

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 15 novembre 2024
Par Mme Anne Bodin**

**EXPLOITATION DES DONNEES EN VIE REELLE POUR PERSONNALISER
ET AMELIORER LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON GRACE
AUX TECHNOLOGIES DE SANTE DIGITALE**

Membres du jury :

Président : Mme Anne-Catherine Perroy, Professeur responsable laboratoire de droit pharmaceutique et master AREIPS à la faculté de pharmacie de Lille

Asseseurs :

- Pr Luc Defebvre, Professeur des universités à la faculté de médecine Henri-Warembourg, Lille, Neurologue et Chef du Service Neurologie et Pathologie du Mouvement, pôle de Neurosciences et de l'appareil locomoteur du CHRU de Lille
- Dr Caroline Pallardy, Pharmacien affaires réglementaires

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Delphine Allorge Doyen

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Bertrand DÉCAUDIN
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Damien CUNY
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable des Services
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85

Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Je tiens tout d'abord à remercier Anne-Catherine Perroy, Docteure en Pharmacie et Professeure à l'Université de Lille dans la faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques pour ses commentaires. Un grand merci pour sa disponibilité ainsi que ses conseils qui m'ont aidé à finaliser cette thèse.

J'adresse tous mes remerciements au Dr Caroline Pallardy ancienne collègue et Pharmacienne en Affaires réglementaires, ainsi qu'au Pr Luc Defebvre Neurologue et Professeur des universités à la faculté de médecine Henri-Warembourg de l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'être membres de mon jury de thèse.

J'aimerais aussi remercier Mme Coralie Routier qui a toujours été présente pour répondre à mes questions concernant la soutenance.

Un grand merci à mon mari, Guillaume Cuinet, qui s'est merveilleusement bien occupé de notre fils Baptiste pendant mes longues heures de rédaction de cette thèse.

Table des matières

Table des illustrations	13
Table des abréviations	14
Introduction	15
I. Maladie de Parkinson et technologies digitales : le patient au cœur de la médecine personnalisée	16
<i>A. La maladie de Parkinson</i>	<i>16</i>
1. Épidémiologie	16
2. Physiopathologie	17
3. Étiologie	20
4. Diagnostic et évolution	21
5. Traitement	23
<i>B. La santé digitale pour une médecine personnalisée au service du patient parkinsonien</i>	<i>25</i>
1. Une médecine personnalisée pour le patient parkinsonien	25
2. La santé digitale au service du patient parkinsonien	26
II. Données en vie réelle dans la maladie de Parkinson	32
<i>A. Définition</i>	<i>32</i>
<i>B. Comment sont collectées et analysées les données en vie réelle?</i>	<i>33</i>
<i>C. Collection, analyse et interprétation des données issue de la santé digitale dans la maladie de Parkinson : l'exemple de l'étude mPower</i>	<i>34</i>
III. Défis et opportunités réglementaires de l'utilisation des données en vie réelle reportées par le patient grâce aux technologies digitales dans l'Union Européenne	36
<i>A. La réglementation Européenne pour les essais cliniques observationnels</i>	<i>36</i>
<i>B. Le traitement des données de santé dans l'UE : la RGPD</i>	<i>37</i>

<i>C. La qualification et la classification des dispositifs médicaux de santé digitale dans l'UE</i>	38
<i>D. L'utilisation des données en vie réelle dans le processus de décision réglementaire dans l'UE</i>	40
<i>E. La qualification des biomarqueurs digitaux par l'EMA</i>	41
<i>F. Les autres opportunités et défis pour l'utilisation des données en vie réelle reportées par le patient grâce aux technologies digitales</i>	42
Conclusion	44
Bibliographie	45

Table des illustrations

Figure 1 Mécanismes moléculaires impliqués dans la maladie de Parkinson.....	19
Figure 2 Symptômes cliniques et évolution de la progression de la maladie de Parkinson.....	22
Figure 3 Appareils pour mesurer les biomarqueurs digitaux sur diverses parties du corps des patients atteints de la maladie de Parkinson	30

Table des abréviations

Abréviation	Signification
AFCRO	Les entreprises de la recherches cliniques
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AT-HOME PD	<i>Assessing Tele-Health Outcomes in Multiyear Extensions of Parkinson's Disease</i>
ATP	Adénosine 5' triphosphate
COMT	Catéchol-O-méthyltransférase
DiGA	Digital Healthcare Act
DTx	<i>Digital therapeutics</i> ou thérapies digitales
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IA	Intelligence Artificielle
LAS	Système d'autophagie lysosomale
MAO-B	Monoamine oxydase-B
MP	Maladie de Parkinson
MPDP	Maladie de Parkinson à début précoce
MPTP	1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
<i>PPRNs</i>	<i>Patient-Powered Research Networks</i>
PROs	<i>Patient-Reported Outcome</i>
RBD	Mouvement oculaires rapides (Rapid eye movement)
RGPD	Règlement Général sur la Protection des Données
SCP	Stimulation Cérébrale Profonde
SRT	<i>Serial Reaction time</i>
TIC	Technologies de l'Information et de la Communication
UE	Union Européenne

Introduction

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente en France après la maladie d'Alzheimer [1] touchant en 2019 environ 8,5 millions de personnes dans le monde d'après l'Organisation Mondiale de la Santé. Cette pathologie d'évolution lente et progressive est caractérisée par une triade de symptômes moteurs qui sont l'akinésie (correspondant à une difficulté d'initiation du mouvement), l'hypertonie (c'est-à-dire une rigidité des membres) et les tremblements au repos. Elle s'accompagne aussi de symptômes non moteurs tels que des troubles du sommeil ou de la digestion. Il n'existe à ce jour aucun traitement pour cette maladie, seul des médicaments permettant de diminuer les symptômes. La maladie de Parkinson peut se manifester de manière différente d'un patient à un autre rendant la stratégie thérapeutique parfois compliquée. Les patients nécessiteraient donc d'un traitement puis d'un suivi individuel. Les technologies digitales pourraient répondre à ce besoin de médecine personnalisée.

Les technologies digitales dans la santé et en particulier dans la maladie de Parkinson sont en plein essor. Elles comprennent entre autres les applications mobiles, les capteurs, les biomarqueurs digitaux et les thérapies digitales. A partir de ces technologies, un vaste ensemble de données, dites données en vie réelle peuvent être produites, collectées puis analysées. L'étude de ces données offre des possibilités pour le développement, la compréhension du parcours de soin du patient, l'accès au marché et l'utilisation quotidienne des médicaments. Néanmoins elles présentent aussi un certain nombre de défis d'ordre éthique, légal, réglementaire et technique.

Ceci nous invite à nous interroger sur comment l'exploitation des données en vie réelle collectées grâce aux technologies digitales par chaque patient atteint de la maladie de Parkinson, favoriserait la médecine personnalisée dans cette pathologie.

Cette thèse se présentera en trois parties tout d'abord nous décrirons la maladie de Parkinson, les technologies digitales qui y sont associées mais aussi comment elles peuvent s'inscrire dans une médecine personnalisée piloter par le patient **(I)**. Ensuite, nous traiterons des données en vie réelle et leur application à la maladie de Parkinson **(II)**. Enfin nous discuterons des défis et opportunités réglementaires de l'utilisation des données en vie réelle reportées par le patient grâce aux technologies digitales dans l'Union Européenne **(III)**.

I. Maladie de Parkinson et technologies digitales : le patient au cœur de la médecine personnalisée

La maladie de Parkinson touchait en 2019 environ 8,5 millions de personnes d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [2] et n'a à ce jour pas de traitement. En outre, les causes de cette maladie neurodégénérative décrite pour la première fois en 1817 par Docteur James Parkinson sont encore mal connues. Cependant des traitements et d'autres solutions, comme les technologies digitales existent pour ralentir l'évolution de la maladie, mais aussi pour aider le patient à mieux vivre avec cette pathologie. Dans cette partie nous décrivons donc la maladie de Parkinson **(A)** puis nous traiterons des technologies digitales comme outils dans la personnalisation des soins et des traitements du patient parkinsonien **(B)**.

A. *La maladie de Parkinson*

La maladie de Parkinson sera décrite dans cette partie à travers son épidémiologie **(1)**, sa physiopathologie **(2)**, son étiologie **(3)**, son diagnostic et son évolution **(4)**, puis nous discuterons des traitements **(5)** qui existent.

1. Épidémiologie

Les maladies neurologiques représentent aujourd'hui la principale cause d'invalidité et la deuxième cause de décès dans le monde. Parmi elles, la maladie de Parkinson (MP). En effet, le nombre de patients atteints par cette maladie a doublé entre 1990 et 2015. Cette augmentation est en partie expliquée par le vieillissement de la population et l'augmentation du nombre de personnes âgées, mais pas seulement puisque, sur cette période, la prévalence ajustée à l'âge a augmenté d'environ 15% [3]. Selon une étude [4] réalisée en France sur la fréquence de la MP en 2015 et son évolution en 2030, environ 160 000 personnes étaient traitées pour une MP en France en 2015, soit une prévalence de 2,50 pour 1000 habitants et l'âge moyen des malades au début des traitements était de 75 ans. Cette même année, près de 25 000 personnes ont été nouvellement traitées, l'incidence annuelle était donc estimée à environ 0,39 nouveaux cas pour 1 000 personnes. La MP est environ 1,5 fois plus fréquente chez les hommes que chez les femmes. De plus, la fréquence de la MP augmente fortement avec l'âge : cette dernière augmente de manière continue entre 50 et 80 ans avant d'atteindre un pic entre 85 et 89 ans et de diminuer

ensuite. Cette diminution peut s'expliquer par une sous-identification des malades les plus âgés [4]. La MP à début précoce (MPDP) est une pathologie rare dont la prévalence est estimée en Europe entre 1 pour 5000 et 1 pour 8000 habitants, c'est-à-dire de 5 à 10 % de tous les patients atteints de la MP [5].

Toujours selon cette même étude en France, on estime que le nombre de malades parkinsoniens augmentera de 56 % en 2030 par rapport à 2015, dans l'hypothèse d'une incidence annuelle constante, avec en 2030 une personne atteinte sur 120 parmi les personnes âgées de plus de 45 ans. Cette probable augmentation s'explique principalement par le vieillissement de la population et l'allongement de la durée de vie avec la maladie [4].

2. Physiopathologie

La MP est une maladie neurodégénérative affectant plusieurs zones du système nerveux et plusieurs types de neurones. Elle est caractérisée par la dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques dans la région nigrostriatale du cerveau (substance noire), en charge de la coordination des mouvements, à l'origine des symptômes de la maladie [1], [6]. La dopamine est un neurotransmetteur impliqué dans le contrôle de nombreuses fonctions, comme les mouvements volontaires, les facultés intellectuelles, la motivation et l'affect [1]. La perte neuronale dans la MP se produit aussi dans de nombreuses autres régions du cerveau, y compris le locus coeruleus, le noyau basal de Meynert, le noyau pédunculo-pontine, le noyau du raphé, le noyau moteur dorsal du nerf vague, l'amygdale et l'hypothalamus [6], [7].

Cette mort neuronale serait associée à trois phénomènes essentiels (voir Figure 1) :

- Une **accumulation d'amas appelés corps de Lewy**, qui a été identifiée en 1912 par le neurologue et neuropathologiste germano-américain Fritz Jacob Heinrich Lewy (1885-1950) [8], [9]. Ces corps de Lewy sont constitués en grande partie de la protéine *α -synuclein*. Cette protéine est naturellement présente chez l'humain, mais chez les patients atteints de MP, elle acquiert une structure tridimensionnelle anormale qui favorise un phénomène d'agrégation néfaste pour le fonctionnement cellulaire [1]. En effet, l' *α -synuclein* acquiert des propriétés neurotoxiques au cours d'un processus pathogénique dans lequel les monomères solubles d' *α -synuclein* forment initialement des oligomères, puis se combinent progressivement pour

former de petites protofibrilles et finalement de grande fibrilles d'*α-synuclein* insolubles, c'est-à-dire les agrégats qui composent la pathologie de Lewy [10], [11], [12]. De plus, l'homéostasie intracellulaire de la protéine *α-synuclein* est normalement maintenue par les actions du système ubiquitine-protéasome et du système d'autophagie lysosomale (LAS), mais certains éléments suggèrent que l'altération de ces systèmes de dégradation pourrait contribuer à l'accumulation de l'*α-synuclein* [10], [13], [14], [15]. En effet, chez les patients parkinsoniens, certaines études indiquent que ces systèmes sont submergés par la protéine *α-synuclein* anormale comme pouvant être un des facteurs clés de la destruction neuronale [9]. En outre, l'augmentation de l'âge, le plus grand facteur de risque de la MP, est associé à une réduction des fonctions du système LAS et ubiquitine protéasome et donc à l'augmentation de la protéine *α-synuclein* dans les neurones dopaminergiques [10], [23], [24]. A mesure que la pathologie progresse, la présence des corps de Lewy est observée dans d'autres régions cérébrales, impactant tout d'abord le système nerveux périphérique, affectant entre autre le bulbe olfactif, puis progressivement le système nerveux central [6], [25].

- Une **activité anormale des mitochondries**, les « centrales énergétiques » des cellules, générant de l'énergie sous forme d'adénosine 5' triphosphate (ATP) [26], [27]. Elles sont très dynamiques et ont une structure très complexe. Les mitochondries sont impliquées dans le métabolisme des lipides et des acides aminés. Elles stockent également les produits intermédiaires de l'oxydation du pyruvate et du cycle de Krebs. Elles régulent l'homéostasie du calcium et jouent un rôle dans le piégeage des radicaux libres et dans le contrôle de la mort cellulaire programmée. Elles sont très dynamiques et peuvent modifier leur taille, leur forme ainsi que la structure de leur membrane interne. Les mitochondries forment un réticulum complexe avec d'autres organites de la cellule et ce dernier peut subir des cycles répétitifs de fission et de fusion [27], [28]. Elles peuvent également être transportées vers les zones d'une cellule qui en ont le plus besoin [29]. Cependant, dans la MP, ces mécanismes peuvent être altérés et les mitochondries deviennent incapables de maintenir une fonction neuronale appropriée [27]. Les neurones dopaminergiques se prêteraient de plus au stress oxydatif, dans un contexte entre autre de surproduction des radicaux libres, due en partie à un dysfonctionnement mitochondrial, conduisant à leur mort cellulaire [30].

- Une **inflammation du tissu cérébral**, qui serait liée aux cellules microgliales de l'immunité innée, et des lymphocytes T de l'immunité adaptative dû à l'accumulation de la protéine α -synuclein dans les neurones, les astrocytes et les cellules microgliales ou endothéliales [1], [31].

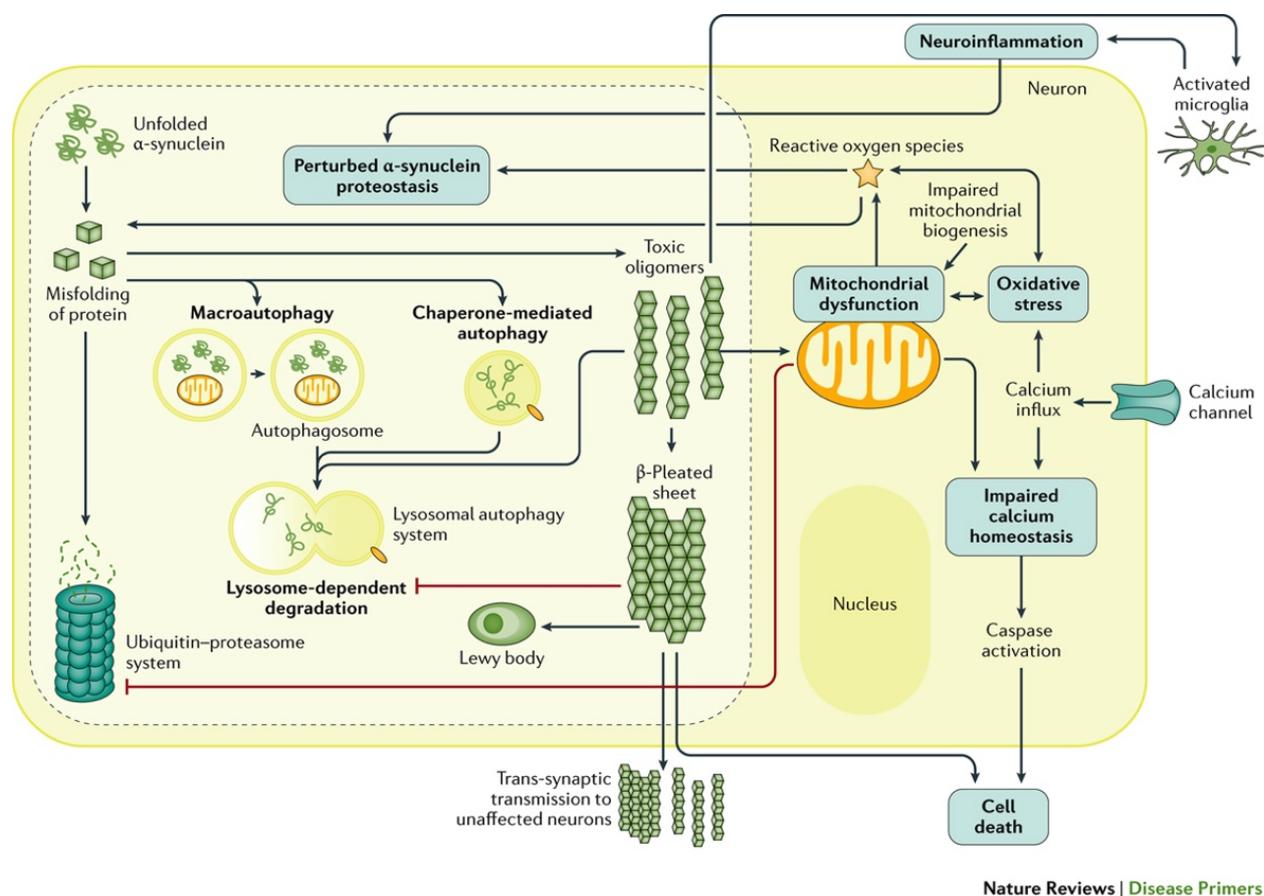


Figure 1 Mécanismes moléculaires impliqués dans la maladie de Parkinson

Poewe, W. et al. (2017) Parkinson disease
Nat. Rev. Dis. Primers doi:10.1038/nrdp.2017.13

3. Étiologie

Les causes précises de la MP sont encore méconnues et auraient certainement une origine multifactorielle. L'interaction entre l'exposition à des facteurs environnementaux et des prédispositions génétiques est probablement à l'origine de cette pathologie dans la majorité des cas [32]:

- **Les facteurs génétiques** : les formes monogéniques de la MP sont rares et provoquent souvent des symptômes précoces de cette pathologie (avant 40 ans). Les études familiales sur la génétique de la MP ont donné des résultats pour la première fois en 1997, avec la découverte du variant faux-sens dans la *SNCA*, gène codant l' α -synucléine [33]. A ce jour, des variants rares dans plus de 20 gènes ont été signalés comme étant à l'origine de la MP [34]. Ce travail a permis d'identifier des gènes potentiellement impliqués dans le processus pathologique, mais il a aussi aidé à mieux comprendre la maladie en étudiant les dysfonctionnements moléculaires, cellulaires et métaboliques associés à ces anomalies génétiques [10], [32].
- **Les facteurs environnementaux** : plusieurs toxines peuvent induire un tableau clinique ressemblant à la MP, comme le parkinsonisme résultant de l'exposition à la neurotoxine la 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP), un analogue de l'héroïne [35]. En plus de ces causes directes, divers facteurs environnementaux et liés au mode de vie ont été évalués comme contribuant au risque de MP, comme l'exposition à des toxines environnementales telles que les pesticides [36], introduites notamment au moment de la seconde guerre mondiale pour nourrir une population mondiale en croissance rapide [32]. Un autre des facteurs de risque de la MP bien établi est le traumatisme crânien. Plus récemment, des inquiétudes ont été exprimées concernant le COVID-19 qui pourrait, potentiellement, augmenter le risque de développer un syndrome parkinsonien, due à l'hyposmie caractéristique à la fois du COVID-19 et de la MP mais aussi du SRAS-CoV-2 qui pourrait déclencher une cascade de neurodégénérescence à la suite de l'entrée nasale dans le cerveau [37]. À l'inverse, certains facteurs environnementaux semblent protecteurs, comme la consommation de tabac, de café, l'utilisation d'anti-inflammatoires, ou encore des taux plasmatiques élevés d'urate ou l'activité physique [38].

4. Diagnostic et évolution

Les symptômes moteurs classiques de la MP ont été reconnus comme des composants importants de la maladie depuis la description initiale de James Parkinson en 1817 dans son essai « the shaking palsy », affinée plus tard par Jean-Martin Charcot [39]. Ces symptômes parkinsoniens comprennent la bradykinésie (c'est-à-dire lenteur de l'initiation du mouvement volontaire avec réduction progressive de la vitesse et de l'amplitude des actions répétitives), la rigidité musculaire, les tremblements au repos et les troubles de la posture et de la marche [40].

Les autres symptômes, non moteurs, de la MP, comprennent un dysfonctionnement olfactif, des troubles cognitifs, des symptômes psychiatriques, des troubles du sommeil, le dysfonctionnement autonome, la douleur et la fatigue [6]. Ces symptômes sont fréquents au début de la MP [41] et sont associés à une réduction de la qualité de vie [42], [43]. Comme montré dans la Figure 2, les symptômes non-moteurs apparaissent en général avant les symptômes moteurs [44]. Dans cette phase prémotrice ou prodromique, on observe une altération de l'olfaction, une constipation, une dépression, une somnolence diurne excessive et un trouble du comportement du sommeil à mouvements oculaires rapides ou RBD (parasomnie caractérisée par des comportements anormaux ou perturbateurs - par exemple, parler, rire, crier, faire des gestes, etc. - souvent liés à la réalisation de rêves). La phase prémotrice peut être très longue. En effet la latence moyenne entre le début de la RBD et l'apparition des symptômes moteurs parkinsoniens est de 12 à 14 ans [44].

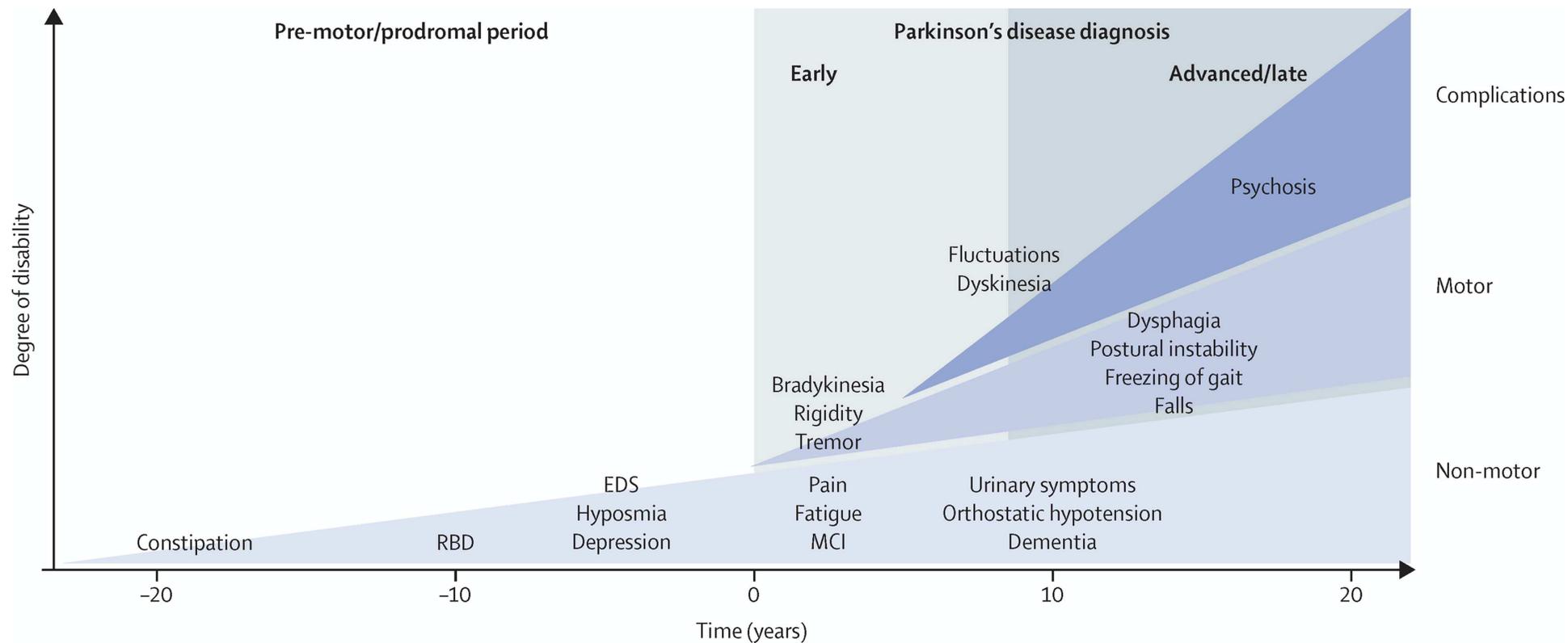


Figure 2 Symptômes cliniques et évolution de la progression de la maladie de Parkinson

Lorraine V Kalia, Anthony E Lang, Parkinson's disease, The Lancet, Volume 386, Issue 9996, 2015, Pages 896-912, ISSN 0140-6736

Lors de la progression de la MP, les symptômes moteurs s'aggravent, mais peuvent être traités dans un premier temps par des thérapies symptomatiques. Cependant, à mesure que la maladie progresse, des complications liées au traitement symptomatique au long cours émergent, notamment des fluctuations motrices, des dyskinésies, et non motrices, des psychoses [45]. Au stade avancé de la MP, les symptômes moteurs et non moteurs, l'instabilité posturale, le blocage de la marche, les chutes, la dysphagie et les troubles de la parole, prédominent et résistent au traitement [6]. Après environ 17 ans de progression de la maladie, jusqu'à 80 % des patients atteints de la MP présentent une démarche figée et chutent, et jusqu'à 50 % des patients signalent un étouffement [45]. L'incontinence urinaire, la constipation nécessitant des laxatifs quotidiens et l'hypotension posturale symptomatique, sont aussi des symptômes non moteurs courants des stades avancés de la MP [45], [46]. Après 20 ans, 83 % des patients atteints de la MP développent une démence [46]. L'ensemble de ces symptômes augmentent considérablement la dépendance des patients et prédisent le stade ultime de la maladie [47].

5. Traitement

Aucun traitement ne permet d'empêcher l'apparition ou l'évolution de la maladie [1]. Les médicaments aujourd'hui disponibles assurent un apport en dopamine visant à traiter les symptômes moteurs :

- La lévodopa, l'acide aminé précurseur de la dopamine, est le traitement de référence de la MP. Elle peut se présenter en association ou non avec des inhibiteurs de la décarboxylase, comme la carbidopa ou la bensérazide,
- Les agonistes de la dopamine, stimulant directement les récepteurs dopaminergiques postsynaptiques dans le striatum, comme le ropinirole, le pramipexole, l'apomorphine ou encore la bromocriptine, un dérivé de l'ergot de seigle,
- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase-B (MAO-B), comme la rasagiline, ou les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), comme l'entacapone, bloquent les enzymes qui dégradent la dopamine, prolongeant ainsi les bienfaits de la lévodopa.

Chez les jeunes patients, présentant des tremblements importants, certains agents anticholinergiques comme le trihexyphénidyle peuvent être prescrits, mais ils induisent des déficits des fonctions cognitives [48], [49]. Il est aussi à noter que plus de 40 % des personnes traitées avec les agonistes dopaminergiques oraux présentent des troubles du contrôle des impulsions (par exemple, une addiction au jeu, des dépenses compulsives, des comportements sexuels et alimentaires anormaux) [48], [50].

La définition de la stratégie optimale pour commencer le traitement de la MP nécessite une prise de décision partagée avec le patient afin de tenir compte des avantages et des risques [48]. L'utilisation de la lévodopa entraîne davantage d'améliorations fonctionnelles mais présente des risques accrus de dyskinésie, en particulier avec des doses plus élevées [51]. Les dyskinésies sont traitées en réduisant les médicaments dopaminergiques ou en ajoutant de l'amantadine [49]. L'amantadine, un antagoniste des récepteurs du glutamate de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA) avec une activité anticholinergique [52], est utilisée hors AMM en libération immédiate pour les dyskinésies [49], mais deux médicaments à libération prolongée sont approuvés aux Etats-Unis par la *Food and Drug Administration* (FDA) dans cette indication [53], [54].

Au fil du temps, les personnes atteintes de la MP ont généralement besoin de doses de lévodopa plus élevées et plus fréquentes (par exemple, toutes les 2 à 3 heures). Ce phénomène est dû à la diminution de la réponse aux médicaments dopaminergiques. Le cerveau perd également la capacité de stocker la dopamine supplémentaire (qu'elle soit produite en interne ou fournie par des médicaments) pour une utilisation ultérieure [55].

En cas d'échec des traitement médicamenteux, la stimulation cérébrale profonde (SCP) peut être envisagée. Elle consiste à implanter des électrodes dans certaines structures profondes du cerveau (noyau sous-thalamique). Reliées à un boîtier électrique situé sous la peau, elles envoient des impulsions électriques qui restaurent le fonctionnement normal des réseaux de neurones dépendant de la dopamine, et annihilent les fluctuations motrices et les dyskinésies. La SCP est réservée aux patients dont la qualité de vie est altérée du fait du mauvais contrôle médicamenteux de l'état moteur (dyskinésies invalidantes liées au traitement médicamenteux et fluctuations d'effet thérapeutique) [1], [48], [56].

Enfin, l'exercice physique, la kinésithérapie ou le renforcement musculaire permettent d'améliorer la marche et l'équilibre, tandis que la rééducation orthophonique peut être

utile pour prendre en charge les troubles cognitifs, de la déglutition, les difficultés à parler [48].

D'autres médicaments sont utilisés pour soulager les effets associés à la MP ou les effets indésirables des médicaments antiparkinsoniens. Le traitement de ces symptômes non-moteurs sont similaires à ceux utilisés en population générale, comme la démence traitée par la rivastigmine ou la psychose traitée par la clozapine [48], [49].

B. La santé digitale pour une médecine personnalisée au service du patient parkinsonien

La MP est une maladie d'évolution lente pour laquelle il n'existe pas de traitement et dont la manifestation est très hétérogène d'un patient à un autre. Pour mieux vivre avec cette pathologie, les patients traités symptomatiquement ont besoin d'un suivi personnalisé et presque quotidien. Dans cette partie, nous verrons pourquoi la médecine personnalisée s'adapte au traitement de la MP **(1)** et une vue d'ensemble des technologies digitales disponibles dans la MP **(2)** sera présentée.

1. Une médecine personnalisée pour le patient parkinsonien

La médecine personnalisée peut être définie comme l'approche médicale utilisant les caractéristiques biologiques spécifiques, l'environnement, les besoins et le mode de vie d'un patient afin d'adapter la stratégie thérapeutique ou pour déterminer sa prédisposition à une maladie ou encore pour assurer une prévention efficace et ciblée [57].

Diverses observations montrent que la MP s'exprime différemment d'un patient à un autre. En effet, la maladie se manifeste fréquemment par des symptômes et des schémas de progression très variables. De plus, les souhaits, les besoins et les priorités de chaque personne atteinte de la MP varient considérablement. Par exemple, un tremblement au repos important peut être à peine perceptible pour un ouvrier habitué à transporter des objets lourds, mais peut être débilite pour un calligraphe. En tant que tel, chaque personne a sa propre MP. La grande variabilité de la MP dans l'expression clinique, ainsi que dans la progression des symptômes, semble donc orienter vers une prise en charge personnalisée des patients [32]. Les différents traitements - pharmacothérapie, neurochirurgie et rééducation - doivent

donc être adaptés individuellement pour répondre au mieux aux priorités et aux besoins de chaque personne, et éventuellement à leur constitution génétique ou biologique spécifique [57]. La médecine personnalisée pourrait être utilisée chez les patients parkinsoniens pour répondre aux besoins de traitements spécifiques de chacun.

Pour permettre la mise en place d'une médecine personnalisée pour chaque patient, un grand nombre de données est nécessaire. La possibilité d'exploiter des données en vie réelle basées sur les données reportées par le patient parkinsonien par le biais de la santé digitale pourrait permettre de mettre en place ce traitement personnalisé et de l'adapter tout au long de l'évolution de la maladie du patient.

2. La santé digitale au service du patient parkinsonien

La santé digitale désigne les outils et les services qui utilisent les technologies de l'information et de la communication (TIC), telles que les applications mobiles, les dispositifs connectés, les plateformes en ligne etc., pour améliorer la prévention, le diagnostic, le traitement, la surveillance et le suivi des problèmes de santé [58].

Aujourd'hui, le nombre d'utilisateurs de smartphones dans le monde s'élève à 4,88 milliards, soit 60,42% de la population mondiale [59] et en 2020, on dénombrait plus de 350 000 applications mobiles dédiées à la santé. Les applications grand public sont les applications les plus répandues et les plus utilisées. La majorité de ces dernières sont des applications dites de « bien-être », mais de plus en plus d'applications sont consacrées à une maladie en particulier, comme le diabète, les maladies cardiovasculaires ou les pathologies liées à la santé mentale. La qualité des applications de santé est hétérogène et demande une sélection minutieuse par les utilisateurs [60].

La santé digitale se retrouve dans toutes les étapes du parcours du soin du patient parkinsonien. Des applications, des capteurs et des biomarqueurs digitaux sont maintenant développés pour le diagnostic, le traitement des patients, leur suivi mais aussi dans le développement des futurs médicaments et dispositifs médicaux.

Des applications mobiles existent pour aider les patients dans la gestion quotidienne de leur pathologie. Par exemple, l'application ParkinsonCom a été développée pour faciliter la communication des malades avec leurs proches, les soignants et les

aidants. En effet, au stade avancé de la MP, les symptômes moteurs, tels que les troubles de la parole, et non moteurs, tels que l'oubli et la confusion des mots résistent au traitement [6]. L'application est disponible sur tablette et sur smartphone sur la plateforme Android. Cette application, développée en collaboration avec des patients, inclut aussi des modules de détente (musique, défilement de photos de famille...), un rappel de prise de médicaments et un bouton d'appel à l'aide qui envoie directement un SMS aux proches [61].

D'autres applications sont aussi disponibles pour les patients parkinsoniens mais ne sont pas spécifiques de la pathologie. *My therapy* par exemple, application recommandée à la suite d'une étude de la Fondation de la Mutuelle Générale, est une application de rappel de prise de médicament. Elle permet aussi au patient d'enregistrer certaines mesures, ses symptômes et ses visites chez le médecin dans un journal patient [62], [63].

Les thérapies digitales, ou *digital therapeutics (DTx)*, sont définies comme des interventions thérapeutiques validés et intégrant des solutions numériques (applications mobiles, capteurs etc.). Elles visent à prévenir, gérer ou traiter une pathologie précise. Le nombre de DTx a augmenté ces dernières années et, en 2021, on en dénombrait près de 250, dont 150 étaient effectivement sur le marché [60]. Les DTx peuvent être utilisés seuls ou en combinaison avec des médicaments. Les DTx intègrent des dispositifs médicaux, ils nécessitent en général une autorisation de mise sur le marché [64] (voir partie III).

Dans le cadre de la MP, une étude récente a démontré la faisabilité et l'utilité clinique potentielles d'une application associée à un capteur, développée via la plateforme de thérapie digitale MEDRhythms, pour améliorer la marche chez les patients parkinsoniens en utilisant la stimulation auditive rythmique, c'est-à-dire en capitalisant sur la capacité humaine à extraire un rythme et à y synchroniser ses mouvements. Le patient, équipé de capteurs aux pieds, marche au rythme de la musique correspondant à sa cadence naturelle. Un algorithme va continuellement revoir le rythme grâce aux capteurs et la musique sera adaptée en fonction des changements de la démarche du patient [65].

Des capteurs et des biomarqueurs digitaux sont maintenant intégrés au design des essais cliniques des produits en développement. Ceci permet entre-autre de décentraliser tout ou partie des essais cliniques, réduisant ainsi la charge d'un essai

clinique pour le patient [60], mais aussi possiblement les biais introduits par les visites à l'hôpital. On peut citer par exemple l'effet blouse blanche, défini par un changement, en général altéré, de la mesure d'un paramètre biologique du fait de sa mesure dans un cadre médical [66]. Traditionnellement, les essais cliniques sont menés sur des sites d'essais cliniques, la décentralisation des essais cliniques, rendue possible par l'utilisation des outils digitaux dans les études, permettra de faciliter la participation des patients aux essais, réduisant le besoin de se rendre sur les sites cliniques [67]. En d'autre terme, d'après l'AFCRO (les entreprises de la recherches cliniques) les essais cliniques décentralisés sont des essais conçus pour « apporter l'essai au patient en utilisant des fournisseurs de soins de santé locaux, en optimisant les technologies de santé numériques et en permettant à la voix du patient d'accélérer le développement de médicaments, d'accélérer l'accès aux thérapies pour les patients et de créer de l'efficacité à travers les processus de recherche clinique » [68].

A titre d'illustration l'étude AT-HOME PD (*Assessing Tele-Health Outcomes in Multiyear Extensions of Parkinson's Disease*) incluait des patients de deux études de phase 3 STEADY-PD III, mesurant l'efficacité de l'isradipine chez les patients récemment diagnostiqués de la MP (NCT02168842) [69] et SURE-PD 3, évaluant l'élévation de l'urate dans la MP (NCT02642393) [70]. Cette sous-étude de l'essai clinique Fox Insight, une étude en ligne dans laquelle les patients étaient invités à répondre à des questionnaires de de santé et de style de vie (PROs : patient-reported outcome) comportait en plus une visite annuelle en vidéo et une évaluation des données collectées via l'application mPower 2.0 (voir aussi la partie traitant de cette application ci-dessous) [71].

Les capteurs sont une solution non-invasive et peuvent permettre une surveillance à distance des patients [72]. Dans le cadre des maladies neurologiques, et plus particulièrement dans la MP, des appareils portables pour mesurer l'activité physique ou évaluer la démarche des patients atteints de troubles du mouvement ont déjà été utilisés dans des essais cliniques [66].

Dans une étude récente pour un traitement en développement de la MP, ABBV-951, des capteurs ont été utilisés pour évaluer le score de la bradykinésie (objectif secondaire). L'étude comparait l'injection sous-cutanée continue du produit testé avec les comprimés oraux de carbidopa/levopodopa pour le traitement des fluctuations motrices chez les patients parkinsoniens dont la pathologie est avancée [73].

Les biomarqueurs digitaux peuvent être définis comme des caractéristiques ou un ensemble de caractéristiques, collectées à partir de technologies de santé numériques, qui sont mesurées comme indicateur de processus biologiques normaux ou liés à une pathologie, de réponses à une exposition ou des suites d'une intervention, y compris thérapeutiques [74]. Les biomarqueurs digitaux seraient donc une alternative plus objective, plus pratique et potentiellement plus sensible à l'évaluation épisodique clinique de la progression de la MP [72]. L'utilisation des biomarqueurs digitaux est non invasive, facile d'utilisation dans la vie quotidienne et conviviale. Les capteurs et les smartphones sont utilisés pour la mesure des biomarqueurs digitaux.

La Figure 3 ci-dessous illustre les dispositifs utilisés pour mesurer les biomarqueurs digitaux dans la MP, comprenant les capteurs positionnés sur différentes parties du corps (tels que les accéléromètres portés au poignet, les montres connectées, les accéléromètres portés sur l'avant-bras, les chaussures, les semelles intérieures intelligentes, etc.) et les outils de mesure des biomarqueurs des symptômes moteurs et non moteurs (tels que des claviers tactiles, des caméras pour la surveillance faciale, des smartphones, etc.) [75].

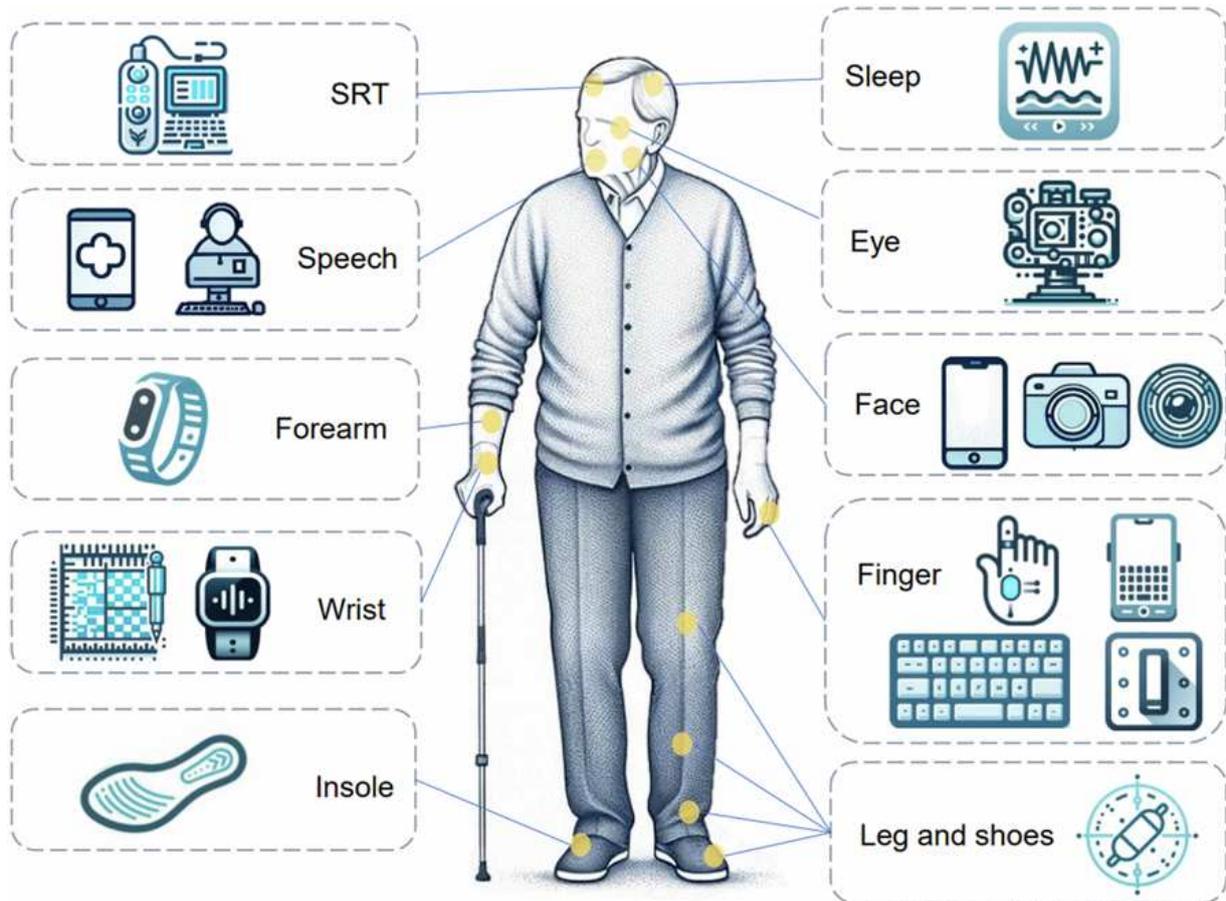


Figure 3 Appareils pour mesurer les biomarqueurs digitaux sur diverses parties du corps des patients atteints de la maladie de Parkinson

SRT : serial reaction time (temps de réaction)
Sun, Ym., Wang, Zy., Liang, Yy. et al. Digital biomarkers for precision diagnosis and monitoring in Parkinson's disease. npj Digit. Med. 7, 218 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41746-024-01217-2>

La « Roche PD Mobile Application v2 », un biomarqueur digital de la MP, a été développée pour mesurer la bradykinésie, la bradyphrénie (ralentissement d'idéation), la parole, les tremblements, la démarche et l'équilibre. Il comprend dix tests actifs sur smartphone, le patient devant en réaliser 0,5 par jour, ainsi qu'une surveillance passive quotidienne via un smartphone et une montre connectée. Trois cent seize patients atteints de la MP à un stade précoce ont participé à une étude de phase II visant à tester cette application (NCT03100149). Les résultats de l'étude ont démontré de manière préliminaire la fiabilité et la validité de l'application pour le suivi à distance des symptômes moteurs chez les patients atteints de MP [76].

En 2021, au moins 933 biomarqueurs digitaux différents ont été évalués dans le cadre de 438 études de faisabilité, et 96 études ont utilisés des biomarqueurs comme paramètre clinique. La moitié de ces études de faisabilité étaient dédiées à la neurologie, aux troubles musculosquelettiques et au sommeil [60].

Il est à noter que l'exploration dans les essais cliniques des paramètres issus de ces capteurs, et plus généralement de la santé mobile, est encouragée par l'*European Medicines Agency* (EMA) [77].

L'ensemble de ces applications, capteurs et biomarqueurs digitaux permettront d'améliorer la prise en charge et la qualité de vie des patients atteints de la MP, en optimisant la gestion des symptômes moteurs et non moteurs mais aussi en leur donnant la possibilité de gagner en autonomie dans la gestion de leur maladie. L'autonomisation des patients par le biais de la santé digitale permet de collecter des données sur la gestion de la MP, incluant le traitement et le suivi des patients.

Ces données reportées par et pour le patient parkinsonien par le biais de la santé digitale pourraient être exploitées et permettant ainsi la mise en place de traitements personnalisés pour les malades atteints de la MP.

II. Données en vie réelle dans la maladie de Parkinson

Les technologies digitales au service du patient atteint de la MP se multiplient à grande vitesse. Le très grand nombre de données en vie réelle pouvant être obtenues par leur biais serait d'une grande utilité pour comprendre le parcours de soin du patient mais surtout pour le personnaliser. Dans cette partie nous verrons ce que sont les données en vie réelle **(A)**, puis nous verrons comment elles sont collectées puis analysées **(B)**, puis enfin nous verrons un exemple concret d'application de collecte, d'analyse et d'interprétation de ces données dans la MP **(C)**.

A. Définition

L'EMA définit les données en vie réelle comme des données collectées de manière régulière sur l'état de santé des patients ou la prestation de soin reçue, à travers une grande variété de sources autres que les essais cliniques (par exemple les bases de données de réclamations, les bases de données hospitalières, les dossiers de santé électroniques, les registres, les données de santé mobiles etc.) [78].

La collection et l'utilisation de ces données a longtemps été limitée à la pharmacovigilance [79], c'est-à-dire à la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments [80].

Depuis quelques années, l'usage de ces données a été étendue à l'évaluation de l'efficacité des médicaments, surtout grâce à l'émergence des nouvelles technologies de la santé digitale, et à la richesse des données récoltées [79]. Bien que l'essai clinique randomisé reste la référence, l'analyse des données en vie réelle a beaucoup d'avantages. En effet, elles sont moins coûteuses et plus rapides à générer. Elles permettent aussi de préciser de futures études randomisées ou encore d'étudier les groupes de population dits à haut-risque, comme les femmes enceintes, qui ne sont normalement pas ou peu inclus dans les études randomisées. Toutefois, pour pouvoir analyser ces données et en extraire des preuves d'efficacité concrètes, il en faut une quantité massive. Enfin, l'analyse de ces données doit être faite de manière minutieuse par des experts [81].

B. *Comment sont collectées et analysées les données en vie réelle?*

Les données en vie réelle peuvent être collectées de manière pro-active (c'est-à-dire des données fraîchement générées) ou rétrospective (c'est-à-dire des données existantes que l'on va analyser). Les sources de ces données, telles que définies par la GetReal Initiative, sont les suivantes [82] :

- **Les essais cliniques.**
- **Les registres** : ce sont des systèmes organisés qui utilisent des méthodes d'observation pour collecter des données uniformes sur une population définie par une maladie, une affection ou une exposition particulière, et qui sont suivies au fil du temps [83].
- **Les bases de données de santé, incluant les dossiers médicaux électroniques.** Ce sont des dossiers mis à jour en temps réel, centrés sur le patient, qui fournissent des informations rapidement et de manière sécurisée aux utilisateurs autorisés. Ces dossiers médicaux électroniques contiennent généralement les antécédents médicaux, les diagnostics et la prise en charge correspondante, les médicaments pris ou qui ont été pris par le patient, les allergies, le carnet de vaccinations, ainsi que les images radiologiques et les résultats de laboratoire [84].
- **Les bases de données pharmaceutiques et les assurances maladies.** Ces bases de données sont principalement présentes aux Etats-Unis et incluent des informations sur l'utilisation du système de santé. La source de ces données sont par exemple les assureurs privés, Medicare ou Medicaid. L'initiative Sentinel de la FDA peut être aussi citée comme source de ces données dans le cadre de la sécurité sanitaire des médicaments.
- **Les réseaux sociaux** alimentés par les patients comme Facebook, Twitter, les forums de discussion ou encore les plateformes digitales comme PatientsLikeMe.

- **Les réseaux de recherche alimentés par les patients ou *Patient-powered research networks (PPRNs)*.** Ce sont des plateformes digitales utilisées pour collecter des données de santé sur une maladie. Ces plateformes sont donc dédiées à la collection de données de vie réelle. *HealthKit* et *ResearchKit* sont deux exemples d'applications développées par Apple permettant la collection de données de santé. *HealthKit* ou Apple Santé a été conçu pour centraliser toutes les données de santé et de forme physique en une seule application [62]. *Researchkit* est une application qui permet la collecte de données médicales des participants quotidiennement, plutôt que dans un laboratoire, et transmet les données directement aux chercheurs [85]. L'application *ResearchKit* « mPower » est dédiée à la MP.

Les données en vie réelle sont par la suite analysées et organisées de manière compréhensive par le biais d'études dites non-interventionnelles ou encore observationnelles, les analyses des registres, l'analyse des bases de données de réclamations et des retours des patients [79]. Ce sont ces analyses qui sont par la suite utilisées entre autre dans le processus de décision réglementaire (voir partie III.D).

C. Collection, analyse et interprétation des données issue de la santé digitale dans la maladie de Parkinson : l'exemple de l'étude mPower

En 2015, Apple lance ResearchKit, une plateforme en open source permettant de fournir une aide pour les essais cliniques, de l'inscription des participants à la collecte des données. Dès sa sortie, cinq applications Researchkit étaient disponibles dans plusieurs domaines thérapeutiques : le diabète, l'asthme, le cancer du sein, les maladies cardiaques et la MP : mPower [85].

L'étude mPower entièrement réalisée à distance aux Etats-Unis, avait pour but d'évaluer les possibilités et les limites de l'utilisation des téléphones mobiles par les patients pour collecter des données de vie réelle. L'application mPower collectait les données grâce aux capteurs du téléphones mobiles, pendant que les participants, atteints ou non de la MP, effectuaient des séries de cinq autotests guidés, inspirés de ceux utilisés en clinique pour évaluer les symptômes moteurs de la MP (vitesse de frappe, voix, marche, équilibre et mémoire). Il est à noter qu'une petite étude de validation, incluant 44 sujets suivis sur plus de 6 mois, a aussi été effectuée,

démontrant que les mesures avec les smartphones étaient corrélées avec les évaluations de la MP en clinique [86].

L'étude initiée en 2015 a recruté des participants diagnostiqués comme atteints de la MP ou non. En 6 mois, 12 703 patients avaient été recrutés dans l'étude. 1 414 de ces patients ont déclaré avoir été diagnostiqué avec la MP et 8 432 ont rapporté de ne pas être atteints de cette pathologie. Pendant le recrutement, les patients avaient le choix entre ne partager leurs données qu'avec les organisateurs de l'étude mPower ou avec une plus large communauté de chercheurs. 67% d'entre eux ont choisi de partager leurs données plus largement, fournissant ainsi une ressource précieuse aux études en cours et futures sur la MP. En faisant la distinction entre les participants atteints ou non de la MP, l'étude a mis en lumière les fluctuations des symptômes liées aux médicaments et à l'heure de la journée [86].

Cette étude a aussi permis de mettre en lumière les limites d'une telle étude. L'étude n'ayant été réalisée qu'aux Etats-Unis chez des personnes détentrices d'un iPhone, cela a entraîné des différences entre les deux populations de l'étude, avec ou sans la MP. En effet, dans la population MP, l'âge moyen était plus important, le niveau d'éducation était plus élevé et la proportion de femme était plus importante que dans la population non-MP, rendant les comparaisons statistiques complexes. De plus, environ 25% des patients ne portaient pas le téléphone ou pas correctement pendant les tests. Cette étude utilisait le « machine learning » pour faire la distinction entre les patients atteints de la MP ou non, mais utilisait des paramètres comme l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, les schémas répétitifs de mesures longitudinales et des facteurs environnementaux spécifiques. Des analyses approfondies ont donc été nécessaires pour éviter les biais pour permettre de faire la distinction entre les patients atteints de la MP et les personnes ne l'étant pas. Une autre limite de l'étude mPower était le taux de rétention des patients. En effet, une médiane de seulement 15 jours dans l'étude a été relevée pour les patients atteints de la MP et une journée seulement pour les autres sujets [87].

Malgré ces limites, mPower a ouvert la voie à une nouvelle façon d'évaluer les symptômes de la MP qui se veut digitale, en continue, objective, centrée sur le patient et appropriée à leur vie quotidienne [87].

III. Défis et opportunités réglementaires de l'utilisation des données en vie réelle reportées par le patient grâce aux technologies digitales dans l'Union Européenne

L'utilisation des technologies digitales pour collecter des données en vie réelle dans le cadre des études cliniques est un atout considérable pour le développement, la compréhension du parcours de soin du patient, l'accès au marché et l'utilisation quotidienne des médicaments. Cela soulève toutefois des défis d'ordre éthique, légal, réglementaire et technique pour l'obtention de données fiables sur le quotidien des personnes atteintes de la MP [88], [89], pour la mise en place d'un traitement personnalisé.

Le développement de la médecine personnalisée en Europe est soutenu par un cadre réglementaire pour garantir une mise sur le marché de produits qualitatifs, sûrs et efficaces. Ce dernier inclut la réglementation sur les essais cliniques, le règlement général de la protection des données et la législation concernant les dispositifs médicaux. Dans cette partie, nous nous concentrerons sur un aperçu de la réglementation des essais cliniques observationnels dans l'Union Européenne (UE) **(A)**, puis nous verrons le cadre réglementaire du traitement des données dans l'UE **(B)** et traiterons de la réglementation des dispositifs médicaux en UE **(C)**. Nous discuterons ensuite de l'utilisation des données en vie réelle dans le processus de décision réglementaire **(D)** et verrons ce qu'est la qualification des biomarqueurs digitaux en UE **(E)**. Enfin, nous identifierons d'autres opportunités et défis, tels que l'utilisation de l'intelligence artificielle pour l'analyse de ces données mais aussi le biais sur la collection des données par les technologies digitales **(F)**.

A. La réglementation Européenne pour les essais cliniques observationnels

Dans le cadre d'un essai clinique, avant de pouvoir collecter les données d'un patient, ce dernier et parfois son praticien doivent tout d'abord donner leur consentement éclairé en accord avec la déclaration d'Helsinki. Un consentement éclairé peut parfois être compliqué à obtenir dans le cadre d'étude rétrospective sur des données en vie réelle déjà collectées, sauf dans le cas où ces données ont été préalablement anonymisées et où le patient n'est donc pas identifiable, son consentement n'est possiblement pas nécessaire [89], [90]. Pour s'en assurer, toute étude non-interventionnelle doit être soumise localement à la revue d'un comité d'éthique comme

défini dans la directive 2001/20/CE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Il est à noter que, par transparence, les études utilisant des données en vie réelle peuvent faire l'objet, sur la base du volontariat, d'une publication sur les plateformes dédiées telles qu'EudraCT en Europe.

B. Le traitement des données de santé dans l'UE : la RGPD

Les données de santé ainsi recueillies par le biais d'essais cliniques ou encore grâce aux outils digitaux comme les applications mobiles utilisées en association ou non avec d'autres appareils, sont par la suite transmises et stockées. En Europe, la collection et la conservation des données sont soumises au règlement général sur la protection des données (RGPD), un texte réglementaire entré en application en 2018 qui encadre le traitement des données de manière harmonisée sur le territoire de l'UE [91]. Le RGPD pose six grands principes :

- **La finalité** : l'utilisation et le traitement des données personnelles doivent se faire dans un but précis,
- **La transparence** : les individus doivent conserver la maîtrise des données qui les concernent,
- **Le respect du droit des personnes** : chaque individu doit avoir un droit d'accès, de consultation, de rectification ou de suppression de ses données, voire d'opposition dans les meilleurs délais (sauf si le traitement répond à une obligation légale),
- **Les données personnelles ne peuvent être conservées indéfiniment** : une durée de conservation doit être déterminée par le responsable de traitement en fonction de l'objectif ayant conduit à la collecte de ces données,
- **Les données doivent être sécurisées,**
- **La mise en conformité continue** des principes ci-dessus [92].

En outre, l'article 9 du RGPD considère les données concernant la santé comme une catégorie spéciale de données leur conférant de solides garanties quant à leur protection [93]. Les données de santé sont ainsi définies comme étant les données relatives à la santé physique ou mentale, passée, présente ou future, d'une personne physique (y compris la prestation de services de soins de santé) qui révèlent des

informations sur l'état de santé de cette personne. Cette notion recouvre donc, non seulement l'ensemble des données collectées et produites dans le cadre du parcours de soins d'un patient, mais aussi celles qui, détenues par d'autres acteurs comme les développeurs d'application, constituent une information sur l'état de santé de la personne [94]. En conséquence, en Europe, le recueil et le traitement des données de santé ne sont autorisés qu'après avoir reçu le consentement des individus comme défini à l'article 7 du RGPD [93]. De plus, un responsable de traitement identifié doit s'assurer que tout est mis en œuvre pour faire respecter les droits ci-dessus cités, et en particulier en ce qui concerne l'information des personnes, ou encore la sécurité des données mais aussi leur portabilité, c'est-à-dire la possibilité pour l'utilisateur d'une plateforme mobile par exemple de récupérer ses données [95].

C. La qualification et la classification des dispositifs médicaux de santé digitale dans l'UE

Comme discuté dans la partie sur la santé digitale ci-dessus, cette dernière désigne les outils et les services qui utilisent les TIC, tels que les applications mobiles, les dispositifs connectés, les plateformes en ligne et comprend les DTx [58]. Certains outils et services utilisés par la santé digitale mais surtout par les thérapies digitales intègrent des dispositifs médicaux (par exemple les capteurs) et des logiciels en tant que dispositifs médicaux (par exemple les applications mobiles).

Dans l'UE, l'investigation clinique et la mise à disposition des dispositifs médicaux sont assujetties au Règlement (UE) 2017/745 [96]. En effet, conformément à l'article 2 paragraphe 1 de ce règlement, on entend par « dispositif médical », tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes:

- diagnostic, prévention, contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie,
- diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci,
- investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique,

- communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus,

et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

Le Règlement précise aussi « *que les logiciels spécifiquement destinés par le fabricant à une ou plusieurs des fins médicales visées dans la définition de la notion de dispositif médical, constituent, en soi, des dispositifs médicaux, tandis que les logiciels destinés à des usages généraux, même lorsqu'ils sont utilisés dans un environnement de soins, ou les logiciels destinés à des usages ayant trait au mode de vie ou au bien-être, ne constituent pas des dispositifs médicaux. **Le fait qu'un logiciel soit considéré comme un dispositif ou comme un accessoire est indépendant de la localisation du logiciel ou du type d'interconnexion entre le logiciel et un dispositif.*** » Le règlement décrit donc deux types de logiciels, autonomes et intégrés ou composant d'un dispositif médical.

Le marquage CE doit être apposé sur les dispositifs pour indiquer leur conformité avec le règlement cité ci-dessus. Pour obtenir le marquage CE pour un dispositif médical et plus précisément pour un logiciel, après avoir été qualifié, comme décrit ci-dessus, le dispositif médical doit être classifié comme décrit dans l'annexe VIII du Règlement (UE) 2017/745. Les dispositifs médicaux sont répartis dans quatre classes croissantes I, IIa, IIb et III, en fonction de leur destination et des risques potentiels liés à leur utilisation ou à leur conception. En outre, une règle spécifique pour les logiciels a été introduite dans le Règlement Européen pour les dispositifs médicaux. La règle 11 dispose que « *les logiciels destinés à fournir des informations utilisées pour prendre des décisions à des fins thérapeutiques ou diagnostiques relèvent de la classe IIa, sauf si ces décisions ont une incidence susceptible de causer :*

- *la mort ou une détérioration irréversible de l'état de santé d'une personne, auxquels cas ils relèvent de la classe III, ou*
- *une grave détérioration de l'état de santé d'une personne ou une intervention chirurgicale, auxquels cas ils relèvent de la classe IIb.*

Les logiciels destinés à contrôler des processus physiologiques relèvent de la classe IIa, sauf s'ils sont destinés à contrôler des paramètres physiologiques vitaux, lorsque

des variations de certains de ces paramètres peuvent présenter un danger immédiat pour la vie du patient, auxquels cas ils relèvent de la classe IIb.

Tous les autres logiciels relèvent de la classe I. »

En conclusion, le Règlement Européen (UE) 2017/745 régle l'investigation clinique et la mise sur le marché des dispositifs médicaux dans l'UE. Cependant, il n'existe pas de règlement spécifique pour les thérapies digitales au niveau européen mais, nationalement, des règles commencent à se mettre en place comme en Allemagne où DiGA (Digital Healthcare Act) intègre des requis spécifiques pour l'utilisation des DTx. La France suit actuellement l'Allemagne dans sa démarche dans l'instauration d'une loi propre aux DTx. Il est à noter qu'aux Etats-Unis la FDA possède un programme de pré-certification pour les DTx actif depuis 2017 [97].

D. L'utilisation des données en vie réelle dans le processus de décision réglementaire dans l'UE

Les données en vie réelle sont de plus en plus explorées par les industries pharmaceutiques dans le développement des médicaments en appui des données d'efficacité à fournir pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). En Europe, il n'existe pas pour l'instant de lignes directrices sur ce qui peut être produit puis utilisé comme données en vie réelle ou encore comment ces dernières pourraient venir au soutien du processus de décision réglementaire. Malgré tout, elles sont de plus en plus utilisées pour supporter de nouvelles AMM ou extensions d'indication de nouveaux médicaments. D'après une étude publiée en 2022 [98], entre 2018 et 2019, 32 AMM et 14 extensions d'indication soumises à l'EMA contenaient des données d'efficacité en vie réelle. Elles étaient, soit fournies pour soutenir le dossier de mise sur le marché (on pourra citer par exemple la Trientine dihydrochloride utilisée depuis plus de 30 ans pour traiter les patients atteints de la maladie de Wilson ; elle a été autorisée dans l'UE sur la base d'une étude rétrospective dans le traitement de la maladie de Wilson chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 5 ans et plus qui ne tolèrent pas le traitement par la D-pénicillamine) [99], soit pour enrichir les données d'efficacité fournies, ce qui est majoritairement le cas [98].

Suite au 21st Century Cures Act de 2016, la FDA a, quant à elle, établi en 2018 un cadre pour évaluer l'utilisation potentielle des données en vie réelle afin de soutenir l'extension d'indication d'un médicament déjà approuvé, en vertu de la section 505(c)

du FD&C Act, ou pour aider à satisfaire aux exigences de suivi des médicaments après leur AMM. Depuis, un certain nombre de lignes directrices ont été établies et publiées par l'agence américaine [100].

Il est à noter que l'EMA a récemment publié une ligne directrice visant à mettre à disposition des comités scientifiques de l'EMA, des autorités nationales et d'autres organismes partenaires, un service permettant de générer des données en vie réelle probantes. Le document décrit comment les données en vie réelle et leur analyse peut être utile dans le processus de décision réglementaire, les types d'études qui peuvent être réalisées et comment l'EMA peut aider à identifier les meilleures ressources pour répondre à une question [78].

E. La qualification des biomarqueurs digitaux par l'EMA

Un marqueur biologique ou biomarqueur est un facteur possible à mesurer de manière fiable et susceptible d'apporter des précisions sur la santé d'une personne ou sur le stade d'une maladie : par exemple, la présence d'une maladie, une modification physiologique, une réponse à un traitement ou un état psychologique [101]. A ce jour, il n'existe pas de biomarqueur dans la MP.

Un biomarqueur digital, comme décrit en partie I.B.2 et comme défini par l'EMA, est une mesure objective et quantifiable de la physiologie et/ou du comportement utilisée comme indicateur d'un processus biologique ou pathologique, d'une réponse à un traitement ou une intervention et qui est dérivée d'une mesure numérique. La relation clinique avec cette mesure est établie par une relation fiable avec un critère d'évaluation existant et validé.

En Europe, les biomarqueurs digitaux sont encadrés réglementairement par le règlement des dispositifs médicaux (voir partie III.C), les bonnes pratiques cliniques, la protection des données (voir partie III.B) et enfin par des principes éthiques et certaines normes ISO (par exemple, la norme ISO 13485 établissant les exigences relatives à un système de management de la qualité propre au secteur des dispositifs médicaux [102]).

D'autre part, dans le cadre du développement, de l'évaluation ou du suivi d'un médicament, un biomarqueur digital susceptible d'avoir un impact sur l'évaluation bénéfice/risque d'une AMM, sera discuté lors de l'évaluation de cette dernière. Une

qualification, ou autre procédure réglementaire (comme le *scientific advice*, avis scientifique), devrait être initié par le demandeur pendant le développement du produit, fournissant ainsi des informations utiles au moment de la préparation du dossier de soumission. L'objectif du processus de qualification de l'EMA sera d'évaluer si la mesure clinique prise avec la technologie est adaptée à l'utilisation prévue dans la prise de décision réglementaire lors du développement de médicaments, si une interprétation cliniquement significative du concept d'intérêt est possible et si la méthode sous-jacente utilisée est fiable et robuste [103].

Il est à noter que la FDA possède un processus de qualification similaire pour les biomarqueurs digitaux.

F. Les autres opportunités et défis pour l'utilisation des données en vie réelle reportées par le patient grâce aux technologies digitales

Comme discuté précédemment, le nombre de données générées et pouvant être collectées par les technologies digitales de santé est colossal. Rassembler et exploiter ce vaste ensemble de données, possiblement associé à d'autres sources de données en vie réelle (par exemple : les dossiers médicaux électroniques, les médias sociaux etc.), est une formidable opportunité d'utiliser l'intelligence artificielle (IA). Dans la MP, certaines études ont été initiées pour détecter la MP le plus tôt possible grâce à l'IA. Par exemple, une étude [104] a développé un modèle d'AI pour détecter et suivre la progression de la maladie de Parkinson sur la base de signaux respiratoires nocturnes en utilisant une ceinture portée par le patient ou via des signaux radio rebondissant sur son corps pendant son sommeil. Ce modèle a été évalué sur un large ensemble de données de 7 671 sujets en incluant des données de plusieurs hôpitaux aux Etats-Unis mais aussi des données publiques.

Malgré les progrès des technologies de santé mobiles, leur exploitation est entravée par un manque d'harmonisation des mesures, de la définition de l'approche la plus appropriée, tant pour la saisie des données (par exemple, avec le praticien ou à domicile) que pour l'extraction de données en temps réel des informations répondant aux besoins des patients, des praticiens et des organismes réglementaires [88].

De plus, comme mentionné aussi dans la description de l'étude mPower, tous les patients atteints de la MP n'utilisent pas les technologies digitales. Plus largement, une étude [105] menée par l'OMS entre 2016 et 2022, conjointement avec la Direction des

données, des connaissances et de la recherche en santé publique de Public Health Wales, révèle que les technologies de santé numérique ne sont pas accessibles de manière égale à toutes les communautés et à toutes les régions d'Europe. L'étude révèle notamment que les technologies de santé numérique ont tendance à être utilisées plus largement dans les zones urbaines, et moins par les personnes issues de minorités ethniques et confrontées à des barrières linguistiques [105].

Conclusion

La personnalisation des traitements, en particulier dans la maladie de Parkinson semble inévitable. Les technologies digitales détiennent aujourd'hui une des clés de cette personnalisation car elles s'adaptent au patient et à son besoin, mais aussi car, grâce à elles, nous pouvons collecter de très large ensemble de données en vie réelle pour répondre à un besoin d'individualisation des soins.

L'exploitation des données en vie réelle collectées grâce aux technologies digitales permettant aux patients atteints de la maladie de Parkinson d'individualiser leur traitement, est donc un facteur favorisant de la médecine personnalisée.

Néanmoins, la collecte, l'analyse puis l'utilisation de ces données ne sont pas sans limite. Malgré un cadre réglementaire européen bien défini pour la collecte et l'analyse des données, leur utilisation dans le processus de décision réglementaire reste à préciser. De plus, le développement des technologies digitales semble plus rapide que celui d'une réglementation adaptée, ce qui malgré tout ne semble pas être un frein aux progrès, mais pourrait limiter l'accès aux patients.

Cette thèse n'a pas traité de tous les défis et opportunités techniques des données en vie réelle collectées via les technologies digitales de santé. En effet, les données doivent entre autres être stockées en vue d'être utilisées, demandant la mise en place infrastructures conséquentes. De plus, toutes les données ne sont pas collectées de la même manière, les termes utilisés pour décrire un même symptôme reporté par un patient peuvent être différents pour un autre, rendant l'analyse longue et compliquée. Néanmoins, surmonter ces défis nous offrirait des bases de données médicales presque en temps réel pour la recherche mais aussi pour personnaliser le traitement du patient au quotidien.

Bibliographie

- [1] « Maladie de Parkinson · Inserm, La science pour la santé ». Consulté le: 3 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/parkinson-maladie/>
- [2] « Maladie de Parkinson ». Consulté le: 1 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>
- [3] V. L. Feigin *et al.*, « Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 », *Lancet Neurol.*, vol. 16, n° 11, p. 877-897, nov. 2017, doi: 10.1016/S1474-4422(17)30299-5.
- [4] F. Moisan, « FRÉQUENCE DE LA MALADIE DE PARKINSON EN FRANCE EN 2015 ET ÉVOLUTION JUSQU'EN 2030 / FREQUENCY OF PARKINSON'S DISEASE IN FRANCE IN 2015 AND TRENDS TO 2030 ».
- [5] « Orphanet: Maladie de Parkinson à début précoce ». Consulté le: 3 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/2828>
- [6] L. V. Kalia et A. E. Lang, « Parkinson's disease », *The Lancet*, vol. 386, n° 9996, p. 896-912, août 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
- [7] D. W. Dickson, « Parkinson's Disease and Parkinsonism: Neuropathology », *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 2, n° 8, p. a009258-a009258, août 2012, doi: 10.1101/cshperspect.a009258.
- [8] E. Engelhardt et M. D. M. Gomes, « Lewy and his inclusion bodies: Discovery and rejection », *Dement. Neuropsychol.*, vol. 11, n° 2, p. 198-201, juin 2017, doi: 10.1590/1980-57642016dn11-020012.
- [9] M. Goedert, M. G. Spillantini, K. Del Tredici, et H. Braak, « 100 years of Lewy pathology », *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 9, n° 1, p. 13-24, janv. 2013, doi: 10.1038/nrneurol.2012.242.
- [10] W. Poewe *et al.*, « Parkinson disease », *Nat. Rev. Dis. Primer*, vol. 3, n° 1, p. 17013, mars 2017, doi: 10.1038/nrdp.2017.13.

- [11] R. Melki, « Role of Different Alpha-Synuclein Strains in Synucleinopathies, Similarities with other Neurodegenerative Diseases », *J. Park. Dis.*, vol. 5, n° 2, p. 217-227, juin 2015, doi: 10.3233/JPD-150543.
- [12] C. Kim et S. Lee, « Controlling the mass action of α -synuclein in Parkinson's disease », *J. Neurochem.*, vol. 107, n° 2, p. 303-316, oct. 2008, doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05612.x.
- [13] M. Xilouri, O. R. Brekk, et L. Stefanis, « Alpha-synuclein and Protein Degradation Systems: a Reciprocal Relationship », *Mol. Neurobiol.*, vol. 47, n° 2, p. 537-551, avr. 2013, doi: 10.1007/s12035-012-8341-2.
- [14] P. Brundin, J.-Y. Li, J. L. Holton, O. Lindvall, et T. Revesz, « Research in motion: the enigma of Parkinson's disease pathology spread », *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 9, n° 10, p. 741-745, oct. 2008, doi: 10.1038/nrn2477.
- [15] M. Xilouri, T. Vogiatzi, K. Vekrellis, D. Park, et L. Stefanis, « Abberant α -Synuclein Confers Toxicity to Neurons in Part through Inhibition of Chaperone-Mediated Autophagy », *PLoS ONE*, vol. 4, n° 5, p. e5515, mai 2009, doi: 10.1371/journal.pone.0005515.
- [16] Y. Chu, H. Dodiya, P. Aebischer, C. W. Olanow, et J. H. Kordower, « Alterations in lysosomal and proteasomal markers in Parkinson's disease: Relationship to alpha-synuclein inclusions », *Neurobiol. Dis.*, vol. 35, n° 3, p. 385-398, sept. 2009, doi: 10.1016/j.nbd.2009.05.023.
- [17] L. Alvarez-Erviti *et al.*, « Chaperone-Mediated Autophagy Markers in Parkinson Disease Brains », *Arch. Neurol.*, vol. 67, n° 12, déc. 2010, doi: 10.1001/archneurol.2010.198.
- [18] P. Anglade *et al.*, « Apoptosis and autophagy in nigral neurons of patients with Parkinson's disease », *Histol. Histopathol.*, vol. 12, n° 1, p. 25-31, janv. 1997.
- [19] E. Emmanouilidou, L. Stefanis, et K. Vekrellis, « Cell-produced α -synuclein oligomers are targeted to, and impair, the 26S proteasome », *Neurobiol. Aging*, vol. 31, n° 6, p. 953-968, juin 2010, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.07.008.

- [20] A. R. Winslow *et al.*, « α -Synuclein impairs macroautophagy: implications for Parkinson's disease », *J. Cell Biol.*, vol. 190, n° 6, p. 1023-1037, sept. 2010, doi: 10.1083/jcb.201003122.
- [21] S. A. Tanik, C. E. Schultheiss, L. A. Volpicelli-Daley, K. R. Brunden, et V. M. Y. Lee, « Lewy Body-like α -Synuclein Aggregates Resist Degradation and Impair Macroautophagy », *J. Biol. Chem.*, vol. 288, n° 21, p. 15194-15210, mai 2013, doi: 10.1074/jbc.M113.457408.
- [22] M. Martinez-Vicente *et al.*, « Dopamine-modified α -synuclein blocks chaperone-mediated autophagy », *J. Clin. Invest.*, p. JCI32806, janv. 2008, doi: 10.1172/JCI32806.
- [23] S. Kaushik et A. M. Cuervo, « Proteostasis and aging », *Nat. Med.*, vol. 21, n° 12, p. 1406-1415, déc. 2015, doi: 10.1038/nm.4001.
- [24] Y. Chu et J. H. Kordower, « Age-associated increases of α -synuclein in monkeys and humans are associated with nigrostriatal dopamine depletion: Is this the target for Parkinson's disease? », *Neurobiol. Dis.*, vol. 25, n° 1, p. 134-149, janv. 2007, doi: 10.1016/j.nbd.2006.08.021.
- [25] H. Braak, K. D. Tredici, U. Rüb, R. A. I. De Vos, E. N. H. Jansen Steur, et E. Braak, « Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease », *Neurobiol. Aging*, vol. 24, n° 2, p. 197-211, mars 2003, doi: 10.1016/S0197-4580(02)00065-9.
- [26] S. Franco-Iborra, M. Vila, et C. Perier, « The Parkinson Disease Mitochondrial Hypothesis: Where Are We at? », *The Neuroscientist*, vol. 22, n° 3, p. 266-277, juin 2016, doi: 10.1177/1073858415574600.
- [27] A. Bose et M. F. Beal, « Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease », *J. Neurochem.*, vol. 139, n° S1, p. 216-231, oct. 2016, doi: 10.1111/jnc.13731.
- [28] G. Twig et O. S. Shirihai, « The Interplay Between Mitochondrial Dynamics and Mitophagy », *Antioxid. Redox Signal.*, vol. 14, n° 10, p. 1939-1951, mai 2011, doi: 10.1089/ars.2010.3779.
- [29] W. M. Saxton et P. J. Hollenbeck, « The axonal transport of mitochondria », *J. Cell Sci.*, vol. 125, n° Pt 9, p. 2095-2104, mai 2012, doi: 10.1242/jcs.053850.

- [30] V. Dias, E. Junn, et M. M. Mouradian, « The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease », *J. Park. Dis.*, vol. 3, n° 4, p. 461-491, 2013, doi: 10.3233/JPD-130230.
- [31] M. Pajares, A. I. Rojo, G. Manda, L. Boscá, et A. Cuadrado, « Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications », *Cells*, vol. 9, n° 7, p. 1687, juill. 2020, doi: 10.3390/cells9071687.
- [32] B. R. Bloem, M. S. Okun, et C. Klein, « Parkinson's disease », *The Lancet*, vol. 397, n° 10291, p. 2284-2303, juin 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00218-X.
- [33] M. H. Polymeropoulos *et al.*, « Mutation in the α -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease », *Science*, vol. 276, n° 5321, p. 2045-2047, juin 1997, doi: 10.1126/science.276.5321.2045.
- [34] C. Blauwendraat, M. A. Nalls, et A. B. Singleton, « The genetic architecture of Parkinson's disease », *Lancet Neurol.*, vol. 19, n° 2, p. 170-178, févr. 2020, doi: 10.1016/S1474-4422(19)30287-X.
- [35] J. Nonnekes, B. Post, J. W. Tetrud, J. W. Langston, et B. R. Bloem, « MPTP-induced parkinsonism: an historical case series », *Lancet Neurol.*, vol. 17, n° 4, p. 300-301, avr. 2018, doi: 10.1016/S1474-4422(18)30072-3.
- [36] E. R. Dorsey, T. Sherer, M. S. Okun, et B. R. Bloem, *Ending Parkinson's disease: a prescription for action*, First edition. New York: PublicAffairs, 2020.
- [37] M. Merello, K. P. Bhatia, et J. A. Obeso, « SARS-CoV-2 and the risk of Parkinson's disease: facts and fantasy », *Lancet Neurol.*, vol. 20, n° 2, p. 94-95, févr. 2021, doi: 10.1016/S1474-4422(20)30442-7.
- [38] A. J. Noyce *et al.*, « Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease », *Ann. Neurol.*, vol. 72, n° 6, p. 893-901, déc. 2012, doi: 10.1002/ana.23687.
- [39] C. G. Goetz, « The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies », *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 1, n° 1, p. a008862-a008862, sept. 2011, doi: 10.1101/cshperspect.a008862.

- [40] W. R. Gibb et A. J. Lees, « The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 51, n° 6, p. 745-752, juin 1988, doi: 10.1136/jnnp.51.6.745.
- [41] T. K. Khoo *et al.*, « The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease », *Neurology*, vol. 80, n° 3, p. 276-281, janv. 2013, doi: 10.1212/WNL.0b013e31827deb74.
- [42] G. W. Duncan *et al.*, « Health-related quality of life in early Parkinson's disease: The impact of nonmotor symptoms », *Mov. Disord.*, vol. 29, n° 2, p. 195-202, févr. 2014, doi: 10.1002/mds.25664.
- [43] P. Martinez-Martin, C. Rodriguez-Blazquez, M. M. Kurtis, K. R. Chaudhuri, et on Behalf of the NMSS Validation Group, « The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease », *Mov. Disord.*, vol. 26, n° 3, p. 399-406, févr. 2011, doi: 10.1002/mds.23462.
- [44] R. B. Postuma *et al.*, « Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-Motor disorders in Parkinson's disease », *Mov. Disord.*, vol. 27, n° 5, p. 617-626, avr. 2012, doi: 10.1002/mds.24996.
- [45] M. A. Hely, J. G. L. Morris, W. G. J. Reid, et R. Trafficante, « Sydney multicenter study of Parkinson's disease: Non- L -dopa-responsive problems dominate at 15 years », *Mov. Disord.*, vol. 20, n° 2, p. 190-199, févr. 2005, doi: 10.1002/mds.20324.
- [46] M. A. Hely, W. G. J. Reid, M. A. Adena, G. M. Halliday, et J. G. L. Morris, « The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years », *Mov. Disord.*, vol. 23, n° 6, p. 837-844, avr. 2008, doi: 10.1002/mds.21956.
- [47] M. Coelho et J. J. Ferreira, « Late-stage Parkinson disease », *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 8, n° 8, p. 435-442, août 2012, doi: 10.1038/nrneurol.2012.126.
- [48] M. J. Armstrong et M. S. Okun, « Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review », *JAMA*, vol. 323, n° 6, p. 548, févr. 2020, doi: 10.1001/jama.2019.22360.

- [49] S. H. Fox *et al.*, « International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease », *Mov. Disord.*, vol. 33, n° 8, p. 1248-1266, août 2018, doi: 10.1002/mds.27372.
- [50] P. J. Garcia-Ruiz *et al.*, « Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 85, n° 8, p. 840-844, août 2014, doi: 10.1136/jnnp-2013-306787.
- [51] P. Turcano *et al.*, « Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: A population-based cohort study », *Neurology*, vol. 91, n° 24, déc. 2018, doi: 10.1212/WNL.0000000000006643.
- [52] G. Hubsher, M. Haider, et M. S. Okun, « Amantadine: The journey from fighting flu to treating Parkinson disease », *Neurology*, vol. 78, n° 14, p. 1096-1099, avr. 2012, doi: 10.1212/WNL.0b013e31824e8f0d.
- [53] « GOCOVRI® (amantadine) extended-release capsules, for oral use Initial U.S. Approval: 1968 ». Consulté le: 12 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/208944s004lbl.pdf
- [54] « OSMOLEX ERTM (amantadine) extended-release tablets, for oral use Initial U.S. Approval: 1966 ». Consulté le: 12 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/209410s000lbl.pdf
- [55] K. L. Chou *et al.*, « The spectrum of "off" in Parkinson's disease: What have we learned over 40 years? », *Parkinsonism Relat. Disord.*, vol. 51, p. 9-16, juin 2018, doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.02.001.
- [56] « Haute Autorité de Santé - Maladie de Parkinson ». Consulté le: 12 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3058428/fr/maladie-de-parkinson
- [57] « Personalised medicine - European Commission ». Consulté le: 17 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/personalised-medicine_en

- [58] « Présentation - Commission européenne ». Consulté le: 17 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/ehealth-digital-health-and-care/overview_fr
- [59] « How Many People Have Smartphones Worldwide (2024) ». Consulté le: 12 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.bankmycell.com/blog/how-many-phones-are-in-the-world>
- [60] « Digital Health Trends 2021 - IQVIA ». Consulté le: 12 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/digital-health-trends-2021>
- [61] « CNRS Innovation » ParkinsonCom, une application numérique qui facilite la vie des malades ». Consulté le: 12 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cnrsinnovation.com/actualite/parkinsoncom-une-application-numerique-qui-facilite-la-vie-des-malades/>
- [62] « App Store - Apple (FR) ». Consulté le: 12 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.apple.com/fr/app-store/>
- [63] « Maladies neurodégénératives : : le top 3 des applications mobiles ! » Consulté le: 12 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.innovation-mutuelle.fr/actualite/maladies-neurodegeneratives-le-top-3-des-applications-mobiles/>
- [64] EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations), « Improving access to digital therapeutics in Europe ». juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.efpia.eu/media/677347/improving-access-to-digital-therapeutics-in-europe.pdf>
- [65] J. A. Zajac *et al.*, « Feasibility and Proof-of-Concept of Delivering an Autonomous Music-Based Digital Walking Intervention to Persons with Parkinson's Disease in a Naturalistic Setting », *J. Park. Dis.*, vol. 13, n° 7, p. 1253-1265, nov. 2023, doi: 10.3233/JPD-230169.
- [66] E. Warmerdam *et al.*, « Long-term unsupervised mobility assessment in movement disorders », *Lancet Neurol.*, vol. 19, n° 5, p. 462-470, mai 2020, doi: 10.1016/S1474-4422(19)30397-7.

[67] « Facilitating Decentralised Clinical Trials in the EU | European Medicines Agency (EMA) ». Consulté le: 22 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/news/facilitating-decentralised-clinical-trials-eu?utm_campaign=PostBeyond&utm_source=LinkedIn&utm_medium=363067&utm_term=Facilitating+Decentralised+Clinical+Trials+in+the+EU+-+European+Medicines+Agency

[68] M. Rohé, « Essais cliniques décentralisés ».

[69] « ClinicalTrials.gov ». Consulté le: 23 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02168842>

[70] « ClinicalTrials.gov ». Consulté le: 23 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02642393>

[71] J. Gottesman *et al.*, « Fox Insight at 5 years - a cohort of 54,000 participants contributing longitudinal patient-reported outcome, genetic, and microbiome data relating to Parkinson's disease », *Sci. Data*, vol. 11, n° 1, p. 615, juin 2024, doi: 10.1038/s41597-024-03407-9.

[72] J. M. Janssen Daalen *et al.*, « Digital biomarkers for non-motor symptoms in Parkinson's disease: the state of the art », *Npj Digit. Med.*, vol. 7, n° 1, p. 186, juill. 2024, doi: 10.1038/s41746-024-01144-2.

[73] « ClinicalTrials.gov ». Consulté le: 12 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04380142>

[74] S. Vasudevan, A. Saha, M. E. Tarver, et B. Patel, « Digital biomarkers: Convergence of digital health technologies and biomarkers », *Npj Digit. Med.*, vol. 5, n° 1, p. 36, mars 2022, doi: 10.1038/s41746-022-00583-z.

[75] Y. Sun, Z. Wang, Y. Liang, C. Hao, et C. Shi, « Digital biomarkers for precision diagnosis and monitoring in Parkinson's disease », *Npj Digit. Med.*, vol. 7, n° 1, p. 218, août 2024, doi: 10.1038/s41746-024-01217-2.

[76] F. Lipsmeier *et al.*, « Reliability and validity of the Roche PD Mobile Application for remote monitoring of early Parkinson's disease », *Sci. Rep.*, vol. 12, n° 1, p. 12081, juill. 2022, doi: 10.1038/s41598-022-15874-4.

[77] « European Medicines Agency (EMA) Human Scientific Committees' Working Parties with Patients' and Consumers' Organisations (PCWP) and Healthcare Professionals' Organisations (HCPWP) joint meeting | European Medicines Agency (EMA) ». Consulté le: 12 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/events/european-medicines-agency-ema-human-scientific-committees-working-parties-patients-consumers-organisations-pcwp-healthcare-professionals-organisations-hcpwp-joint-meeting-0>

[78] European Medicines Agency, « Real-world evidence provided by EMA. Support for regulatory decision-making ». 10 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/guide-real-world-evidence-provided-ema-support-regulatory-decision-making_en.pdf

[79] A. Dang, « Real-World Evidence: A Primer », *Pharm. Med.*, vol. 37, n° 1, p. 25-36, janv. 2023, doi: 10.1007/s40290-022-00456-6.

[80] « Bonnes pratiques de pharmacovigilance - ANSM ». Consulté le: 12 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance>

[81] H.-S. Kim, S. Lee, et J. H. Kim, « Real-world Evidence versus Randomized Controlled Trial: Clinical Research Based on Electronic Medical Records », *J. Korean Med. Sci.*, vol. 33, n° 34, p. e213, 2018, doi: 10.3346/jkms.2018.33.e213.

[82] « RWE Navigator ». Consulté le: 12 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://rwe-navigator.eu/>

[83] « Patient registries | European Medicines Agency (EMA) ». Consulté le: 12 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/patient-registries>

[84] « Country has national Electronic Health Record (EHR) ». Consulté le: 12 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/4791/>

[85] « Apple's ResearchKit frees medical research », *Nat. Biotechnol.*, vol. 33, n° 4, p. 322-322, avr. 2015, doi: 10.1038/nbt0415-322.

- [86] L. Omberg *et al.*, « Remote smartphone monitoring of Parkinson's disease and individual response to therapy », *Nat. Biotechnol.*, vol. 40, n° 4, p. 480-487, avr. 2022, doi: 10.1038/s41587-021-00974-9.
- [87] W. Maetzler et A. Pilotto, « Digital assessment at home — mPower against Parkinson disease », *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 17, n° 11, p. 661-662, nov. 2021, doi: 10.1038/s41582-021-00567-9.
- [88] A. J. Espay *et al.*, « A roadmap for implementation of patient-centered digital outcome measures in Parkinson's disease obtained using mobile health technologies », *Mov. Disord.*, vol. 34, n° 5, p. 657-663, mai 2019, doi: 10.1002/mds.27671.
- [89] S. Khosla *et al.*, « The Alignment of Real-World Evidence and Digital Health: Realising the Opportunity », *Ther. Innov. Regul. Sci.*, vol. 55, n° 4, p. 889-898, juill. 2021, doi: 10.1007/s43441-021-00288-7.
- [90] « L'anonymisation de données personnelles | CNIL ». Consulté le: 23 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/technologies/lanonymisation-de-donnees-personnelles>
- [91] « Le règlement général sur la protection des données (RGPD), mode d'emploi | economie.gouv.fr ». Consulté le: 20 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/entreprises/reglement-general-protection-donnees-rgpd>
- [92] « Les six grands principes du RGPD | CNIL ». Consulté le: 22 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/comprendre-le-rgpd/les-six-grands-principes-du-rgpd>
- [93] « CHAPITRE II - Principes | CNIL ». Consulté le: 22 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-protection-donnees/chapitre2>
- [94] « Qu'est-ce qu'une donnée de santé ? | CNIL ». Consulté le: 22 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/quest-ce-ce-quune-donnee-de-sante>

[95] « Applications mobiles en santé et protection des données personnelles : Les questions à se poser | CNIL ». Consulté le: 23 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/applications-mobiles-en-sante-et-protection-des-donnees-personnelles-les-questions-se-poser>

[96] « RÈGLEMENT (UE) 2017/ 745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL - du 5 avril 2017 - relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/ 83/ CE, le règlement (CE) no 178/ 2002 et le règlement (CE) no 1223/ 2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/ 385/ CEE et 93/ 42/ CEE ».

[97] « Digital Therapeutics (DTx) | European Data Protection Supervisor ». Consulté le: 24 septembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.edps.europa.eu/press-publications/publications/techsonar/digital-therapeutics-dtx_en

[98] E. Bakker, K. Plueschke, C. J. Jonker, X. Kurz, V. Starokozhko, et P. G. M. Mol, « Contribution of Real-World Evidence in European Medicines Agency's Regulatory Decision Making », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 113, n° 1, p. 135-151, janv. 2023, doi: 10.1002/cpt.2766.

[99] « Cufence | European Medicines Agency (EMA) ». Consulté le: 1 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cufence>

[100] « Real-World Evidence | FDA ». Consulté le: 1 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>

[101] « Biomarqueurs - EUPATI Toolbox ». Consulté le: 1 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://toolbox.eupati.eu/resources/biomarqueurs/?lang=fr>

[102] « ISO - ISO 13485 — Dispositifs médicaux ». Consulté le: 1 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/iso-13485-medical-devices.html>

[103] European Medicines Agency (EMA), « Questions and answers: Qualification of digital technology-based methodologies to support approval of medicinal products », juin 2020.

[104] Y. Yang *et al.*, « Artificial intelligence-enabled detection and assessment of Parkinson's disease using nocturnal breathing signals », *Nat. Med.*, vol. 28, n° 10, p. 2207-2215, oct. 2022, doi: 10.1038/s41591-022-01932-x.

[105] « Selon une nouvelle étude, la santé numérique n'est pas accessible à tous de manière égale ». Consulté le: 2 octobre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/europe/fr/news/item/21-12-2022-digital-health-not-accessible-by-everyone-equally-new-study-finds>

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : Bodin
Prénom : Anne

Titre de la thèse : Exploitation des données en vie réelle pour personnaliser et améliorer le traitement de la maladie de parkinson grâce aux technologies de sante digitale

Mots-clés : Données en vie réelle, Maladie de Parkinson, technologie de santé digitale

Résumé :

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente en France après la maladie d'Alzheimer. Cette pathologie d'évolution lente et progressive est caractérisée par des symptômes moteurs et non moteurs. Il n'en existe à ce jour aucun traitement. La maladie de Parkinson peut se manifester de manière différente d'un patient à un autre rendant la stratégie thérapeutique parfois compliquée. Les patients nécessiteraient donc un traitement puis un suivi individuel. Les technologies digitales peuvent être des outils aidant à la personnalisation des traitements en s'adaptant au besoin du patient. Elles permettent aussi de collecter des données en vie réelle favorisant le développement de la médecine personnalisée pour les patients atteints de la maladie de Parkinson. Le cadre européen des données en vie réelle et des technologies digitales est bien défini et progresse avec les évolutions technologiques.

Membres du jury :

Président : Mme Anne-Catherine Perroy, Professeur responsable laboratoire de droit pharmaceutique et master AREIPS à la faculté de pharmacie de Lille

Assesseurs :

- Pr Luc DEFEBVRE, Professeur des universités à la faculté de médecine Henri-Warembourg, Lille, Neurologue et Chef du Service Neurologie et Pathologie du Mouvement, pôle de Neurosciences et de l'appareil locomoteur du CHRU de Lille
- Dr Caroline Pallardy, Pharmacien affaires réglementaires