

LA GAZETTE

UN PEU DE LITTÉRATURE

DE LA SEP

ÉDITO

Les PRO (*patient-reported outcomes*) sont définis comme des données concernant la santé d'un patient, provenant directement de celui-ci, sans interprétation de la réponse par une tierce personne, médecin ou autre évaluateur. Les PROM (mesures rapportées par les patients) sont les outils de mesure de ces données, qui sont très souvent des questionnaires, mais qui

peuvent aussi provenir d'objets connectés, utilisés de manière active (réponse à un e-questionnaire) ou passive (enregistrement automatique de paramètres de mouvement). Dans la pratique clinique, les PRO pourraient utilement compléter les données cliniques et paracliniques dans une approche plus centrée sur le patient, mais leur place reste à définir.

Dr Géraldine Androdias (Lyon)
Dr Caroline Bensa-Koscher (Paris)

1. UTILISER LES PRO POUR RECUEILLIR LE POINT DE VUE DU PATIENT

C. Bensa-Koscher

Brichetto G et al. Measuring outcomes that matter most to people with multiple sclerosis: the role of patient-reported outcomes. Curr Opin Neurol 2020;33(3):295-9.

Cet article détaille les intérêts et les limites des PRO dans différentes applications. Dans la pratique clinique, l'utilisation des PRO permet de dépister et de mesurer l'intensité de différents symptômes, de suivre une réponse thérapeutique et d'améliorer la communication entre médecins et patients. En effet, la perception des patients diffère souvent de celle des cliniciens. Sur le plan de l'organisation des soins, les PRO permettent d'évaluer des structures et des parcours de soins. Dans les essais thérapeutiques, cet article met l'accent sur la nécessité d'intégrer le point de vue du patient à toutes les étapes du projet, et de choisir des critères qui lui importent. La FDA et l'EMA considèrent dorénavant que la voix des patients au sein des autorités de régulation du médicament est essentielle. Dans les études observationnelles ou interventionnelles, les PRO ont l'avantage de pouvoir être rapportés à distance, de manière simple, peu coûteuse, ce qui permet un suivi large et prolongé. Pourtant, ils restent souvent cantonnés au rang d'objectifs secondaires ou tertiaires, car il persiste de nombreuses limites à leur utilisation comme objectif principal, telles que l'absence d'un référentiel de mesures standardisées et reproductibles. Deux initiatives intégrant le point de vue d'associations et de réseaux de patients sont présentées : iConquerMS est un réseau américain de plus de 5000 personnes atteintes de SEP, dont l'objectif est d'impliquer les parties prenantes de la recherche sur des thèmes pertinents du point de vue des patients. En Europe, le projet *Patient-Reported Outcome Initiative for Multiple Sclerosis* (PROMS) vise à obtenir une vision unifiée de différents PRO.

2. SYMPTOMSCREEN : UN OUTIL RAPIDE ET VALIDÉ

G. Androdias

Fitzgerald KC et al. Validation of the SymptoMScreen with performance-based or clinician-assessed outcomes. Mult Scler Relat Disord 2019;29:86-93.

Jusqu'à présent, la plupart des outils utilisés pour recueillir des PRO sont des questionnaires assez longs et/ou centrés sur une catégorie de symptômes. Le questionnaire SymptoMScreen comprend 12 items : la marche, la dextérité, la spasticité, la douleur, les troubles sensitifs, l'équilibre, les troubles urinaires, la vision, la fatigue, la cognition, la dépression et l'anxiété, pour lesquels le patient attribue un score allant de 0 (fonction normale) à 6 (incapacité totale). Il a été évalué chez 102 patients vus de manière consécutive dans un centre tertiaire (femmes : 78 %, âge moyen : 47,6 ans, score EDSS médian : 3) qui ont, en parallèle, réalisé un test de performances sur tablette dérivé du Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), et été examinés par des cliniciens qui ont estimé leur score EDSS. Il a ainsi été démontré que le score composite SymptoMScreen était fortement corrélé au score EDSS ($r = 0,71$; $IC_{95} : 0,54-0,83$). De même, les scores par domaine étaient fortement corrélés aux tests objectifs sur tablette pour la marche et la dextérité, de manière plus modérée mais significative pour l'acuité visuelle et la cognition. Concernant ces 2 derniers points, il est connu que la plainte cognitive subjective du patient n'est pas toujours parfaitement corrélée aux résultats des tests neuropsychologiques. De plus, la gêne fonctionnelle visuelle n'est pas liée uniquement à une baisse d'acuité visuelle mais peut relever d'autres mécanismes non testés ici (diplopie, oscillopsie, par exemple). En conclusion, le questionnaire SymptoMScreen est un outil simple et rapide – puisque moins de 1 minute suffit pour le compléter – permettant une autoévaluation fiable des performances des patients.

3. L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE APPLIQUÉE AUX PRO

G. Androdias

*Brichetto G et al. The hidden information in patient-reported outcomes and clinician-assessed outcomes: multiple sclerosis as a proof of concept of a machine learning approach. *Neurol Sci* 2020;41(2):459-62.*

Dans cette étude italienne, 810 patients atteints de SEP-RR (récurren-te-rémitte) et SP (secondairement progressive) ont été suivis tous les 4 mois de 2014 à 2017 avec recueil de PRO, fournis par les patients, et de CAO (*clinician-assessed outcomes*), issus de l'évaluation des cliniciens. Des algorithmes de *machine learning* ont ensuite été appliqués à cet ensemble de données correspondant à 3398 évaluations. Il a ainsi été possible de définir le type de SEP (RR ou SP) pour chaque point temporel avec une précision de 86 %. Ces algorithmes ont également permis de prédire correctement l'évolution des différents PRO et CAO ainsi que le mode évolutif de la SEP au prochain point temporel dans 82,6 % des cas. Alors que nous manquons de critères cliniques fiables et de biomarqueurs pour diagnostiquer le passage à la forme SP, ce travail nous montre l'intérêt potentiel des techniques d'IA appliquées aux PRO et aux CAO.

4. UN EXEMPLE D'APPLICATION CLINIQUE: SEP À DÉBUT RÉMITTENT VERSUS PROGRESSIF

G. Androdias

*Zhang Y et al. Patient-reported outcomes are worse for progressive-onset multiple sclerosis than relapse-onset multiple sclerosis, particularly early in the disease process. *Eur J Neurol* 2019;26(1):155-61.*

Dans cette étude, 1985 patients atteints de SEP inclus dans une cohorte australienne ont répondu à un questionnaire portant sur 19 items. En plus des domaines classiquement explorés, on retrouve notamment une appréciation par le patient de l'aggravation de sa maladie au cours des 12 derniers mois. Après ajustement sur l'âge et la durée d'évolution de la maladie, tous les items étaient significativement plus impactés chez les patients d'emblée progressifs que chez ceux à début rémittent, à l'exception de la vision et de la cognition. De plus, la différence était plus marquée durant les 5 voire 10 premières années d'évolution. Si ce résultat est assez intuitif pour les troubles de la marche et les troubles génitosphinctériens, il l'est moins pour les symptômes dits invisibles tels que la fatigue, la douleur, l'anxiété et la dépression. Ce travail souligne l'importance d'une prise en charge symptomatique, globale et précoce des patients atteints de forme progressive d'emblée, d'autant plus que les possibilités en termes de traitement de fond restent, à l'heure actuelle, limitées.

5. UN AUTRE EXEMPLE D'APPLICATION CLINIQUE: CORRÉLATION À LA SURVIE

C. Bensa-Koscher

*Raffel J et al. Patient-reported outcomes and survival in multiple sclerosis: a 10-year retrospective cohort study using the Multiple Sclerosis Impact Scale-29. *PLoS Med* 2017;14(7):e1002346.*

L'utilisation des PRO dans la pratique clinique devrait s'étendre, mais, dans le domaine de la SEP, leur place est encore à trouver, car leur signification clinique est souvent jugée insuffisante. Cette étude de l'Imperial College de Londres a utilisé l'échelle de qualité de vie *Multiple Sclerosis Impact Scale-29* (MSIS-29) à deux dimensions: physique et psychologique, proposée entre 2004 et 2014 à tous les inscrits à la MS Society Tissue Bank, registre anglais des patients atteints de SEP donnant leur cerveau à la science. 2126 patients ont répondu au questionnaire. Au terme de la période d'étude, 264 personnes étaient décédées. Les plus hauts scores dans la dimension physique du MSIS-29 étaient associés à une durée de survie plus courte, indépendamment de l'âge, du sexe et du score de handicap. L'une des limites de cette étude est qu'il s'agit d'une cohorte d'âge et de handicap élevés, non extrapolable à des patients plus jeunes. La force de ce travail est de démontrer que les PRO peuvent avoir une valeur pronostique associée à un critère très robuste comme la durée de vie.

SYNTHÈSE

La nécessité de recueillir le point de vue des patients, dans la perspective d'une prise en charge plus globale mais aussi plus personnalisée, est aujourd'hui reconnue par les cliniciens comme par les autorités de santé. Ces différents travaux nous ont montré que, à côté de questionnaires parfois fastidieux, il existe des outils simples à utiliser dans la pratique clinique, bien corrélés aux données objectives. Nous avons vu également que l'IA permettait de tirer des informations précieuses, cachées au sein d'une grande masse de données. Enfin, les PRO ont démontré leur intérêt pronostique et pourraient ainsi nous aider, en complément des autres biomarqueurs disponibles, à mieux prédire au niveau individuel l'évolution de la maladie, et notamment le risque de passage à une forme secondairement progressive.

Dr Géraldine Androdias (Lyon)
Dr Caroline Bensa-Koscher (Paris)

Géraldine Androdias déclare avoir des liens d'intérêts avec Sanofi-Genzyme, Biogen, Merck, Novartis, Roche et Teva.

Caroline Bensa-Koscher déclare avoir des liens d'intérêts avec Sanofi-Genzyme, Biogen, Merck, Novartis et Roche.

Tous droits de reproduction, d'adaptation et de traduction par tous procédés réservés pour tous pays.

© février 1997 - Edimark SAS - Président: C. Damour-Terrasson

Imprimé en France - Sprint - 92230 Gennevilliers - Dépôt légal: avril 2021



7000030196 - 04/2021