

Aider à la décision d'un changement de traitement chez des patients atteints de sclérose en plaques à partir de scores de propensions dynamiques

Camille Sabathé ^a, David Laplaud ^{b,c}, Yohann Foucher ^{a,c}

a : UMR1246 SPHERE, INSERM, Université de Nantes, Université de Tours, Nantes

b : UMR1064 CRTI, INSERM, Université de Nantes, Nantes ; Service de Neurologie, CHU Nantes, CIC Inserm 004, Nantes

c : Centre Hospitalier de Nantes, Nantes

contact : camille.sabathe@univ-nantes.fr

La sclérose en plaques est une maladie chronique avec une évolution hétérogène entre les patients. Cette évolution peut être ralentie par différents traitements. Le score de Rio¹ est l'outil le plus populaire pour prédire la réponse aux interférons-beta. Son objectif est de switcher précocement les patients à haut risque de non-réponse vers un traitement de seconde ligne. Nous avons récemment rapporté ses limites méthodologiques.²

Nous avons proposé une méthodologie originale en 3 étapes, mêlant causalité et prédiction, pour développer et valider un score permettant d'aider la décision de switch ou de surveillance.

1. Nous avons divisé la cohorte de l'Observatoire Français de la Sclérose en Plaque (OFSEP) aléatoirement pour l'apprentissage et la validation.

2. A partir de la cohorte d'apprentissage, nous avons émulé un premier essai clinique randomisé (N=2174) comparant des patients à partir du temps de switch à des patients recevant toujours un traitement de première ligne à ce même moment. L'appariement a été fait par des scores de propension dynamiques,³ construits à l'aide d'un modèle de Cox avec variables et effets dépendant du temps. Dans ce pseudo-essai, un autre modèle de Cox nous a permis de prédire des rapports de risque (RR) si les patients avaient switché plutôt que d'être surveillés. Nous avons identifié deux sous-populations : l'une ayant un bénéfice au switch (RR < 0.84) et l'autre sans bénéfice au switch (RR ≥ 0.84).

3. A partir de la cohorte de validation, nous avons émulé deux autres essais comparables au premier mais avec comme critère d'inclusion un RR < 0.84 (N=648) et un RR ≥ 0.84 (N=414). Pour le premier, la survie libre de poussée à 3 ans était de 51.6% (IC95% de 44.9 à 58.3) dans le groupe switch versus 28.3% (IC95% de 20.1 à 30.9) dans le groupe surveillance. Dans le second, ces chiffres étaient de 52.4% dans le groupe switch (IC95% de 42.9 à 61.8) et de 51.8% dans le groupe surveillance (IC95% de 46.1 à 65.5).

Alors que de nombreux outils prédictifs de réponse thérapeutique sont aujourd'hui développés et validés sur leurs capacités à pronostiquer l'évolution de la maladie (calibration et discrimination), ils sont peu utilisés en pratique clinique. L'une des raisons est probablement l'absence de démonstration de leur utilité lorsqu'ils sont utilisés dans un programme de médecine stratifiée. Nous avons souhaité proposer une méthodologie proche des attentes des professionnels de santé. Pour cette application en sclérose en plaques, il reste important de répliquer l'étape 3 sur des cohortes externes.

1. Río, J. *et al.* Measures in the first year of therapy predict the response to interferon β in MS. *Mult Scler* **15**, 848–853 (2009).
2. Havas, J. *et al.* Predictive Medicine in Multiple Sclerosis: a Systematic Review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 101928 (2020) doi:10.1016/j.msard.2020.101928.
3. Lu, B. Propensity Score Matching with Time-Dependent Covariates. *Biometrics* **61**, 721–728 (2005).