



DÉBAT PUBLIC À L'IPC

LE PATIENT ACTEUR DE SA PROPRE SURVEILLANCE « COMMENT GARDER L'ŒIL SUR LE TRAITEMENT DE SON CANCER ? »

LE PATIENT ACTEUR DE SA PROPRE SURVEILLANCE :
IDENTIFICATION ET SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES
DE LA CHIMIOTHÉRAPIE : DE LA THÉORIE À LA PRATIQUE

Ségolène DURAN

LE PATIENT ACTEUR DE SA PROPRE SURVEILLANCE :
IDENTIFICATION ET SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES
DE LA CHIRURGIE MAMMAIRE

Marie BANNIER

RÔLE ET UTILISATION DES *PATIENT REPORTED OUTCOMES*
(PROs, littéralement « résultats rapportés par les patients »)
DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS EN ONCOLOGIE

Patricia MARINO

AVEC LE SOUTIEN INSTITUTIONNEL DE :





Ségoène DURAN,

Pharmacienne, référent interne en pharmacovigilance, Institut Paoli-Calmettes (IPC), Marseille.

IDENTIFICATION ET SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

Tous les médicaments peuvent avoir des effets secondaires dont la déclaration aux autorités sanitaires, publiques et indépendantes, permet de surveiller l'usage d'un médicament dans la population et de prévenir d'éventuelles complications liées au produit, éventuellement sous-estimées voire non connues.

C'est le rôle donné en France au système national de pharmacovigilance qui repose notamment sur l'analyse des notifications spontanées faites par les professionnels de santé^{1,2,3,4,5}. Il est similaire dans la plupart des pays européens et aux Etats-Unis.

La sous-déclaration des effets indésirables reste fréquente, parfois estimée à près de 90 % (moins de 10 % des EIG sont notifiés spontanément et moins de 5 % des EI non graves)^{6,7}. Elle est particulièrement marquée (et marquante, voire pénalisante) en cancérologie.

Même si les déclarations des cas d'effets indésirables dans le système national de pharmacovigilance sont en constante augmentation⁸ - passant de 23 936 en 2008 à 47 089 en 2015-, il reste à encore grandement améliorer les signalements de pharmacovigilance, et notamment en cancérologie. En 2015, si l'ANSM avait reçu 38 779 nouvelles déclarations de pharmacovigilance, seulement 6 242 concernaient des médicaments anti cancéreux (soit 13 % du total des déclarations).

Et pourtant ces produits ne sont pas réputés pour leur bonne tolérance...

Plusieurs raisons sont généralement évoquées pour expliquer cette sous-déclaration, raisons qui sont le plus souvent associées^{9,10} :

- arbitrage difficile sur ce qu'il faut déclarer, les effets secondaires des anti-cancéreux étant fréquents, souvent majeurs et « attendus »,
- rapport bénéfice/risque étroit des traitements cytostatiques
- comorbidités importantes pouvant rendre difficile le diagnostic différentiel avec un éventuel effet indésirable lié au médicament et captant souvent toute l'attention du personnel soignant,
- lourdeur bureaucratique de la déclaration,
- réserves sur l'intérêt pour le patient et la collectivité par manque de retour d'information aux déclarants,
- accoutumance aux effets secondaires (et au risque), passée la phase initiale d'utilisation d'un nouveau produit et l'« effet notoriété » qui l'accompagne,
- crainte de judiciarisation de la relation soignant-soigné.

Depuis la loi du 10 juin 2011^{11,12}, les patients peuvent, directement auprès de l'ANSM, déclarer tout événement indésirable, qu'il soit grave ou non, attendu ou non. Pourtant, la proportion de déclarations effectuées par les patients évolue peu, passant entre 2012 et 2015 de 3 % à seulement 5 % de toutes les déclarations⁸. Si on examine spécifiquement la situation des anticancéreux, la faible participation des déclarations de patients est particulièrement notable. Ainsi, en 2015 sur 6 242 déclarations liées à ces classes de produits, 75 seulement émanaient de patients.

Il semble donc que, malgré les informations données, en particulier par les associations de malades (dont la Ligue contre le cancer qui a ouvert sur son site un accès à la déclaration en ligne), cette possibilité n'ait pas



réellement été connue ni saisie par les patients. Une des raisons évoquées de cet « échec » est le manque d'information donnée directement aux patients, ainsi que le manque de sensibilisation sur l'utilité de déclarer.

Cette situation pose problème, notamment pour mesurer de manière adéquate la balance bénéfice/risque des médicaments anticancéreux, et surtout son évolution au cours du temps, aussi bien à l'échelle collective que dans la parcours thérapeutique d'un malade.

IDENTIFICATION ET SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES : POURQUOI L'AUTO-SURVEILLANCE ?

Parce que la prise en charge du cancer évolue...

Les données issues des essais cliniques étant utilisées essentiellement pour l'enregistrement des molécules, très peu d'informations sont disponibles lors de l'utilisation de ces molécules dans la « vraie vie » après l'AMM, spécialement en matière de tolérance.

Cette situation se retrouve fréquemment avec les nombreuses nouvelles molécules utilisées dans le traitement des cancers, qui font souvent l'objet de procédures accélérées d'enregistrement autorisant une mise sur le marché rapide (En 2015 plus de 500 molécules anti-cancéreuses sont en cours de développement à visée potentielle d'enregistrement par les Autorités sanitaires de régulation). Dans ces cas, on dispose de peu de recul sur leur utilisation à grande échelle, chez des patients non sélectionnés souvent poly médicamenteux.

Par ailleurs, dans un contexte de chronicisation de certaines maladies cancéreuses, ces molécules sont souvent utilisées pendant de longues périodes, administrées par voie orale chez des malades qui passent une grande partie de leur temps de traitement à leur domicile. Les données de la « situation de la chimiothérapie des cancers en France » mettent en évidence une activité de chimiothérapie toujours croissante et en mutation du fait du développement particulier des chimiothérapies par voie orale et en particulier dans le cadre des efforts pour déployer une « médecine de précision »¹³. Ceci est corrélé avec les dépenses en molécules classiques dites cytotoxiques qui ont diminué au profit des thérapies ciblées au fil du temps.

Cette évolution des modalités de prise en charge expose les patients à des risques de toxicité non seulement à court terme, mais également à moyen-long terme, toxicités qui ne sont pas détectées durant le développement de la molécule et que le patient « expérimentera » probablement « hors les murs » de l'hôpital.

De plus, les nouvelles thérapies du cancer appartiennent fréquemment à de nouvelles classes thérapeutiques, dites de biothérapie, notamment les anticorps monoclonaux, les cytokines et les petites molécules inhibitrices de kinases impliquées dans la prolifération cellulaire¹⁴. Les effets secondaires de ces biothérapies diffèrent notablement des effets dits « classiques » et souvent spectaculaires des chimiothérapies cytotoxiques, justifiant en soi une attention particulière et personnalisée par les acteurs de ces traitements, incluant autant que possible les patients eux-mêmes.

Parce que la déclaration faite par le patient est complémentaire et précise...

Inclure le patient dans la déclaration des effets secondaires se justifie également par les résultats de plusieurs études ayant démontré l'existence d'une discordance entre les effets indésirables (EI) déclarés par les médecins, et ceux déclarés par les patients, y compris dans le traitement du cancer^{15, 16, 17, 18}. Les EI notifiés par les malades sont souvent différents de ceux qui le sont par les professionnels de santé¹⁹. Ils sont plus habituellement d'ordre qualitatif ou fonctionnel. Ils portent aussi souvent sur les problèmes pratiques qu'entraînent la prise du médicament et son retentissement sur la vie quotidienne^{15, 20}, là où les médecins déclarent davantage les EI qu'ils considèrent comme pouvant mettre en danger le patient, voire le pronostic vital²¹.



D'autre part, les déclarations faites par les patients ont permis de mettre en évidence des toxicités jusqu'alors non recensées (notamment par les médecins) de certains médicaments (effets inattendus) comme cela a pu être le cas dans le VIH concernant les troubles de la libido²². L'importance de la déclaration des patients est confirmée dans une analyse de la base nationale de pharmacovigilance anglaise qui souligne la complémentarité des déclarations effectuées par les patients à celles effectuées par les professionnels de santé²³ : Il est aussi noté que cette approche permet la détection de nouveaux effets secondaires, est associée à une description plus détaillée et plus précise des EI ayant des conséquences sur la vie quotidienne²⁴.

Parce qu'elle a un impact positif sur la qualité de vie des patients et la réponse au traitement...

Selon plusieurs études : l'intégration par le médecin en temps réel des données reportées par les patients (dont les EI) peut améliorer la qualité de vie des patients, la communication avec leur médecin, réduire le recours à un service d'urgence et allonger la survie²⁵.

Parce que les patients souhaitent s'impliquer...

Dans d'autres contextes, et notamment en France à l'occasion de la pandémie grippale H1N1 de l'hiver 2009-10, il a pu être montré que les patients étaient mobilisables pour faire des déclarations d'effets secondaires, déclarations non seulement riches sur le plan quantitatif mais pertinentes sur le plan de la sécurité sanitaire²⁶.

Parce que d'autres pays l'utilisent efficacement dans leur système de pharmacovigilance...

C'est le cas en Angleterre, notamment à travers la « yellow card » ; les déclarations des patients y sont devenues un élément important de la pharmacovigilance nationale à la fois sur le plan quantitatif mais aussi qualitatif^{27,28,29}. C'est aussi maintenant le cas dans de nombreux autres pays^{30,31,32} : sur 50 pays étudiés depuis 2000, le nombre médian d'EI rapportés par an est de 3 678 (de 132 en Estonie à 874 116 aux USA), avec un maximum de 3 700 déclarations par an et par million d'habitants pour la Grande-Bretagne.

Parce que ces effets secondaires ont un impact sur l'observance au traitement...

Les travaux précurseurs dans le domaine du VIH avaient mis en évidence l'impact des symptômes ressentis sur l'observance des patients^{33,34,35}, ce qui peut constituer une perte de chance pour le patient. A ce titre, il paraît intéressant d'évaluer les conséquences que peuvent avoir sur l'observance ces déclarations d'EI. L'hormonothérapie des cancers du sein, un traitement aux effets majeurs sur la survie, en est un second exemple : plusieurs études en population montrent que plus de 25 % des patientes abandonnent le traitement après 3 ans, du fait d'effets secondaires peu spectaculaires pour les soignants mais invalidants pour la malade, des abandons qui éventuellement ne sont pas signalés au médecin...

Parce les effets secondaires ressentis par les patients sont insuffisamment pris en compte dans la « vraie vie »...

Si la discordance entre médecins et malades dans la nature et la fréquence de signalement des effets secondaires des traitements a été largement étudiée dans le cadre des essais cliniques^{36,37,38,39}, peu de travaux ont porté sur de telles évaluations en pratique clinique courante.

Ces différences de perception ont été retrouvées dans la leucémie myéloïde chronique où la sévérité des symptômes déclarés par le patient est plus importante que celle déclarée par les médecins pour des effets « subjectifs » comme la fatigue. Intégrer les effets secondaires rapportés par les patients dans leur prise en charge devrait permettre de l'améliorer⁴⁰.



Parce que les forums santé et autres recherches sur internet deviennent de nouveaux outils d'expression mais aussi de surveillance des besoins des patients...

La FDA a ainsi mis en place un partenariat avec un forum internet de patients (patientslikeme) pour récupérer des EI directement des patients intégrés dans le système national américain de pharmacovigilance^{41, 42, 43}.

L'ANSM soutient plusieurs études de recherche - en cours - analysant l'impact des réseaux sociaux sur la surveillance des produits de santé.

De l'identification et du signalement des effets secondaires à l'autosurveillance : une expérience-pilote développée à l'Institut Paoli-Calmettes (IPC), le centre de lutte contre le cancer de Marseille

L'IPC a souhaité donner une réalité concrète au concept de démocratie sanitaire, en stimulant la participation des patients à la surveillance de leurs chimiothérapies en tant que « co-acteurs » de leurs soins, leur donnant autonomie et indépendance à travers une surveillance « pro-active » des produits reçus, en les invitant à s'associer au repérage, au signalement et à la prise en charge des effets secondaires de ces thérapeutiques. Pour ce faire un programme d'accompagnement à la déclaration en ligne des EI sur le site de l'ANSM leur a été proposé depuis octobre 2015, avec l'aide d'un personnel infirmier formé.

De plus, ont été associés des patients du Comité de patients ainsi que des membres du milieu associatif aux côtés du personnel infirmier. Ils sont présents dans les espaces d'attente des lieux de consultation au contact des patients pour les aider dans cette démarche.

Cette démarche a été accompagnée par une formation réalisée par des experts en pharmacovigilance.

Après un an et demi de cette expérimentation, 138 déclarations d'effets secondaires ont été effectuées par les patients sur le site de l'ANSM, avec l'aide d'une infirmière ou pour 30 % d'entre elles avec l'aide d'un bénévole (ainsi 42 déclarations d'EI de patients allogreffés ont été réalisées par des bénévoles formés de l'association RESTART). Ces déclarations ont été effectuées dans le cadre d'une prise en charge ambulatoire, dans l'enceinte de l'hôpital.

Ce niveau quantitatif de déclarations (138 sur une période de 18 mois) est à mettre en parallèle avec les chiffres nationaux de déclarations par des patients atteints de cancers. En effet, les données issues de la base nationale de pharmacovigilance qui totalise seulement 215 déclarations effectuées en 4 ans par les patients concernant les traitements du cancer (38 en 2012, 49 en 2013, 53 en 2014 et 75 en 2015).

Parmi ces déclarations réalisées à l'IPC, 74 concernent des thérapies ciblées (52 %), 42 déclarations des traitements utilisés après greffes (immunosuppresseurs, anti-infectieux).

Ces déclarations sont pertinentes et peu de demandes d'informations complémentaires ont été effectuées par le centre régional de pharmacovigilance.

La majorité des effets indésirables déclarés par les patients (65 %) impactent la qualité de vie et ont des conséquences sur leur vie quotidienne (qui peut aller jusqu'à un arrêt de travail pour certains d'entre eux). Pour 34 patients, cet impact est exprimé comme un isolement social, familial ou psychologique (impossibilité de sortir de chez soi, de marcher, de conduire, de communiquer, etc).



Les effets secondaires les plus cités concernent la peau, les phanères, puis viennent les neuropathies, paresthésies, crampes, tremblements, la fatigue, les douleurs quelle que soit leur origine, les troubles digestifs, les troubles liés à l'alimentation (prise ou perte de poids, problème d'alimentation, de goût), les troubles de la vue et de l'audition et la dépression/anxiété.

Il est important de noter que 3 pathologies cancéreuses secondaires ont été déclarées par les patients (cancer des testicules, carcinome épidermoïdes et cancer de la vessie).

Ce programme a aussi eu des résultats « collatéraux » au sein de l'IPC. En effet, il a eu un impact positif sur la notification des EI par les professionnels de santé eux-mêmes : celles-ci sont passées de 30 en 2014, 73 en 2015 puis à 100 en 2016).

Il est encore trop tôt pour pouvoir extrapoler à partir de cette expérimentation, en cours, que veut être l'impact de l'auto surveillance et de la déclaration par les patients sur la pharmacovigilance des anti- cancéreux.

Néanmoins les bénéfices de cette approche sont potentiellement multiples : bénéfice collectif, en permettant de mieux connaître la tolérance des médicaments en élargissant le périmètre de surveillance, prenant en compte le vécu direct des patients - et favorisant donc directement le « bon usage » du médicament dans « la vraie vie » en toute transparence - ; bénéfice individuel, puisqu'elle permet au patient, « signalant » aux autorités - et aussi , avant tout à son médecin - , de prévenir des conséquences potentiellement lourdes sur sa qualité de vie... voire liées à une mauvaise observance du traitement de sa pathologie.

La participation active des patients atteints de cancer à la surveillance de leur traitement correspond à une demande croissante et légitime d'information et d'autonomie, et permet une pratique concrète et légitime de « démocratie participative de proximité ».

L'expérience montre que cette approche est pertinente et réaliste moyennant un engagement symétrique et réactif des professionnels. De plus elle souligne la faisabilité et l'intérêt d'associer des « patients témoins-experts » à cette démarche.

Bibliographie

1. Décret no 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). 95-278 mars 13, 1995.
2. Décret n°2004-99 du 29 janvier 2004 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). 2004-99 janv 29, 2004.
3. Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.
4. Décret n° 2007-1860 du 26 décembre 2007 relatif à la pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires). 2007-1860 déc 26, 2007.
5. Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance | Legifrance [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2012/11/8/AFSP1232131D/jo/texte>
6. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf. 2006;29(5):385-96.

7. Rawlins MD. Pharmacovigilance: paradise lost, regained or postponed? The William Withering Lecture 1994. *J R Coll Physicians Lond.* févr 1995;29(1):41-9.
8. Bilans / Rapports d'activité - ANSM / publications institutionnelles - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Bilans-Rapports-d-activite-ANSM-publications-institutionnelles>
9. Mirbaha F, Shalviri G, Yazdizadeh B, Gholami K, Majdzadeh R. Perceived barriers to reporting adverse drug events in hospitals: a qualitative study using theoretical domains framework approach. *Implement Sci IS* [Internet]. 2015 [cité 3 juin 2017];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528309/>
10. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2009;32(1):19-31.
11. Décret n° 2011-655 du 10 juin 2011 relatif aux modalités de signalement par les patients ou les associations agréées de patients d'effets indésirables susceptibles d'être liés aux médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-1 du code de la santé publique. 2011-655 juin 10, 2011.
12. Arrêté du 10 juin 2011 pris pour l'application des articles R. 5121-154, R. 5121-167 et R. 5121-179 du code de la santé publique et relatif aux modalités de signalement des effets indésirables par les patients et les associations agréées de patients.
13. La-chimiothérapie-orale-du-cancer-en-2014.pdf [Internet]. [cité 4 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/content/download/139229/1725214/file/La-chimioth%C3%A9rapie-orale-du-cancer-en-2014.pdf>
14. Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015_Note-d-analyse-2016.pdf [Internet]. [cité 4 juin 2017]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/content/download/161182/2059278/file/Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015_Note-d-analyse-2016.pdf
15. Basch E, Jia X, Heller G, Barz A, Sit L, Fruscione M, et al. Adverse symptom event reporting by patients vs clinicians: relationships with clinical outcomes. *J Natl Cancer Inst.* 2 déc 2009;101(23):1624-32.
16. Macquart-Moulin G, Viens P, Bouscary ML, Genre D, Resbeut M, Gravis G, et al. Discordance between physicians' estimations and breast cancer patients' self-assessment of side-effects of chemotherapy: an issue for quality of care. *Br J Cancer.* 1997;76(12):1640-5.
17. Laugsand EA, Sprangers MAG, Bjordal K, Skorpen F, Kaasa S, Klepstad P. Health care providers underestimate symptom intensities of cancer patients: a multicenter European study. *Health Qual Life Outcomes.* 21 sept 2010;8:104.
18. Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting. *N Engl J Med.* 11 mars 2010;362(10):865-9.
19. Atkinson TM, Rogak LJ, Heon N, Ryan SJ, Shaw M, Stark LP, et al. Exploring differences in adverse symptom event grading thresholds between clinicians and patients in the clinical trial setting. *J Cancer Res Clin Oncol.* avr 2017;143(4):735-43.
20. Nasrallah-Irles D, Castot A, Thomas L, Babai S, Delorme B, Le-Louët H. [Adverse drug reactions: a pilot study on patient reporting through patient associations]. *Thérapie.* oct 2008;63(5):385-92.
21. Basch E, Jia X, Heller G, Barz A, Sit L, Fruscione M, et al. Adverse symptom event reporting by patients vs clinicians: relationships with clinical outcomes. *J Natl Cancer Inst.* 2 déc 2009;101(23):1624-32.
22. Expérience des signalements des effets indésirables par les patients, N. DELEAU, service de l'évaluation et de la surveillance du risque et de l'information sur le médicament, département de pharmacovigilance, AFSSAPS, Assises du médicament, 30/03/2011. - Recherche Google [Internet]. [cité 4 juin 2017]. Disponible sur: https://www.google.fr/search?q=Exp%C3%A9rience+des+signalements+des+effets+ind%C3%A9sirables+par+les+patients,+N.+DELEAU,+service+de+l%E2%80%99%C3%A9valuation+et+de+la+surveillance+du+risque+et+de+l%E2%80%99information+sur+le+m%C3%A9dicament,+d%C3%A9partement+de+pharmacovigilance,+AFSSAPS,+Assises+du+m%C3%A9dicament,+30/03/2011.&ie=utf-8&oe=utf-8&gws_rd=cr&ei=6RQ0WZy9GYksU76C1OAK
23. Hazell L, Cornelius V, Hannaford P, Shakir S, Avery AJ, Yellow Card Study Collaboration. How do patients contribute to signal detection? A retrospective analysis of spontaneous reporting of adverse drug reactions in the UK's Yellow Card Scheme. *Drug Saf.* mars 2013;36(3):199-206.
24. Inácio P, Cavaco A, Airaksinen M. The value of patient reporting to the pharmacovigilance system: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* févr 2017;83(2):227-46.
25. Basch E. Patient-Reported Outcomes - Harnessing Patients' Voices to Improve Clinical Care. *N Engl J Med.* 12 janv 2017;376(2):105-8.
26. Durrieu G, Palmaro A, Pourcel L, Caillet C, Faucher A, Jacquet A, et al. First French experience of ADR reporting by patients after a mass immunization campaign with Influenza A (H1N1) pandemic vaccines: a comparison of reports submitted by patients and healthcare professionals. *Drug Saf.* 1 oct 2012;35(10):845-54.
27. Anderson C, Krksa J, Murphy E, Avery A, Yellow Card Study Collaboration. The importance of direct patient reporting of suspected adverse drug reactions: a patient perspective. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2011;72(5):806-22.
28. McLernon DJ, Bond CM, Hannaford PC, Watson MC, Lee AJ, Hazell L, et al. Adverse drug reaction reporting in the UK: a retrospective observational comparison of yellow card reports submitted by patients and healthcare professionals. *Drug Saf.* 1 sept 2010;33(9):775-88.
29. Avery AJ, Anderson C, Bond CM, Fortnum H, Gifford A, Hannaford PC, et al. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK « Yellow Card Scheme »: literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. *Health Technol Assess Winch Engl.* mai 2011;15(20):1-234, iii iv.



30. Margraff F, Bertram D. Adverse drug reaction reporting by patients: an overview of fifty countries. *Drug Saf.* juin 2014;37(6):409-19.
31. Margraff F, Bertram D. Authors' reply to Ahmad SR: « Adverse drug reaction reporting by patients: an overview of fifty countries ». *Drug Saf.* janv 2015;38(1):111.
32. van Grootheest K, de Jong-van den Berg L. Patients' role in reporting adverse drug reactions. *Expert Opin Drug Saf.* juill 2004;3(4):363-8.
33. Spire B, Duran S, Souville M, Leport C, Raffi F, Moatti J-P, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapies (HAART) in HIV-infected patients: from a predictive to a dynamic approach. *Soc Sci Med* 1982. mai 2002;54(10):1481-96.
34. Duran S, Savès M, Spire B, Cailleton V, Sobel A, Carrieri P, et al. Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy: the role of lipodystrophy. *AIDS Lond Engl.* 7 déc 2001;15(18):2441-4.
35. Duran S, Spire B, Raffi F, Walter V, Bouhour D, Journot V, et al. Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV Clin Trials.* févr 2001;2(1):38-45.
36. Varricchio CG, Sloan JA. The need for and characteristics of randomized, phase III trials to evaluate symptom management in patients with cancer. *J Natl Cancer Inst.* 21 août 2002;94(16):1184-5.
37. Gravis G, Marino P, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Patients' self-assessment versus investigators' evaluation in a phase III trial in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mars 2014;50(5):953-62.
38. Basch E, Iasonos A, McDonough T, Barz A, Culkun A, Kris MG, et al. Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study. *Lancet Oncol.* nov 2006;7(11):903-9.
39. Moinpour CM, Denicoff AM, Bruner DW, Kornblith AB, Land SR, O'Mara A, et al. Funding patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 nov 2007;25(32):5100-5.
40. Efficace F, Rosti G, Aaronson N, Cottone F, Angelucci E, Molica S, et al. Patient- versus physician-reporting of symptoms and health status in chronic myeloid leukemia. *Haematologica.* avr 2014;99(4):788-93.
41. Ghosh R, Lewis D. Aims and approaches of Web-RADR: a consortium ensuring reliable ADR reporting via mobile devices and new insights from social media. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(12):1845-53.
42. de Vries ST, Wong L, Sutcliffe A, Houyez F, Ruiz CL, Mol PGM, et al. Factors Influencing the Use of a Mobile App for Reporting Adverse Drug Reactions and Receiving Safety Information: A Qualitative Study. *Drug Saf.* mai 2017;40(5):443-55.
43. Lam S. Pharmacovigilance Discussion Forum--The European Generic Medicines Association's 8th Annual Meeting (January 21, 2015--London, UK). *Drugs Today Barc Spain* 1998. janv 2015;51(1):89-92.
44. Schiltz A, Huillard O, Villeminey C, Boudou-Rouquette P, Babin G, Jousse G, et al. Experimentation of 'Link for Health', a new Telehealth application in Cochin Hospital, France. *J Int Soc Telemed EHealth.* 3 avr 2017;5(0):50-13).



Marie BANNIER,

Département de Chirurgie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

I. LE PATIENT ACTEUR DE SA PROPRE SURVEILLANCE : POURQUOI ?

Plusieurs publications récentes ont relevé l'importance du recueil des PRO (« patient-related outcomes » = déclaration d'événement par les patients), dans la surveillance des patients qui ont des pathologies chroniques¹. Les PRO correspondent au signalement directement par le patient - sans le filtre du médecin- de toute conséquence clinique d'un soin médical².

Ceci part du principe que les traitements médicaux ou chirurgicaux peuvent avoir des conséquences vécues par les patients dans leur vie quotidienne, qui ne sont pas pris en compte lors de la consultation médicale - soit parce qu'ils ne sont pas dits par les patients, soit parce qu'ils ne sont pas recherchés ou pas entendus par les médecins pendant des consultations, peut-être trop courtes - et qu'une retranscription « au fil de l'eau » permettrait de mieux les appréhender.

La prise en compte des PRO permet aux patients d'investir leur maladie, d'en amoindrir les répercussions physiques et psychiques³, d'avoir un rapport moins déséquilibré vis-à-vis du médecin et de faire des choix plus éclairés⁴. Dans certains essais cliniques en oncologie, la prise en compte des PRO a aussi montré qu'elle pouvait modifier le cours d'un traitement (voire le faire arrêter) et améliorer globalement la qualité de la prise en charge^{5,6,7,8} jusqu'à, comme l'ont montré Basch et *al.*, avoir un effet sur la survie - en étant prises en compte en temps réel, les complications graves pourraient être détectées et traitées plus tôt⁹.

Par ailleurs, la prise en compte des PRO doit pouvoir permettre aux médecins de mieux connaître la portée de leurs actes, de pouvoir délivrer une meilleure information aux patients et, en définitive, de mieux s'adapter à la mutation en cours que représente la démocratisation de l'information médicale, qui se fait via internet notamment. Enfin, la prise en compte des PRO doit pouvoir permettre, par le biais de la pharmacovigilance et matériovigilance, aux autorités sanitaires et aux fabricants de l'industrie pharmaceutique, de surveiller de manière plus appropriée les traitements médicamenteux donnés et les matériels implantés et de réagir au plus vite en cas de dysfonctionnement ou d'effets secondaires mettant en danger les usagers¹⁰.

II. LE PATIENT ACTEUR DE SA PROPRE SURVEILLANCE : COMMENT ?

Lorsqu'il est réalisé, le recueil des PRO se fait actuellement par les patients, qui remplissent des questionnaires, élaborés après concertation avec les médecins. Ces questionnaires peuvent être un mélange de questions orientées « fermées » (avec des cases à cocher) et de questions ouvertes. Ils peuvent être remis aux médecins lors de la consultation, ou dans l'idéal, transmis et traités par les soignants en temps réel - « flux continu » - via des applications numériques, ce qui peut permettre d'agir précocement. De plus, ces informations, une fois traitées, peuvent être restituées (idéalement en temps réel) et mises à disposition des autres patients, pour que leur parole partagée soit le plus fidèlement retranscrite.

La prise en compte des PRO nécessite une sensibilisation des patients – comme cela a pu être le cas dans des affections chroniques comme le diabète ou le VIH, mais aussi des médecins, qui sont à convaincre du bien-fondé d'une telle démarche. En effet, Cowan *et al.*¹¹ ont montré, en étudiant les PRO suite à des chirurgies carcinologiques pelviennes gynécologiques, via des questionnaires électroniques, qu'alors que le retour d'expérience des patientes était positif, les soignants y avaient surtout vu une charge de travail supplémentaire.

Il est en effet probable que, du fait même du surcroît de travail que représentent le recueil et le traitement de ces informations, ceux-ci ne puissent pas être assurés complètement par les médecins, mais nécessiter de faire appel à d'autres acteurs de santé, sachant traiter l'information et agir. Ainsi, la prise en compte des PRO peut représenter un profond changement dans l'organisation du soin.

III. IDENTIFICATION ET SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES DE LA CHIRURGIE MAMMAIRE : LA RECONSTRUCTION MAMMAIRE EN PRIORITÉ. EXPÉRIENCE-PILOTE DE L'INSTITUT PAOLI-CALMETTES

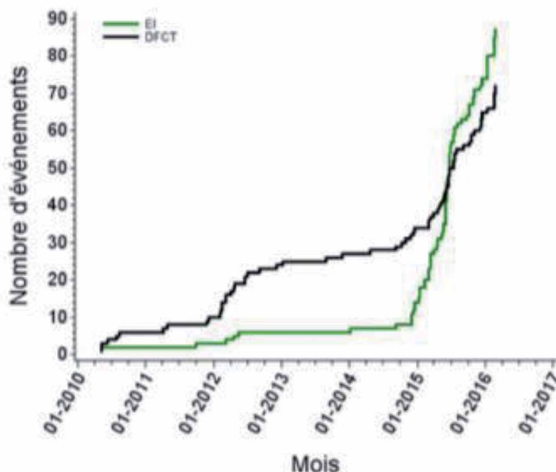
La chirurgie oncologique mammaire, et plus particulièrement la chirurgie reconstructrice, notre domaine d'activité, est un domaine où le recueil des PRO est particulièrement adapté, par la place centrale qu'y tient la mise en place de prothèses mammaires en silicone (PMS). Ces dispositifs médicaux implantables sont, en effet, à haut risque d'effets indésirables, du fait de leur durée de vie limitée et de la topographie et du caractère invasif de leur implantation.

Ceci, rajouté à leur très large diffusion (en France, depuis 2001, environ 340 000 femmes en portent ou en ont porté) fait de la surveillance des PMS une priorité sanitaire¹².

Les effets secondaires (ES) pouvant apparaître tout au long de la durée de vie d'une PMS, et les patientes étant, passée la phase initiale de surveillance rapprochée, vues de loin en loin par les médecins, il paraît logique qu'une partie importante de cette surveillance pro-active leur soit confiée.

Ceci est d'autant plus vrai que dans une étude-pilote réalisée à l'IPC, nous avons montré que la consultation systématique des patientes sur leur vécu permettait de donner une appréciation plus complète des effets secondaires. En effet, après la mise en place, en mars 2015, d'un plan d'action visant à prendre en compte la totalité des événements ressentis par les patientes, après pose de PMS, nous avons constaté une augmentation quantitative et qualitative des signalements d'ES : entre la période 2010-2014 (« avant » le début du plan d'action), et la période 2014-2015 (« après » le début du plan d'action) le nombre de signalements est passé de 60 en 4 ans à 38 sur une seule année 2015. Le nombre d'effets secondaires est passé de 0 à 98 chez 106 patientes au total (figure 1).

Figure 1. Taux d'incidence cumulé des effets secondaires et dysfonctionnements



EI : Evénements indésirables ; DFCT : Dysfonctionnements

De même, la typologie des ES fut beaucoup plus variée dans la période « après » que dans la période « avant » : dans la période « avant », il n'était répertorié que les dysfonctionnements propres aux prothèses (principalement représentés par les ruptures) et aucun effet secondaire n'était signalé, alors qu'« après », il était répertorié 98 effets secondaires (tableau 1).

Tableau 1. Typologie des effets secondaires

RPP	28	29 %
Douleur sur prothèse	21	22 %
Epanchement liquidien	15	15 %
Aspect cutané inflammatoire	10	10 %
Changement de consistance	5	5 %
Infection sur prothèse	4	4 %
Siliconome	4	4 %
LAGC	3	3 %
Eczéma	2	2 %
Sensation de froideur	1	1 %
Exposition de prothèse	1	1 %
Ganglion imprégné de silicone	1	1 %
Calcification	1	1 %
Brûlure cutanée à la chaleur	1	1 %
Adénopathie axillaire	1	1 %

RPP : Rétractation Péri-Prothétique ; LAGC : Lymphome Anaplasie à Grande Cellule

Le recueil de PRO permet donc d'estimer pleinement, en quantité et en qualité, des ES qui, s'ils ne sont répertoriés que par les médecins, sont sous-estimés.

D'autres études ont aussi montré que la prise en compte des PRO provenant de patientes opérées en chirurgie mammaire reconstructrice pouvait permettre aux patientes de mieux choisir la technique chirurgicale parmi plusieurs proposées par le médecin. Par l'utilisation d'un questionnaire de qualité de vie spécifique, le Breast-Q¹³, permettant aux patientes opérées d'une reconstruction mammaire de rendre compte de leur vécu, Pusic *et al.* ont observé qu'aux yeux des patientes, la reconstruction mammaire autologue semblait apporter plus de satisfaction mais une moins bonne intégrité du schéma corporel que la reconstruction prothétique¹⁴.

Si le recueil prospectif des PRO issu de la surveillance proactive des patientes est important en reconstruction mammaire, il l'est aussi en chirurgie de résection tumorale du sein.

En effet, des interventions, telles que les tumorectomies ou mastectomies, sont souvent considérées comme mineures, par rapport à la reconstruction mammaire, en terme de durée, de douleur et de récupération post-opératoires.



Cependant, le fait de se placer du point de vue de la patiente n'ira pas forcément dans le même sens que celui du médecin.

A première vue, il peut paraître évident qu'un traitement conservateur de type tumorectomie associé à une radiothérapie soit plus acceptable par les patientes que la mastectomie¹⁵.

Étonnamment, la tendance actuelle est que le choix des patientes, en Europe et en Amérique du Nord, se porte plus volontiers vers la mastectomie (y compris sur le sein controlatéral, sain, même hors mutation BRCA) chez les patientes éligibles à un traitement conservateur^{16, 17}. Ceci s'explique, en partie, parce que les patientes ont peur de la récurrence¹⁸ et veulent éviter une radiothérapie.

Lorsque le choix de traitement est proposé aux patientes, ce qui n'est pas systématique, des outils d'aide à la décision peuvent être utilisés. Ils permettent de faire, point par point, les avantages et inconvénients en cas de tumorectomie versus mastectomie.

En cas de mastectomie, la même démarche peut être proposée pour choisir entre une reconstruction immédiate autologue ou par prothèse ou mastectomie sans reconstruction.

Concernant le type de reconstruction, de nombreuses études ont permis de progresser dans la décision grâce à des questionnaires spécifiques incluant le ressenti des patientes tels que le Breast-Q¹³. Par contre, il existe très peu de données¹⁹ sur le vécu des patientes prises en charge par tumorectomie ou par mastectomie sans reconstruction.

De même, lorsqu'il s'agit du choix, pour une chirurgie conservatrice mammaire, entre une tumorectomie simple ou une oncoplastie, les PRO vont à l'encontre de ce que les médecins auraient prévu initialement. L'oncoplastie, qui fait appel à des techniques de chirurgie plastique pour réaliser l'exérèse de la tumeur est, plus complexe et implique des cicatrices plus importantes que la tumorectomie. En outre, elle exige généralement une symétrisation du sein contro-latéral. Malgré cela, la mesure des PRO semble montrer une meilleure satisfaction des patientes et moins d'effets secondaires de la radiothérapie chez les patientes ayant pu choisir l'oncoplastie avec réduction mammaire bilatérale²⁰.

Par ailleurs, les patientes présentant une mutation BRCA, qui ont un risque de cancer du sein élevé, doivent choisir entre la mastectomie et la conservation du sein avec surveillance rapprochée. Pour faire ce choix, en fonction des possibilités de reconstruction et la qualité du résultat attendu par le chirurgien, il existe déjà des sites internet dédiés permettant d'avoir accès aux témoignages de patientes et/ou d'échanger avec des patientes-relais à travers les associations de patientes. Le recueil exhaustif des PRO compléterait le panel d'information, pour aider à la décision.

Enfin, deux événements récents et très médiatisés ont soulevé l'urgence de la mise en place d'un enregistrement prospectif des événements indésirables, surtout après mise en place de PMS : « l'affaire » PIP où le signalement tardif et, pour beaucoup, rétrospectif des dysfonctionnements et effets indésirables des prothèses déficientes a amené au scandale sanitaire connu²¹, et la survenue de lymphome anaplasique à grandes cellules²².

En effet, cette pathologie, dont la pathogénie n'est pas élucidée, même si le procédé de texturation des PMS semble impliqué²³, a pour point d'appel principal une augmentation de volume du sein (par épanchement liquidien, ou « sérome » périprothétique). Cet exemple montre que tout effet rapporté par les patientes doit être pris en compte, contrairement à ce que peuvent avoir tendance à faire les médecins, qui se focalisent sur les effets indésirables « graves »²⁴.



IV. CONCLUSION

En chirurgie mammaire carcinologique, la surveillance pro-active par les patientes des suites de leur intervention est incontournable.

Elle permet de donner une image plus fidèle de la morbidité que lorsque celle-ci est évaluée par les médecins, et ainsi de permettre une amélioration des pratiques.

L'auto-surveillance pro-active s'intègre dans la démarche de démocratie sanitaire, qui vise à opérer une véritable mutation de la relation médecin-malade, passant d'une relation « verticale » à une relation plus « horizontale ». Cette mutation nécessitera certainement une campagne de sensibilisation des patientes, des médecins et d'autres acteurs (équipes para-médicales, associations de patients), qui seront aussi par nécessité, plus partie prenante de cette relation.

Cette évolution des pratiques pourra s'appuyer sur les outils numériques (applications numériques, sites internet dédiés), qui présentent l'avantage de l'accès rapide et permanent, ainsi qu'une interface simple d'utilisation.

Enfin, la prise en compte des PRO est un outil de choix pour aider les soignants à s'adapter, en les évaluant, aux techniques innovantes - comme la chirurgie robotisée par exemple, et aux transformations des pratiques - comme la réhabilitation améliorée après chirurgie.

Bibliographie

1. Basch E, Abernethy AP, Mullins CD, *et al*: Recommendations for incorporating patient-reported outcomes into clinical comparative effectiveness research in adult oncology. *J Clin Oncol* 30(34):4249-55, 2012
2. Trotti A, Colevas AD, Setser A, *et al*: Patient-reported outcomes and the evolution of adverse event reporting in oncology. *J Clin Oncol* 25(32):5121-7, 2007
3. Winters ZE, Afzal M, Balta V, *et al*: Patient-reported outcomes and their predictors at 2- and 3-year follow-up after immediate latissimus dorsi breast reconstruction and adjuvant treatment. *Br J Surg* 103(5):524-36, 2016
4. Cohen WA, Mundy L, Ballard TN, *et al*: The BREAST-Q in surgical research: A review of the literature 2009-2015. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* ;69(2): 149-62, 2016
5. Kotronoulas G1, Kearney N, Maguire R, *et al*: What is the value of the routine use of patient-reported outcome measures toward improvement of patient outcomes, processes of care, and health service outcomes in cancer care? A systematic review of controlled trials. *J Clin Oncol* 10;32(14):1480-501, 2014
6. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, *et al*: Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst* 29;106(9), 2014
7. Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, *et al*: Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *JAMA Oncol* 1(8):1051-9, 2015
8. Hay JL, Atkinson TM, Reeve BB, *et al*: Cognitive interviewing of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *Qual Life Res* 23(1):257-69, 2014
9. Basch E: Patient-Reported Outcomes - Harnessing Patients' Voices to Improve Clinical Care. *N Engl J Med* 12;376(2):105-108, 2017
10. Wicks P, Hotopf M, Narayan VA, *et al*: It's a long shot, but it just might work! Perspectives on the future of medicine. *BMC Med* 7;14(1):176, 2016
11. Renee A, Cowan MD, Rudy S, Suidan MD, *et al*: Electronic patient-reported outcomes from home in patients recovering from major gynecologic cancer surgery: A prospective study measuring symptoms and health-related quality of life. *Gyn Oncol* 143:362-366, 2016
12. www.ansm.fr Rapport au Parlement Bilan des règles applicables à la sécurité des dispositifs médicaux et propositions d'améliorations. Septembre 2012. Cinq catégories de dispositifs médicaux implantables de classe III avaient été retenus dont - les implants mammaires,- les prothèses de hanche à couple de frottement métal-métal,- les prothèses totales de genou,- les sondes de défibrillation cardiaque,- les valves cardiaques pour les nouvelles voies d'abord endo-vasculaire et trans-apicale.
13. Pusic AL, Klassen AF, Scott AM, *et al*: Development of a new patient-reported outcome measure for breast surgery: The BREAST-Q. *Plast Reconstr Surg* 124:345-353, 2009



14. Pusic AL, Matros E, Fine N, *et al*: Patient-Reported Outcomes 1 Year After Immediate Breast Reconstruction: Results of the Mastectomy Reconstruction Outcomes Consortium Study. *J Clin Oncol* 27:JCO2016699561, 2017
15. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, *et al*: Quality of life following breast-conserving therapy or mastectomy: results of a 5-year prospective study. *Breast J* 10(3):223-31, 2004
16. Hwang ES, Locklear TD, Rushing CN, *et al*: Patient-Reported Outcomes After Choice for Contralateral Prophylactic Mastectomy. *J Clin Oncol* 1;34(13):1518-27, 2016
17. Kummerow KL, Du L, Penson DF, *et al*: Nationwide trends in mastectomy for early-stage breast cancer. *JAMA Surg* 150(1):9-16, 2015
18. Fisher CS, Martin-Dunlap T, Ruppel MB, *et al*: Fear of recurrence and perceived survival benefit are primary motivators for choosing mastectomy over breast-conservation therapy regardless of age. *Ann Surg Oncol* 19(10):3246-50, 2012
19. Atisha DM, Rushing CN, Samsa GP, *et al*: A national snapshot of satisfaction with breast cancer procedures. *Ann Surg Oncol* 22(2):361-9, 2014
20. Di Micco R, O'Connell RL, Barry PA, *et al*: Standard wide local excision or bilateral reduction mammoplasty in large-breasted women with small tumours: Surgical and patient-reported outcomes. *Eur J Surg Oncol* 43(4):636-641, 2017
21. www.ansm.fr Les Prothèses mammaires implantables PIP, Etat des lieux, avril 2013, Données PIP Mise à jour des signalements de matériovigilance Mai 2014
22. Brody GS, *et al*. Anaplastic Large Cell Lymphoma occurring in women with breast implants : analysis of 173 cases. *Plast Reconstr Surg* 136(4):553e-4e, 2014
23. Loch-Wilkinson A, Beath K, Knight RJW, *et al*: Breast implant associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in Australia and New Zealand - high surface area textured implants are associated with increased risk. *Plast Reconstr Surg* 5.10.1097, 2017
24. Atkinson T, Sean R, Bennett A, *et al*: The association between clinician-based common terminology criteria for adverse events (CTCAE) and patient-reported outcomes (PRO): a systematic review. *Support Care Cancer* 24:3669–3676, 2016



Patricia MARINO,

Institut Paoli-Calmettes ; SESSTIM (Inserm UMR 912), Marseille, France

La prise en charge du cancer a fortement évolué ces dernières décennies. Les progrès de la recherche médicale ont notamment permis de passer d'une maladie fatalement mortelle à une maladie dont la prise en charge autorise guérisons voire chronicisation, avec des traitements qui, de plus en plus sont administrés sur des durées prolongées. Il est donc apparu que l'efficacité des traitements ne pouvait/devait plus considérer uniquement des paramètres cliniques comme l'activité anti tumorale, la survie sans rechute ou encore la survie globale. Dans un contexte où par ailleurs les avancées thérapeutiques produisent des bénéfices le plus souvent incrémentaux, voire marginaux, il est aujourd'hui bien établi qu'il est indispensable de compléter les évaluations traditionnelles basées sur des paramètres purement cliniques, physiologiques, biologiques, par d'autres types de résultats qui ne peuvent être évalués que du point de vue du patient lui-même.

Le concept anglo-saxon de *Patient Reported Outcome*, ou « **résultat rapporté par les patients** » est ainsi devenu central dans l'évaluation des stratégies thérapeutiques en oncologie.

Les Patient Reported Outcome : qu'est-ce que c'est ?

Si l'on retient la définition de l'Agence du médicament américaine (la FDA) il s'agit de « *toute mesure de l'état de santé du patient qui est rapportée directement par le patient, sans interprétation du médecin ou d'une tierce personne* »¹. Ces mesures sont recueillies le plus souvent au travers de questionnaires standardisés validés, dont les propriétés psychométriques sont aujourd'hui bien établies, et ont fait l'objet de recommandations visant à promouvoir leur bonne utilisation², notamment par les agences d'enregistrement des médicaments³. La prise en compte du point de vue des patients s'est particulièrement développé avec l'utilisation croissante des instruments de mesure de la qualité liée à la santé qui se sont multipliés de façon exponentielle dans les années 90, en particulier dans le monde anglo-saxon.

Le concept de PROs est toutefois beaucoup plus large que le seul champ de la qualité de vie (Table 1) : il s'agit en effet d'interroger les patients sur la manière dont ils vivent la maladie, l'impact de celle-ci sur leur vie quotidienne, sociale, professionnelle, leur entourage, leur vécu du parcours de soins, leur perception des effets secondaires des traitements...

Tableau 1. Concepts et mesures des PROs.

Concept	Domaines pouvant être explorés
Symptômes	Symptômes physiques et psychologiques ou sensations non directement observables; ex: énergie, fatigue, nausées, irritabilité, douleur
Etat Fonctionnel - physique - psychologique - social	Limitations fonctionnelles, restriction d'activité; ex: marche, mobilité, fonction sexuelle, sommeil Affects positifs ou négatifs, fonctionnement cognitif ; ex: colère, vivacité d'esprit, estime de soi, bien être, détresse/peine Engagement, limitations au travail, à l'école, dans la gestion des tâches domestiques, participation à la "communauté"
Santé globale	Appréciation générale de la santé et de la qualité de vie; ex: satisfaction, bien être
Spiritualité	Sens de la vie, systèmes de croyance
Désavantage/ Opportunités	Perception de stigmatisation ou discrimination ou au contraire d'avantages liés à l'état de santé
Résilience	Capacité à faire face ou à résister au stress de la maladie
Perception de l'environnement	Appréciation de sa propre sécurité, de l'adéquation du logement, ...
Satisfaction vis-à-vis des soins reçus	Expérience du traitement ou des soins (attentes, satisfcation...)
Observance des traitements ou des conseils dispensés en matière de santé	Prise du traitement, respect des doses respect des rendez-vous

Source : Serge Briançon et M. Kessler (2008)⁴

Les *Patient Reported Outcomes* (PROs) ont initialement été développés et utilisés dans le cadre d'essais cliniques, pour comparer différentes options de prise en charge des malades, le plus souvent comme un critère de jugement secondaire, en parallèle d'une mesure clinique d'un résultat médical.

Aujourd'hui, les essais cliniques utilisent de façon sans cesse croissante les PROs en tant que critères d'évaluation principaux des essais⁵. Il existe à ce jour plusieurs centaines d'instruments validés mesurant des PROs, et ce champ de recherche est en perpétuelle évolution : des revues spécialisées y sont notamment consacrées : *Health and Quality of Life Outcomes*, *Quality Of Life Research* ; ... Un congrès international annuel y est par ailleurs dédié (ISPOR : *International Society of Pharmacoeconomics and Outcome Research*).

LES PATIENT REPORTED OUTCOME : POURQUOI EST-CE UTILE ?

Les PROs comme outil de surveillance (mesure ?) des effets secondaires des traitements

Depuis maintenant une dizaine d'années, plusieurs chercheurs se sont interrogés sur l'utilisation des PROs comme source d'information pour évaluer les toxicités des traitements dans le cadre des essais cliniques^{6,7}. Cet engouement fait suite aux nombreux travaux ayant montré qu'il existait une forte discordance dans l'évaluation des effets indésirables des traitements entre celle réalisée par les médecins et celle auto-déclarée par les patients^{8,9,10,11,12}, à la fois en terme de fréquence des symptômes, mais également en terme d'intensité. Dans l'étude de Di Maio par exemple¹⁰, portant sur plus de 1 000 patients inclus dans 3 essais cliniques, la concordance entre les évaluations faites par les médecins et les patients était faible pour les 6 symptômes évalués (anorexie, nausées, vomissements, constipation, diarrhées et chute des cheveux) avec une sous-estimation systématique des médecins, variant de 40.7 % pour les nausées à 74.4 % pour la perte d'appétit (Figure 1).

Figure 1. Sous-évaluation des effets indésirables des traitements.
Résultats de 3 essais (Di Maio et al, JCO 2015)

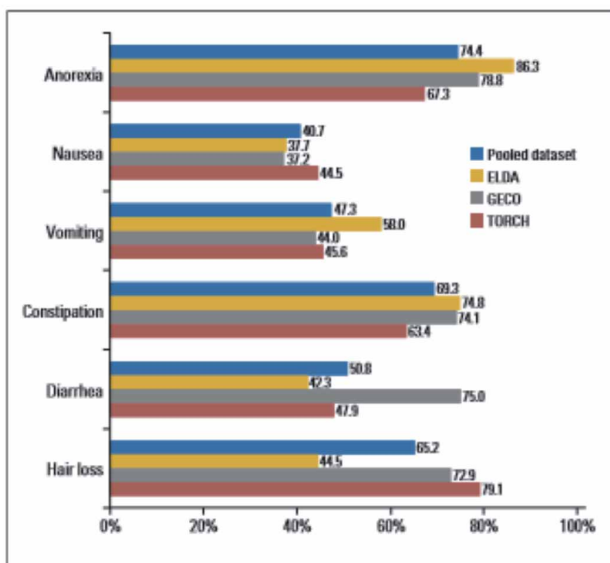


Fig 2. Proportion of under-reporting by physicians in whole data set and scattered by clinical trial. Under-reporting was calculated as rate of cases where physicians reported grade 0 toxicity in all cycles, of cases where patients reported toxicity in \geq one cycle. ELDA, Elderly Breast Cancer—Docetaxel Adjuvant; GECO, Gemcitabine—Coxib; TORCH, Tarceva or Chemotherapy.

L'analyse de ces études portant sur la discordance médecins/patients montre que le médecin a tendance à déclarer davantage (voire uniquement) les effets secondaires qui engagent le pronostic vital des patients, comme par exemple l'anémie, la fièvre, mais néglige d'autres effets indésirables qui pour autant peuvent être source d'une véritable source d'inconfort et de souffrance pour les malades.

Une étude⁸ réalisée chez des patients traités pour un cancer de la prostate a montré que même dans le cas d'effets secondaires déclarés comme très gênants par les patients, un taux important de discordance persiste (Tableau 2).

Tableau 2. Discordance médecins patients dans l'évaluation des effets secondaires considérés comme gênants par les patients

	3-month evaluation		
	Reported by patients as disturbing/very disturbing <i>n</i>	Not reported by physicians	
		<i>n</i>	% discordance
Hot flushes	59	30	50.8
Fatigue	74	46	62.2
Sexual dysfunction	104	85	81.7
Joint/muscle pain	57	51	89.5

La plupart des études ont pourtant été réalisées dans le cadre d'un essai clinique randomisé, contexte particulièrement contraint où les effets secondaires sont recueillis prospectivement par les médecins, en utilisant une grille de gradation des effets secondaires (CTCAE pour Common Terminology Criteria of Adverse Events), ce qui peut laisser supposer qu'en situation de « vraie vie », l'écart entre les effets secondaires déclarés par les médecins et ceux subis par les patients est probablement plus grand.

La sous-évaluation des effets secondaires des traitements est particulièrement problématique dans un contexte réglementaire où le **rapport bénéfice risque** des traitements anticancéreux est précisément basé sur l'estimation des toxicités. Une information complète est non seulement utile, mais primordiale pour les autorités de santé qui délivrent les autorisations d'utilisation des médicaments. Les toxicités sont le plus souvent établies dans le cadre des essais cliniques, sur la base des déclarations des médecins. Dès 2008 aux Etats-Unis, une équipe de chercheurs a développé une version adaptée du CTCAE, afin de promouvoir l'auto déclaration des effets secondaires par les patients eux-mêmes, dans le cadre des essais cliniques^{13,14}. Plus récemment, des recommandations ont été publiées, pour établir la liste d'un nombre « minimum » de symptômes à recueillir du point de vue des patients dans le cadre des essais cliniques en oncologie¹⁵.

PROs : amélioration de la qualité des soins et de l'observance

La sous-estimation des effets indésirables des traitements est problématique également pour la **qualité des soins**, notamment parce qu'on ne peut traiter un symptôme que l'on ne connaît pas. Un certain nombre de travaux ont montré qu'une mauvaise estimation de l'intensité des symptômes est le principal facteur prédictif d'une mauvaise prise en charge de certains effets indésirables¹⁶, en particulier la douleur et la dépression¹⁷. L'utilisation des PROs dans ce contexte pourrait dès lors produire un bénéfice individuel pour les patients. Le NHS anglais a d'ailleurs instauré en 2009 un système de recueil systématique de PROs pour certains actes de chirurgie à des fins d'amélioration du service rendu au patient¹⁸.

La question de l'**observance** est également centrale, notamment dans le cadre d'une maladie dont la prise en charge devient chronique chez des malades qui sont traités pour la plupart hors de l'hôpital. Une non prise en compte des effets secondaires perçus par les patients est un facteur favorisant des comportements d'inobservance, comme l'ont montré les travaux pionniers menés dans le domaine du VIH^{19,20}. A l'ère du développement des thérapies orales, l'implication des patients dans cette question est particulièrement centrale.

Les PROs comme facteur pronostic de l'état de santé

De manière plus générale, on sait aujourd'hui que les *Patient Reported Outcomes* sont mieux **corrélés avec l'état de santé du patient** que les évaluations faites par les médecins. Une étude publiée en 2009¹³ a notamment montré que l'évaluation de la toxicité réalisée par les médecins est prédictive des événements cliniques indésirables alors que celle évaluée par les patients est prédictive de l'état de santé. Ceci tend à confirmer qu'une



information complète sur le profil toxique d'un médicament doit inclure à la fois les déclarations faites par les médecins, mais également les PROs. En particulier, un certain nombre d'études ont montré que l'utilisation répétée de ces mesures amélioreraient non seulement la qualité de vie des patients, mais également leur survie ^{21,22,23,24,25}.

Les PROs comme possible outil d'amélioration de la relation médecin/patient et des décisions thérapeutiques

La sous-évaluation systématique des symptômes lorsqu'ils sont évalués par les médecins traduit une certaine distorsion dans la communication médecins-patients. L'intégration du point de vue des patients dans leur prise en charge par l'intermédiaire des PROs est un possible facteur favorisant cette communication²⁶. Dans un contexte idéal de décision médicale partagée, l'implication des patients dans leur prise en charge exige une information complète et appropriée sur laquelle baser leurs choix.

PROs : transfert de la recherche à la routine ?

Les travaux théoriques s'intéressant aux *Patient Reported Outcomes* datent maintenant de plusieurs décennies, développés essentiellement (exclusivement ?) dans le cadre d'essais cliniques. Si cette question n'est donc pas nouvelle, on trouve aujourd'hui un écho important dans la communauté médicale sur leur utilisation en routine. La France est plutôt en retard dans ce domaine. Les Américains ont par exemple développé depuis 2008 une grille d'évaluation des toxicités, basée sur le modèle utilisé par les médecins (la grille CTCAE), mais qui est adaptée à l'auto-remplissage par les patients. A ce jour, un certain nombre d'établissements américains recueillent en routine des *Patient Reported Outcomes* dans le cadre de la prise en charge et la surveillance de leurs patients.

Un débat plus que jamais d'actualité : une plénière à l'ASCO 2017

L'oncologue américain Ethan Basch a présenté au plus grand congrès international de cancérologie (l'ASCO), les résultats d'un essai clinique mené de septembre 2007 à janvier 2011²⁷. Cette étude, menée sur 766 patients traités par chimiothérapie pour un cancer métastatique, a évalué l'intérêt d'une application web (STAR pour *Symptom Tracking and Reporting*) permettant aux malades de signaler leurs symptômes en temps réel (12 symptômes). En cas de symptômes importants ou s'aggravant, une alerte était déclenchée pour les infirmières. L'étude a montré que la survie des patients ayant bénéficié de cette application était significativement supérieure de 5 mois de plus à celle des patients ayant reçu un suivi classique (31,2 mois comparés à 26 mois). Cette étude a par ailleurs montré que la durée de la chimiothérapie était de deux mois supplémentaires (8,2 mois contre, 6,3 mois) chez les patients du groupe suivi du fait d'une nette amélioration de leur qualité de vie. Ethan Basch, auteur de cette étude précise que « *si le gain en survie peut paraître limité, il est supérieur à ce qui est obtenu avec de nombreux médicaments très coûteux qui ciblent les cancers avancés* ».

CONCLUSION

La place du patient dans sa prise en charge a beaucoup évolué ces dernières années. Les critères d'évaluation rapportés par les patients (*Patient-Reported Outcomes*) sont désormais des critères de jugement incontournables, réclamés par les autorités sanitaires et les organismes de régulation, utiles aux médecins et avant tout aux patients. A l'ère d'une médecine que l'on qualifie souvent de personnalisée, les *Patient Reported Outcome* doivent être considérés comme une mesure standard du résultat médical, au même titre que l'efficacité clinique, afin de placer enfin les patients au centre du processus d'évaluation des stratégies de santé.

Bibliographie

1. Patrick DL, Burke LB, Powers JH et al. Patient-reported outcomes to support medical product labeling claims: FDA perspective. *Value Health* 2007; **10 Suppl 2**: S125-137.
2. Porter ME, Larsson S, Lee TH. Standardizing Patient Outcomes *Measurement*. *N Engl J Med* 2016; **374**: 504–506.
3. U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes* 2006; **4**: 79.
4. Briançon S, Kessler M. Qualité de vie et maladies rénales chroniques. http://www.jle.com/fr/ouvrages/e-docs/qualite_de_vie_et_maladies_renales_chroniques_278626/ouvrage.phtml (accessed 9 Jun2017).
5. Vodicka E, Kim K, Devine EB, Gnanasakthy A, Scoggins JF, Patrick DL. Inclusion of patient-reported outcome measures in registered clinical trials: Evidence from ClinicalTrials.gov (2007-2013). *Contemp Clin Trials* 2015; **43**: 1–9.
6. Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting. *N Engl J Med* 2010; **362**: 865–869.
7. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Basch E. Patient-reported outcomes and the evolution of adverse event reporting in oncology. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 5121–5127.
8. Gravis G, Marino P, Joly F et al. Patients' self-assessment versus investigators' evaluation in a phase III trial in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15). *European Journal of Cancer* 2014; **50**: 953–962.
9. Montemurro F, Mittica G, Cagnazzo C et al. Self-evaluation of Adjuvant Chemotherapy-Related Adverse Effects by Patients With Breast Cancer. *JAMA Oncol* 2016; **2**: 445–452.
10. Di Maio M, Gallo C, Leighl NB et al. Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: agreement between patient and physician reporting in three randomized trials. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 910–915.
11. Petersen MA, Larsen H, Pedersen L, Sonne N, Groenvold M. Assessing health-related quality of life in palliative care: comparing patient and physician assessments. *Eur J Cancer* 2006; **42**: 1159–1166.
12. Fromme EK, Eilers KM, Mori M, Hsieh Y-C, Beer TM. How accurate is clinician reporting of chemotherapy adverse effects? A comparison with patient-reported symptoms from the Quality-of-Life Questionnaire C30. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 3485–3490.
13. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst* 2014; **106**. doi:10.1093/jnci/dju244.
14. Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA et al. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *JAMA Oncol* 2015; **1**: 1051–1059.
15. Reeve BB, Mitchell SA, Dueck AC et al. Recommended Patient-Reported Core Set of Symptoms to Measure in Adult Cancer Treatment Trials. *J Natl Cancer Inst* 2014; **106**. doi:10.1093/jnci/dju129.
16. Macquart-Moulin G, Viens P, Bouscary ML et al. Discordance between physicians' estimations and breast cancer patients' self-assessment of side-effects of chemotherapy: an issue for quality of care. *Br J Cancer* 1997; **76**: 1640–1645.
17. Laugsand EA, Sprangers MAG, Bjordal K, Skorpen F, Kaasa S, Klepstad P. Health care providers underestimate symptom intensities of cancer patients: a multicenter European study. *Health Qual Life Outcomes* 2010; **8**: 104.
18. Black N. Patient reported outcome measures could help transform healthcare. *BMJ* 2013; **346**: f167.
19. Duran S, Spire B, Raffi F et al. Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV Clin Trials* 2001; **2**: 38–45.
20. Spire B, Duran S, Souville M et al. Adherence to highly active antiretroviral therapies (HAART) in HIV-infected patients: from a predictive to a dynamic approach. *Soc Sci Med* 2002; **54**: 1481–1496.
21. Collette L, van Andel G, Bottomley A et al. Is baseline quality of life useful for predicting survival with hormone-refractory prostate cancer? A pooled analysis of three studies of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 3877–3885.
22. Efficace F, Bottomley A, Smit EF et al. Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975. *Ann Oncol* 2006; **17**: 1698–1704.
23. Park SH, Cho MS, Kim YS et al. Self-reported health-related quality of life predicts survival for patients with advanced gastric cancer treated with first-line chemotherapy. *Qual Life Res* 2008; **17**: 207–214.



24. Bonnetain F, Paoletti X, Collette S *et al.* Quality of life as a prognostic factor of overall survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results from two French clinical trials. *Qual Life Res* 2008; **17**: 831–843.

25. Diouf M, Filleron T, Barbare J-C *et al.* The added value of quality of life (QoL) for prognosis of overall survival in patients with palliative hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013; **58**: 509–521.

26. Velikova G, Booth L, Smith AB *et al.* Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 714–724.

27. Basch E, Deal AM, Dueck AC *et al.* Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *JAMA* 2017. doi:10.1001/jama.2017.7156.