

► La e-santé est à la mode, mais les éléments cliniques démontrant son utilité sont rares et se limitent à de la transmission de données relatant des symptômes, sans analyse spécifique. La théorie du chaos est applicable à la dynamique du cancer. Elle apporte des possibilités d'utilisation de ses propriétés pour développer des outils pratiques de surveillance pertinents et validés pour les patients. La théorie du chaos déterministe est applicable à la compréhension de la dynamique tumorale du fait des interactions entre les cellules tumorales, endothéliales et immunitaires. La théorie de l'observabilité est une de ses propriétés qui suggère que le suivi de l'hôte (le patient, par ses symptômes et son poids) est une variable puissante pour évaluer la dynamique de la maladie et son impact. Le suivi intensif et l'analyse des symptômes des patients pour détecter des récurrences et des complications cliniques par une *web-application*<sup>2</sup> (*Moovcare*<sup>TM</sup>) ont démontré leur intérêt chez près de 300 patients dans 4 études prospectives dont 1 essai pilote montrant un bénéfice de 27 % en survie à 1 an, et un essai randomisé de phase 3 avec un bénéfice de 26 % de survie à 1 an, par rapport à un suivi classique. Six autres études de suivi intensif montrent des résultats favorables en oncologie pour un total de plus de 2 000 patients randomisés. ◀

### Théorie du chaos et cancer

La prédiction individuelle de l'évolution clinique des patients atteints de cancer est difficile car le système cancer-patient est, en fait, un système dynamique dans lequel la croissance des cellules cancéreuses

## Numérique et santé (5) Suivi et survie des patients atteints de cancer du poumon par web-application

Fabrice Denis<sup>1,2</sup>



<sup>1</sup>Institut inter-régional de cancérologie Jean Bernard, 9, rue Beauverger, 72000 Le Mans, France.

<sup>2</sup>CORIA UMR 6614-Normandie université, CNRS - université et INSA de Rouen, campus universitaire du Madrillet, F-76800 Saint-Étienne du Rouvray, France.

[f.denis@cjb72.org](mailto:f.denis@cjb72.org)

est fortement modulée par les cellules normales, les cellules endothéliales et les cellules immunitaires [1-4]. Cette modulation de la croissance des cellules tumorales par les cellules environnantes est démontrée par les différences que l'on observe entre la croissance des cellules *in vitro* (en l'absence de cellules environnantes) et celle dans l'organisme (dans lequel les cellules environnantes limitent la division des cellules souches cancéreuses) [5].

Ces interactions entre ces différentes cellules conduisent à une dynamique de la croissance tumorale régie par la théorie du chaos, c'est-à-dire imprévisible à long terme car très sensible aux conditions initiales. Cela signifie qu'une petite variation de l'un des paramètres de prolifération/mort cellulaire d'une des quatre composantes cellulaires (cellules tumorales, normales, endothéliales et immunitaires) peut infléchir la dynamique du système (c'est le cas de la transition [switch] angiogénique, à un stade précoce, jusqu'au phénotype métastatique, à un stade plus tardif) et donc la croissance tumorale [2]. Les modèles mathématiques chaotiques se rapprochant le plus du modèle « cancer » sont les *modèles en compétition* et les *modèles proie/prédateur*<sup>2</sup>. Ces modèles sont imprévisibles à long terme : il suffit d'un changement minime d'un paramètre pour modifier totalement la dynamique du système. La théorie de l'observabilité de ces modèles démontre en revanche que la variable la plus pertinente à observer, pour mieux

<sup>1</sup> Une *web-application* est une application consultable sur tout matériel informatique (*smartphone*, tablette, ordinateur) pourvu d'un logiciel de navigation sur internet.

<sup>2</sup> Les équations de prédation de Lotka-Volterra, désignées sous le terme de « modèle proie-prédateur », sont un couple d'équations différentielles non-linéaires du premier ordre, couramment utilisées pour décrire la dynamique de systèmes biologiques dans lesquels un prédateur et sa proie interagissent.

évaluer la dynamique de ce type de système, est la proie (c'est-à-dire les cellules hôtes). Dans notre modèle à quatre populations, c'est la population de cellules normales (ou hôtes) qui doit fournir la meilleure observabilité de la dynamique du système cancer-patient [2, 6]

## Applications cliniques

Pour valider ce modèle, qui suggère que les cellules hôtes (la proie) représentent une variable importante constituant la meilleure observabilité de la dynamique d'un cancer, une application internet permettant au patient de rapporter, chaque semaine, ses symptômes et son poids dans le but de détecter une récurrence dès les premiers signes, a été développée dans notre laboratoire.

Cette application, appelée *Moovcare*<sup>TM</sup>, analyse la dynamique et l'association des symptômes au fil du temps. Elle déclenche des alertes spécifiques pour le médecin (rechute, complications cliniquement pertinentes de type embolie pulmonaire, sepsis, etc.) lorsque certaines conditions sont réunies. L'assistante du médecin contacte alors le patient par téléphone, afin de vérifier l'absence d'erreur de saisie et la présence effective des symptômes. Le médecin décide ensuite de convoquer, ou non, le patient en consultation pour une prise en charge rapide. Le choix du cancer du poumon dans l'élaboration de l'application a été guidé par l'absence de standard de surveillance des stades avancés de ce cancer, 90 % des rechutes étant symptomatiques et, plus généralement, les rechutes, en oncologie, apparaissant rarement le jour de la visite ! En revanche, les patients symptomatiques attendent souvent leur scanner prévu dans les semaines ou mois à venir avant de consulter. Ils ne sont pas enclins à aller d'eux-mêmes voir le cancérologue, afin de ne pas entrer de nouveau dans le circuit des thérapies souvent lourdes qu'ils viennent de quitter.

Deux études prospectives incluant 42 et 43 patients à haut risque de rechute ont été réalisées, afin de valider un algorithme définissant les règles de déclenchement d'alerte fondées sur l'analyse de 6 puis 11 symptômes. Les sensibilités de la méthode ont été respectivement de 86 et 100 %, et les alertes sont apparues en moyenne six semaines avant les dates prévues (tous les 3 à 4 mois) pour la réalisation des scanners et les visites systématiques [7,8]. Une étude pilote réalisée chez 98 patients, non randomisée et mono-centrique, avait suggéré un bénéfice de la survie de 27 % à 1 an chez les patients utilisant l'application par rapport à une cohorte historique [9].

## Étude de phase 3

Une étude randomisée de phase 3, multicentrique, a été réalisée. Elle évaluait la survie globale entre (1) un suivi hebdomadaire par la *web-application* (bras expérimental), dans laquelle les patients transmettaient, entre les consultations programmées, leurs symptômes à leur oncologue (Figure 1), et (2) un suivi clinique classique avec scanner systématique (tous les 3 à 6 mois ou plus souvent, à la discrétion de l'investigateur - bras standard). Les patients à haut

Poids ( Si poids en décimales, saisir : 80.4 et non 80,4 )

Appétit : non communiqué

Sensation de faiblesse : non communiqué

Douleur : non communiqué

Toux : non communiqué

Essoufflement : non communiqué

Déprime : non communiqué

Fièvre au moins égale à 38.2 : non

Gonflement brutal du visage : non

Apparition d'une boule sous la peau : non

Changement de la voix : non

Apparition ou augmentation du sang dans les crachats : non

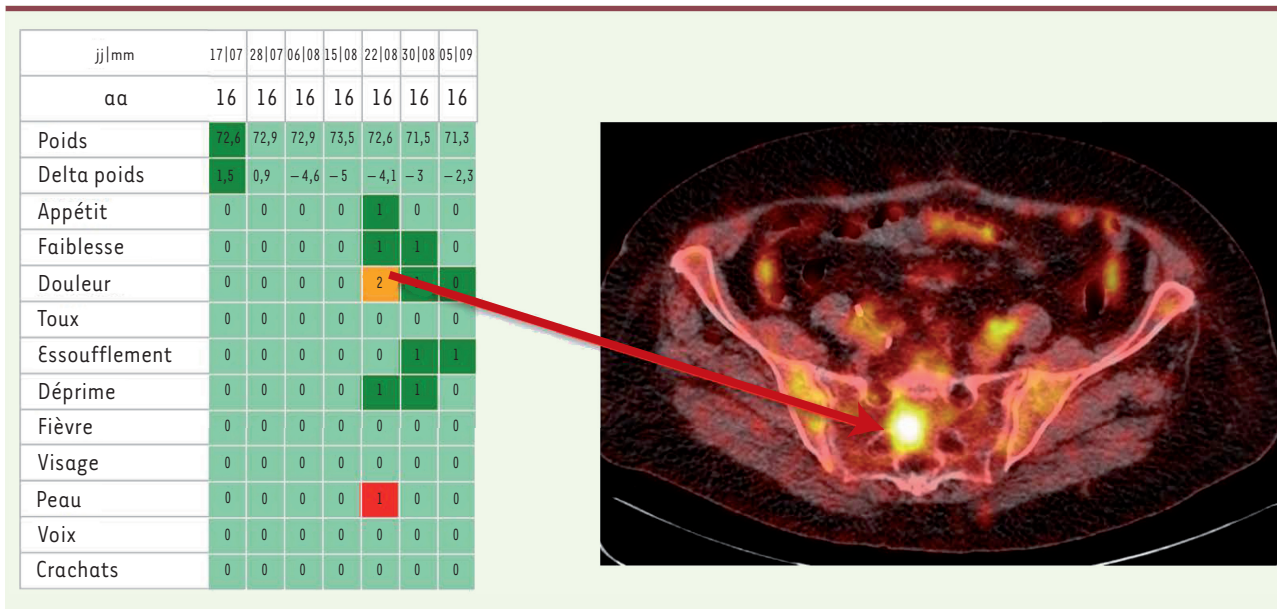
Commentaire libre ( champ facultatif )

Figure 1. Formulaire que remplit le patient chaque semaine sur la *web-application Moovcare*<sup>TM</sup>. Une fenêtre de texte libre permet au patient de transmettre des symptômes autres que ceux des menus du formulaire.

risque de rechute non évolutifs après traitement ont été inclus dans l'étude. Un traitement de maintien, ou par des inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) était autorisé. Un accès à internet était requis.

Dans le bras expérimental, un message d'alerte était envoyé au médecin si des critères d'association ou de dynamique de symptômes étaient remplis (perte de poids, nouveaux signes symptomatiques généraux, nodule sous-cutané, dysphonie, etc.) (Figure 2). Un bilan d'imagerie était alors rapidement prescrit et des soins de support précoces étaient réalisés selon la symptomatologie. La qualité de vie et l'état général à la rechute ont également été examinés.

Cent trente-trois patients ont été randomisés. Cent vingt et un ont pu être inclus dans l'analyse en intention de traiter (ITT). La survie médiane était de 19 mois *versus* 12 mois, en faveur du bras expérimental (*hazard ratio* HR = 0,325 ; IC à 95 % : 0,157-0,672, p = 0,0014) (Figure 3). À la rechute, 76 % des patients du bras expérimental avaient conservé un bon ou un très bon état général *versus* 33 % dans le bras standard (p < 0,001). La qualité de vie était significativement



**Figure 2.** Écran du médecin montrant les résultats des symptômes du patient. Cas d'une récurrence osseuse et sus-claviculaire confirmée par tomographie par émission de positons (TEP) s'étant manifestée par des douleurs, une asthénie et une anorexie débutante.

Références	Nombre de patients	Web-App	Multicentrique	Type de cancer	Critère principal	Bénéfice à un an
[16]	151	Non	Non	Poumon	QoL	+17 %
[15]	766	Oui	Non	Tous	QoL	+14 %
[14]	207	Non	Oui	Tous	QoL	+15 %
[9]	98	Oui	Non	Poumon	Sensibilité	+27 %
[10]	133	Oui	Oui	Poumon	Survie	+26 %

**Tableau 1.** Études de surveillance intensive, avec ou sans applications de e-santé. QoL : qualité de vie.

améliorée dans le bras expérimental et le nombre d'imageries par scanner et tomographie par émission de positons a été divisé par deux par patient et par an [10].

Les bénéfices observés dans l'étude ont été attribués aux traitements des récurrences, qui ont été délivrés plus précocement et de façon plus intensive chez des patients dont l'état général permettait des thérapeutiques plus optimales, ainsi qu'à la détection précoce d'événements intercurrents dangereux (embolie pulmonaire, sepsis), et à la réalisation de soins de support plus précoces et mieux suivis, grâce au formulaire de l'application permettant au patient de décrire l'évolution de ses symptômes.

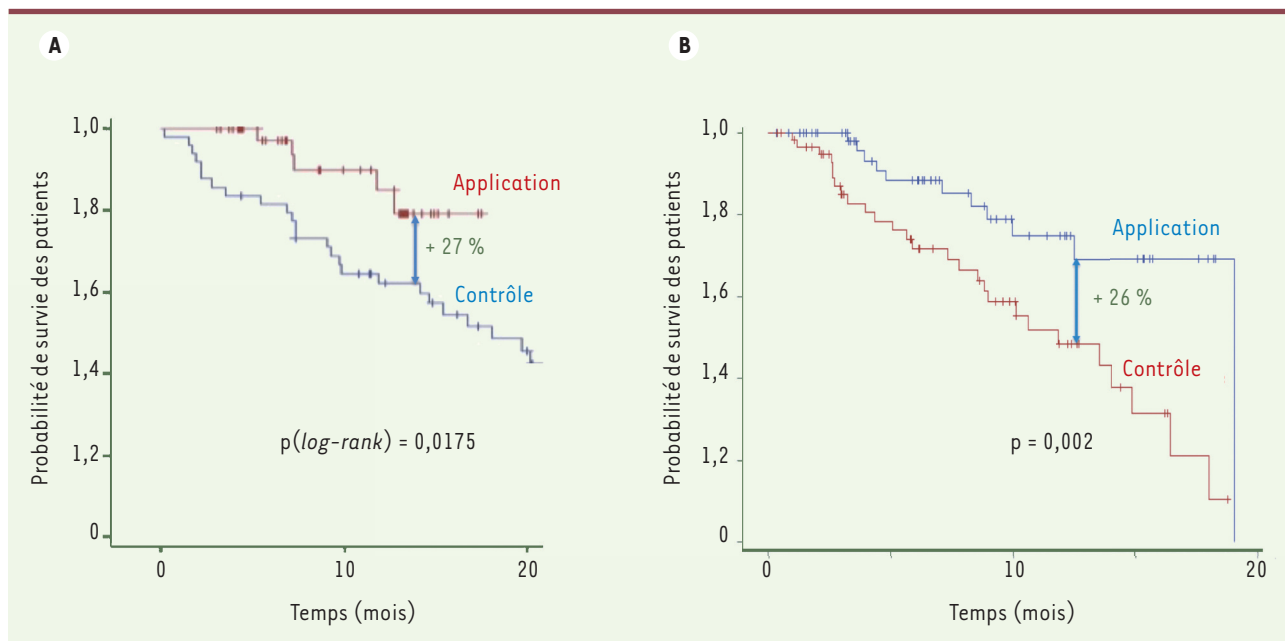
Plusieurs autres études randomisées de suivi intensif, qu'il repose ou non sur l'utilisation d'applications e-santé, suggèrent un fort bénéfice clinique sur l'amélioration des symptômes et/ou en survie globale [11-16] (Tableau 1). Elles n'étaient cependant pas toutes multicentriques, et aucune n'avait évalué la survie globale. Ce sont cependant déjà plus de 2 000 patients qui ont été impliqués dans ce type d'études de surveillance.

## Conclusion

Les éléments cliniques valident le concept mathématique d'observabilité de l'hôte suggéré par les modèles mathématiques de dynamique tumorale chaotique, comme les modèles proie/prédateur ou les modèles en compétition. Le suivi intensif de l'hôte (c'est-à-dire le patient et ses symptômes) par une *web-application* améliore ainsi la survie du patient, en permettant l'établissement rapide d'un traitement intensif de la rechute et un maintien d'une qualité de vie la plus élevée possible, par la réalisation de soins de support plus intenses et personnalisés.

## Perspectives

La place du suivi clinique intensif par e-santé combiné à des suivis biologiques (comme le suivi de l'ADN



**Figure 3. A. Survie globale des patients de l'étude pilote non-randomisée. B. Survie globale des patients de l'étude de phase 3 randomisée.** Les 2 études retrouvent un bénéfice en survie globale en faveur du suivi par web-application.

circulant) ou par imagerie fonctionnelle ou métabolique, doit être évaluée afin de compléter et optimiser la surveillance des patients. D'autres études portant sur des cancers différents et sur certaines pathologies chroniques symptomatiques sont en cours. L'évaluation clinique de ces outils est fondamentale. Mais une réflexion sur les méthodes d'évaluation nécessite d'être initiée afin d'accélérer le développement de ces outils, actuellement évalués comme médicaments bien qu'ils ne le soient pas... ♦

## SUMMARY

### Web-mediated follow-up and prognosis in lung cancer patients

E-health is fashionable, but clinical evidence of its usefulness is rare and limited to reporting symptoms without specific analysis. The Chaos theory is applicable to the dynamics of the cancer and brings possibilities of use of its properties to develop useful, relevant and validated tools for cancer patients monitoring. The Chaos theory is applicable to the understanding of tumor dynamics due to interactions between tumor, host, endothelial and immune cells. Observability theory is one of its properties which suggests that the follow-up of the host (the patient via its symptoms and its weight) is a strong variable to evaluate the dynamics of the disease and its impact. Intensive follow-up and analysis of patients' symptoms to detect recurrences and clinical complications via a web-application (Moovcare™) demonstrated its interest in nearly 300 patients in 4 prospective studies including 1 pilot trial showing a benefit of 27% survival rate at 1 year, and a randomized phase 3 trial with a 26% 1-year survival improvement as compared to a conventional follow-up. Six other intensive follow-up studies show favorable results in oncology for a total of more than 2,000 randomized patients. ♦

## LIENS D'INTÉRÊT

F. Denis déclare avoir des liens durables avec l'entreprise Sivan Innovation et déclare participer à des interventions ponctuelles (conférences, congrès) pour les entreprises Takeda, Novartis, Merck, Chugai, Roche, Ipsen.

## RÉFÉRENCES

- Letellier C, Denis F, Aguirre LA. What can be learned from a chaotic cancer model? *J Theor Biol* 2013 ; 322 : 7-16.
- Viger L, Denis F, Rosalie M, Letellier C. A cancer model for the angiogenic switch. *J Theor Biol* 2014 ; 360C : 21-33.
- Denis F, Letellier C. Chaos theory: a fascinating concept for oncologist. *Cancer Radiother* 2012 ; 16 : 230-6.
- Merlo LM, Pepper JW, Reid BJ, Maley CC. Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nat Rev Cancer* 2006 ; 6 : 924-35.
- Chan KS, Koh CG. Mitosis-targeted anti-cancer therapies: where they stand. *Cell Death Dis* 2012 ; 3 : e411.
- Letellier C, Aguirre LA, Maquet J. Relation between observability and differential embeddings for nonlinear dynamics. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2005 ; 71 : 066213.
- 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* 2014 ; 22 : 79-85.
- 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 : 1467-73.
- Denis F, Yossi S, Septans AL, et al. Improving survival in patient treated for a lung cancer using self-evaluated symptoms reported via a web-application. *Am J Clin Oncol* 2017 ; 40 : 464-9.
- Denis F, Lethrosne C, Pourel N, et al. Randomized trial comparing a web-mediated follow-up to routine surveillance in lung cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2017 ; 1 : 109(9). doi: 10.1093/jnci/djx029.
- Detmar SB, Muller MJ, Schornagel JH, et al. Health-related quality-of-life assessments and patient-physician communication: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002 ; 288 : 3027-34.
- Berry DL, Hong F, Halpenny B, et al. Electronic self-report assessment for cancer and self-care support: Results of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 199-205.
- Strasser F, Blum D, von Moos R, et al. The effect of real-time electronic monitoring of patient-reported symptoms and clinical syndromes in outpatient workflow of medical oncologists: E-MOSAIC, a multicenter cluster-randomized phase III study (SAKK 95/06). *Ann Oncol* 2016 ; 27 : 324-32.

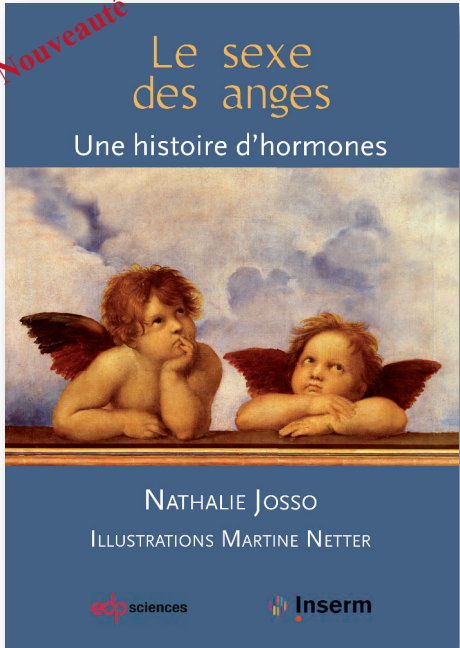
## RÉFÉRENCES

14. Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z, *et al.* Early versus delayed initiation of concurrent palliative oncology care: patient outcomes in the ENABLE III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 1438-45.
15. Basch E, Deal AM, Kris MG, *et al.* Symptom monitoring with patient-reported outcomes during routine cancer treatment: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2015 ; 34 : 557-65.

16. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, *et al.* Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 733-42.

## TIRÉS À PART

F. Denis



Nouveauté

**Le sexe  
des anges**  
Une histoire d'hormones

NATHALIE JOSSO  
ILLUSTRATIONS MARTINE NETTER

edp sciences    Inserm

**C**e livre est l'histoire d'un parcours qui a mené à la caractérisation de l'hormone anti-müllérienne, l'AMH, hormone indispensable à la différenciation des sexes. Sans l'AMH, les filles n'auraient pas le monopole de l'utérus !

Substance testiculaire mystérieuse il y a cinquante ans, elle est aujourd'hui largement utilisée en endocrinologie pédiatrique et surtout en gynécologie pour évaluer les chances de fertilité féminine. Nathalie Josso raconte, avec une clarté agrémentée d'une forte dose d'humour, les aléas de cette recherche, réussie à force de détermination, d'imagination et de hasards heureux. Son équipe a su attirer des collaborations du monde entier sans négliger pour autant le soutien inattendu d'un ouvrier de l'abattoir de la Villette, de la lapine Céleste et d'une bande de petits kangourous.

Ce témoignage, extrêmement accessible, devrait donner à de jeunes étudiants le goût et l'envie de la recherche.

*Pédiatre de formation, Nathalie Josso s'est très vite orientée vers la différenciation sexuelle fœtale, menant de front une activité médicale en endocrinologie pédiatrique et des recherches fondamentales centrées sur l'hormone anti-Müllérienne. Entrée à l'Inserm peu d'années après la fin de son internat, elle y a réuni une équipe jeune et enthousiaste qui, d'abord à l'Ecole Normale Supérieure, puis à l'Université Paris-Sud, a permis à la France de conserver une place de leader dans le domaine de l'hormone découverte par Alfred Jost. Le Prix Andrea Prader, le Prix du Rayonnement Français et le Märta Philipson Award (Hôpital Karolinska de Stockholm) ont récompensé le travail de son groupe. Actuellement, Nathalie Josso partage son temps entre le laboratoire, la musique et les roses de son jardin.*

ISBN : 978-2-7598-2080-1

142 pages

20 €

---

BON DE COMMANDE

**À retourner à EDP Sciences, 17, avenue du Hoggar, 91944 Les Ulis Cedex A**  
**Tél. : 01 49 85 60 69 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : françois.flori@edpsciences.org**

NOM : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : .....

Pays : .....

Fonction : .....

Je souhaite recevoir  
**Le sexe des anges : 20 € + 3 € de port = 23 € TTC**

en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

Par chèque, à l'ordre de EDP Sciences

Par carte bancaire :       Visa     Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | | | |    N° de contrôle au dos de la carte : | | | | | | | |    Signature : .....

**Tarifs d'abonnement m/s - 2018**

Abonnez-vous  
à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement  
page 626 dans ce numéro de m/s

594

m/s n° 6-7, vol. 34, juin-juillet 2018