

Mise à jour à propos du programme de recherche sur les SMD à l'hôpital Sunnybrook

L'ACAAM a récemment octroyé un financement supplémentaire au programme de recherche sur les syndromes myélodysplasiques (SMD) de l'hôpital Sunnybrook (Centre des sciences de la santé Sunnybrook). Nous avons rencontré la D^{re} Rena Buckstein, cheffe des essais cliniques en hématologie à Sunnybrook, afin d'en savoir plus sur le projet.

Pouvez-vous nous donner un aperçu du programme de recherche sur les SMD ?

J'ai lancé le registre MDS-CAN il y a une vingtaine d'années. À l'origine je souhaitais documenter l'épidémiologie des SMD au Canada, car de telles données n'existaient pas. Au fil du temps, le projet a évolué, par exemple pour évaluer l'impact des SMD sur la qualité de vie. Le tout a démarré à l'hôpital torontois Sunnybrook. Après avoir peaufiné notre méthodologie, nous avons invité d'autres centres au pays à s'ajouter au registre.

À l'origine, nous nous concentrons sur les caractéristiques des patients et leur qualité de vie. Puis, sous la direction du D^r Shabbir Alibhai, gériatre du Centre de cancérologie Princess Margaret, nous avons élargi notre approche. Par exemple en prenant en compte l'impact d'aspects propres aux patients – dont la fragilité, l'invalidité et les comorbidités – sur les résultats cliniques, plutôt que seulement les caractéristiques de la maladie (chromosomes, blastes, etc.). Ainsi, nous voulions mieux comprendre comment le « récepteur » (le patient en tant qu'hôte), pas seulement la « semence » (la maladie), influe sur l'évolution de l'état de santé.

Pour y parvenir, nous avons recouru à des outils validés évalués chaque année, puis nous avons suivi l'évolution des patients. D'une part, nous avons pu valider l'importance des caractéristiques des SMD afin d'émettre des estimations de survie. D'autre part, nous avons affiné et amélioré ces modèles pronostiques en y intégrant les caractéristiques propres aux patients. Nous tentons d'ailleurs de sensibiliser la communauté internationale à l'importance de prendre en compte la fragilité et la comorbidité. Nos travaux jouissent aujourd'hui d'une reconnaissance planétaire.

Où en êtes-vous dans l'évolution de votre projet ?

Peu à peu, nous avons ajouté des établissements de partout au Canada et nous sommes désormais représentés dans la plupart des provinces. Notre registre compte actuellement 16 établissements intégrés et d'autres souhaitent s'y joindre. Quand un patient adhère au registre, son diagnostic doit remonter à moins d'un an, à partir d'une biopsie de moelle osseuse. Lors de l'adhésion, nous lui demandons de remplir plusieurs questionnaires sur sa qualité de vie, dont l'un qui se nomme *QUALMS* (Quality of Life in Myelodysplasia Scale).

Il a été spécifiquement créé pour les patients atteints de SMD, puis validé avec l'aide du registre.

Après, un assistant de recherche mesure la vitesse à laquelle le patient franchit quatre mètres, en plus de le chronométrer lorsqu'il se lève d'une chaise et s'y assoit 10 fois sans aide. Par la suite, nous mesurons sa force de préhension. Cela constitue l'évaluation de la condition physique. Nous évaluons aussi sa fragilité à l'aide de l'échelle de fragilité de Rockwood et d'une échelle élaborée par le réseau MDS-CAN. Nous lui faisons également remplir une échelle d'évaluation de l'incapacité. Ces tests ne prennent que quelques minutes.

Nous terminons actuellement l'évaluation de la qualité de vie (QdV) au fil du temps : quels éléments permettent de prédire une amélioration ou une détérioration de la QdV ? Le tout est-il lié à la maladie : les patients deviennent-ils dépendants ou indépendants des transfusions ; prennent-ils certains médicaments ; leur score de risque a-t-il une incidence ? Ce qui ressort souvent, c'est le rôle déterminant des facteurs liés au patient pour prédire l'évolution des scores de QdV. Ainsi, les patients fragiles ou présentant une incapacité affichent des scores de QdV inférieurs au fil du temps, nonobstant les caractéristiques de leur maladie, comme leur taux d'hémoglobine ou leur dépendance aux transfusions. Il est important de prendre en compte les facteurs liés au patient dans l'évaluation de la qualité de vie lors des essais cliniques, car ils peuvent influencer les scores de QdV dans une mesure dépassant l'obtention d'une indépendance transfusionnelle ou l'amélioration des numérations sanguines. Voilà un autre exemple de la façon dont le registre canadien contribue à la recherche.

Quelle sera la prochaine étape ?

La prise en main des patients atteints de SMD par la conception d'un instrument de mesure de la qualité de vie plus souple et davantage facile à utiliser, capable de rendre compte des symptômes et des fonctions qui comptent le plus pour eux. À l'heure actuelle, nous employons des outils plus généraux utilisés en oncologie, dont les questions portent sur des symptômes parfois moins pertinents pour les patients atteints de SMD et moins susceptibles d'être influencés par la maladie. Aussi, plusieurs de ces questionnaires sont complexes et longs, entraînant une lassitude chez les participants. Nous élaborons un outil en 10 points utilisable tant dans la pratique quotidienne que lors des essais cliniques afin de mieux évaluer l'impact de nos traitements. Nous espérons qu'un représentant de l'ACAAM sera présent lors d'une réunion organisée cet automne avec des experts internationaux des SMD dans le but d'aborder cette question et de finaliser le choix de nos questions. Une fois l'outil validé, nous solliciterons l'approbation de l'organisme FDA afin qu'il devienne l'instrument de référence pour l'évaluation des symptômes des SMD lors des essais cliniques.

Un autre aspect utile du registre des SMD consiste à fournir des données pour la modélisation pharmaco-économique. L'évaluation chiffrée des états de santé (dépendance

aux transfusions, anémie, traitement spécifique, etc.) réalisée par nos patients à l'aide de l'outil EQ-5D fournit des données utiles de santé. Celles-ci peuvent être utilisées dans les analyses décisionnelles effectuées par les organismes gouvernementaux pour déterminer le rapport coût-efficacité d'un nouveau médicament. Parfois, le médicament fonctionne, mais il est extrêmement cher pour le contribuable et ne peut donc pas être approuvé à des fins de financement par le ministère de la Santé, à moins que son prix ne soit réduit.

Enfin, nous fournissons une analyse de l'efficacité des médicaments en « situation réelle ». Le luspatercept obtient-il un taux de réponse de 38 % chez les patients qui dépendent des transfusions ? À quelle dose ? Combien de temps restent-ils sous traitement ? Il est important d'étudier le tout, car lorsque les patients participent à des essais cliniques, ils sont dans une forme optimale qui ne reflète pas réellement la « vraie vie ». Des gens sont exclus pour plusieurs raisons : altération de la fonction rénale ou hépatique, mauvais état fonctionnel, etc. Nous ne reproduisons donc pas toujours les résultats des essais cliniques dans le monde réel. En consultant notre registre, nous pouvons ensuite vérifier si nos résultats correspondent à ceux obtenus lors de l'essai clinique. Par exemple, nous avons publié un article dans le périodique *British Journal of Haematology*. Il était axé sur des données de l'Ontario montrant que le taux de survie des personnes sous azacitidine était loin du résultat observé dans l'essai clinique ayant mené à l'approbation du médicament au Canada. Ce sont des données importantes dont le gouvernement a besoin pour ses modèles économiques, mais aussi pour nous, afin de mieux conseiller nos patients. Nous pouvons ainsi intégrer plus de données du monde réel et de scores de fragilité dans les renseignements que nous transmettons aux patients.

Ces nouvelles approches pronostiques sont-elles implantées dans tout le pays ?

L'intégration des tests de mutation dans le score pronostique révisé, l'IPSS-M (pour *Molecular International Prognostic Scoring System*), constitue désormais la norme de soins. L'inclusion des données sur la fragilité dans l'établissement des pronostics n'est pas uniforme au Canada. Cependant, plusieurs médecins la prennent en considération. À force d'insistance, l'idée s'imposera. Nous espérons prouver que la fragilité permet aussi d'affiner le pronostic de l'IPSS-M. L'intégration des évaluations gériatriques dans les cancers du sang gagne du terrain, lentement mais sûrement.

Votre description de projet évoque l'analyse par intelligence artificielle des jumeaux numériques. De quoi s'agit-il ?

Certaines initiatives démontrent que plus l'ensemble de données est vaste, plus il est possible d'en bénéficier. Lorsque des banques de données du monde entier peuvent partager leurs renseignements de manière anonymisée, il devient possible de réaliser des modélisations plus puissantes grâce à l'intelligence artificielle. Nous avons transmis les

données du registre des SMD à un partenaire en Italie qui mène ce projet. Il a affiné les modèles pronostiques et prédictifs en utilisant le jumelage numérique.

Qu'y a-t-il d'autre à savoir sur votre programme de recherche ?

Nous menons actuellement une étude pilote de 12 semaines sur la bague connectée OURA auprès de 60 patients atteints de SMD : 30 dépendants de transfusions de globules rouges et 30 non-dépendants. La bague OURA est un objet connecté pratique qui mesure en continu les données biométriques du patient. Les patients peuvent la porter 24 heures par jour, sept jours sur sept, peu importe leurs activités. Je suis curieuse de voir si les données biométriques d'une personne atteinte de SMD procurent des renseignements pronostiques (inactivité, variabilité de la fréquence cardiaque, qualité du sommeil, etc.). De plus, je désire comparer la biométrie des gens dépendants des transfusions à celle des gens indépendants, celle des personnes sévèrement anémiées à celle des personnes qui ne le sont pas, et celle des personnes fatiguées à celle de gens qui ne le sont pas. Quel est l'impact du sommeil sur le fonctionnement quotidien ? Notre étude pilote recrute des patients à Sunnybrook. Si les résultats sont prometteurs, j'espère obtenir du financement pour la déployer auprès d'un plus grand nombre de patients à l'échelle du pays. Il s'agit de données objectives, et non subjectives comme les questionnaires de qualité de vie. Il nous reste encore 21 places disponibles. Je serais donc ravie que des patients nous soient recommandés pour cette étude.