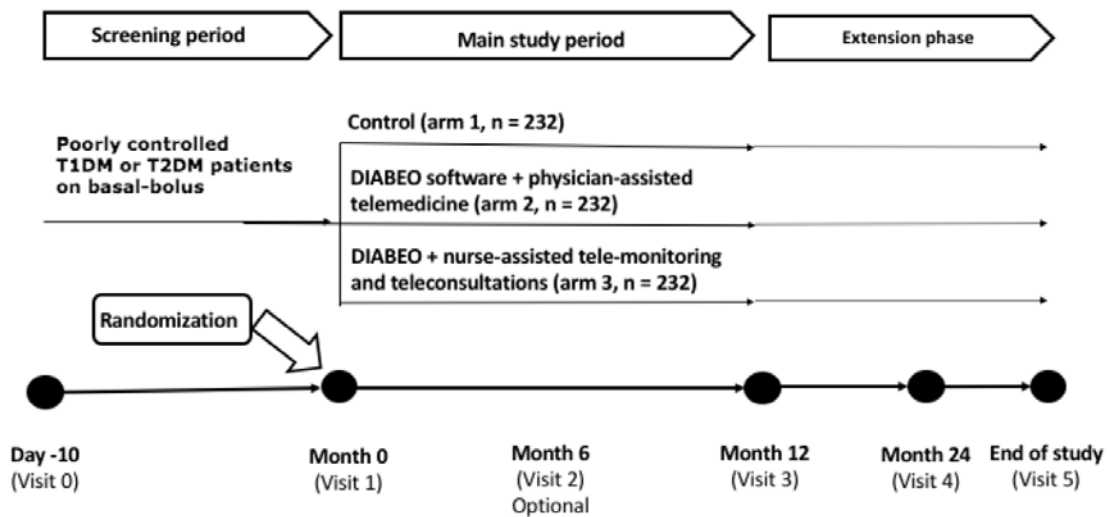


Figure 14 Design de l'étude TELESAGE (54)

Les patients des bras 2 et 3 de l'étude bénéficient des fonctionnalités du système *Diabeo* vues précédemment (saisie de données telles que les mesures de glucose plasmatiques, apport énergétique, activité physique etc...). Les patients du 2^{ème} bras de l'étude bénéficieront de téléconsultations avec un docteur axées sur la gestion des doses d'insuline et un support motivationnel. Le 3^{ème} bras de l'étude lui, implique des infirmiers sous la supervision d'un diabétologue. Leur rôle est d'initier les patients à l'utilisation de *Diabeo* après que le praticien ait paramétré le protocole de soins spécifique. L'outil va pouvoir continuellement générer des données sur le contrôle glycémique du patient, qui seront analysées par l'infirmier référent et qui aura la responsabilité d'en informer le patient et/ou le praticien lorsque nécessaire (Figure 15).

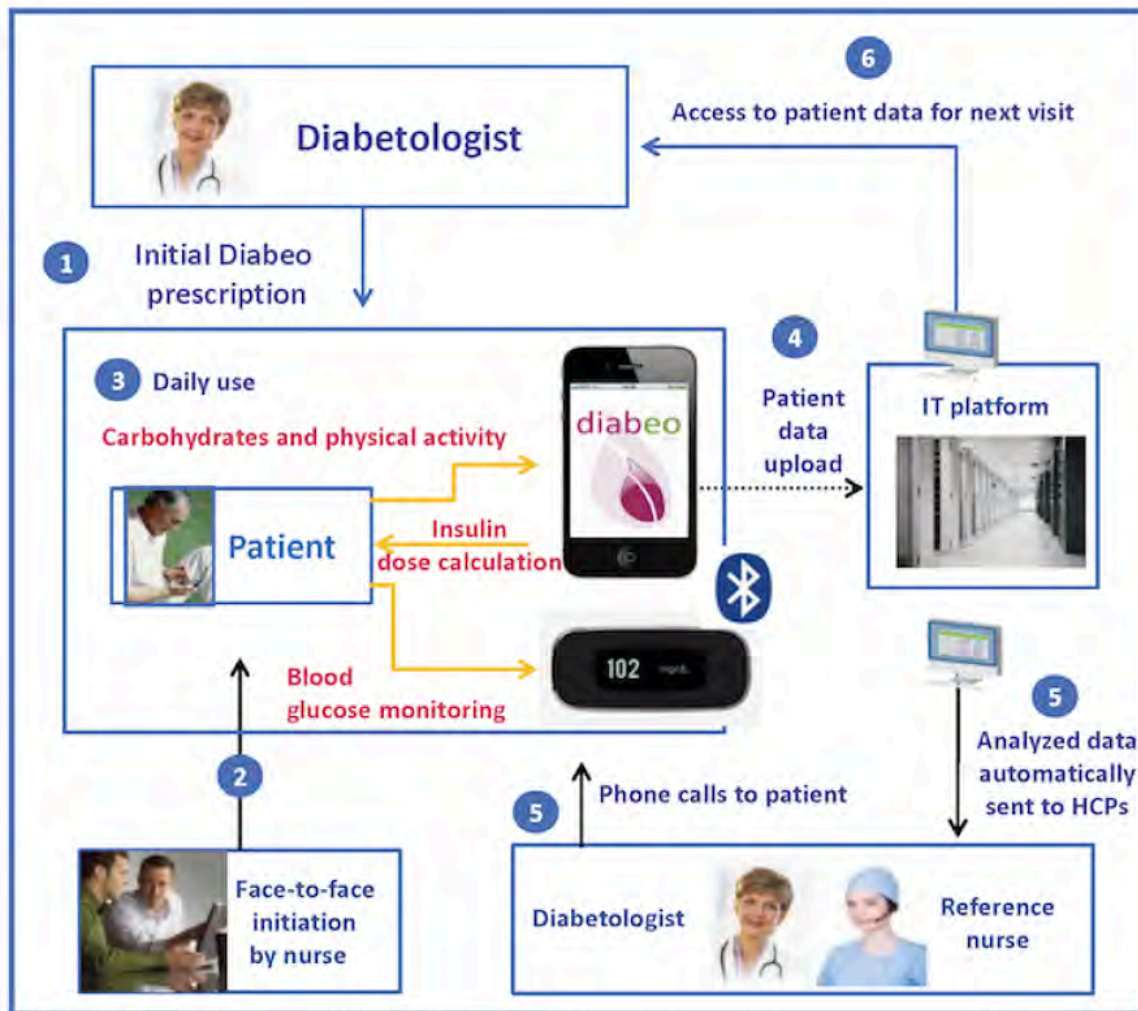


Figure 15 Bras 3 de l'étude TELESAGE (54)

L'objectif principal de TELESAGE est toujours d'investiguer l'effet de *Diabeo* versus un suivi classique en regard de l'amélioration de l'hémoglobine glyquée, mais cette fois-ci, l'étude inclus presque 700 patients (696) diabétiques sur le schéma basal-bolus : diabétiques de type 1 et 2 aux taux d'HbA1C > 8%. Le système *Diabeo* a déjà fait la preuve de sa supériorité par rapport au suivi classique dans la réduction de l'HbA1c. Cette présente étude vise à évaluer la solution sur une plus large population et en condition de vie réelle.

Les objectifs secondaires sont de mesurer et de comparer les différents groupes vis-à-vis de :

- Niveaux d'HbA1c,
- Nombres d'hypoglycémies sévères à 6, 12 et 24 mois. Les hypoglycémies sévères étant définies comme nécessitant l'intervention d'une personne tierce,
- Qualité de vie et satisfaction générale de la prise en charge (tant au niveau des patients que des professionnels de santé), évalués par un questionnaire spécifique dérivé d'EQ-5D (« Health-Related Quality of Life Questionnaire ») (60),
- Une analyse médico-économique prévoit de comparer les bras de l'étude à 12 et 24 mois. Les métriques observées seront la consommation de soins et le coût pour l'assurance maladie (incluant des coûts globaux, éventuelles complications et réduction de coût par point d'HbA1c et/ou hypoglycémie sévère évitée).

Cette étude TELESAGE (résultats complets de l'étude en attente de publication) a obtenu des premiers résultats plus contrastés que la première étude de validation (TELEDIAB-1). Ceci évoque la nécessité de conduire des études en conditions de vie réelle et non dans le simple cadre de protocoles d'essais qui sont encadrés et limités dans le temps (56). Autrement, l'évaluation de dispositifs médicaux et de technologies de santé s'en trouve fortement biaisée.

III.2.3.1 - Synthèse des études cliniques de Diabeo

Diabeo a donc été validé par deux essais cliniques contrôlés et randomisés démontrant une amélioration significative de l'hémoglobine glyquée chez des patients diabétiques de type 1 et 2 mal contrôlés (61). Les résultats de l'étude TELESAGE permettront d'objectiver le service médical rendu de l'application sur une plus large population et dans des conditions plus proches du quotidien des patients.

Certains enseignements peuvent déjà être retirés de ces premiers essais. Il a premièrement été mis en évidence que la composante de Télésurveillance de *Diabeo* représente une part très importante dans l'effet positif observé. L'algorithme de calcul de dose d'insuline à lui seul ne permet pas d'atteindre les mêmes diminutions d'HbA1c qu'en le couplant avec la fonctionnalité de téléconsultation (*Figure 13*). Les solutions concurrentes n'ayant pas autant investigué le rôle de la télémédecine par rapport à celui du calculateur de dose, ces résultats viennent objectiver la plus-value d'une assistance au dosage d'insuline.

Secondairement, les études faites sur *Diabeo* ont mis en évidence un impact différentiel en fonction du profil de l'utilisateur. Le service médical rendu se révèle être plus important sur les « forts utilisateurs ». Ce groupe d'individu est en moyenne plus âgé, a un diabète plus ancien et une aisance aux comptage des glucides supérieures aux sujets de l'étude. On peut donc émettre l'hypothèse que la plus-value apportée par *Diabeo* ne peut se passer des bases de gestion de la pathologie apportées par l'éducation thérapeutique et l'expérience du patient. Les recommandations d'indication de l'outil devraient alors tenir compte du profil du patient à qui il est adressé. Les diabétiques récemment diagnostiqués, plutôt que de s'astreindre à l'effort de calcul mental, sont probablement plus à risque de se reposer entièrement sur un calculateur de dose plutôt que de s'astreindre à l'effort de calcul mental. Les études en condition de vie réelle sur une longue période de temps devraient encore une fois, apporter certaines réponses à ces hypothèses.

III.3 - Financement : le programme ETAPES

Le programme ETAPES est un acronyme pour « *expérimentations de télémédecine pour l'amélioration des parcours en santé* ». Ce programme concerne 5 aires thérapeutiques particulières, télésurveillance de patients :

- Porteurs de prothèses cardiaques,
- Diabétiques,
- Insuffisants cardiaques chroniques,
- Insuffisants respiratoires chroniques,
- Insuffisants rénaux chroniques (56).

Les expérimentations de télémédecine du programme ETAPES visent à « *développer les activités de télémédecine, de définir un cadre juridique dans lesquelles elles peuvent évoluer et de fixer une tarification préfiguratrice des actes permettant aux professionnels de santé de développer des projets cohérents et pertinents, en réponse aux besoins de santé et à l'offre de soins régionale* » (62).

Le programme encourage et soutient financièrement le déploiement de projets de télésurveillance avec pour objectifs de :

- Cibler les patients à risque de complications et d'hospitalisation récurrentes,
- Permettre un accès rapide à l'expertise de spécialiste,
- Améliorer la qualité des soins et leur efficience,
- Améliorer la qualité de vie des patients.

Le financement des programmes ETAPES se décline en forfait semestriel pour chacun des trois acteurs :

- Le médecin procédant à la télésurveillance,
- Le professionnel de santé effectuant l'accompagnement thérapeutique,
- Le fournisseur de la solution de télésurveillance.

Les autorités de santé françaises, en remboursant les systèmes de Télésurveillance dans le cadre du programme ETAPES, espèrent d'importantes retombées de l'utilisation de *Diabeo* : réduction globale des coûts de prise en charge des patients (que ce soit sur les actes en externe comme sur les hospitalisations) tout en améliorant le contrôle métabolique et ainsi, la gestion de la pathologie (61).

En Europe aucun modèle de prise en charge de la télésurveillance ne se dégage. Il existe des actions locales/régionales, mais rien de standardisé ou de transposable. Pour la télésurveillance, le financement est aujourd'hui dérogatoire avec le programme ETAPES et l'article 51 (dispositif permettant d'expérimenter de nouvelles organisations en santé reposant sur des modes de financement inédits) (63) qui compte deux pilotes en télésurveillance (dans le diabète et après transplantation hépatique) (64). Dans ces deux cas, la rémunération est forfaitaire (*Figure 16*) avec un principe de financement de la solution et de la télésurveillance médicale individualisée.

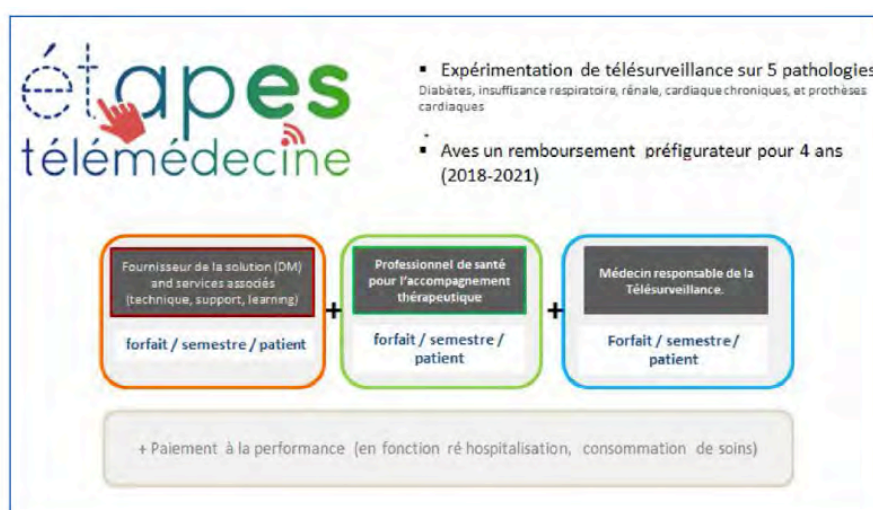


Figure 16 ETAPES principes de rémunération forfaitaire (64)

En ce qui concerne *Diabeo*, les résultats de TELEDIAB-1 ont abouti en 2016 à un avis favorable au remboursement de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) , avec un service attendu (SA) de niveau suffisant et une amélioration du service attendu (ASA) de

niveau IV (mineur), uniquement dans le diabète de type I. Les modalités de prescription sont restreintes aux diabétologues, pour une durée de prescription initiale de 6 mois, renouvelable tous les 6 mois. Les résultats de l'étude TELESAGE en cours de publication feront l'objet d'une seconde analyse par l'HAS ce qui pourra conditionner ce renouvellement d'inscription aux LPPR. Par ailleurs, l'avis de l'HAS indique que la population cible du système *Diabeo* est estimée à 64.000 patients en France (56).

III.4 - **Avantages et limites Diabeo**

Diabeo est un outil composé de deux fonctions essentielles pour apporter de l'aide aux patients diabétiques : un calculateur de dose d'insuline et une fonctionnalité de télémedecine. Les avantages de cet outil se situent alors à plusieurs niveaux :

- Les patients sont accompagnés dans leurs quotidien à la logistique du calcul de leurs doses d'insuline. On parle véritablement d'autonomisation du patient qui va pouvoir devenir acteur de sa pathologie. Le logiciel *Diabeo* ne se substitue pas au libre arbitre du patient mais est un outil de gestion de son traitement et permet de réduire le risque d'erreurs de dosage et la survenue d'événements indésirables associés.
- La télésurveillance offre aux patients la possibilité d'interagir plus fréquemment avec l'équipe soignante, diabétologue comme infirmiers. Ces contacts rapprochés permettent un meilleur monitoring du patient, donc une meilleure prise en charge médicale.

L'efficacité et la sécurité de *Diabeo* sont de forts arguments en faveur de la pertinence de l'outil. L'éditeur de thérapies digitales Voluntis est parvenu à démontrer l'impact du logiciel sur le contrôle du diabète par la réduction de l'HbA1c, le tout, via des essais cliniques contrôlés et randomisés. Le marché de la santé digitale de manière générale n'est pas encore suffisamment homogène

sur les bonnes pratiques cliniques quand il s'agit de démontrer l'efficacité d'une solution. Nous avons pu le voir avec les revues de la littérature des calculateurs de dose d'insuline (partie II), les essais contrôlés et randomisés sont encore rares ; et la preuve d'une efficacité thérapeutique l'est encore plus. *Diabeo* se démarque des autres solutions en respectant les bonnes pratiques cliniques exigées pour en démontrer un service médical rendu.

Certaines limites sont cependant à noter concernant l'outil *Diabeo* ou les études qui ont été menées.

- À l'instar de la phase IV des essais cliniques sur les molécules actives (phase de pharmacovigilance), il manque dans l'évaluation de *Diabeo* des études sur son utilisation en condition de vie réelle par les populations de patients indiquées sur du long terme. Les résultats de l'étude TELESAGE apporteront probablement certaines réponses lorsqu'ils seront publiés, mais rien ne permet de prédire l'impact global de la solution en situation réelle.
- L'un des enseignements de l'essai TéléDIAB-1 a été de voir que l'impact de *Diabeo* n'est pas le même selon le profil de l'utilisateur. L'âge, l'expérience du diabète et l'aisance à l'exercice du comptage de glucides notamment semblent fortement impacter le bénéfice qui peut être retiré de l'application. Ceci vient donc nuancer la quantité de patient pouvant bénéficier au maximum de la solution. Inversement, cela peut même constituer un certain risque : les diabétiques récemment diagnostiqués pourraient entièrement se reposer sur le calcul de dose par facilité. Cela pourrait menacer l'apprentissage des règles hygiéno-diététiques et du comptage des glucides. Or, l'éducation thérapeutique des patients doit rester un élément central de leur prise en charge ; un outil d'aide à la gestion de la pathologie ne doit pas interférer négativement avec cet apprentissage. Afin d'éviter ce risque de mésusage de l'outil, *Diabeo* pourrait n'être indiqué que pour les patients ayant une certaine expérience de la maladie (bien qu'ayant un mauvais équilibre glycémique global).

- De plus, malgré les précautions prises, les gages de sécurité et les études cliniques, rien ne permet de s'assurer que tous les risques liés à l'utilisation de ce type d'outil sont réduits à néant. Seule l'analyse rétrospective sur plusieurs années d'utilisation en vie réelle pourra faire apparaître des « effets indésirables digitaux » si l'on peut les nommer ainsi.
- La technophilie des patients (appétence pour l'utilisation d'outils technologiques, notamment digitaux) est un facteur important dans le succès de l'utilisation d'une solution telle que *Diabeo* (67). Il semble que dans une population donnée et dont l'état l'indique, l'utilisation d'une thérapie digitale contribue à l'amélioration de l'adhérence du patient à son traitement et plus globalement, la gestion de sa pathologie. A contrario, certains profils de patients ne dépasseront pas l'image de « gadget » que peut représenter un tel outil. Paradoxalement, l'étude de Franc et al. (57) suggère que les patients les plus réfractaires ou technophobes, sont ceux ayant le plus besoin de contacts réguliers avec l'équipe soignante et donc de télésurveillance.
- Le programme ETAPES étant une expérimentation, beaucoup d'inconnues subsistent sur le devenir des solutions financées pendant le programme. A l'instar du médicament, le cas de figure idéal serait un remboursement de *Diabeo* par l'assurance maladie. Cette piste semble être en bonne voie dans la mesure où le logiciel remplit deux conditions essentielles : le marquage CE et FDA, ainsi que la preuve de sécurité et d'efficacité par des essais cliniques. Dans le cas d'un remboursement, *Diabeo* pourrait donc rentrer dans les différents protocoles de prises en charge du diabète, avec une indication spécifiée et des patients éligibles, ou non. Les médecins pourront alors prescrire l'outil comme n'importe quelle spécialité pharmaceutique. Cependant, la prise en charge par l'assurance maladie n'est aujourd'hui pas assurée.

Malgré ces limites ou points d'attention, *Diabeo* se démarque tout de même du reste des applications de calculs de dose par la fiabilité de son algorithme prouvé par plusieurs essais cliniques ainsi que par l'amélioration du monitoring réalisé par les équipes médicales.

IV- CONCLUSION

Les DTx ou thérapies digitales sont des produits très émergents du marché de la santé numérique. La définition de ces solutions tend à s'homogénéiser autour de trois critères : impact direct sur une pathologie (traitement, prévention d'effets indésirables, gestion), certification obtenue auprès des autorités régulatrices et efficacité démontrée par des études menées selon les bonnes pratiques cliniques. *Diabeo* répond donc à ces critères d'appartenance aux thérapies digitales et se revendique comme tel. Dans le diabète, parmi les calculateurs de dose d'insuline, c'est également l'application démontrant les résultats les plus probants en termes d'efficacité clinique sur la réduction de l'hémoglobine glyquée, principal objectif thérapeutique dans la prise en charge du diabète.

Cet exemple va dans le sens de notre hypothèse initiale qui était que le cadre des thérapies digitales impose des normes aux applications de santé digitale qui garantissent une efficacité supérieure. La principale explication que nous pouvons avancer réside dans les bonnes pratiques cliniques et la rigueur scientifique auxquelles les DTx se conforment. Nous avons vu qu'une minorité des solutions concurrentes de *Diabeo* ont réalisé des études contrôlées et randomisées (*Accu-Check Connect* et *Diabetes Interactive Diary*), alors que Voluntis a mené trois études d'envergures pour évaluer sa solution. Par ailleurs, seul *Diabeo* est testé à très grande échelle par l'étude TELESAGE : presque 700 patients inclus dans environs 100 centres en France. Aucune étude comparable n'a été conduite sur une application de calcul de dose et de télésurveillance.

Ce parallèle se traduit également du point de vue des résultats obtenus à l'issue de ces différentes études. Seules les solutions *Accu-check connect* et *Diabeo* sont parvenues à démontrer une efficacité sur l'HbA1c. La première montre une diminution supérieure à 0.5% chez seulement un peu plus de 50% des sujets expérimentateurs ; alors que les utilisateurs de *Diabeo* diminuent de presque un point leur HbA1c après 6 mois d'utilisation.

Dernier élément concernant la validation clinique, les thérapies digitales prennent conscience de la nécessité de développer de meilleurs outils de contrôle pour les

essais cliniques. La notion de placebo digital commence donc à se faire de plus en plus importante dans la conception des études, afin d'éviter le biais digital qui peut être lié à la modification de la réponse d'un patient à son traitement du fait de l'usage d'un produit de santé numérique. *Diabeo* n'a pas, en tant que tel, eu recours à une application digitale placebo, mais tente d'objectiver la fonctionnalité de télémédecine du système par plusieurs bras d'étude : sans télémonitoring, consultations physiques avec médecins ou téléconsultations avec équipe infirmière (étude TELESAGE).

Enfin, un algorithme de thérapie digitale se doit d'être transparent sur les données nécessaires au calcul de dose. Nous avons vu que beaucoup de travers existent : de nombreuses applications ne divulguent même pas les données utilisées, d'autres encore permettent un calcul alors que toutes les informations n'ont pas été saisies. Les meilleurs algorithmes semblent réunir une certaine exhaustivité dans les données utilisées, la possibilité de saisir manuellement des variables telles que l'activité physique, ainsi que le plan de traitement et objectifs thérapeutiques. *Diabeo* fait partie des solutions les plus transparentes sur les données utilisées par leurs algorithmes.

Si le cadre des thérapies digitales peut être la raison de produits plus efficaces, ils conservent cependant certaines problématiques communes avec les applications de santé numérique de manière générale.

Nous ne sommes aujourd'hui pas en mesure de savoir si ces produits digitaux indiqués peuvent induire des effets secondaires. Dans la littérature, très peu d'articles relatent de l'existence avérée ou supposée de tels effets indésirables digitaux. Cependant, le questionnement est là, même le mésusage peut n'être que simplement lié à l'utilisation prolongée d'une tablette ou d'un smartphone (douleurs articulaires) (68). Conscients des enjeux potentiels liés aux mésusages et aux effets indésirables, les acteurs du marché des DTx prônent le principe de précaution et un cadre réglementaire adapté (69).

Autre problématique inhérente aux solutions de santé digitale : le modèle économique. *Diabeo* bénéficie du programme Etapes qui est un modèle de remboursement limité dans le temps. Tous les voyants semblent être au vert pour que Voluntis obtienne pour son application un remboursement de la part de

l'assurance maladie. Récemment, *Moovcare*, une application de thérapie digitale dans le cancer du poumon a été inscrite sur la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) (70) après avoir obtenu l'accord de la CNEDiMTS en Avril 2019 (71). Le remboursement par la Sécurité Sociale est donc possible, surtout pour les DTx, mais reste rare. Or, le devenir des outils pris en charge par le programme Etapes reste une interrogation, rien ne garantit le remboursement futur des applications.

Pour conclure, même si le marché de la santé numérique est récent et n'est pas encore totalement ancré dans les pratiques médicales, il tend à se structurer. Les thérapies digitales constituent désormais une classe bien définie d'applications vis-à-vis de la revendication médicale et de l'impact du produit sur les patients. Cette distinction entre les DTx et santé digitale est très importante, à l'image de celle du médicament sur prescription avec les médicaments OTC (« Over The Counter » : médicaments sans prescription, délivrés par un professionnel de santé) et le reste des produits de santé (phytothérapie, homéopathie etc...). Cette classification est nécessaire pour les patients comme pour les professionnels de santé pour favoriser le bon usage pour la bonne indication et dans le bon contexte médical.

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS | Diabète. WHO. 2017
2. World Health Organization. Global Report on Diabetes
http://www.who.int/about/licensing/%5Cnhttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf
3. Haute Autorité de Santé - E-santé
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2056029/en/e-sante
4. Vendredi L, Jouve Alexandre PM, Vue ED. Les strategies d'accès au marché des solutions e-sante. 2017
5. Eng DS, Lee JM. The promise and peril of mobile health applications for diabetes and endocrinology. *Pediatr Diabetes*. 2013;14(4):231–8.
6. Alliance DT. Digital Therapeutics: Combining Technology and Evidence-based Medicine to Transform Personalized Patient Care.
7. Choi MJ, Kim H, Nah HW, Kang DW. Digital therapeutics: Emerging new therapy for neurologic deficits after stroke. Vol. 21, *Journal of Stroke*. Korean Stroke Society; 2019. p. 242–58.
8. Voluntis. Document de base
http://www.voluntis.com/files/investors/documents_a_telecharger/voluntis_document_de_base_18042018.pdf
9. Masic I, Miokovic M, Muhamedagic B. Evidence Based Medicine - New Approaches and Challenges. *Acta Inform Medica*. 2008;16(4):219.
10. Evidence-Based Medicine
<https://www.aapmr.org/quality-practice/evidence-based-medicine>
11. Goldsack J. Digital Health, Digital Medicine, Digital Therapeutics (DTx): What's the difference?
<https://medium.com/digital-medicine-society-dime/digital-health-digital-medicine-digital-therapeutics-dtx-whats-the-difference-92344420c4d5>
12. Defining Digital Medicine - Digital Medicine Society
<https://dimesociety.org/index.php/defining-digital-medicine>
13. Chung J-Y. Digital therapeutics and clinical pharmacology. *Transl Clin Pharmacol*. 2019;27(1):6.

14. FDA. Digital Health Innovation Action Plan
<https://www.fda.gov/media/106331/download>
15. Scott Gottlieb. FDA Announces New Steps to Empower Consumers and Advance Digital Healthcare
<https://www.fda.gov/news-events/fda-voices-perspectives-fda-leadership-and-experts/fda-announces-new-steps-empower-consumers-and-advance-digital-healthcare>
16. MobileHealthNews. FDA floats new draft guidance, created by international group, on software as a medical device
<https://www.mobihealthnews.com/content/fda-floats-new-draft-guidance-created-international-group-software-medical-device>
17. Business S. Prescription medicine meets the app as clinically-validated digital therapies reach the market
<https://sciencebusiness.net/healthy-measures/news/prescription-medicine-meets-app-clinically-validated-digital-therapies-reach>
18. Communication on enabling the digital transformation of health and care in the Digital Single Market; empowering citizens and building a healthier society
<https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/communication-enabling-digital-transformation-health-and-care-digital-single-market-empowering>
19. E-santé -Espace numérique de santé : ce que dit la loi santé du 24 juillet 2019
<https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A13525>
20. Entrée en vigueur de la nouvelle loi Informatique et Libertés | CNIL
<https://www.cnil.fr/fr/entree-en-vigueur-de-la-nouvelle-loi-informatique-et-libertes>
21. ANSM. Logiciels et applications mobiles en santé
[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/Logiciels-et-applications-mobiles-en-sante/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/Logiciels-et-applications-mobiles-en-sante/(offset)/3)
22. ANSM. Contenu et conséquences de l'arrêt de la Cour de justice de l'Union européenne (CJUE) du 07/12/2017017(SNITEM c/Ministère des affaires sociales et de la santé Affaire C-329/16)
<https://www.ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/Logiciels-et-applications->

mobiles-en-sante/Le-logiciel-ou-l-application-sante-que-je-vais-mettre-sur-le-marche-rel

23. Association AD. Standards of medical care in diabetes-2010. Vol. 33, Diabetes Care. American Diabetes Association; 2010. p. S11–61.
24. Hirsch IB, Parkin CG. Unknown Safety and Efficacy of Smartphone Bolus Calculator Apps Puts Patients at Risk for Severe Adverse Outcomes. J Diabetes Sci Technol. 2016;10(4):977–80.
25. Schmidt S, Meldgaard M, Serifovski N, Storm C, Christensen TM, Gade-Rasmussen B, et al. Use of an automated bolus calculator in MDI-treated type 1 diabetes: The BolusCal study, a randomized controlled pilot study. Diabetes Care. 2012;35(5):984–90.
26. Gross TM, Kayne D, King A, Rother C, Juth S. A bolus calculator is an effective means of controlling postprandial glycemia in patients on insulin pump therapy. Diabetes Technol Ther. 2003;5(3):365–9.
27. Kit Huckvale, Samanta Adomaviciute, José Tomás Prieto MK-SL and JC. Smartphone apps for calculating insulin dose: a systematic assessment
28. Davidson MB, Davidson SJ. Effect of Remote Glucose Monitoring Utilizing Computerized Insulin Dose Adjustment Algorithms: A Pilot Project. Diabetes Ther. 2019 Apr 1;10(2):523–33.
29. Schmidt S, Norgaard K. Bolus calculators. J Diabetes Sci Technol. 2014;8(5):1035–41.
30. Shashaj B, Busetto E, Sulli N. Benefits of a bolus calculator in pre- and postprandial glycaemic control and meal flexibility of paediatric patients using continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). Diabet Med. 2008;25(9):1036–42.
31. Eiland L, McLarney M, Thangavelu T, Drincic A. App-Based Insulin Calculators: Current and Future State. Vol. 18, Current Diabetes Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2018.
32. Huckvale K, Adomaviciute S, Prieto JT, Leow MKS, Car J. Smartphone apps for calculating insulin dose: A systematic assessment.
33. Holtz B, Lauckner C. Diabetes management via mobile phones: A systematic review. Vol. 18, Telemedicine and e-Health. 2012. p. 175–84.
34. Skrivseth SO, Årsand E, Godtliebsen F, Joakimsen RM. Data-Driven Personalized Feedback to Patients with Type 1 Diabetes: A Randomized Trial. Diabetes Technol Ther. 2015;17(7):482–9.

35. (NSE) NC for ER. Diabetes Diary Diabetesdagboka.no
<http://www.diabetesdagboka.no/en/howtos/>
36. Klonoff DC. The current status of bolus calculator decision-support software. Vol. 6, Journal of Diabetes Science and Technology. Diabetes Technology Society; 2012. p. 990–4.
37. Rossi MCE, Nicolucci A, Di Bartolo P, Bruttomesso D, Girelli A, Ampudia FJ, et al. Diabetes interactive diary: A new telemedicine system enabling flexible diet and insulin therapy while improving quality of life: An open-label, international, multicenter, randomized study. Diabetes Care. 2010;33(1):109–15.
38. Rossi MC, Nicolucci A, Lucisano G, Pellegrini F, Di Bartolo P, Miselli V, et al. Impact of the “diabetes interactive diary” telemedicine system on metabolic control, risk of hypoglycemia, and quality of life: A randomized clinical trial in type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther. 2013;15(8):670–9.
39. HAS. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/referenciel_pratiques_diabete.pdf
40. Ziegler R, Cavan DA, Cranston I, Barnard K, Ryder J, Vogel C, et al. Use of an insulin bolus advisor improves glycemic control in multiple daily insulin injection (MDI) therapy patients with suboptimal glycemic control: First results from the ABACUS trial. Diabetes Care. 2013;36(11):3613–9.
41. Ludovic DC. Diabete et nouvelles technologies. 2017
42. Mora P, Buskirk A, Lyden M, Parkin CG, Borsa L, Petersen B. Use of a Novel, Remotely Connected Diabetes Management System Is Associated with Increased Treatment Satisfaction, Reduced Diabetes Distress, and Improved Glycemic Control in Individuals with Insulin-Treated Diabetes: First Results from the Personal Diabe. Diabetes Technol Ther. 2017;19(12):715–22.
43. DarioHealth. What to do with Hypoglycemia?
<https://mydario.com/what-to-do-with-hypoglycemia/>
44. Dario Announces Partnership with Leading Global Nutrition Data Source for its Blood Glucose Monitoring Device - Diabetes Technology
<https://forum.tudiabetes.org/t/dario-announces-partnership-with-leading-global-nutrition-data-source-for-its-blood-glucose-monitoring-device/22699>
45. Huckvale K, Car M, Morrison C, Car J. Apps for asthma self-management: A systematic

- assessment of content and tools. BMC Med. 2012 Nov 22;10.
46. Charpentier G, Benhamou PY, Dardari D, Clergeot A, Franc S, Schaepelynck-Belicar P, et al. The Diabeo software enabling individualized insulin dose adjustments combined with telemedicine support improves HbA1c in poorly controlled type 1 diabetic patients: A 6-month, randomized, open-label, parallel-group, multicenter trial (TeleDiab 1 study). Diabetes Care. 2011;34(3):233–9.
 47. Hashmi JA. Placebo Effect: Theory, Mechanisms and Teleological Roots. In: International Review of Neurobiology. Academic Press Inc.; 2018. p. 233–53.
 48. What are the challenges and opportunities of running clinical trials of digital therapeutics?
<https://medcitynews.com/2019/09/presentation-highlights-challenges-and-opportunities-in-digital-therapeutics-clinical-trials/>
 49. Digital placebo: Why it matters and how it's made? »
<https://dtxexplained.com/digital-placebo/>
 50. Explained Dt. Digital placebo: Why it matters and how it's made? »
<https://dtxexplained.com/digital-placebo/>
 51. Veazie S, Winchell K, Gilbert J, Paynter R, Ivlev I, Eden KB, et al. Rapid Evidence Review of Mobile Applications for Self-management of Diabetes . Vol. 33, Journal of General Internal Medicine. Springer New York LLC; 2018 p. 1167–76.
 52. Avis n ° 2016 . 0055 / SEAP du 7 septembre 2016 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l' inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l' article L . 162 -1-7 du code de la sécurité sociale 2016;33(0):93218.
 53. Diabeo ouvre la voie au remboursement des applications mobiles de santé
<http://www.ticpharma.com/story/28/>
 54. Jeandidier N, Chaillous L, Franc S, Benhamou PY, Schaepelynck P, Hanaire H, et al. DIABEO app software and telemedicine versus usual follow-up in the treatment of diabetic patients: Protocol for the TELESAGE randomized controlled trial. J Med Internet Res. 2018;20(4).
 55. Genuth S, Lipps J, Lorenzi G, Nathan DM, Davis MD, Lachin JM, et al. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. J Am Med Assoc. 2002 May 15;287(19):2563–9.
 56. Traversino Y, Graciet A, Josseran A, Briac A, Blaise L, Chatellier G, et al. Télésurveillance

et expérimentations ETAPES . Quelle pérennité après 2021 : quel modèle organisationnel et financement ? & et économie » des Ateliers de Giens XXXV ,. 2021;(2020).

57. Franc S, Borot S, Ronsin O, Quesada JL, Dardari D, Fagour C, et al. Telemedicine and type 1 diabetes: Is technology per se sufficient to improve glycaemic control? *Diabetes Metab.* 2014;40(1):61–6.
58. Télémédecine: une application réussie de suivi des diabétiques
<https://www.ticsante.com/story/1590/telemedecine-une-application-reussie-de-suivi-des-diabetiques.html>
59. Franc S, Joubert M, Daoudi A, Fagour C, Benhamou PY, Rodier M, et al. Efficacy of two telemonitoring systems to improve glycaemic control during basal insulin initiation in patients with type 2 diabetes: The TeleDiab-2 randomized controlled trial. *Diabetes, Obes Metab.* 2019 Oct 1;21(10):2327–32.
60. Gusi N, Olivares PR, Rajendram R. The EQ-5D Health-Related Quality of Life Questionnaire. In: *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures* . Springer New York; 2010
61. Joubert M, Benhamou PY, Schaepelynck P, Hanaire H, Catargi B, Farret A, et al. Remote Monitoring of Diabetes: A Cloud-Connected Digital System for Individuals With Diabetes and Their Health Care Providers. *J Diabetes Sci Technol.* 2019;13(6):1161–8.
62. Ministère des Solidarités et de la Santé. ÉTAPES : Expérimentations de Télémédecine pour l’Amélioration des Parcours En Santé - Ministère des Solidarités et de la Santé .
<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/telemedecine/article/etapes-experimentations-de-telemedecine-pour-l-amelioration-des-parcours-en>
63. Ministère des Solidarités et de la Santé. Article 51 - Expérimenter et innover pour mieux soigner
<https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/parcours-des-patients-et-des-usagers/article-51-lfss-2018-innovations-organisationnelles-pour-la-transformation-du/article-51>
64. Rojahn K, Laplante S, Sloand J, Main C, Ibrahim A, Wild J, et al. Remote monitoring of chronic diseases: A landscape assessment of policies in four European countries. *PLoS One* . 2016;11(5):1–15

65. Andrès E, Meyer L, Zulfiqar AA, Hajjam M, Talha S, Bahougne T, et al. Telemonitoring in diabetes: evolution of concepts and technologies, with a focus on results of the more recent studies. Vol. 12, Journal of medicine and life. NLM (Medline); 2019. p. 203–14.
66. Andrès E, Hajjam M, Talha S, Meyer L, Jeandidier N, Hajjam J, et al. Telemedicine projects in the field of heart failure.: Update and focus of the E-care telemedicine 2.0 project. Perspectives in the field of diabetology. Med des Mal Metab . 2018;12(2):224–31
67. Czaja SJ, Charness N, Fisk AD, Hertzog C, Nair SN, Rogers WA, et al. Factors predicting the use of technology: Findings from the Center for Research and Education on Aging and Technology Enhancement (CREATE). Psychol Aging. 2006 Jun;21(2):333–52.
68. Health H. The surprising side effects from using technology
<https://www.health.harvard.edu/staying-healthy/the-surprising-side-effects-from-using-technology>
69. Lovett L. Digital therapeutics may not cause toxicity, but they’re not entirely without risk
<https://www.mobihealthnews.com/news/north-america/digital-therapeutics-may-not-cause-toxicity-theyre-not-entirely-without-risk>
70. Moreaux R. Cancer du poumon: accord au CEPS sur le remboursement de l’outil de télésurveillance Moovcare
<https://www.ticpharma.com/story/1321/cancer-du-poumon-accord-au-ceps-sur-le-remboursement-de-l-outil-de-telesurveillance-moovcare.html>
71. HAS. HAS Avis CNEDiMTS - Moovcare Cancer du poumon
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5682_MOOV CARE POU MON_09_avril_2019_\(5682\)_avis_occultation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-5682_MOOV CARE POU MON_09_avril_2019_(5682)_avis_occultation.pdf)

TITRE : APPORT DES THERAPIES DIGITALES, L'EXEMPLE DES APPLICATIONS DE CALCUL DE DOSE D'INSULINE**DIRECTEUR DE THÈSE :** Professeur Brigitte SALLERIN**DATE ET LIEU DE SOUTENANCE :**

9 Octobre 2020 – Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse

RÉSUMÉ : Les thérapies digitales (DTx) sont un segment de l'e-santé en pleine expansion, notamment du fait du développement des smartphones. Ces applications prônent un impact direct sur la prise en charge thérapeutique des patients. Quels sont les facteurs qui garantissent une efficacité supérieure des DTx ? Dans le cadre du diabète et des applications de calcul de dose d'insuline, l'analyse comparative de *Diabeo* (DTx), avec d'autres calculateurs permet de mettre en évidence certaines différences. Les DTx imposent des études contrôlées et randomisées selon les bonnes pratiques cliniques, pour démontrer leur efficacité. Ces outils sont également transparents et explicites quant aux données nécessaires aux algorithmes. Cependant, les DTx souffrent comme toutes les applications d'e-santé d'un manque de recul ne permettant pas d'anticiper des effets indésirables digitaux. La question du modèle économique est également un frein à leur développement.

TITLE : CONTRIBUTION OF DIGITAL THERAPIES, EXAMPLE OF INSULIN DOSE CALCULATORS APPS

ABSTRACT : Digital therapies (DTx) are an emerging field of e-health, particularly with the development of smartphones. These apps claim a direct impact on patients' therapeutic. What are the factors that ensure DTx superior efficiency? In the context of diabetes and insulin dose calculators' apps, the comparative analysis of *Diabeo* (DTx), with other calculators, highlights certain differences. DTx require controlled and randomized studies according to clinical good practices, to demonstrate their effectiveness. These tools are also transparent and explicit about the data that algorithms need. However, DTx, like all e-health apps suffer from a lack of perspective that does not make it possible to anticipate digital side effects. The question of the business model also remains an obstacle to their development.

MOTS CLÉS : thérapies digitales, DTx, e-santé, santé digitale, *Diabeo*, calculateur de dose d'insuline, algorithmes de calculs, placebo digital.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**Faculté des Sciences Pharmaceutiques Université Toulouse III Paul Sabatier
35 chemin des Maraîchers 31062 TOULOUSE