

« L'Evaluation par l'Economiste du Service Rendu au Malade par les Médicaments et les Dispositifs de Santé »

Robert LAUNOIS⁽¹⁻²⁾

Intervention du 11 janvier 2002 - Séminaire M.U.R.S.

⁽¹⁾ REES France - 28, rue d'Assas - 75 006 Paris – Email : reesfrance@wanadoo.fr - Site Internet : <http://www.rees-france.com>

⁽²⁾ UFR SMBH – Université de Paris XIII – 74 rue Marcel Cachin – 93017 BOBIGNY Cedex - Email : launois_ireme@smbh.univ-paris13.fr - Site web : <http://smbh7.smbh.univ-paris13.fr>

Quelle est la bonne qualité de la preuve ? Quel est le bon « design » d'étude ? Peut-on faire exclusivement confiance aux essais randomisés de grande dimension ? Ces essais déforment-ils la réalité en ayant recours à une définition théorique de l'efficacité ? Ce problème a donné lieu à de grandes controverses entre les tenants de *evidence based medicine* (EBM) et les défenseurs d'études naturalistiques plus pragmatiques.

Quels critères de jugement doit-on utiliser lors d'une évaluation ? Faut-il recourir aux critères de jugement biomédicaux classiques ou est-il nécessaire de prendre en compte les préférences du patient dans l'évaluation du retentissement de la maladie et de son traitement ?

Entre le malade et la maladie, quelle est la place du médecin ? Où doit s'arrêter sa prise en charge ? Il est classique de dire qu'il faut remettre le patient au cœur du système de santé, mais comment redonner la parole au malade ? Sur le plan technique, l'asymétrie de l'information ne pourra jamais disparaître : le médecin sait, le malade ne sait pas. En revanche lorsqu'il s'agit de valeurs, c'est l'inverse. Le malade connaît la nature de ses attentes mieux que personne. Le rôle du médecin n'est plus de pratiquer cet art de la divination des préférences individuelles pour mieux adapter son traitement à la personnalité de celui qu'il traite. Le temps de la décision partagée est venu. Il lui faut désormais apprendre comment il peut amener le patient à révéler ses jugements de valeur et comment il peut et doit en tenir compte dans ses choix techniques.

Nous n'apporterons sûrement pas de réponse définitive à toutes ces questions, mais au moins, allons nous mener aujourd'hui une réflexion commune autour de ces trois thèmes.

◆ Est-il nécessaire d'exiger le même niveau de preuve ~~dans~~ tout au long du cycle de vie d'une stratégie thérapeutique ou d'un produit ? Les études qui sont faites après l'autorisation de mise sur le marché doivent-elles reposer sur d'autres schémas de collecte de l'information que l'essai randomisé ?

◆ Est-il nécessaire d'avoir les mêmes critères de jugement dans toutes les situations ? **Dès lors que** l'on se préoccupe plus des malades que de la maladie, **ne devrait-on pas** prendre en compte **systématiquement** la qualité de vie des patients pour évaluer le service médical rendu ?

◆ Qui doit décider de ce qui est qualitativement acceptable : le médecin, le malade ou le citoyen informé ?

1. QUEL SCHEMA D'ETUDE ?

On estime que les essais cliniques randomisés (ECR) constituent l'étalon "universel" permettant d'établir l'innocuité des traitements et de comparer leur efficacité. Les ECR sont menés dans des conditions définies de manière extrêmement rigoureuse par des protocoles qui prévoient le recrutement d'une population homogène de malades, une liste limitative des comorbidités admises et des traitements concomitants acceptés. Les périodes de suivi retenues sont relativement courtes et le nombre de malades recrutés restreint. De telles conditions constituent autant d'obstacles à la généralisation (validité externe) des résultats obtenus dans le cadre des ECR. En effet, les essais cliniques contrôlés répondent à une question qui porte sur l'efficacité potentielle du traitement : « Ce traitement est-il actif chez les patients auxquels il est administré ? ». Mais dans la pratique clinique quotidienne, la question concrète qui se pose est de nature différente il s'agit : de

savoir « si le traitement a des chances d'être actif chez les patients auxquels il est proposé ? ».

Il existe des différences majeures entre le contexte d'un essai clinique et les conditions rencontrées en pratique quotidienne. Une revue critique récente (James et coll., 1997) des essais cliniques contrôlés du traitement de la dépression a, par exemple, constaté que 12 % seulement des essais ont été menés dans un contexte de médecine générale alors que 75 % des antidépresseurs sont prescrits par des généralistes. 13 % seulement des patients recrutés dans les essais cliniques présentaient une comorbidité psychiatrique, alors que près de 43 % des patients traités en pratique clinique présentent une comorbidité de ce type. Le rapport femmes/hommes était de 3/1 dans 25 % seulement des essais cliniques alors qu'une telle proportion caractérise en pratique clinique réelle la population de patients dépressifs traités. La durée de la plupart des essais cliniques se situe entre 6 et 12 semaines : Sur un tel laps de temps on peut réussir à mettre en évidence des différences importantes d'efficacité en termes de symptômes. En revanche, un tel horizon ne permet pas d'évaluer le degré d'observance au long cours du traitement ; or, seule celle-ci permet de prévenir l'apparition de rechute ou de récurrence et d'obtenir une amélioration significative sur le plan fonctionnel. Enfin, sur le terrain il apparaît que l'observance du traitement est loin d'être optimale. Des effets indésirables mineurs qui n'occasionnent qu'une faible gêne peuvent entraîner un allègement important de la pression thérapeutique.

L'effectif de certaines études est parfois trop restreint pour faire apparaître des différences statistiquement significatives entre les effets de plusieurs traitements bien que ceux-ci aient indéniablement un impact différencié. La méta-analyse permet de disposer d'un effectif suffisant de malades susceptibles de révéler des effets importants. La comparaison des résultats obtenus dans un grand nombre d'essais cliniques se heurte à des problèmes pratiques. Tous les essais cliniques retenus dans une méta-analyse peuvent ne pas avoir étudié le même traitement ou la même classe thérapeutique. Les critères d'évaluation des résultats varient parfois d'un essai à l'autre. Le défaut fondamental des méta-analyses des essais cliniques contrôlés est l'absence de prise en compte du comportement concret du patient et du prescripteur au sein d'un système de santé donné ; la méta-analyse présente donc les mêmes inconvénients que les essais sur lesquels elle repose.

On affirme que l'on ne peut pas utiliser l'EBM (Evidence Based Medicine) dans une perspective technocratique pour obtenir une meilleure allocation des ressources car cela risquerait de privilégier le médicament au détriment des techniques chirurgicales et médicales. Paradoxalement, lorsque les industriels se présentent devant la commission de la transparence, on leur reproche l'absence d'ECR et l'insuffisance de leurs preuves. Il existerait des critères différents pour les différentes composantes du système de santé ce qui est très gênant. Toutes les actions de santé devraient être jugées à l'aune d'un critère commun. Les méthodes conçues pour mettre en évidence un lien de causalité (les essais cliniques randomisés et contrôlés) ne sont donc pas nécessairement adaptées aux analyses post AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). La méthodologie des essais cliniques suppose une invariance des comportements et de l'environnement du système de santé. Or, la variabilité des résultats et des coûts entre les traitements utilisés en pratique médicale quotidienne découle justement de la dynamique des interactions entre les comportements des patients, les comportements des prescripteurs et les propriétés des médicaments étudiés. De surcroît Il est bien souvent difficile de monter un essai comparatif en médecine de ville pour tester une organisation ou un traitement, car les organisations syndicales, même les plus innovantes, ne souhaitent pas procéder à ce type d'évaluation.

Le traitement des accidents vasculaires cérébraux en France est une bonne illustration de ces contradictions. Des essais randomisés réalisés dans des pays nordiques ou anglo-saxons ont été transposés et utilisés comme argument politique dans notre pays pour exiger la création d'unités neuro-vasculaires dans les établissements de courts séjours, alors que les contextes de prise en charge chez nos voisins étaient très différents de chez nous. Dans les pays nordiques ou anglo-saxons, les durées de séjour sont en effet relativement longues et l'on trouve un personnel non médical spécialisé dans la réadaptation que l'on ne trouve pas dans le contexte français. Or, ce jeu lobbyiste dure depuis dix ans. Il n'existe aucun essai français dans ce domaine. En revanche, on ne sait toujours rien en France de ce qui se passe après l'hospitalisation d'un AVC, c'est-à-dire de la vie quotidienne des patients. Que deviennent les survivants ? Sont-ils grabataires chez eux ? La trajectoire des patients après leur hospitalisation n'est pas connue, sauf dans le cas du registre de Dijon.

De telles bases de données permettent d'étudier l'impact des décisions thérapeutiques sur des populations importantes, dont les caractéristiques sont plus proches de celles observées en population générale que ne le sont celles retenues au titre des critères d'inclusion des essais cliniques ; la validité externe des résultats obtenus en est améliorée d'autant. Ces banques de données peuvent être d'origine médicale (CUB-REA), administrative (le PMSI) ou être constituées à partir des demandes de remboursement adressées par les assurés sociaux aux organismes payeurs (SIAM). Ces bases fournissent des données sur les consommations médicales allant de la consommation des médicaments à celle des autres soins médicaux (consultations, examens biologiques, hospitalisations, etc...). Les données sont recueillies de façon rétrospective une fois que les décisions thérapeutiques ont été prises et que le traitement a été administré de sorte que ce recueil n'a aucune incidence sur le déroulement de la prise en charge clinique. Elles offrent donc la possibilité de mesurer en pratique réelle les conséquences des décisions individuelles. Tout comme dans un essai clinique, on peut comparer de façon longitudinale sur une même période d'observation, les résultats obtenus sous différentes options thérapeutiques. La quantité d'informations disponibles dans les banques de données sur les caractéristiques démographiques des patients, les diagnostics, les modalités de remboursement, etc., varie d'une base à une autre. La qualité des données laisse souvent à désirer : elles peuvent être incomplètes ou imprécises, entachées d'erreurs administratives ou de codage du diagnostic. Il est indispensable de vérifier que ces erreurs sont bien distribuées de façon aléatoire entre les diverses options thérapeutiques. Dans la plupart des cas, les banques de données rétrospectives n'apportent pas de renseignements permettant de mesurer le résultat clinique, tels que les scores de sévérité des symptômes ou d'autres paramètres d'efficacité thérapeutique.

Pour démontrer l'efficacité d'une stratégie thérapeutique ou d'une organisation en pratique médicale quotidienne, il est nécessaire de compléter l'analyse des bases de données par la mise en place de plans quasi-expérimentaux ou des essais pragmatiques. Le plan d'étude quasi expérimentale « avant après » à durée d'observation fixe est communément qualifié d'« Etude miroir » puisque qu'il consiste à comparer deux périodes d'une durée symétrique par rapport à une date d'intervention. Il y a bien un comparateur ; il ne s'agit donc pas d'une étude observationnelle. Par contre, il n'y a pas de randomisation. L'essai pragmatique associe certaines caractéristiques des essais cliniques contrôlés et des études quasi expérimentales. Comme dans les premiers, les patients sont randomisés entre différents traitements, et à l'instar des seconds ils font l'objet d'une observation dans les conditions de prise en charge habituelle. Ces études présentent deux avantages : d'une part, elles permettent d'établir un lien de causalité entre l'emploi des traitements et

les résultats médicaux et-économiques obtenus, d'autre part, l'analyse qui en est faite repose sur la réalité des comportements du prescripteur et des patients

Chaque type d'étude offre des avantages spécifiques et a sa place dans les différentes phases qui caractérisent le cycle de vie d'un produit. Au moment de l'autorisation de mise sur le marché, on ne dispose que de données prévisionnelles quant aux bénéfices médicaux et économiques attendus d'un traitement. Les essais cliniques randomisés de phase III et des méta-analyses sont alors les seules sources d'informations disponibles. Après que l'autorisation de mise sur le marché ait été accordée, les informations d'utilisation en pratique courante s'accumulent et les études rétrospectives de base de données médico-administratives permettent d'évaluer les résultats obtenus par le traitement quand celui-ci est mis en œuvre dans un système de santé complexe. Elles offrent alors un moyen efficace de vérifier si les résultats promis sont bien au rendez-vous puisque rien ne dit que les conclusions d'un essai soient généralisables à toutes les situations cliniques et à tous les systèmes santé. Elles permettent également de faire apparaître des tendances dans les consommations ou les résultats qui devront ultérieurement faire l'objet de vérifications statistiques dans le cadre d'études quasi expérimentales ou d'essais pragmatiques prospectifs randomisés.

2. QUELS CRITERES ?

Il existe un écart considérable entre ce que dit le malade et ce qu'entend le médecin. Lorsque l'on présente aux cliniciens les plaintes qui ont été recueillies auprès des malades par un psychologue, ils se demandent comment les patients ont pu dire tout cela. Les malades, lorsqu'ils dialoguent avec leur médecin, ne formulent pas leurs plaintes de la même façon. Ils tentent de les traduire en ce qu'ils croient être le langage médical. Des événements signifiants sont passés sous silence car ils ne trouvent pas les termes « scientifiques » qui permettraient de faire part de leur expérience et de leur vécu. A cela s'ajoute une divergence d'appréciations entre le point de vue de l'homme malade et celui du médecin traitant (l'hypertension en est un bon exemple). Cet écart souligne la nécessité d'inventer de nouveaux critères de jugement. Pour mesurer l'état de santé subjectif et son évolution, il faut trouver autre chose que des paramètres physiologiques. Les études de qualité de vie sont des compléments indispensables à l'évaluation médicale.

La réintroduction de cette dimension humaine est maîtrisable. Les Anglo-Saxons en ont délimité le cadre en parlant de qualité de vie liée à la santé. Certains diront que tout cela n'est pas quantifiable ; qu'il leur semble particulièrement hasardeux de classer, de réduire, d'étalonner ces expériences vécues et de les mesurer avec un instrument statistique précis, sensible et exact. Or beaucoup de choses peuvent être quantifiées, y compris la relation patient-médecin ou la qualité de vie. Il existe des échelles de satisfaction quant à l'organisation des soins et de la prise en charge, mais aussi des échelles de qualité de vie qui mesurent le retentissement de la maladie et de son traitement sur la vie du patient. Leur emploi en cancérologie est quasiment une obligation (Cf. le QLQ -C30). Ces deux types d'instruments doivent être mis en œuvre pour quantifier le qualitatif dans le cadre de plans d'expérience appropriés, afin de neutraliser l'effet placebo.

Il faut utiliser ces nouvelles méthodes Elles concilient la discipline du nombre et la subjectivité de la personne malade. L'étude commence d'ailleurs par un entretien avec les patients. Les plaintes des malades servent de base au travail et sont utilisées pour établir le questionnaire. Les signes et symptômes repérés permettent de cerner l'impact d'une pathologie sur le vécu quotidien des malades ; mais ils ne sont que des descripteurs

empiriques non opérationnels. Pour les rendre quantifiables, il convient de les étalonner en choisissant une échelle appropriée. On construit alors un questionnaire préliminaire. Sa rédaction répond à un double objectif, étalonner les indicateurs, sélectionner les plus pertinents d'entre eux. Compte-tenu du rôle instrumental qu'on lui fait jouer dans la préparation du questionnaire final, il doit comporter un nombre d'items bien supérieur à celui qu'il convient de retenir dans la version définitive. Pour chaque item, deux types de questions sont posées, la première se rapporte à la présence et à l'intensité de la gêne, la seconde à l'importance que lui accorde le patient. On ne retient que les items pour lesquels le produit de la fréquence et de l'importance des gênes ressenties est le plus élevé. D'emblée on aurait pu procéder à une analyse en composantes principales, mais une corrélation aussi forte soit-elle n'a par définition aucun contenu normatif. Dès lors que le but de la recherche est de « connaître sur quoi se fondent les sujets pour apprécier la qualité de leur vie » la démarche humaniste est la plus appropriée. Elle permet de faire la distinction entre les « valeurs centrales » en fonction desquelles le malade oriente sa vie et les « valeurs périphériques ». Seuls les items qui reflètent les premiers sont retenus dans le questionnaire final, tandis que les autres disparaissent. L'instrument d'évaluation intègre implicitement les préférences des patients, puisque ceux-ci sont à l'origine de sa structure, du choix de ses composantes et du poids respectif de celles-ci. Une analyse en composante principale permet dans un second temps d'identifier les dimensions d'atteintes autour desquelles la diversité des plaintes s'agglomère. Les questions redondantes disparaissent et l'on aboutit à la version finale du questionnaire.

3. QUELS JUGES ?

L'évaluation de la qualité de vie suppose à la fois que l'on soit capable de décrire les épreuves traversées et de porter un jugement sur le retentissement relatif des effets indésirables du traitement. Elle comporte nécessairement un aspect descriptif : l'intensité des plaintes ressenties et un aspect normatif : l'appréciation par le sujet de ce dont il a fait l'expérience. La difficulté essentielle est alors de définir le sujet qui est ici en jeu. Qui doit décider de ce qui est qualitativement acceptable : le médecin, le malade ou le citoyen informé ?

Souhaite-t-on redonner la parole au patient ou plutôt la lui confisquer comme le font de nombreuses échelles de qualité de vie ? Les items de ces échelles sont généralement équipondérés et il n'existe pas de score final. L'arbitrage entre les améliorations et les détériorations que l'on observe est effectué par les cliniciens qui décident de ce que sont les dimensions importantes de la vie. Dans la mesure où l'on se borne à demander au patient de cocher des espaces blancs pour entrer dans un discours qui lui est étranger, sans lui reconnaître le droit d'assigner une signification aux faits, ces échelles sont beaucoup plus des indicateurs cliniques que des échelles de qualité de vie à proprement parler. Le patient dit ses problèmes, le médecin les collige. La synthèse de l'information et son interprétation sont laissées au jugement clinique.

L'humaniste, quelle que soit sa discipline: philosophe, médecin, économiste, s'efforce de remettre le patient au cœur du colloque singulier en lui donnant les moyens d'exprimer sa singularité. On peut distinguer trois conceptions du colloque singulier. La plus traditionnelle est celle du président Portès, la plus utopique est celle du consentement éclairé, et entre le paternalisme total et la souveraineté du consommateur, il y a place pour une relation pro-active entre le médecin et le malade, le médecin étant soit le révélateur des jugements de valeur du malade, soit son éducateur. La position de Louis Portès est nette : « Tout patient est et doit être pour le médecin comme un enfant, un enfant à apprivoiser, non à tromper, un enfant à consoler, non à abuser, un enfant à sauver ».

C'est donc au médecin de prendre toutes les décisions en nom et place du malade. Cette vision paternaliste est en contradiction totale avec la théorie du consentement éclairé selon laquelle le médecin présente au malade l'éventail des solutions techniquement envisageables, et le malade choisit entre ces solutions en fonction des jugements de valeur qui lui sont propres. Une telle optique ne correspond pas davantage à la réalité que la précédente ; bien souvent le malade renonce à défendre ses propres intérêts et demande au médecin de le faire à sa place. Entre ces deux extrêmes, une troisième voie doit être ouverte dans laquelle le médecin ne se bornerait pas à substituer ses jugements de valeurs à ceux des malades qu'il traite, mais s'efforcerait d'amener le patient à révéler ses véritables priorités. Il convient donc d'obtenir des malades qu'ils explicitent directement leurs préférences par rapport à un éventail d'états de santé intégrant les diverses dimensions d'atteintes de qualité de vie. Le malade n'a que faire d'une description exhaustive de ses plaintes et de gênes, ce qui lui importe c'est de pouvoir exprimer la diversité de ses attentes en fonction du regard qu'il porte sur sa vie. Lui et lui seul peut le faire. Il est la référence exclusive, le seul expert possible. Les outils de mesure utilisés par l'économiste pour révéler les préférences individuelles sont très divers. Dans tous les cas, il y a recherche d'un jugement synthétique qui intègre l'intensité des altérations de la qualité de vie sans leur attribuer de notes spécifiques.

La collectivité, enfin, est à la recherche d'un code de cohérence qui lui permette d'éclairer ses choix. On fait appel à un groupe d'individus supposés représentatifs de l'intérêt général pour hiérarchiser les priorités de santé. Les décideurs qui ont des devoirs et des responsabilités vis-à-vis de groupes de malades doivent s'interroger à la fois sur les moyens mobilisés et sur les performances obtenues. Faire le maximum pour un malade, c'est priver les autres malades des moyens qui ont été mobilisés pour soigner le premier. Ces virtualités sacrifiées définissent le vrai coût du traitement. Juger de l'opportunité de celui-ci, conduit logiquement à s'interroger sur les avantages obtenus en contrepartie. Le but n'est pas de réduire aveuglément les dépenses, ni de faire à tout prix des économies. Le but est de parvenir à sauver plus de vies dans le cadre des budgets disponibles. L'efficacité allocative relève de choix politiques et sociaux. Par définition le politique arbitre entre des critères de jugement contradictoires. Il n'est donc pas étonnant que les scientifiques de toutes les disciplines soient frustrés par ses prises de décision. Compte tenu des contraintes budgétaires, des arbitrages sont inévitables et ne peuvent pas être confiés exclusivement aux experts médicaux, économiques ou administratifs. Un choix en matière de santé n'est jamais dicté par des considérations purement scientifiques. Il s'explique par une certaine idée du bien et il repose sur une hiérarchie de valeurs. Il convient que la population générale puisse participer à la définition de celle-ci. Cela implique que les représentants du patient-consommateur soient associés à la prise de décision en matière de santé à l'échelon régional et national. Dans une démocratie pluraliste ouverte, il est normal qu'il existe un débat sur les finalités. Encore faut-il que les principaux intéressés aient la possibilité d'y participer.