

CRITERES SUBJECTIFS D'EVALUATION D'EFFICACITÉ DES MEDICAMENTS

Soizic Courcier-Duplantier - Bruno Falissard

L'adjectif subjectif peut mettre le doute sur la rigueur scientifique supposée attendue d'un critère d'évaluation d'efficacité d'un médicament.

Notre table ronde avait pour objectifs de faire un point sur l'utilisation des critères subjectifs d'efficacité, de décrire les échelles, leurs propriétés métrologiques et les méthodes de validation et enfin d'aborder la place de ces critères au moment de l'AMM et lors de la réévaluation du médicament après la mise sur le marché.

En premier lieu, il paraissait primordial d'aboutir à une définition consensuelle, et il a été retenu qu'un critère subjectif était **tout critère pour lequel on considère le patient comme un sujet pensant.**

1) Critères subjectifs d'efficacité : quelles situations?

L'examen de différentes situations pathologiques laisse à penser que l'utilisation de critères subjectifs d'évaluation de l'efficacité est variable selon la pathologie étudiée. Il existe toutefois une sorte de continuum allant :

- de situations pour lesquelles il n'y a que des critères objectifs, par exemple lors de l'évaluation de l'efficacité des vaccins,
- en passant par des situations pour lesquelles l'utilisation mixte de critères objectifs et subjectifs pose des problèmes différents tels que la hiérarchisation des critères les uns par rapport aux autres en rhumatologie (douleur ou indice fonctionnel versus dégradation du cartilage), celui de la corrélation entre critère objectif (VEMS) et critère subjectif (questionnaire de Saint Georges) dans les BPCO, ou encore celui de la pondération du critère objectif (survie) par le critère subjectif (qualité de vie) en oncologie.
- pour aboutir à des situations pour lesquelles il n'y a que des critères subjectifs (comme en psychiatrie ou dans la maladie d'Alzheimer).

Certains enseignements généraux peuvent toutefois être tirés de l'analyse de ces différentes situations : les critères subjectifs sont plus fréquemment utilisés dans l'évaluation des pathologies chroniques et moins souvent dans l'évaluation des traitements préventifs.

Quand un critère objectif existe, le critère subjectif n'est pas considéré isolément, même si le critère objectif apparaît cliniquement moins pertinent que le critère subjectif. Il semble important de pouvoir hiérarchiser les critères utilisés en fonction de l'objectif thérapeutique.

L'utilisation d'un critère subjectif pose le problème de la spécificité de la mesure par rapport à la pathologie.

2) Echelles disponibles, validation et propriétés métrologiques de ces échelles

Si la liste exhaustive des instruments disponibles est impossible à réaliser, l'inventaire des différents types d'instrument est intéressant, car il permet de souligner leur grande diversité. On trouvera ainsi : des

instruments comptant de 1 item (Echelle visuelle analogique = EVA) à plusieurs centaines d'items (instruments de mesure de la personnalité) ; des instruments évaluant une symptomatologie ou, plutôt, un concept de second niveau comme la qualité de vie ou la satisfaction ; des instruments aboutissant à un score unique ou à un profil de score ; des auto évaluations ou des hétéro évaluations (c'est un clinicien qui propose alors l'évaluation portant sur le patient) . Enfin, mentionnons que tous ces instruments peuvent recourir à un support électronique plutôt qu'au classique questionnaire papier.

Cette grande diversité dans la forme possible des instruments implique une certaine diversité dans la méthodologie permettant d'établir leur validation. Il est cependant possible de présenter les grandes lignes de ce processus de validation. La validation d'un instrument porte sur deux points : 1/ l'exposé des modalités pratiques de sa construction et 2/ une étude expérimentale permettant d'évaluer ses performances.

1/ Dans la phase de construction, le cahier des charges de l'instrument doit être précisé (définition du concept à mesurer, de la population cible, du contexte d'utilisation, etc.) ; la rédaction d'un guide d'utilisation et de présentation de l'instrument est une étape indispensable ; les modalités de collecte de la base d'items envisageables doivent être explicitées avec détails (recours à des entretiens qualitatifs avec des patients notamment).

2/ A l'issue de la phase expérimentale de validation, on devra pouvoir être en mesure de préciser : a/ la distribution des réponses aux items, b/ la structure dimensionnelle de l'instrument, c/ la validité du modèle de mesure utilisé, d/ la précision (fiabilité) de la mesure obtenue, e/ sa sensibilité au changement (les outils statistiques étant malheureusement insuffisants dans ce domaine), f/ l'étude des relations existant entre la (les) mesure(s) étudiée(s) ainsi que plusieurs autres mesures permettra d'étayer le sens précis du concept étudié (validité concourante, divergente, etc.), g/ le nombre de sujets à inclure dans une telle étude sera généralement compris entre 100 et 500 sujets..

3) Place des critères subjectifs dans les dossiers d'AMM et dans la réévaluation des médicaments après commercialisation

Un certain nombre de questions propres à l'utilisation de critères d'efficacité des médicaments se posent lors de l'évaluation des médicaments.

- ***Quelle est la place des critères subjectifs : critère principal, critère secondaire? Rq Il y a antagonisme entre « additionnelle » et « critère principal »***

L'évaluation de l'efficacité par un critère objectif répond plutôt à une question qui concerne spécifiquement la maladie alors que l'évaluation de l'efficacité par un critère subjectif répond davantage à une question qui concerne le patient.

Dans les cas où les deux types de critères coexistent le critère objectif ne doit pas nécessairement être considéré comme le critère principal mais la place du critère subjectif doit être discutée au cas par cas en fonction du but de l'étude, et de la pathologie étudiée.

- ***Si on utilise des échelles mesurant les critères subjectifs dans l'évaluation de l'efficacité, quels éléments de validation doit-on fournir?***

Deux situations dans ce cas :

- soit on utilise un instrument standard, déjà validé auparavant tel que l'échelle de Hamilton de la dépression, les références bibliographiques sont alors suffisantes.
- soit l'instrument n'est pas un standard, les éléments de validation tels que décrits précédemment doivent alors être intégrés dans le dossier, depuis la conception de l'instrument jusqu'à sa validation.

- ***Quels sont les problèmes méthodologiques et statistiques liés à la mesure des critères subjectifsubjectifs?***

Les mêmes standards méthodologiques que ceux utilisés pour les critères objectifs doivent être appliqués aux critères subjectifs: mêmes qualités conceptuelles et de réalisation, même rigueur. Le double insu est particulièrement souhaitable.

De même des standards statistiques identiques doivent être appliqués que l'on utilise des critères objectifs ou des critères subjectifs. Toutefois, dans le cas des critères subjectifs, il faudra tenir compte de problèmes plus particuliers tels que celui de la gestion des données manquantes (souvent plus nombreuses) ainsi que celui du caractère multidimensionnel de l'évaluation. Dans tous les cas, ces questions devront être anticipées, et tous les détails de l'analyse et de l'interprétation des données devront être fournisdonnés et justifiés a priori dans le plan d'analyse.

- ***Comment apporter une solution au problème de la signification clinique des résultats : quantité de l'effet ?***

Il s'agit là d'une question difficile à laquelle aucune réponse satisfaisante ne peut être apportée sur le plan méthodologique. Cependant plusieurs méthodes (aucune n'étant parfaite) peuvent être utilisées et apporter aux évaluateurs des éléments d'aide à la décision. On peut citer ainsi l'"effect size", ou la transformation des résultats en « taux de répondeurs ».

- ***Quess sont les problèmes rencontrés lors de l'extrapolation des résultats ?***

Les mesures subjectives faisant appels à des questionnements peuvent être difficiles à extrapoler d'une population à une autre. Les problèmes de la traduction doivent être abordés lors de la validation de l'instrument de mesure. Les différences culturelles peuvent en outre modifier la sensibilité et la signification d'un instrument de mesure. La réalisation d'une étude dans la population cible peut être nécessaire.

- ***Quelle est la spécificité des instruments de mesure subjective ?***

La spécificité de la mesure est fortement liée à l'instrument considéré. Certains instruments peuvent être doués d'une très bonne spécificité comme la mesure de la dyspnée, de la gêne fonctionnelle dans l'arthrose de hanche.

En Conclusion les recommandations suivantes peuvent être faites :

- Les critères subjectifs généralement utilisés en complément des critères objectifs peuvent tout à fait prétendre au statut de critère principal d'efficacité
- L'instrument utilisé doit être validé avec une méthodologie appropriée
- Cette validité doit être établie dans les différents pays où se déroule l'étude
- La méthodologie de l'étude et le plan d'analyse statistique obéissent aux mêmes règles que lorsqu'on utilise un critère objectif
- La question de la signification clinique des résultats doit être abordée et discutée.

Il est en outre important de constater que les mesures subjectives en santé sont susceptibles d'évaluer des concepts assez différents les uns des autres. On observe ainsi un continuum allant de la mesure d'un symptôme isolé (dyspnée), aux mesures poly-symptomatiques puis à l'évaluation de la capacité fonctionnelle, suivie de celle du handicap, pour arriver à la mesure de la qualité de vie évaluant une palette très large d'éléments ressentis. La mesure du symptôme est très spécifique, facile d'interprétation, mais peut-être réductrice ; la mesure de la Qualité de Vie évalue le patient dans sa globalité, mais peut être parfois difficile à interpréter et peut poser problème du fait de sa multidimensionnalité.

Ces différents critères méritent d'être pris en compte apportant un éclairage différent et complémentaire sur la maladie et sur le patient, ceci que l'on soit au moment de l'AMM ou en situation de réévaluation