



Les PRO (Patients Reported Outcomes) dans les MICI : définition et utilisation au quotidien

 Laurent PEYRIN-BIROULET

 Service d'Hépatogastroentérologie, CHRU Nancy-Brabois, Allée du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy
 peyrinbiroulet@gmail.com

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître la définition des PRO
- Comment utiliser les PRO au quotidien ?
- Connaître l'impact des PRO sur la prise en charge des MICI

LIENS D'INTÉRÊT

Honoraires : AbbVie, Janssen, Genentech, Ferring, Tillots, Pharmacosmos, Celltrion, Takeda, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Index Pharmaceuticals, Sandoz, Celgene, Biogen, Samsung Bioepis, Alma, Sterna, Nestle, Enterome, Allergan, MSD, Roche, Arena, Gilead, Hikma, Amgen, BMS, Vifor, Norgine ; Mylan, Lilly, Fresenius Kabi, Oppilan Pharma, Sublimity Therapeutics, Applied Molecular Transport, OSE Immunotherapeutics, Entera, Theravance

MOTS-CLÉS

Patient-reported outcomes, MICI, questionnaire

ABRÉVIATIONS

PRO : patient-reported outcome
 MICI : maladie inflammatoire chronique intestinale
 MC : maladie de Crohn
 RCH : recto-colite hémorragique

Introduction

L'arrivée et le succès des biothérapies ont pu nous faire oublier l'objectif thérapeutique ultime dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) qui doit être le retour à une vie normale. On sait aujourd'hui qu'une cicatrisation muqueuse intestinale est le moyen le plus sûr d'atteindre cet objectif : traiter le patient et pas une maladie. Après avoir défini les « Patients-Reported Outcomes » (PRO), nous discuterons des outils disponibles dans notre pratique quotidienne avant de conclure sur l'impact des PRO sur la prise en charge des patients avec une MICI.

Comment définir les PRO ?

Le fait que nous utilisions encore en 2020 un terme anglais, «*patient-reported outcomes* (PRO)» démontre à lui seul la complexité à définir ce concept. Par PRO, on entend les symptômes ou les plaintes rapportés par le patient. Il s'agit d'un concept assez récent qui est né il y a moins de 20 ans, avec les premières recommandations de la *Food and Drug Administration* (FDA) émises en 2006. Les premières études sur les PRO dans les MICI ont été publiées en 2008 et, à ce jour, moins de 200 articles sur PubMed concernent les PRO dans les MICI. Globalement, on peut distinguer deux types de PRO : ceux en rapport avec l'impact de la maladie sur la vie socio-professionnelle du patient (qui sont appelés PRO1) (**tableau 1**) et ceux liés aux symptômes (appelés PRO2) (1). Le problème est que dans

la littérature très peu d'outils évaluant les PRO ont été développés selon les recommandations en vigueur, notamment celles de la FDA (1). Le plus important est que les items qui seront contenus dans ces outils puissent être remplis directement par le patient lui-même (et non pas par l'intermédiaire d'un médecin ou d'un autre professionnel de santé) et que tous ces items aient été identifiés en interviewant des patients. Bien entendu, les premières phases de développement de ces outils peuvent nécessiter d'interroger la littérature disponible et/ou les professionnels de santé afin d'établir une liste censée être exhaustive des items d'intérêt qui seront inclus ou non dans la version validée, finale, du questionnaire PRO (1).

Le concept de PRO a été introduit il y a seulement une vingtaine d'années dans les MICI comme dans toutes les maladies chroniques, mais a réellement fait l'objet d'une attention particulière chez ces patients depuis une décennie. C'est ainsi que le nombre d'études rapportant des résultats sur les PRO dans la rectocolite hémorragique (RCH) est passé de 0 % pour la période 1987-1996 à 19 % pour la période 1997-2006 puis à 37 % pour la période 2007-2017 (2).

Les objectifs thérapeutiques ont rapidement évolué ces dernières années au rythme des progrès thérapeutiques et notamment avec l'arrivée de nouvelles molécules (vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib). Que ce soit dans les essais cliniques ou dans la vraie vie, il est dorénavant recommandé de contrôler les symptômes cliniques (rémission clinique) et les lésions endoscopiques (rémission endoscopique) (3). En effet, il est clairement établi qu'un patient sur 2 avec une maladie de Crohn (MC) ou une

Tableau 1 : Différents types de PRO1 au cours des MICI et questionnaires recommandés

Dimension étudiée	Questionnaire(s)	Questionnaire générique (G) ou spécifique (S) des MICI
Fatigue	FACIT	G
Qualité de vie	IBDQ et Short-IBDQ	S
Qualité de vie	SF-36 et EQ-5	G
Handicap fonctionnel	IBDI et IBD-Disk	S
Productivité au travail	WPAI	G
Anxiété/dépression	HADS	G

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT), Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), Short-Form-36 Questionnaire (SF-36), EuroQoL-5 (EQ-5), Inflammatory Bowel Disease Disability Index (IBDI), Work Productivity and Activity Impairment (WPAI), Hospital Anxiety and Depression scale (HADS).

RCH a des lésions endoscopiques persistantes (4, 5) et que traiter les patients en se basant uniquement sur les symptômes ne permet donc pas de modifier l'histoire naturelle des MICI. Mais comment définir une rémission clinique selon les PRO2 ? Le seul score validé jusqu'à la fin des années 2010 était le *Simple Clinical Colitis Activity Index* (SSCAI) ou score de Walmsley dans la RCH (6). Les autres scores qui ont été très utilisés jusqu'à présent sont le *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) et l'index d'Harvey-Bradshaw (HBI) pour la MC et le score de Mayo pour la RCH. Le problème est que ces scores sont pollués soit par l'examen clinique (recherche d'une masse abdominale par exemple) et les données biologiques (hématocrite par exemple) pour la MC, soit par une évaluation subjective par le médecin [*Physician Global Assessment* (PGA)] et les données endoscopiques (score de Mayo) pour la RCH.

Les PRO2 sont désormais un critère de jugement principal dans tous les essais cliniques de phase 2 et 3. Le développement et la validation de nouveaux questionnaires PRO2 fait donc l'objet d'une bataille intense sur la scène internationale. Récemment, l'entreprise Robarts a développé (mais pas validé) des PRO2 pour la MC et la RCH qui sont en fait dérivés du CDAI et du score Mayo (7, 8). Pour la RCH, les auteurs ont utilisé les données d'un essai clinique randomisé contre placebo évaluant la mesalamine et ont conclu que les items « rectorragies » et « fréquence des selles » étaient ceux qu'il fallait inclure dans les PRO2 dans les essais cliniques en cours et à venir (8). Une absence de rectorragies (score à 0) et un score de fréquence des selles de 0 ou 1 sont actuellement

utilisés dans les essais cliniques pour définir une rémission clinique. Pour la MC, comme toujours, cette question est plus complexe. Ainsi, les auteurs ont utilisé les données d'un essai clinique randomisé contre placebo versus rifaximine et ont conclu que les items « douleurs abdominales » et « fréquence des selles » étaient ceux qu'il fallait inclure dans les PRO2 dans les essais cliniques en cours et à venir (7). Plusieurs seuils ont été proposés pour définir une rémission clinique selon les PRO2. Actuellement, des douleurs abdominales ≤ 1 et une fréquence des selles ≤ 3 définit une rémission clinique dans la MC.

Même s'ils n'ont pas été complètement validés et que les seuils définissant une rémission évoluent rapidement, les versions actuelles des PRO2 permettent pour la première fois l'utilisation d'outils qui correspondent aux normes édictées par la FDA.

Dans ce contexte, les PRO1 et le retour à une vie normale tant sur le plan social que professionnel ont été recalés au second plan et il est d'ailleurs très difficile d'intéresser l'auditoire lors d'une présentation des résultats de l'efficacité d'un traitement sur la qualité de vie des patients avec une MICI. Dommage... parce que les patients avec une MICI préfèrent n'avoir aucune limitation dans leurs activités quotidiennes, malgré la persistance de quelques lésions endoscopiques, plutôt que d'être incapable de mener une vie normale et d'avoir un intestin cicatrisé. En fait, le plus souvent, l'un ne va pas sans l'autre, même si certains patients avec une MICI légère peuvent avoir par exemple un handicap fonctionnel plus important que ceux avec une maladie sévère.

Une étude récente appelée BIRD (*Burden of inflammatory bowel disease*), menée par l'Association François Aupetit (AFA), a inclus 1 185 patients entre janvier et juin 2014 (9). Cette enquête nationale a analysé les résultats relatifs aux 5 aspects majeurs des PRO1 : la fatigue [*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT)], la qualité de vie [*Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (SIBDQ) et *Short-Form-36 Questionnaire* (SF-36)], le handicap fonctionnel [*Inflammatory Bowel Disease Disability Index* (IBDI)], la productivité au travail [*Work Productivity and Activity Impairment* (WPAI)], et l'anxiété/dépression [*Hospital Anxiety and Depression scale* (HADS)] en utilisant uniquement des questionnaires validés. Globalement, il faut retenir qu'un patient sur 2 avait une qualité de vie altérée, une fatigue importante, une dépression et un impact sur leur productivité au travail. Un handicap fonctionnel et une anxiété majeure étaient rapportés par un patient sur 3.

Comment utiliser les PRO au quotidien ?

Comment faire en pratique ? Tous les questionnaires proposés sont longs et difficiles à utiliser en pratique clinique. Ils doivent être réservés aux essais cliniques où ils font habituellement partie des critères de jugement secondaires. Des versions simplifiées de certains de ces questionnaires ont été développées afin de faciliter leur utilisation en pratique : le Short-IBDQ ou SIBDQ (version courte de

• IBD Disk : Outil visuel permettant d'évaluer le handicap fonctionnel au cours des MICI avant ou après une consultation:

- Développé à partir du « IBD Disability Index »^a
- 10 items identifiés lors d'une réunion d'experts^b
- Chaque item est coté sur une échelle visuelle analogique allant de 0 à 10
- Permet de faciliter la discussion entre le patient et les professionnels de santé

a. Gower-Rousseau C, et al. *Gut* 2015;gutjnl-2015-310151; b. Ghosh S, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:333-40

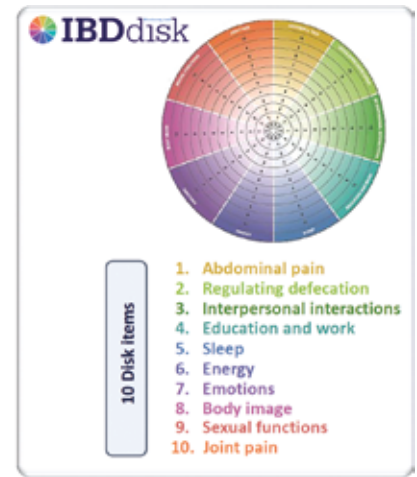


Figure 1 : L'IBD Disk

l'IBDQ) et l'IBD Disk (version courte de l'IBDI) (figure 1). Toutefois, le récent consensus national a estimé que ces questionnaires de qualité de vie, plus anciens que les PRO étaient encore trop consommateurs de temps pour les utiliser systématiquement chez tous les patients en routine (10).

En pratique, il faut donc y penser et ne pas consacrer toute la consultation à discuter des symptômes cliniques et des signes objectifs d'inflammation, ceci en interrogeant les patients le plus souvent possible sur l'impact de la maladie sur les différents aspects de leur vie quotidienne (PRO1). De simples questions ouvertes suffisent et le plus dur est finalement d'y penser. Comme pour tous les scores utilisés dans les MICI, une bonne connaissance des items contenus dans ces questionnaires (sans pour autant calculer le score total) est le gage d'une évaluation précise de l'impact des traitements et de la maladie sur la vie du patient.

Concernant les PRO2, leur évaluation est beaucoup plus simple en pratique clinique. Il suffit d'évaluer le nombre de selles molles ou liquides par jour dans la MC et la RCH et de demander au patient quel est son nombre de selles habituel durant les phases de rémission. Pour la MC, il faut également évaluer les douleurs abdominales alors que dans la RCH la présence de rectorragies reste bien entendu l'élément clé de l'anamnèse. Point important, le consensus français a retenu l'incontinence fécale et les besoins impérieux dans la RCH comme troisième paramètre essentiel dans l'évaluation des PRO1 dans la RCH (10) qui avaient été également inclus dans l'index de sévérité globale de la maladie développé au niveau international et en cours de validation (11).

Quand les évaluer ? Le consensus national français recommande une évaluation tous les 3 à 6 mois pour les PRO1 dans la RCH et tous les 4 à 6 mois dans la MC. En phase active de la maladie, la tendance est à une

surveillance rapprochée tous les 3 à 4 mois alors que durant les phases de rémission, une surveillance des PRO tous les 6 mois semble suffisante.

Concernant les PRO2 et contrairement à ce qu'indiquait le consensus international STRIDE fait à l'époque où les anticorps anti-TNF étaient les seules biothérapies disponibles pour ces patients, les moments où les PRO2 doivent être évaluées ont nécessité d'être revus. En effet, les recommandations STRIDE étaient adaptées à la rapidité d'action des anticorps anti-TNF. Mais en 2020, d'autres biothérapies (vedolizumab et ustekinumab) ont obtenu une autorisation de mise sur le marché dans les MICI. Les recommandations françaises ont donc pris en compte la rapidité d'action de chaque classe thérapeutique (tableau 2). Par exemple, dans la MC, le consensus a retenu un intervalle de 2 à 4 mois pour les PRO2 pour les anticorps anti-TNF versus 4 à 6 mois pour le vedolizumab. Dans la RCH, ces intervalles sont respectivement de 3 mois et de 2 à 6 mois (10).

Tableau 2 : Surveillance des PRO au cours des MICI d'après le consensus national français (D'après 10)

	Maladie de Crohn	RCH
PRO1	Tous les 4 à 6 mois	Tous les 3 à 6 mois
PRO2		5-ASA : 0-4 mois
	Thiopurine : 4-6 mois	
	Anti-TNF : 2-4 mois	Anti-TNF : 3 mois
	Vedolizumab : 4-6 mois	Vedolizumab : 2-6 mois
	Ustekinumab : 2-6 mois	N'avait pas d'AMM dans cette indication au moment du consensus

Conclusions et perspectives

Le consensus STRIDE concernant la stratégie du «*Treat-to-Target*» avait clairement indiqué qu'il fallait évaluer les symptômes (PRO2) et les lésions endoscopiques. La tendance actuelle est en effet à bien distinguer ces deux paramètres, que ce soit dans la pratique clinique et dans les essais cliniques. L'arrivée et l'efficacité des biothérapies ont mis en avant les concepts de rémission profonde, de rémission histologique dans la RCH ou de cicatrisation transmurale dans la MC. *Quid* des PRO1 ? L'objectif thérapeutique ultime dans les MICI se situe probablement là : le retour à une vie normale. Beaucoup (trop ?) d'outils ont été développés et souvent non validés dans ce domaine. La compétition est rude au niveau international et chacun développe des PRO, ce qui démontre le besoin urgent de standardisation à ce niveau. Deux équipes en forte compétition ont développé récemment des PRO pour les MICI, l'entreprise Robarts et le groupe de Michigan aux États-Unis dirigé par le Pr Higgins (12, 13). Qui va l'emporter ? La science je l'espère, même si rien n'est moins sûr.

Au-delà des recommandations nationales et internationales visant à rappeler qu'il faut systématiquement interroger nos patients pour les PRO1 et 2, sans utiliser forcément des questionnaires mais en gardant à l'esprit des items contenus dans ces questionnaires, se pose la question d'une meilleure évaluation des PRO qui doit pouvoir se faire à domicile en dehors des consultations.

Un outil tel que l'IBD Disk (14), que nous avons développé il y a quelques années et qui est en cours de validation par l'équipe de Nantes, pourrait répondre à toutes nos attentes et aussi à celles des patients. L'IBD Disk, qui était déjà utilisé depuis plusieurs années dans certains centres en France, devra être intégré dans les outils de télé-médecine en même temps que les PRO2 pour permettre une surveillance rapprochée des patients avec une MICI (et donc une intervention précoce) et de mieux évaluer le poids de la maladie.

Les MICI sont des maladies complexes avec un phénotype qui diffère quasiment d'un patient à un autre. Les PRO développés jusqu'ici ne sont

spécifiques d'un phénotype donné. Peut-on utiliser les mêmes PRO chez un patient qui a une sténose que chez un patient qui a une MC luminale non compliquée ? Peut-on utiliser les mêmes PRO chez un patient qui a une MC iléale que chez un patient avec une MC colique ? Faut-il développer des PRO spécifiques en cas de lésions ano-périnéales par exemple ? Récemment, l'équipe de Londres a proposé une liste d'items permettant d'évaluer spécifiquement l'évolution naturelle ou sous traitement des lésions ano-périnéales (15). Ce n'est probablement que le début d'une médecine personnalisée pour les PRO.

Références

1. Williet N, Sandborn WJ et Peyrin-Biroulet L. Patient-reported outcomes as primary end points in clinical trials of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(8):1246-1256.
2. Ma C, Panaccione R, Fedorak RN *et al*. Heterogeneity in definitions of endpoints for clinical trials of ulcerative colitis: a systematic review for development of a core outcome set. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(5):637-647.
3. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE *et al*. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324-1338.
4. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF *et al*. Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial. *Gut*. 2014;63(1):88-95.
5. Dulai PS, Singh S, Jairath V *et al*. Prevalence of endoscopic improvement and remission according to patient-reported outcomes in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019. doi: 10.1111/apt.15577.
6. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE et Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut*. 1998;43(1):29-32.
7. Khanna R, Zou G, D'Haens G *et al*. A retrospective analysis: the development of patient reported outcome measures for the assessment of Crohn's disease activity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(1):77-86.
8. Jairath V, Khanna R, Zou GY *et al*. Development of interim patient-reported outcome measures for the assessment of ulcerative colitis disease activity in clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(10):1200-1210.
9. Williet N, Sarter H, Gower-Rousseau C *et al*. Patient-reported outcomes in a French nationwide survey of inflammatory bowel disease patients. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(2):165-174.
10. Bonnaud *et al*. Dig Liv Dis 2020 (sous presse).
11. Siegel CA, Whitman CB, Spiegel BMR *et al*. Development of an index to define overall disease severity in IBD. *Gut*. 2018;67(2):244-254.
12. Higgins PDR, Harding G, Revicki DA *et al*. Development and validation of the Ulcerative Colitis patient-reported outcomes signs and symptoms (UC-pro/SS) diary. *J Patient Rep Outcomes*. 2017;2(1):26.
13. Higgins PDR, Harding G, Leidy NK *et al*. Development and validation of the Crohn's disease patient-reported outcomes signs and symptoms (CD-PRO/SS) diary. *J Patient Rep Outcomes*. 2017;2(1):24.
14. Ghosh S, Louis E, Beaugerie L *et al*. Development of the IBD Disk: A visual self-administered tool for assessing disability in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(3):333-340.
15. Sahnun K, Tozer PJ, Adegbola SO *et al*. Developing a core outcome set for fistulising perianal Crohn's disease. *Gut*. 2019;68(2):226-238.

5

Les cinq points forts

- Par PRO (*Patients Reported Outcomes*), on entend symptômes ou plaintes rapportés par le patient.
- On distingue les PRO en rapport avec l'impact de la maladie sur la vie socio-professionnelle du patient (PRO1) et ceux liés aux symptômes (PRO2).
- Le récent consensus français a établi quels PRO évaluer dans notre pratique et à quel rythme.
- Les PRO1 doivent être systématiquement évalués en pratique clinique par des questions ouvertes plutôt que par des questionnaires.
- Les nouveaux PRO2 (douleur abdominale et fréquence des selles dans la maladie de Crohn *versus* fréquence des selles et rectorragies dans la RCH) n'ont pas été complètement validés.