

# Critères subjectifs d'évaluation d'efficacité des médicaments

Soizic Courcier-Duplantier,<sup>1</sup> Bruno Falissard,<sup>2</sup> Pierre Fender<sup>3</sup> et les participants à la table ronde n° 6 de Giens XVIII<sup>†\*</sup>

1 Roche Pharma, Neuilly-sur-Seine, France

2 INSERM U 472, Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France

3 CNAMTS, Paris, France

## Résumé

L'utilisation de critères subjectifs d'évaluation de l'efficacité est variable selon les pathologies. Les critères subjectifs utilisés en complément de critères objectifs peuvent tout à fait prétendre au statut de critère principal d'efficacité. La validation d'un instrument suit une méthodologie appropriée portant sur deux points : l'exposé des modalités pratiques de sa construction et une étude permettant d'évaluer ses performances. Lors de l'évaluation du médicament, la place du critère subjectif doit être discutée, en fonction de l'objectif et de la pathologie. La méthodologie de l'étude obéit aux mêmes règles que lorsqu'on utilise un critère objectif. La question de la significativité clinique des résultats doit être abordée et discutée. Les critères subjectifs méritent d'être pris en compte dans l'évaluation du médicament apportant un éclairage différent et complémentaire sur la maladie et sur le patient, que l'on soit au moment de l'autorisation de mise sur le marché ou en situation de réévaluation.

**Mots clés :** subjectif, efficacité, instrument, validation, évaluation

Texte reçu le 6 mai 2003 ; accepté le 26 mai 2003

La réalisation d'un essai clinique comporte la mise en œuvre de très nombreuses mesures et une attention toute particulière doit être accordée aux critères de jugement.<sup>[1]</sup> Différents types de variables peuvent être utilisés, qu'il s'agisse de variables « objectives » ou de variables « subjectives ». L'adjectif subjectif peut mettre le doute sur la rigueur scientifique supposée attendue d'un critère d'évaluation d'efficacité d'un médicament.

Cette table ronde avait pour objectif de faire un point sur l'utilisation des critères subjectifs dans l'évaluation de l'efficacité des médicaments.

En premier lieu, il paraissait indispensable de se mettre d'accord sur une définition consensuelle de « critère subjectif ».

Il a été retenu qu'un critère subjectif était tout critère pour lequel on considère le patient comme un sujet pensant. Il en est ainsi de la tristesse, de la fatigue ou de la sensation d'essoufflement. A l'opposé, le débit expiratoire de pointe ou la pression artérielle sont des critères objectifs car ils sont plus associés à des organes ou des systèmes physiologiques qu'à un patient considéré comme sujet pensant. Le recueil de la perception du patient s'effectue via un questionnaire ou une échelle.<sup>[2]</sup>

Tous les domaines thérapeutiques peuvent être concernés par l'évaluation de l'efficacité des médicaments au travers de critères subjectifs, et de multiples instruments existent à cet effet.

Trois objectifs ont été retenus par les membres de la table

† Pour la liste des participants, voir en fin d'article.

\* Les articles, analyses et propositions issus des Rencontres de Pharmacologie Clinique de Giens n'engagent que leurs auteurs et ne préjugent pas de la position de leur organisme de tutelle.

ronde : tout d'abord discuter dans quelles situations sont utilisés les critères subjectifs d'efficacité des médicaments ; ensuite décrire les échelles, leurs propriétés métrologiques et les méthodes de validation ; et enfin aborder la place de ces critères au moment de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et lors de la réévaluation du médicament après la mise sur le marché.

## 1. Critères subjectifs d'évaluation : quelles situations ?

L'examen de différentes situations pathologiques laisse à penser que l'utilisation de critères subjectifs d'évaluation de l'efficacité est variable en fonction de la pathologie étudiée. En réalité, il existe une sorte de « continuum » allant :

- de situations pour lesquelles il n'y a que des critères objectifs d'évaluation,
- en passant par des situations pour lesquelles l'utilisation mixte de critères objectifs et subjectifs pose un certain nombre de problèmes différents en fonction des pathologies,
- pour aboutir à des situations pour lesquelles il n'y a que des critères subjectifs.

Nous avons choisi de traiter ces différentes situations au travers d'exemples en déclinant quelques pathologies représentatives et en situant les critères les uns par rapport aux autres (comparaison de la réponse objective et de la réponse subjective, pondération de la réponse objective par la réponse subjective, pertinence de la quantité de l'effet...).

### 1.1 Situations pour lesquelles il n'existe que des critères objectifs d'évaluation : exemple du développement des vaccins

Dans le développement des vaccins, il n'existe que des critères objectifs d'évaluation : s'il n'y a pas de lien établi entre le titre d'anticorps et l'efficacité (coqueluche, herpès), le critère d'évaluation retenu sera le nombre d'échecs au vaccin (nombre de cas cliniques déclarés dans la population vaccinée) ; lorsqu'un lien clair est établi entre le titre d'anticorps et l'efficacité, l'efficacité est évaluée sur le seul critère d'immunogénicité (diphthérie, tétanos, polio). A plus long terme, et notamment lors de la réévaluation post-AMM, la réduction de l'incidence de la maladie sera alors un bon critère d'évaluation de l'efficacité du vaccin. Ces variables objectives sont soit qualitatives (présence ou absence de la pathologie), soit quantitatives (titre d'anticorps). Toutefois les essais d'efficacité sont limités par leur incapacité à prédire la performance du vaccin quand il sera implanté en pratique de Santé Publique, et ne fournissent pas certains types d'informations comme par exemple le niveau d'acceptation de la vaccination.<sup>[3]</sup>

1.2 Situations pour lesquelles il existe à la fois des critères objectifs et des critères subjectifs d'évaluation : exemples de la rhumatologie, de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et de l'oncologie

#### 1.2.1 Exemple de la rhumatologie

En rhumatologie coexistent :

- des critères objectifs : cliniques (oedème, signes inflammatoires, mobilité), biologiques (vitesse de sédimentation, C-reactive protein) et radiologiques (pincement de l'interligne articulaire) ;
- des critères subjectifs : symptômes (douleur), ensemble de symptômes (indice algofonctionnel), jugement global, qualité de vie ;
- des critères mixtes associant critères objectifs et critères subjectifs.

Ainsi dans l'arthrose, on dispose pour l'évaluation de l'efficacité du traitement d'un critère objectif, la mesure de la destruction du cartilage, et d'un critère subjectif évaluant la douleur au moyen d'une échelle d'auto-évaluation (EVA) ; il existe aussi des échelles pluri-symptomatiques et des indices algofonctionnels. L'importance relative de ces critères les uns par rapport aux autres a été évaluée par des rhumatologues de différents pays lors d'une réunion de l'OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials [société scientifique dépendant de la Ligue Internationale Contre le Rhumatisme]), positionnant en premier lieu la douleur, puis l'impotence fonctionnelle (indice algofonctionnel), suivies de l'appréciation globale par le patient et enfin les critères radiologiques.<sup>[4]</sup>

Dans la polyarthrite rhumatoïde, un indice combinant des critères objectifs (raideur articulaire) et des critères subjectifs d'évaluation (douleur, évaluation globale par le médecin et par le patient) a été reconnu comme critère d'évaluation principal par l'ACR (American College of Rheumatology) et « l'European League Against Rheumatism », et est intégré dans les « guidelines » de développement : il s'agit de l'ACR 20, 50, 70.<sup>[5]</sup>

Face à cela, de nombreuses questions se posent : Quelle est la nécessité de mesurer un critère subjectif lorsque l'on dispose d'un critère objectif ? De même, quel est l'intérêt de disposer d'un critère objectif lorsque l'on a un critère subjectif ? Comment ces critères s'articulent-ils les uns par rapport aux autres ? Quelle corrélation entre eux ? Comment apprécier la quantité de l'effet ? Ainsi dans l'arthrose, quelle est la place de la douleur ou de la mesure d'un indice algofonctionnel versus la mesure de la destruction du cartilage ?

### 1.2.2 Exemple de la BPCO

Il n'existe à ce jour aucun traitement de fond de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et les traitements disponibles sont principalement à visée symptomatique. Le « Points to consider » (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products [EMA])<sup>[6]</sup> recommande l'évaluation de l'efficacité des médicaments au travers d'une part d'un critère objectif, la mesure du volume expiratoire maximum à la première seconde de l'expiration (VEMS), et d'autre part d'un critère subjectif, le « St George's Respiratory Questionnaire ». Ces deux variables doivent être considérées comme des critères principaux et il existe de nombreux critères secondaires, soit objectifs (exploration fonctionnelle respiratoire, saturation en oxygène, dosage du CO<sub>2</sub>, taux d'exacerbations) soit subjectifs (échelles de symptômes, qualité de vie, test de marche). En termes de prévention de la progression de la maladie, là encore le « Points to consider »<sup>[6]</sup> recommande l'utilisation d'un critère objectif, le VEMS, alors que le taux d'exacerbation sur 6 mois ou 1 an accompagné de critères subjectifs tels que des échelles de symptômes, notamment la mesure de la dyspnée ou la tolérance à l'effort, semblent être des évaluations incontournables et pertinentes dans la BPCO. Le VEMS est peu sensible à l'effet pharmacologique des médicaments, il est faiblement corrélé aux symptômes (dyspnée), à la tolérance à l'effort et à la qualité de vie ; de plus il diminue de manière physiologique et plus ou moins rapidement en fonction du tabagisme, il s'agit donc de démontrer le ralentissement de son déclin pour revendiquer le traitement de fond de la BPCO.<sup>[7]</sup> Ces limitations expliquent bien pourquoi le « Points to consider »<sup>[6]</sup> recommande un second critère principal, cette fois subjectif. Dans cet exemple, on se trouve dans la situation où le critère objectif, bien qu'ayant des limites, doit tout de même être considéré comme critère principal, et où le critère subjectif, bien que semblant pertinent, ne peut être considéré comme seul critère principal.

Alors que le critère objectif proposé n'est pas réellement satisfaisant, se pose la question de la reconnaissance du critère subjectif dans l'évaluation du médicament.

Pourquoi, pour l'évaluation de traitements à visée purement symptomatique, l'utilisation de critères subjectifs ne serait-elle pas suffisante ?

### 1.2.3 Exemple de l'oncologie

En oncologie, les attentes des autorités en vue de l'enregistrement d'un médicament sont parfaitement définies : le critère d'efficacité reconnu est un critère objectif, que ce soit l'intervalle libre sans rechute ni récurrence, l'intervalle libre jusqu'à rechute ou récurrence ou le taux de réponse objective (diminution de la taille de la tumeur selon des critères validés [EMA « Note for guidance »<sup>[8]</sup>]). Mais à la simple notion de

survie, il est référentiel d'ajouter la mesure des services rendus par un traitement et il est donc indispensable de pondérer l'efficacité d'une thérapeutique par son impact sur la qualité de vie.<sup>[9]</sup> L'attente des patients et des prescripteurs, à défaut de guérir, est de prolonger la vie avec le minimum d'inconvénients : l'évaluation par des critères subjectifs (réduction des symptômes) a alors toute sa place. Du point de vue de l'industriel, la prise en compte de critères subjectifs couplés aux critères objectifs serait un encouragement à l'innovation.

Ainsi, par exemple, le cancer du pancréas est souvent diagnostiqué à un stade avancé, car les premiers symptômes sont aspécifiques, et le taux de survie à 5 ans est seulement de 4 % quel que soit le stade où le cancer est diagnostiqué.

Lilly a développé dans les années 90 un nouveau cytotoxique dans cette indication : la gemcitabine. Dans deux essais pivots, l'efficacité a été mesurée en prenant comme critère principal un critère intermédiaire « clinical benefit response » (amélioration clinique mesurée par la consommation d'analgésiques, l'intensité douloureuse, la performance et les modifications du poids). Ces essais ont aussi mesuré la survie, la progression de la maladie et la croissance tumorale. Malgré un doute sur l'efficacité au regard des critères objectifs, la « US Food and Drug Administration » a donné un avis favorable à l'enregistrement sur la base de l'amélioration du « bénéfice clinique », compte tenu notamment du manque d'alternatives thérapeutiques dans cette indication.

D'autres exemples en oncologie montrent que la réponse symptomatique et la réponse objective ne sont pas toujours corrélées.<sup>[9]</sup>

Dans cette discipline, il semble nécessaire de pondérer la survie par des critères subjectifs mesurant l'amélioration des symptômes ou la qualité de vie.

L'utilisation et la reconnaissance des critères subjectifs dans l'évaluation des traitements en cancérologie ne pourraient-elles pas aussi permettre d'identifier la population cible bénéficiant le plus du traitement et de définir les meilleures stratégies thérapeutiques ?

### 1.3 Situations pour lesquelles il n'existe que des critères subjectifs d'évaluation : exemple de la maladie d'Alzheimer

Dans les maladies du système nerveux central, les critères subjectifs sont plus utilisés que les critères objectifs. Ceci est vrai, qu'il s'agisse des maladies psychiatriques (dépression, anxiété, schizophrénie) ou neuro-psychiatriques (Parkinson, Alzheimer).<sup>[10]</sup> En effet, il est nécessaire dans ces pathologies, au-delà des symptômes propres à la maladie, d'intégrer la

dimension sociale et de disposer d'évaluations multidimensionnelles.<sup>[11]</sup>

Dans la maladie d'Alzheimer, les critères diagnostiques associent au MMSE (Mini-Mental State Examination) et au DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition), des critères cliniques basés exclusivement sur l'interrogatoire du patient ou de son entourage. Les critères objectifs de diagnostic seraient le diagnostic anatomo-pathologique et les techniques d'imageries morphologiques et fonctionnelles. L'objectif du traitement est d'améliorer les fonctions cognitives ou de retarder leur détérioration, d'améliorer les scores d'activité quotidienne et d'améliorer globalement l'état clinique. Pour cela, différentes échelles d'évaluation sont disponibles : ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale), GDS (Global Deterioration Scale), CGI (Clinical Global Impressions), etc... jusqu'aux échelles de qualité de vie.

En neuropsychiatrie, la place des critères objectifs dans l'évaluation des thérapeutiques est aujourd'hui marginale mais que deviendra-t-elle à terme, notamment si les techniques d'imagerie se développent et permettent une investigation plus sensible et plus spécifique de ces maladies ?

Au terme de l'analyse de ces différentes situations, on peut conclure que la place des critères subjectifs dans l'évaluation des médicaments est très variable en fonction du domaine pathologique et de ses particularités.

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.
- Les critères subjectifs sont plus souvent utilisés en situation curative et moins souvent dans l'évaluation des traitements à visée préventive.
- 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. Ceci pose le problème de la hiérarchisation des critères entre eux en fonction de l'objectif thérapeutique, ainsi que le problème de la corrélation entre les critères.
- L'utilisation d'un critère subjectif pose le problème de la spécificité de la mesure par rapport à la pathologie. Le critère objectif est « maladie-spécifique », le critère subjectif prend en compte le « patient malade ».
- L'utilisation des critères subjectifs d'évaluation nécessite d'être intégrée dans les « guidelines » de développement. En fonction de l'évolution des thérapeutiques, les critères d'évaluation exigés devraient pouvoir être modifiés.

## 2. Echelles disponibles, validation et propriétés métrologiques de ces échelles

Si la liste exhaustive des instruments disponibles est impossible à réaliser, un inventaire des différents types d'instruments est intéressant, car il permet de souligner leur grande diversité. On trouvera ainsi des instruments comptant un seul item, c'est par exemple le cas des échelles visuelles analogiques encore appelées « EVA », utilisées notamment dans la mesure de la douleur<sup>[12]</sup> ou des échelles d'impression clinique globale<sup>[13]</sup> utilisées régulièrement dans les essais de médicaments psychotropes. A l'opposé, certains instruments comptent plusieurs centaines d'items ; on mentionnera ici le MMPI,<sup>[14]</sup> instrument de mesure de la personnalité.

Ces instruments peuvent évaluer une symptomatologie ciblée, comme la dyspnée<sup>[15]</sup> ou, au contraire, un concept plurifactoriel comme la qualité de vie<sup>[16]</sup> ou la satisfaction.<sup>[17]</sup> Pour un même concept mesuré, par exemple la qualité de vie, certains instruments aboutiront à un score unique,<sup>[18]</sup> d'autres à un profil de score.<sup>[19]</sup> La plupart de ces mesures sont des auto-évaluations (c'est le patient qui répond à des questions qui lui sont posées, le plus souvent par le biais d'un questionnaire), d'autres sont au contraire 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 de mesure subjective porte sur deux points : l'exposé des modalités pratiques de sa construction et une étude expérimentale permettant d'évaluer ses performances.

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).

La phase plus expérimentale visant à compléter la validation de l'instrument repose sur le principe suivant : derrière le problème de la validation d'un instrument de mesure subjective se cachent deux questions. Comment parvenir à se représenter le concept mesuré par l'instrument ; en d'autres termes, que mesure l'instrument ? Quelles sont les propriétés métrologiques du résultat numérique issu de la mesure ; c'est-à-dire, que vaut la

mesure ? Pour répondre à la première question, en plus d'un examen attentif du contenu des différents items constituant l'instrument (validité de contenu), il faudrait rechercher l'existence de corrélations entre la mesure à valider et diverses variables : les notions de validité convergente, divergente, prédictive, etc... sont ici centrales. Pour répondre à la seconde question, il faut recourir à des analyses généralement issues de la psychométrie : les notions de consistance interne, d'accord inter-juges et de sensibilité au changement sont ici au premier plan.

Une telle stratégie peut se résumer à l'aide du graphique figure 1.<sup>[2]</sup>

Ce schéma s'interprète de la façon suivante. Valider un instrument de mesure subjective c'est répondre à deux questions : Que mesure l'instrument ? Que vaut la mesure ?

La réponse à la première question se fait, en premier lieu, au travers de l'analyse *a priori* qui ont décidé du choix des items par les créateurs de l'instrument (théorie définitoire, validité de contenu). Elle se fait aussi en comparant les mesures obtenues à partir de l'instrument avec des mesures issues d'autres instruments, dont certains sont conceptuellement proches (validité concourante) ou plus éloignés (validité divergente). L'étude de la structure dimensionnelle de l'instrument (analyse factorielle, validité structurelle) est aussi une étape importante.

La réponse à la deuxième question (« Que vaut la mesure ? ») est plus technique et fait largement appel à des méthodes statistiques issues de la psychométrie. La consistance interne (coeffi-

cient alpha de Cronbach), l'accord inter-juges ou la fidélité test-retest (coefficient de corrélation intra-classe), la sensibilité au changement (« effect size ») sont ici les principaux mots clés.

En résumé, à l'issue de la phase expérimentale de validation, on devra pouvoir être en mesure de préciser : (i) la distribution des réponses aux items ; (ii) la structure dimensionnelle de l'instrument ; (iii) la validité du modèle de mesure utilisé ; (iv) la précision (fiabilité) de la mesure obtenue ; (v) sa sensibilité au changement (les outils statistiques étant malheureusement insuffisants dans ce domaine) ; et (vi) l'étude des relations existant entre la (les) mesure(s) étudiée(s) ainsi que plusieurs autres mesures permettront d'étayer le sens précis du concept étudié (validité concourante, divergente, etc...).

Le nombre de sujets à inclure dans une telle étude repose essentiellement sur la précision à atteindre des principaux paramètres de validité (coefficient alpha de Cronbach, coefficients de l'analyse en composante principale, coefficients de corrélation, etc...). En pratique les échantillons auront le plus souvent une taille comprise entre 100 et 500 sujets.<sup>[2]</sup>

### 3. Place des critères subjectifs dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché et dans la réévaluation des médicaments après commercialisation

Un certain nombre de questions propres à l'utilisation de critères subjectifs d'efficacité se posent lors de l'évaluation des médicaments. Nous avons tenté d'apporter une réponse à chacune de ces questions.

- Quelle est la place des critères subjectifs : Critère principal, critère secondaire ? Quelle est la valeur additionnelle des critères subjectifs ?

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, et la place du critère subjectif doit être discutée au cas par cas en fonction du but de l'étude et de la pathologie étudiée.

En fonction de la pathologie étudiée, discuter la présence ou l'absence de corrélation entre critère objectif et critère subjectif, de façon à bien mettre en évidence que le critère subjectif apporte des éléments incontournables dans le cadre de l'évaluation.

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

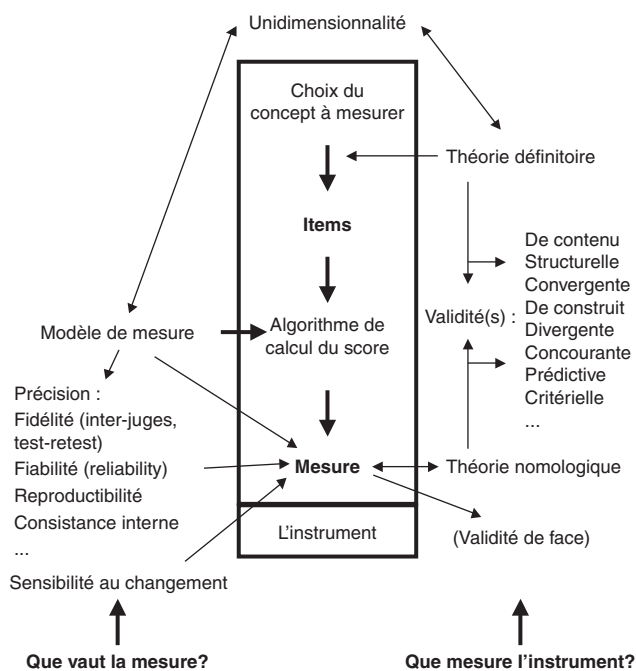


Fig. 1. Stratégie de validation d'un instrument de mesure subjective.

1. Soit l'on utilise un instrument standard, déjà validé auparavant, tel que l'échelle de Hamilton de la dépression, les références bibliographiques sont alors suffisantes.

2. 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. C'est dans ce cas que se pose le plus de problèmes lors de l'évaluation. Il s'agit donc d'être critique par rapport à l'instrument : Instrument générique versus instrument spécifique ? L'instrument a-t-il été construit en fonction de ce que l'on connaît du médicament ? Quelles ont été les conditions de validation, etc...

3. Quels sont les problèmes méthodologiques et statistiques liés à la mesure des critères subjectifs ?

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 fournis 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 totalement satisfaisante ne peut être apportée sur le plan méthodologique. Lors de l'interprétation clinique, la significativité statistique n'est pas suffisante. En effet, le problème de la pertinence clinique va dépendre de la pathologie, de l'utilisation ou non du critère dans la pratique du suivi des patients, et de la valeur seuil à partir de laquelle un consensus médical considérera l'amélioration ou la détérioration comme cliniquement significative.

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 ».

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

Les mesures subjectives faisant appel à des questionnaires 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.

On observe ainsi un « continuum » allant de la mesure d'un symptôme isolé (dyspnée par exemple) aux mesures polysymptomatiques 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 (figure 2).<sup>[20]</sup>

Une mesure subjective unidimensionnelle est en réalité peu différente d'une mesure objective, elle est spécifique mais n'évalue pas le patient dans sa globalité. Un exemple peut être une mesure d'un symptôme, très spécifique, facile d'interprétation, mais peut-être réductrice.

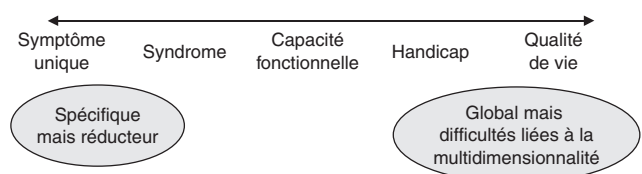
A l'opposé, les panels de mesures multidimensionnelles, représentés à l'extrême par les échelles de qualité de vie, prennent en compte de nombreuses composantes du patient. Bien faits, ils évaluent le patient dans sa globalité, ils nécessitent cependant une grande prudence lors de l'interprétation des résultats et peuvent poser problème dans les analyses du fait de leur multidimensionnalité.<sup>[16]</sup>

L'objectif, lors de l'évaluation du médicament, est de choisir précisément le type d'instrument le mieux adapté à la question posée, et de convaincre avec la combinaison de ces différentes évaluations.

Le groupe ERIQA (European Regulatory Issues on Quality of life Assessment) réunissant industriels et académiques s'est donné pour mission d'établir les principes et les pratiques de l'intégration des critères de qualité de vie dans le processus d'enregistrement, c'est-à-dire assurer l'utilisation appropriée des mesures dans les études de façon à documenter la valeur clinique en vue d'une meilleure acceptation des données de qualité de vie par les autorités d'enregistrement.<sup>[21]</sup>

En conclusion, les recommandations suivantes peuvent être faites :

- Les critères subjectifs généralement utilisés en complément des critères objectifs peuvent prétendre au statut de critère



**Fig. 2.** Mesures subjectives : un « continuum » qui dépend de l'objectif de l'étude.

principal d'efficacité. Ils sont utiles et apportent des éléments indispensables et pertinents dans l'évaluation de l'efficacité des médicaments.

- 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 lorsque le critère principal est un critère subjectif obéissent aux mêmes règles que lorsqu'on utilise un critère objectif.
- La question de la signification clinique des résultats doit être abordée et discutée dans le dossier de façon à donner aux évaluateurs les éléments de l'interprétation. L'utilisation d'outils unidimensionnels (au moins en première approximation) facilite cette interprétation, sinon il est conseillé de pré-spécifier la ou les dimensions de l'échelle sur lesquelles va porter l'analyse principale.
- Ces différents critères méritent d'être pris en compte car apportant un éclairage différent et complémentaire sur la maladie et sur le patient.

Ces considérations sont à prendre en compte que ce soit au moment de la première évaluation du médicament (AMM) ou lors de sa ré-évaluation ultérieure.

## Participants

B. Arnould (MAPI, Lyon), B. Avouac (Hôpital Henri Mondor, Créteil), O. Chassany (Hôpital Lariboisière, Paris), B. Hamelin (Astra-Zeneca, Rueil-Malmaison), G. Lapeyre (Pharmacia et Upjohn, Saint-Quentin en Yvelines), P. Lendresse (Aventis, Paris), A. Leplège (INSERM U 292, Le Kremlin-Bicêtre), M. Lièvre (UFRRTH, Lyon), H. Mathiex-Fortunet (Beaufour Ipsen Pharma, Paris), G. Paintaud (Hôpital Bretonneau, Tours), M. Pigeon (CNAMTS/DDRI, Paris), A. Puech (Sanofi Synthelabo, Chilly-Mazarin), R. Samoyeau (BYK, Le Mée-sur-Seine), A. Spriet (Alain Spriet Conseil, Paris), G. Steinberg (Produits Roche, Neuilly-sur-Seine), C. Vilain (GSK, Marly-le-Roi).

## Références

- Bouvenot G, Vray M. Essais cliniques : théorie, pratique et critique. Paris : Médecine-sciences, Flammarion, 1999
- Falissard B. Mesurer la subjectivité en santé : perspective méthodologique et statistique. Paris : Masson, 2001
- Clemens J, Brenner R, Rao M, et al. Evaluating new vaccines for developing countries: efficacy or effectiveness? JAMA 1996; 275: 390-7
- Dougados M, Lequesne M, Maheu E, et al. L'arthrose en question. Paris : Editions Laboratoires Pharmascience, 1996
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology: preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995; 38: 727-35
- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Points to consider on clinical investigation of medicinal products in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), CPMP/EWP/562/98 [online]. Available from URL: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/056298en.pdf> [Accessed 2003 Jul 16]
- Quantin X, Jacot W, Choma D, et al. Méthodologie des essais cliniques. Rev Pneumol Clin 2001; 57: S13-6
- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Note for guidance on evaluation of anticancer medicinal products in man, CPMP/EWP/205/95 [online]. Available from URL: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/020595en.pdf> [Accessed 2003 Jul 16]
- Geyer CE, Green JS, Moynihan CM, et al. Expanded phase II trial of paclitaxel in metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group Study. Breast Cancer Res Treat 1998; 51: 169-81
- Bourin M. Clinical methodology for testing of anxiolytic drugs. Thérapie 2000; 55: 147-53
- Collins EJ, Hogan TP, Desai H. Measurement of therapeutic response in schizophrenia: a critical survey. Schizophr Res 1991; 5: 249-53
- Huskisson EC. Measurement of pain. Lancet 1974; II (7889): 1127-31
- Guelfi JD. L'évaluation clinique standardisée. Castres : Editions Médicales Pierre Fabre, 1993
- Perse J. Manuel du MMPI. Paris : Editions du CPA, 1986
- Eakin EG, Resnikoff PM, Prewitt LM, et al. Validation of a new dyspnea measure: the UCSD Shortness of Breath Questionnaire. Chest 1998; 113: 619-24
- Lepègle A. Les mesures de la qualité de vie. Paris : Presse Universitaires de France (puf) coll. Que sais-je ? : n° 3506, 1999
- Salomon L, Gasquet I, Mesbah M, et al. Construction of a scale measuring inpatients 'opinion on quality care'. Int J Qual Health Care 1999; 11: 507-16
- Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, et al. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. Paris : Economica, 1998
- Landgraf JM, Abetz LN, Ware JE. The Child Health Questionnaire (CHQ): a user's manual. Boston (MA): The Health Institute, New England Medical Center, 1996
- Patrick DL. Concept of health-related quality of life and of patient reported outcomes. In: Chassany O, Caulin C, editors. Qualité de vie liée à l'état de santé, critère d'évaluation. Paris : Springer Verlag, 2002: 23-4
- Chassany O, Sagnier P, Marquis P, et al. Patient-reported outcomes: example of health-related quality of life: a European guidance document for the improved integration of Health-Related Quality of Life assessment in the drug approval process: European Regulatory Issues on Quality of Life Assessment (ERIQA) Group. Drug Inf J 2002; 36: 209-38

Correspondance et offprints : Bruno Falissard, INSERM U 472, Hôpital Paul Brousse, 14 avenue Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif, France.  
E-mail : falissard@vjf.inserm.fr