

MOOV CARE™

1^{ÈRE} APPLICATION DE SUIVI
ET DE DÉTECTION PRÉCOCE DES RECHUTES
CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER
DU POU MON À UN STADE AVANCÉ

DOSSIER DE PRESSE
SIVAN INNOVATION

JUIN 2016

CONTACTS PRESSE

Célia SEBBAG
SIVAN INNOVATION
Tel.: +33 (0)4 91 32 32 71
Port.: +33 (0)6 09 14 80 16
Mail : celia.sebbag@sivan-innovation.com

Ilan HIRSCH
SIVAN INNOVATION
Tél. : +33 2 43 72 62 52
Mail : ilan.hirsch@sivan-innovation.com

SOMMAIRE

POURQUOI UNE WEB-APPLICATION DE TÉLÉSURVEILLANCE DANS LE CANCER DU POUMON ?.....	3
<i>Le cancer du poumon : non pas un cancer mais des cancers.....</i>	<i>3</i>
<i>Un cancer très fréquent chez l’homme, en constante augmentation chez la femme.....</i>	<i>3</i>
<i>Le cancer le plus meurtrier.....</i>	<i>5</i>
<i>Un diagnostic souvent tardif.....</i>	<i>5</i>
<i>...Alors que le pronostic est corrélé au stade de la maladie.....</i>	<i>6</i>
<i>Une discordance entre la clinique et l’imagerie pour diagnostiquer la rechute</i>	<i>7</i>
<i>Un besoin de recommandations pour la surveillance des cancers traités</i>	<i>8</i>
MOOV CARE™, DÉTECTER PRÉCOCEMENT LES RECHUTES POUR OPTIMISER LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER DU POUMON A UN STADE AVANCÉ	10
<i>Qu’est-ce que MoovCare™ ?</i>	<i>10</i>
<i>En quoi MoovCare™ répond-il à un besoin médical ?.....</i>	<i>9</i>
<i>Chez quels patients MoovCare™ a-t-il été évalué ?.....</i>	<i>10</i>
<i>Comment fonctionne MoovCare™ ?</i>	<i>11</i>
<i>Quels bénéfices pour les patients ?.....</i>	<i>12</i>
UNE WEB-APPLICATION DE TÉLÉSURVEILLANCE BASÉE SUR LA CLINIQUE	13
<i>Du « chaos » au développement clinique : la naissance de MoovCare™.....</i>	<i>13</i>
<ul style="list-style-type: none"> ◦ Un concept : « La dynamique de l’évolution du cancer est régie par la théorie du chaos » ...13 ◦ Développement d’un algorithme de détection précoce de la rechute et des complications basé sur la clinique ◦ Validation de l’algorithme de suivi par une étude pilote de phase II..... 	13 14
<i>De la phase III à la web-application : la rencontre de l’expertise clinique et de l’expertise technologique.....</i>	<i>13</i>
MOOV CARE™, UN DÉVELOPPEMENT CLINIQUE COMPLET ET RIGOUREUX	17
<i>Des indications plus larges en cours d’évaluation</i>	<i>18</i>

POURQUOI UNE WEB-APPLICATION DE TELESURVEILLANCE DANS LE CANCER DU POUMON ?

LE CANCER DU POUMON : NON PAS UN CANCER MAIS DES CANCERS^{1,2}

Le **cancer du poumon**, également appelé cancer bronchique, se développe le plus souvent dans les **cellules des bronches** mais il peut également se développer au niveau des **alvéoles pulmonaires**. Le processus de cancérisation est initié à partir d'une **cellule normale** qui, sous l'effet de certains facteurs d'agressions comme le tabac, **va se transformer et se multiplier de façon anarchique** pour devenir ce que l'on appelle une **tumeur maligne**, c'est-à-dire une masse composée d'un amas de cellules cancéreuses.

Si aucun traitement n'est mis en place, la tumeur peut se développer de 3 façons :

- ➔ **Locale** : elle provoque alors une compression des organes voisins, voire un envahissement et une destruction des tissus adjacents ;
- ➔ **Régionale** : elle envahit les ganglions lymphatiques où se trouvent les cellules du système immunitaire ;
- ➔ **Distante** : des cellules cancéreuses peuvent se détacher de la tumeur, passer dans la circulation et ainsi migrer vers d'autres tissus ou organes où elles formeront de nouvelles tumeurs, appelées métastases.

On distingue **2 grands types de cancers bronchiques** en fonction des caractéristiques histologiques :

- ➔ **Les cancers à petites cellules** : ils représentent près de **15 % des cancers du poumon**. Ils sont étroitement liés à la consommation de tabac et sont dits « agressifs ». Les cellules tumorales se multiplient en effet très rapidement, augmentant le risque de métastases ;
- ➔ **Les cancers non à petites cellules** : ils représentent près de **85 % des cancers du poumon** et regroupent 3 types de tumeurs : les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes à grandes cellules, plus rares.

UN CANCER TRES FREQUENT CHEZ L'HOMME, EN CONSTANTE AUGMENTATION CHEZ LA FEMME^{1,2,3}

En France, **45 000 nouveaux cas de cancer du poumon sont diagnostiqués chaque année**, soit 11 % des nouveaux cancers. 70 % des cas de cancer du poumon surviennent chez l'homme. C'est le **2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^{ème} chez la femme**. Cependant, si l'**incidence** du cancer du poumon tend à diminuer chez l'homme, elle **a triplé chez la femme ces 20 dernières années**, principalement en raison de l'augmentation du tabagisme féminin.

Le cancer du poumon est aujourd'hui le cancer le plus répandu dans le monde. **Chaque année, plus de 1,8 millions de nouveaux cas sont diagnostiqués**, ce qui représente 12,9 % du nombre total de cancers. 68 % des cas de cancer du poumon surviennent chez l'homme.

Focus sur les facteurs de risque du cancer du poumon

- Le principal facteur de risque du cancer du poumon est le **tabagisme, incriminé dans 9 cancers sur 10** ! Ce risque concerne non seulement les fumeurs mais aussi leur entourage proche (tabagisme passif). Si le tabagisme masculin diminue, les femmes fument de plus en plus dans les pays industrialisés. La fréquence des cancers du poumon chez la femme pourrait ainsi dépasser, dès 2020, celle des autres cancers et atteindre celle des hommes d'ici 2050.
- **D'autres facteurs environnementaux** (gaz d'échappement des moteurs diésels, radon...) **ou professionnels** sont également reconnus comme cancérogènes, en particulier **l'exposition à l'amiante ou à d'autres composés chimiques et/ou physiques**, le plus souvent retrouvés à de faibles niveaux en milieu professionnel (arsenic, nickel, cobalt, chrome, rayonnements ionisants...).
- **Aucune prédisposition génétique** n'a par contre été identifiée pour ce cancer.



Figure 1 - Cancer du poumon : Incidence et mortalité dans le monde en 2012³

LE CANCER LE PLUS MEURTRIER^{1,2}

Responsable de plus de **1,59 millions de décès dans le monde chaque année**, soit 19,4 % de la mortalité totale par cancers et de **plus de 30 000 décès en France**, le cancer du poumon est depuis plusieurs décennies la **première cause de mortalité par cancer** dans le monde.

Il reste **l'un des cancers les plus meurtriers chez l'homme comme chez la femme** :

- **Chez l'homme**, il représente près de **20 % des décès par cancer** et est la première de cause de décès, toutes causes confondues, entre 45 et 64 ans ;
- Si ces 20 dernières années, le taux de mortalité par cancer du poumon a diminué chez l'homme (-11 %), il a **plus que doublé chez la femme** (+ 115 %), en faisant la **2^{ème} cause de décès par cancer**.

Avec **une survie moyenne à 5 ans de 15 %**, les cancers du poumon sont des cancers de **très mauvais pronostic**.

UN DIAGNOSTIC SOUVENT TARDIF...

Deux principales raisons expliquent le sinistre bilan des cancers du poumon en termes de mortalité :

- Une propagation facilitée des cellules cancéreuses par une circulation sanguine intense au niveau des poumons ;
- **Un diagnostic tardif**, les symptômes n'étant pas caractéristiques des cancers du poumon et s'installant progressivement, avec un diagnostic à un stade souvent avancé de la maladie.

Longtemps asymptomatiques, 70 à 80% des cancers pulmonaires sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie² : 20 % en stade III localement avancé et 40 à 55 % en stade IV métastatique, soit 1 cancer du poumon sur 2.

Le plus souvent, le cancer du poumon est évoqué devant la présence ou la persistance de symptômes respiratoires (gêne respiratoire, toux, crachats sanglants, pneumonie récidivante...), en particulier chez les fumeurs et les ex-fumeurs.

D'autres signes peuvent également être révélateurs d'un cancer du poumon :

- Des symptômes liés à l'extension loco-régionale de la tumeur ou à la présence d'une ou plusieurs métastases ;
- Une altération inexplicée de l'état général ;
- Une maladie thromboembolique sans circonstance favorisante.

Le cancer du poumon peut par ailleurs être découvert fortuitement lors d'un bilan d'imagerie réalisé pour une autre indication qu'une recherche de cancer.

Tout signe clinique inexplicé, en particulier chez les fumeurs et les ex-fumeurs, doit faire évoquer un cancer du poumon et conduire à un bilan dans les meilleurs délais¹.

La découverte d'une tumeur à un stade précoce est souvent associée à un bon pronostic. Malheureusement, contrairement au cancer du sein ou au cancer colorectal, il n'existe pas de dépistage généralisé du cancer du poumon permettant de détecter plus tôt la tumeur, en l'absence d'examen suffisamment sensibles ou spécifiques :

- Les symptômes cliniques (toux, crachats contenant du sang, douleur thoracique, essoufflement, fatigue...) sont souvent négligés par le patient et aboutissent à un diagnostic après plusieurs mois d'évolution.
- La radiographie du poumon ne permet d'identifier que des tumeurs de stade avancé (où la taille de la tumeur est suffisamment importante) et le scanner thoracique chez les sujets à haut risque (gros fumeurs) génère beaucoup de faux positifs et donc de traitements et d'examen inutiles. Ces incertitudes sur son bénéfice ont conduit la Haute Autorité de Santé à se prononcer, en France, contre le dépistage organisé du cancer du poumon par scanner thoracique⁵.
- D'autres techniques (test génétiques, auto-fluorescence...) sont en cours d'évaluation mais elles manquent de sensibilité ou leurs résultats sont encore trop préliminaires pour valider totalement leur efficacité et généraliser leur utilisation.

...ALORS QUE LE PRONOSTIC EST CORRÉLÉ AU STADE DE LA MALADIE

Le pronostic du cancer du poumon est corrélé à de nombreux facteurs tels que le type histologique, la résecabilité de la tumeur, l'état général du patient, la rapidité de prise en charge diagnostique et thérapeutique, mais également **le stade de la maladie. En France, la survie relative à 5 ans** est ainsi d'un peu plus de **50 % (52,6 %) pour les formes localisées** (stades I et II), d'un peu plus de **20 % (23,7 %) pour les formes localement avancées** (stade III) et de **moins de 4 % pour les formes métastatiques** (stade IV)².

Aux stades avancés de la maladie, les options thérapeutiques restent limitées et peu efficaces alors que les rechutes et les complications sont fréquentes, expliquant en partie le pronostic sombre de ce cancer. Le suivi des patients à l'issue d'une phase de traitement est donc essentiel pour **permettre la détection précoce de ces rechutes et complications et ainsi améliorer la prise en charge et donc le pronostic des patients atteints de cancer du poumon.**

Focus sur le diagnostic du cancer du poumon^{2,4,5}

Le diagnostic du cancer du poumon se réalise en 2 temps :

- Un 1^{er} **bilan diagnostique** visant à repérer la tumeur ;
- Un 2^{ème} **bilan dit d'extension** visant à préciser la localisation et l'extension du cancer dans l'organisme.

Plusieurs examens sont nécessaires pour confirmer le diagnostic de cancer du poumon. Lors d'une suspicion de cancer bronchique, un **examen clinique** (recherche des facteurs de risques, examens physiques, prises de sang...) et des **examens radiologiques** (radiographie, scanner, IRM) sont réalisés pour déterminer l'état général du patient et repérer une éventuelle tumeur.

Si ces examens évoquent un cancer du poumon, le diagnostic est confirmé par l'**examen anatomopathologique** (histologique ou cytologique), c'est-à-dire l'examen microscopique des cellules ou des tissus prélevés dans la tumeur, un ganglion ou une métastase, lors d'une biopsie. Cet examen permet de ne pas passer à côté d'un autre diagnostic et de caractériser avec précision le type de tumeur.

D'autres examens complémentaires peuvent également être prescrits : exploration fonctionnelle respiratoire, scanner du cerveau, scintigraphie osseuse, tomographie par émission de positons (TEP scan)... Ils ne sont cependant pas systématiques pour tous les patients.

Une fois le diagnostic confirmé, un bilan d'extension par imagerie est réalisé pour évaluer la propagation du cancer aux organes proches ou lointains afin de définir la meilleure stratégie thérapeutique. À l'issue de ce bilan d'extension, le **cancer est classé en 4 stades** selon la taille et la localisation de la tumeur :

- **Stade I** : tumeur unique et de petite taille (inférieure ou égale à 3 cm)
- **Stade II** : taille tumorale plus importante (inférieure ou égal à 7 cm) et/ou qui présente une atteinte ganglionnaire intra-pulmonaire, péri-bronchique ou hilare
- **Stade III** : maladie localement avancée en raison de l'envahissement des ganglions lymphatiques ou des tissus avoisinants
- **Stade IV** : extension à l'organisme sous forme de métastases (cancer métastatique)

UNE DISCORDANCE ENTRE LA CLINIQUE ET L'IMAGERIE POUR DIAGNOSTIQUER LA RECHUTE

Alors que le suivi par imagerie vise à détecter des rechutes asymptomatiques, **au moins 75 % des rechutes découvertes au scanner sont symptomatiques**^{7,8}, avec **des symptômes apparus souvent plusieurs semaines avant** la date prévue pour la réalisation de l'examen. Ce délai entre les premiers symptômes et le diagnostic de la rechute peut s'accompagner d'une altération de l'état général pouvant entraîner une perte de chance pour le patient. **L'identification précoce d'une rechute permet en effet de traiter plus rapidement le patient et de manière optimale.** Un patient en meilleur état général est à même de recevoir un traitement plus agressif et donc plus efficace.

Même si des progrès importants ont été réalisés ces dernières années, **les traitements du cancer du poumon ont souvent des effets indésirables**, plus ou moins graves, qui peuvent limiter leur utilisation chez certains patients fragiles.

Cancer du poumon : une prise en charge complexe

Le traitement est adapté en fonction patient (état général, comorbidités, âge...) et des caractéristiques de la maladie (type histologique, anomalies moléculaires, extension de la maladie...). Les décisions thérapeutiques sont prises selon les référentiels de bonne pratique, lors de Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) réunissant l'ensemble des spécialistes impliqués dans la prise en charge du cancer du poumon (pneumologue, chirurgien, radiothérapeute, radiologue, médecin nucléaire et anatomopathologiste)

Les traitements proposés n'ont pas tous la même finalité en fonction de l'évolution de la maladie et de l'état général du patient.

Trois objectifs peuvent être recherchés :

- ➔ La rémission en cherchant à détruire toutes les cellules cancéreuses
- ➔ Limiter la prolifération tumorale
- ➔ Traiter les symptômes afin de préserver au mieux la qualité de vie du patient (soins de support)

La prise en charge curative comporte une exérèse chirurgicale qui est éventuellement associée à une chimiothérapie et/ou à une radiothérapie. Elle constitue le traitement de référence des cancers non à petites cellules lorsque le stade du cancer (c'est-à-dire son degré d'extension) et l'état de santé du patient le permettent.

Pour les cancers à petites cellules, la chirurgie a peu de place. Le traitement repose surtout sur la chimiothérapie qui est associée à la radiothérapie thoracique chez les patients non métastatiques.

La participation à des essais thérapeutiques appropriés doit être également envisagée.

Par ailleurs, les traitements peuvent engendrer des effets secondaires qui font également l'objet d'une prise en charge médicale.

Enfin, il est nécessaire d'encourager et d'accompagner le sevrage tabagique car le tabac majore le risque de complications des traitements et de second cancer.

Des progrès importants ont été réalisés ces dernières années avec une évolution vers une personnalisation croissante des traitements et l'arrivée de nouvelles générations de traitements ciblés, notamment les immunothérapies. Si ces avancées suscitent beaucoup d'espoir, le pronostic des patients atteints de cancer du poumon à un stade avancé reste sombre. Il est donc essentiel d'optimiser la prise en charge des patients pour leur offrir les meilleures chances de survie et maintenir leur qualité de vie.

UN BESOIN DE RECOMMANDATIONS POUR LA SURVEILLANCE DES CANCERS TRAITES

Aujourd'hui, il n'existe pas de recommandations de surveillance clairement établies pour le suivi des patients traités pour un cancer du poumon en rémission ou en phase métastatique. **Les pratiques de surveillance sont hétérogènes et peuvent varier en fonction des centres, des habitudes des équipes et de l'accès aux équipements d'imagerie.**

Etant donné l'hétérogénéité des recommandations, le suivi minimal d'un cancer broncho-pulmonaire en rémission complète proposé par la Haute Autorité de Santé en France repose essentiellement sur des avis d'experts :

	1 ^{er} et 2 ^{ème} année	Au-delà de la 2 ^{ème} année
Examen clinique	Tous les 6 mois par le spécialiste et tous les 3 mois par le médecin traitant	Tous les ans par le spécialiste référent en lien avec le médecin traitant (à vie)
Scanner thoracique	Tous les 6 mois	Tous les ans

MOOV CARE™, DÉTECTER PRÉCOCEMENT LES RECHUTES POUR OPTIMISER LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER DU POU MON A UN STADE AVANCÉ

QU'EST-CE QUE MOOV CARE™ ?

MoovCare™ est la 1^{ère} web-application basée sur la télésurveillance des symptômes cliniques permettant le suivi actif et individuel à distance de patients atteints d'un cancer du poumon après un traitement. Elle permet d'identifier précocement une rechute ou une complication nécessitant une prise en charge rapide et spécifique.

Défi à la fois scientifique et technologique, MoovCare™ est la 1^{ère} application ayant fait l'objet d'un développement clinique rigoureux sur le modèle de celui des médicaments et des dispositifs médicaux implantables. Validé au travers de 2 études cliniques de phase II^{9,10}, MoovCare™ a fait l'objet d'une évaluation dans une étude multicentrique, randomisée, de phase III. L'impact de son utilisation sur la survie globale des patients y a été comparé à un suivi intensif par scanner thoracique.

MoovCare™ est un dispositif médical qui fait actuellement l'objet d'une procédure de marquage CE en Europe.

EN QUOI MOOV CARE™ REpond-IL A UN BESOIN MEDICAL ?

Le cancer du poumon est aujourd'hui la première cause de décès par cancer dans le monde. Son pronostic reste très sombre, surtout dans les stades avancés de la maladie.

Les modalités actuelles de suivi des patients, après le traitement initial, sont aujourd'hui mal évaluées. Elles reposent principalement sur des examens d'imagerie chers, réalisés à intervalles réguliers, dont l'efficacité est limitée dans la détection précoce des rechutes.

MoovCare™ en analysant des symptômes cliniques issus de la sémiologie cancérologique permet d'identifier des signes associés à une rechute ou une complication et de générer ainsi des alertes spécifiques, transmises directement à l'équipe soignante qui peut alors intervenir précocement.

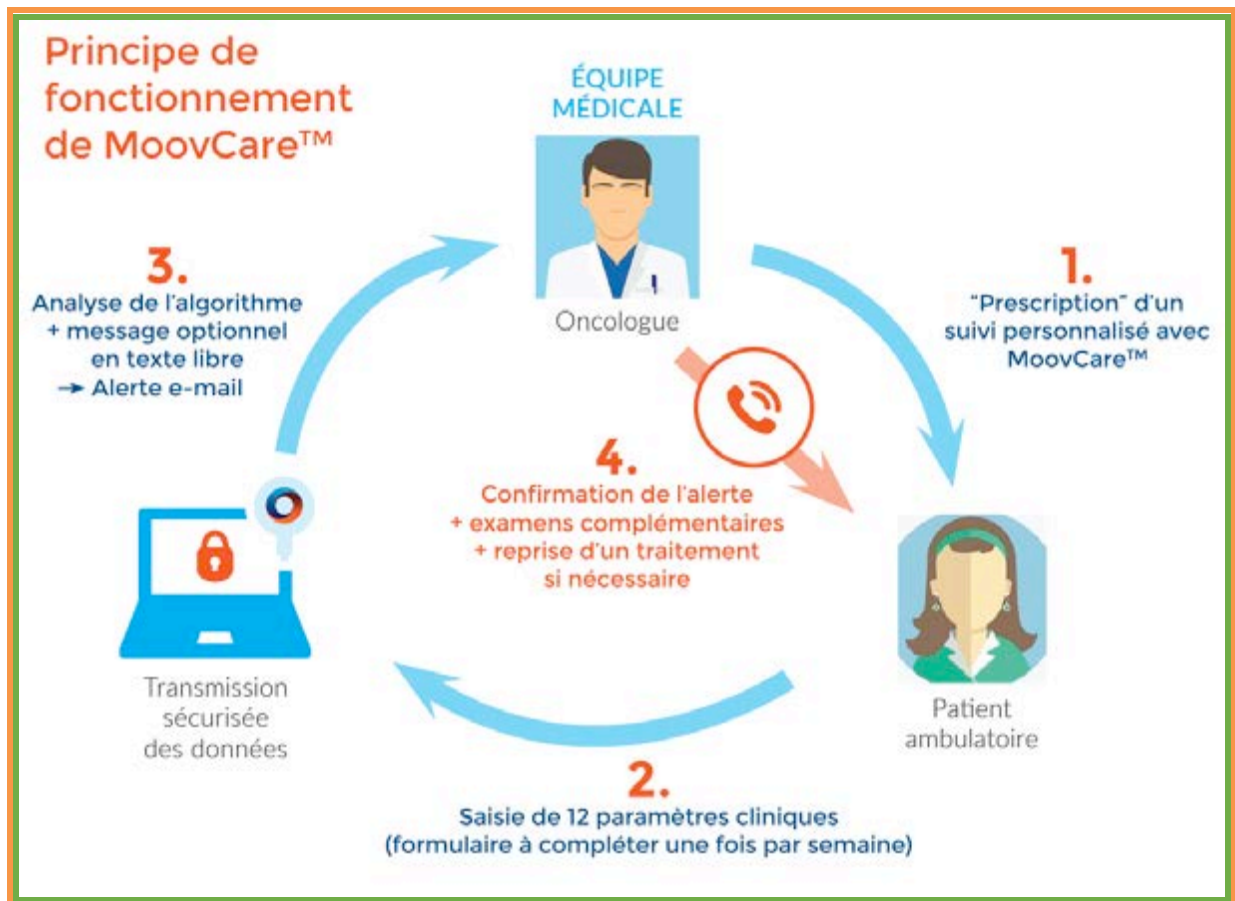
CHEZ QUELS PATIENTS MOOV CARE™ A-T-IL ETE EVALUE ?

L'impact de MoovCare™ sur la survie globale a été évalué chez des patients atteints d'un cancer du poumon à haut risque de rechute, sans progression après leur traitement initial.

MoovCare™ a été proposé aux patients pour qu'ils puissent chaque semaine rapporter les symptômes pouvant indiquer des signes de rechute ou une complication de leur maladie. Le bénéfice de l'application pour le patient a été comparé au suivi intensif par scanner thoracique réalisé tous les 3 mois.

COMMENT FONCTIONNE MOOV CARE™ ?

MoovCare™ est une application basée sur un **algorithme d'analyse de la dynamique et de l'association des symptômes cliniques du patient**. Il permet au patient (ou à un proche) de renseigner à distance, **toutes les semaines**, idéalement à jour et heure fixe, **ou dès l'apparition d'un nouvel événement**, une **grille de 12 symptômes** cliniques mais aussi de laisser un message en texte libre à l'équipe soignante. En cas d'identification d'anomalies par l'algorithme, une alerte est envoyée à l'équipe soignante qui contacte rapidement le patient pour confirmer s'il est nécessaire de revoir le patient en consultation plus tôt, de réaliser des examens complémentaires ou de reprendre un traitement.



QUELS BENEFICES POUR LES PATIENTS ?

MoovCare™, en favorisant la détection précoce des rechutes et des complications, permet d’améliorer la prise en charge du cancer et de diminuer la mortalité ainsi que le nombre d’imageries inutiles.

A un stade avancé, les traitements les plus performants du cancer du poumon nécessitent un bon état général du patient en raison de leurs potentielles toxicités. La détection des rechutes dès les premiers signes cliniques permet, grâce au système d’alertes, **de mettre en place un traitement optimal, au moment où l’état général du patient est conservé.**

En assurant un suivi personnalisé et régulier du patient à distance, **MoovCare™ renforce également la relation du patient avec son médecin et améliore sa qualité de vie.**

MoovCare™ permet le suivi actif des patients hors du centre de soin. Il contribue ainsi à réduire l’anxiété des patients entre deux visites de suivi planifiées.

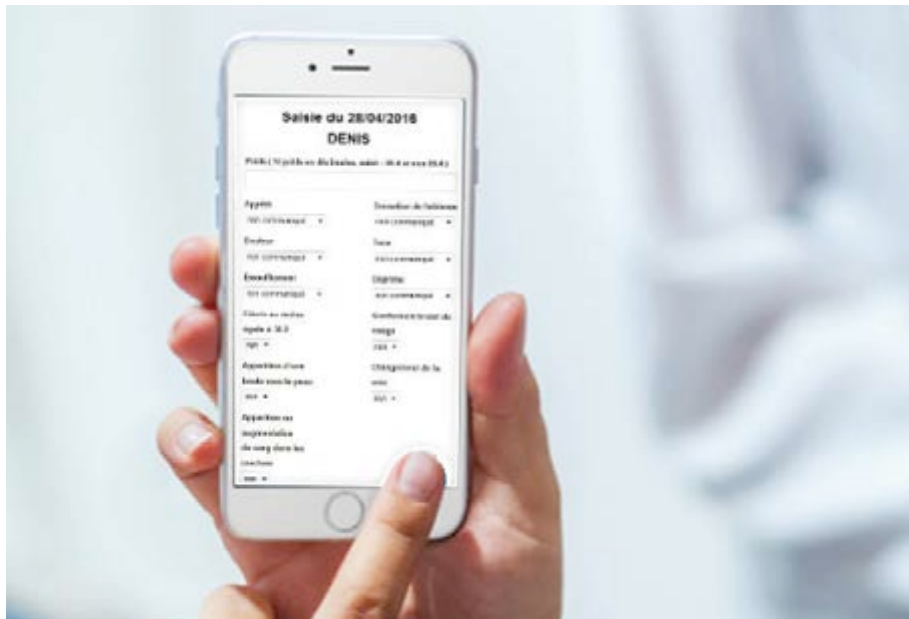


Photo 1 - Prototype MoovCare™ :
Formulaire patient composé de 12 questions + un champ de texte libre

UNE WEB-APPLICATION DE TELESURVEILLANCE BASEE SUR LA CLINIQUE

DU « CHAOS » AU DEVELOPPEMENT CLINIQUE : LA NAISSANCE DE MOOV CARE™

- **Un concept : « La dynamique de l'évolution du cancer est régie par la théorie du chaos »**

S'intéressant à la théorie du Chaos, le Dr Fabrice Denis, oncologue au Centre de Cancérologie Jean Bernard (Le Mans, France) et Docteur ès Sciences a cherché à appliquer celle-ci à la dynamique du cancer. En effet, cette théorie repose sur le concept que certains systèmes sont imprévisibles à long terme à cause de petits paramètres pouvant varier et entraîner de grandes variations à long terme. C'est le fameux « effet papillon ».

Avec le Pr Christophe Letellier, physicien, chercheur au CNRS de Rouen, spécialiste de la théorie du Chaos, **ils démontrent qu'il faut se focaliser** sur les cellules non cancéreuses plutôt que les cellules cancéreuses, en d'autres termes **sur le patient et ses symptômes plutôt que la tumeur pour évaluer l'évolution et l'impact de la maladie.**^{11,12,13}

« Les oncologues ont constaté qu'une petite tumeur cancéreuse de 3 g peut entraîner une perte de poids de plusieurs kilos d'un patient ? Quel paramètre paraît-il plus pertinent de surveiller : la perte de poids du patient ou l'évolution de la masse tumorale ? Selon le principe de cette théorie, la perte de poids est parlante plus précocement », explique le Dr Fabrice Denis.

En appliquant ce modèle à la problématique des rechutes fréquentes et graves dans le cancer du poumon de stade avancé, le Dr Fabrice Denis a pu développer une application e-santé de surveillance des symptômes des patients atteints de cancer du poumon pour détecter le plus précocement possible la rechute de leur maladie.

« S'intéresser prioritairement aux symptômes, c'est redonner toute sa dimension à l'approche clinique et c'est remettre le patient au cœur du dispositif de prise en charge », souligne le Dr Fabrice Denis.

- **Développement d'un algorithme de détection précoce de la rechute et des complications basé sur la clinique**

En 2012, afin d'évaluer cliniquement l'algorithme développé, Fabrice Denis et son équipe mettent en place une **étude prospective⁹ sur la dynamique des symptômes qui précèdent la rechute dans le cancer bronchique**. 43 patients sont inclus et suivis pendant 1 an. Les patients renseignent chaque semaine une grille de 6 symptômes cliniques (symptômes classiques issus de la sémiologie médicale de base en cancérologie). Ce suivi est par ailleurs complété par un scanner thoracique trimestriel. L'observation de l'intervalle de temps entre la précocité d'apparition des symptômes de rechute et le moment où le diagnostic de rechute est posé par le scanner systématique **permet de construire et de valider la spécificité et la sensibilité d'un algorithme basé sur 6 puis 11 symptômes cliniques**. Cet

l'algorithme permet la détection des rechutes 5 à 6 semaines avant le scanner et ceci avec une sensibilité de 86 % (contre 79 % pour le scanner systématique).

jj/mm	10/09	17/09	24/09	01/10	08/10	15/10	22/10	29/10	05/11	12/11	19/11	26/11	03/12	10/12	17/12	24/12	31/12	07/01	14/01	21/01	28/01	04/02	11/02	18/02	25/02	03/03	10/03	17/03	24/03	31/03	07/04	14/04	21/04	28/04	05/05	12/05			
aa	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
POIDS	85	85	85	83	82	81,5	82	82	82	82	83	82	83	82	83	82	82	82	82	81,5	81,5	81	81	80	80	81	82	82	82	82	83	83	84	84	84	84	84	84	
DELTA POIDS	0	0	0	-2	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	-1,5	
APPETIT	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
FAIBLESSE	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
DOULEUR	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
TOUX	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
ESSOUFFLEMENT	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
DEPRIME	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
FIEVRE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
VISAGE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PEAU	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VOIX	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CRACHATS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Figure 2 - Tableau représentant l'historique des symptômes rapportés par un patient suivi par MoovCare™ dans le cadre de l'évaluation clinique (0 : pas de problème ; 1 : problème léger ; 2 : problème modéré, 3 : problème majeur)

Validation de l'algorithme de suivi par une étude pilote de phase II

Afin de valider le nouvel algorithme basé sur 11 symptômes, une 2^{ème} étude prospective¹⁰, **monocentrique**, est lancée en 2013. Un total de 42 patients souffrant d'un cancer bronchique primitif en stade III et IV a été inclus dans l'étude après la phase initiale de leur traitement. Chaque patient renseignait chaque semaine *via* internet 11 symptômes cliniques. Tout patient présentant une alerte détectée par l'algorithme informatique était convoqué par l'équipe soignante pour un scanner qui était complété d'un TEP-scan en cas de scanner négatif. En l'absence de signe d'alerte, le scanner était réalisé à la date prévue par le protocole de suivi intensif du centre, soit tous les 3 à 4 mois.

En permettant une détection précoce de toutes les rechutes, 5 à 6 semaines avant la date prévue de scanner, **le suivi par cet algorithme informatique s'est montré supérieur au suivi par scanner seul**, conférant donc à l'application une **sensibilité de 100 %**.

Pour aller plus loin dans son évaluation, **les résultats en termes de survie de 49 patients utilisateurs de l'application ont été comparés à ceux d'une cohorte dite historique du Centre de Cancérologie Jean Bernard** (Le Mans, France) constituée de 49 patients, présentant le même profil de maladie et de traitement, et suivis dans le centre par des scanners systématiques réalisés tous les 3 à 4 mois. La comparaison des courbes de survie à 1 an de ces deux cohortes a ainsi mis en évidence **un gain de survie significatif de 27 % (p = 0,0175)** dans la cohorte suivie par l'application¹⁴.

Un questionnaire de satisfaction proposé aux patients à la fin de l'étude avait également permis de montrer que l'utilisation de l'application était facile (100 %), rassurante (100 %), qu'elle n'était pas angoissante (100 %) et qu'elle permettait aux patients d'attendre avec moins d'angoisse les résultats des scanners (60 %).

Pour valider l'ensemble de ces résultats prometteurs, il était alors nécessaire de passer à une évaluation randomisée et multicentrique, dans un protocole de phase III.

DE LA PHASE III A LA WEB-APPLICATION : LA RENCONTRE DE L'EXPERTISE CLINIQUE ET DE L'EXPERTISE TECHNOLOGIQUE

D'une rencontre entre le Dr Fabrice Denis et la société de Recherche et Développement, SIVAN Innovation, naît la décision de poursuivre ensemble le développement clinique de MoovCare™ afin de démontrer les bénéfices cliniques de cette web-application pour le patient, selon les plus hauts standards d'évaluation en cancérologie.

Fort d'une volonté commune de mettre les nouvelles technologies numériques au service de l'optimisation de la prise en charge du cancer, **deux challenges restent alors à relever pour les deux partenaires :**

- **Un challenge industriel pour SIVAN Innovation : passer du concept à une utilisation à grande échelle** à travers l'intégration technologique de l'algorithme dans une web-application utilisable sur différents supports informatiques (ordinateur, tablette ou smartphone) et intégrant un système de sécurisation et de traitement des données.
- **Un challenge scientifique pour le Dr Fabrice Denis : confirmer l'efficacité d'un suivi personnalisé par MoovCare™** sur la survie, la qualité de vie et l'optimisation de la prise en charge des patients. Pour la première fois dans le monde, une **étude prospective, multicentrique, randomisée de phase III** est mise en place pour valider l'impact d'une web-application sur la détection précoce des rechutes et le pronostic de patients atteints de cancer du poumon à un stade avancé.

Financée par SIVAN Innovation, l'étude de phase III de MoovCare™ est lancée en 2014. Elle inclut 133 patients et compare le suivi conventionnel des rechutes par scanners réalisés à intervalles réguliers au suivi à distance par MoovCare™.

SIVAN INNOVATION, UNE START-UP AU SERVICE DES PROFESSIONNELS DE SANTE ET DES PATIENTS

Société de Recherche et développement basée en Israël, **SIVAN Innovation se consacre essentiellement à la conception, la validation et le développement d'applications santé.**

Installée au cœur de la « start-up nation » israélienne à Jérusalem, SIVAN Innovation dispose de **capacités uniques de recherche, d'innovation et d'intégration technologiques** de logiciels et de solutions numériques en e-santé pour :

- accompagner les professionnels de santé** dans leur activité quotidienne,
- améliorer la prise en charge des patients**, de la prévention au suivi.

Véritable pépinière d'innovations, SIVAN Innovation analyse l'environnement médical et interagit avec les différents acteurs de la santé et de l'informatique. Elle **dispose d'un pôle médical qui lui permet de conjuguer la rigueur des technologies informatiques, l'exigence scientifique et l'expertise clinique.** Cette agilité et cet esprit pionnier permettent à SIVAN Innovation de développer des solutions innovantes répondant aux besoins et aux contraintes organisationnelles et administratives des professionnels de santé, centrées sur le patient et ancrées dans la pratique clinique.

De l'informatique médicale au suivi des patients atteints de cancer : la rencontre du numérique et de la santé

Créée en 2014 par Daniel ISRAEL, **SIVAN Innovation développe des logiciels de gestion d'activité médicale innovants** pour les professionnels de santé.

A l'heure où les objets connectés et l'e-santé s'installent dans le paysage médical, **SIVAN Innovation souhaite mettre et développer son savoir-faire technologique au service du patient.** Rendre le patient acteur de sa santé, **optimiser la communication entre le patient et son médecin**, améliorer la qualité et la pertinence des informations transmises au médecin, tels sont les objectifs que SIVAN Innovation s'est fixés.

Conscient de l'enjeu de santé publique que représente le cancer mais également de la nécessité d'appliquer à la e-santé les règles de l'Evidence-Based Medicine, **SIVAN Innovation s'est engagé dans un programme de recherche clinique innovant en finançant l'étude de phase III qui a permis de développer la 1^{ère} web-application de suivi et de détection précoce des rechutes et complications chez les patients atteints de cancer du poumon : MoovCare™.**

Appliquer les plus hauts standards d'évaluation à l'e-santé

Traduction concrète de l'engagement de SIVAN Innovation, cette application sera le **1^{er} dispositif médical en e-santé à avoir fait l'objet d'un plan de développement clinique** rigoureux, répondant à des critères d'évaluation similaires au médicament, permettant de valider son impact clinique et médico-économique. Ce programme de développement s'inscrit dans la **volonté de SIVAN d'ancrer ses innovations dans la pratique clinique et de répondre aux exigences et standards d'évaluation du secteur médical comme du secteur informatique.** À travers cette 1^{ère} web-application, actuellement en cours de développement dans d'autres types de cancers, SIVAN met l'innovation informatique au service d'un domaine pour lequel le suivi optimal des patients constitue un enjeu prioritaire de la prise en charge : l'oncologie.

MOOV CARE™, UN DÉVELOPPEMENT CLINIQUE COMPLET ET RIGOUREUX

MoovCare™ est la première application de télésurveillance ayant fait l'objet d'un développement clinique complet, **avec 2 études pilotes prospectives de phase II et une étude randomisée, multicentrique, de phase III dont les résultats sont présentés le lundi 6 juin, en avant-première, en session orale, à Chicago durant le congrès annuel 2016 de l'American Society of Clinical Oncology (A phase III trial exploring whether using a mobile device-friendly web application for symptom monitoring improves survival of patients with lung cancer – Late Breaking Abstract LBA9006)**. Événement international de référence en oncologie, ce congrès réunit plus de 30 000 spécialistes du monde entier.

Les deux études pilotes de phase II ont permis de valider l'algorithme, sa spécificité et sa sensibilité. Elles ont démontré que le suivi à distance par MoovCare™ permettait de diagnostiquer les rechutes 5 à 6 semaines avant le scanner. **L'objectif de l'étude prospective, multicentrique, randomisée de phase III était de valider et de mesurer l'importance des bénéfices de ce nouvel outil de suivi personnalisé dans la détection précoce des premiers symptômes associés à une rechute ou une complication**, chez des patients suivis pour un cancer du poumon à haut risque de rechute, après la phase de traitement initial.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient :

- Présenter un cancer du poumon de stade IIa à IV, de tout type histologique, sans progression après leur dernier traitement reçu dans les 3 mois précédant la randomisation (chirurgie, radiothérapie, 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de chimiothérapie),
- Etre en bon état général avec un « Performance Status » < 3 et un score de symptômes < 7.

Un traitement par Inhibiteur de Tyrosine Kinase ou un traitement de maintenance étaient autorisés.

Les patients ont été **randomisés en 2 groupes** afin de bénéficier, **soit d'un suivi à distance via l'application web basée sur la symptomatologie clinique, soit d'un suivi conventionnel par scanners** réalisés à intervalles réguliers, intervalles choisis par chaque investigateur, *a minima* tous les 3 mois pour les stades IIIB/IV et tous les 6 mois pour les stades II et IIIa (soit 4 à 8 scanners sur 2 ans). Dans le groupe suivi par MoovCare™, la réalisation de scanners programmés a été de 2 sur 2 ans (1 à 12 mois et le second à 24 mois) ; **les autres scanners ont été réalisés suite à une alerte déclenchée par l'application.**

Le **critère principal** de l'étude était la **survie globale** tandis que les **critères secondaires** étaient représentés par le **Performance Status (PS)** lors de la 1^{ère} rechute détectée après randomisation, la **survie sans progression** et la **qualité de vie** (échelles de référence : FACT-L, FACT-G et FACT-L TOI).

L'Institut de Cancérologie de l'Ouest (UNICANCER) a été le promoteur de cette étude clinique. Il a assuré la coordination méthodologique, l'analyse des résultats et s'est assuré du respect des bonnes pratiques cliniques pour tous les centres ayant participé à cette étude.

Sur la base de ces données cliniques, **MoovCare™** fait actuellement l'objet d'une procédure de marquage CE en Europe et des discussions sont en cours avec les autorités de santé Françaises dans la perspective de son remboursement.

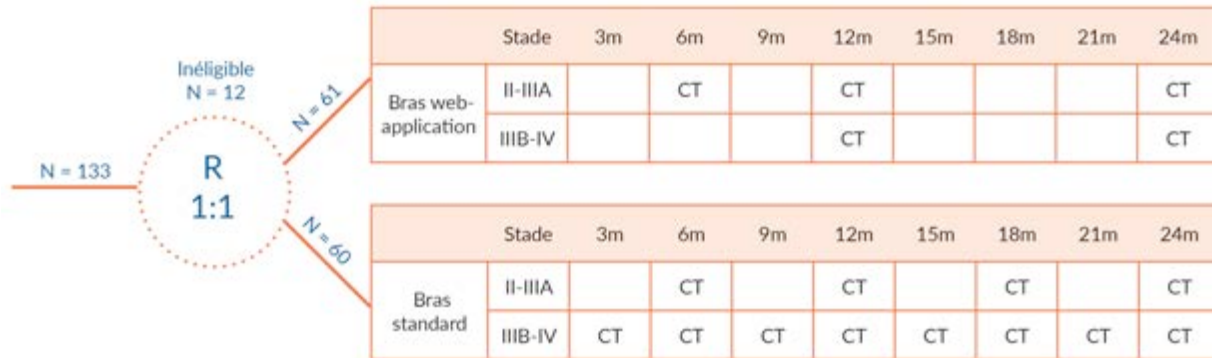


Figure 3 – Protocole de l'étude de phase III MoovCare™

DES INDICATIONS PLUS LARGES EN COURS D'ÉVALUATION

Les indications potentielles de ce suivi personnalisé à distance sont importantes en cancérologie, voire dans d'autres pathologies chroniques.

Dans cette perspective, **SIVAN Innovation développe spécifiquement MoovCare™ dans une quinzaine d'indications en cancérologie**, notamment dans les lymphomes en partenariat avec le laboratoire Takeda France.

Takeda France soutient et participe en effet au financement du développement spécifique de l'application MoovCare™ permettant la détection précoce des rechutes du lymphome et de son évaluation clinique (étude de phase II/III).



Références bibliographiques :

- 1** - INCa, *Les cancers en France en 2015*. Avril 2016
- 2** - HAS. *Guide du parcours de soins Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancers broncho-pulmonaires*, Juillet 2013
- 3** - http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (accédé le 19/05/2016)
- 4** - HAS. *Guide patient La prise en charge du cancer du poumon*. Juin 2010
- 5** - American Joint Committee on Cancer, *AJCC Cancer Staging Manual 6th edition*, 2003, p.171
- 6** - HAS. *Rapport d'orientation. Pertinence du dépistage du cancer broncho-pulmonaire en France Point de situation sur les données disponibles Analyse critique des études contrôlées randomisée*. 19 mai 2016.
- 7** - Walsh GL et al. *Is follow-up of lung cancer patients after resection medically indicated and cost-effective?* *Ann Thorac Surg*. 1995 Dec;60(6):1563-70
- 8** - Westeel V et al. *Relevance of an intensive postoperative follow-up after surgery for non-small cell lung cancer*. *Ann Thorac Surg*. 2000 Oct;70(4):1185-90.
- 9** - Denis F, Viger L, Charron A et al. *Detecting lung cancer relapse using self-evaluation forms weekly filled at home: the sentinel follow-up*. *Support Care Cancer* 2013
- 10** - Denis F, Viger L, Charron A et al. *Detection of lung cancer relapse using self-reported symptoms transmitted via an internet web-application: pilot study of the sentinel follow-up*. *Support Care Cancer* 2014 ; 22(6):1467-73.
- 11** - Denis F, Letellier C. *Chaos theory: A fascinating concept for oncologists*. *Cancer Rad* 2012 ; 16 :230-236
- 12** - Letellier C, Denis F, Aguirre LA. *What can be learned from a chaotic cancer model?* *J Theor Biol* 2013 ; 322:7-16
- 13** - Viger L, Denis F, Rosalie M, Letellier C. *A cancer model for the angiogenic switch*. *J Theor Biol B* 2014 ; 360:21-33
- 14** - Denis F et al. *Improving Survival in Patients Treated for a Lung Cancer Using Self-Evaluated Symptoms Reported Through a Web Application*. *American journal of clinical oncology* Mar 2015