

diction. L'avortement est considéré comme un prétexte pour se soustraire au châtimement. Le dogme dit : «Tu enfanteras dans la douleur.» Par l'avortement, la femme échappe à sa honte et à sa punition.

Actuellement les femmes américaines considèrent que, «même si moralement l'avortement est peut-être une faute, c'est, en tout cas, une décision que chaque femme doit prendre par elle-même». Beaucoup d'entre elles s'indignent que le RU 486, disponible en Europe, ne soit pas utilisable aux États-Unis. En réaction, elles parent le RU 486 de toutes les vertus. C'est la plus grande invention de ces derniers temps en médecine. C'est une révolution dans le contrôle de la fertilité. C'est surtout la fin de la guerre de l'avortement. En effet, l'avortement pourra avoir lieu dorénavant dans l'intimité du cabinet d'un médecin et non dans des cliniques spécialisées, sujettes à des attaques constantes allant jusqu'au meurtre de quelques médecins. Lawrence Lader a titré son livre *RU 486 : la pilule qui peut terminer les guerres de l'avortement...*

Les journaux américains consacrent des pages et des pages à l'aventure du RU 486. La télévision américaine passe des images et des interviews concernant le produit. Aucun pays au monde n'est arrivé à la division qui existe aux États-Unis à propos de l'avortement. Le cardinal John O'Connor, de New York, considère que l'avortement est «le problème le plus important de notre ère».

Aux États-Unis, la profession médicale souffre des exactions des extrémistes «Pro life». Le harcèlement et le boycottage des médecins qui pratiquent l'avortement sont tels qu'ils sont parfois obligés de se cacher. Randall Terry, un opposant farouche à l'avortement (*Operation Rescue*), clame : «Si vous croyez que l'avortement est un meurtre, vous devez agir comme devant un meurtre.» Les photos de fœtus exhibées durant les démonstrations sont des fœtus de six mois et plus.

L'élection de Ronald Reagan renforça les mouvements anti-avortement «Pro life». Reagan publia des articles critiques et interdit l'avortement dans les hôpitaux militaires. Il coupa les fonds destinés aux organisations de planning familial qui travaillaient en faveur de l'avortement. Enfin, en 1988, il interdit aux cliniques recevant des

fonds fédéraux de donner des conseils à propos de l'avortement. Ainsi, on ne pouvait pas parler d'avortement à une femme enceinte atteinte de SIDA, qui venait consulter pour savoir comment ne pas transmettre sa maladie à son enfant. Ronald Reagan faisait preuve d'indulgence pour les commandos contre les cliniques pratiquant les interruptions volontaires de grossesse. George Bush plus ambigu, poursuivit malgré tout, durant son mandat, la même politique anti-IVG.

Dès son arrivée au pouvoir, William Clinton renversa toutes les décisions prises par ses prédécesseurs. Durant sa campagne, il avait promis que tout serait fait pour que la femme américaine puisse profiter de cette avancée thérapeutique disponible en Europe. Le lendemain de sa nomination, il demanda, très officiellement, à Donna Shalala, ministre de la Santé, et à David Kessler, directeur de la *Food and Drug Administration*, de tout mettre en œuvre pour «l'étude, l'obtention de licence et la production du RU 486 aux États-Unis».

L'entrée du RU 486 aux États-Unis

Dès le mois d'avril 1993 commença une pression de l'Administration américaine sur Roussel Uclaf et sur Hoechst pour ouvrir des négociations et déterminer les conditions de commercialisation du produit aux États-Unis. Échanges de lettres d'abord, convocations péremptoires pour assister à des réunions à Washington, puis multiples rencontres avec Donna Shalala, les responsables de la FDA et ceux du *Population Council*, organisme à but non lucratif dont la mission est de promouvoir le contrôle des naissances.

Face à l'impasse résultant des menaces de boycottage venant aussi bien des anti-RU 486 que des pro-RU 486, une décision jamais vue dans l'industrie pharmaceutique a été prise : faire don des droits de propriété industrielle du RU 486, pour les États-Unis, par l'intermédiaire de l'Administration américaine, au *Population Council*, sans aucune contrepartie, c'est-à-dire sans rémunération, sans redevances, sans un quelconque droit de regard.

Malheureusement on ne s'improvisait pas société pharmaceutique du jour au lendemain, et le *Population Council* a d'énormes difficultés à obtenir les autorisations nécessaires et sur-

tout à faire fabriquer le produit, les industriels craignant aussi le boycott. La menace de boycottage fait tache d'huile.

Ainsi, une firme industrielle, *Roussel Uclaf*, sous des pressions de toutes sortes, éthiques, gouvernementales, religieuses et autres, a cédé gratuitement un produit à un tiers, après avoir dépensé environ 300 millions de francs pour son développement.

Après l'acquisition, par Hoechst, de la Société pharmaceutique *Marion Merrell Dow*, aux États-Unis, l'ensemble *Hoechst Marion Roussel* a décidé de focaliser sa recherche et son développement sur un nombre limité de domaines économiquement prometteurs. L'endocrinologie et le contrôle de la fertilité ne faisant pas partie de ces choix, il fallait donc trouver une solution qui permettrait de ne pas interrompre la commercialisation de la mifépristone. Les grands groupes pharmaceutiques à qui il a été proposé n'ont pas manifesté d'intérêt pour ce produit, et Hoechst m'en a confié la gestion. Cette décision a marqué le désengagement total, définitif et irrévocable de Hoechst vis-à-vis de ce produit.

Largement impliqué dans le développement de la mifépristone depuis le début de cette extraordinaire aventure, j'ai désormais l'entière responsabilité de sa production, de sa distribution et de son marketing dans le monde entier, à l'exception des États-Unis. Une structure appropriée qui porte le nom de Laboratoires *Exelgyn* existe aujourd'hui. Les bénéfices de cette société seront réinvestis dans la recherche d'autres utilisations de la molécule, recherches aujourd'hui stoppées par la crainte hystérique qu'une mise sur le marché avec d'autres indications n'aboutisse à une glissade vers un usage abortif non contrôlé.

Édouard SAKIZ a été président de la Société Roussel Uclaf de 1981 à 1994.

André ULMANN, Georges TEUTSCH et Daniel PHILIBERT, *La pilule de demain : une anti-hormone*, Pour la Science, pp. 64-73, février 1986.

Étienne-Émile BAULIEU, *Génération Pilule*, Éditions Odile Jacob, 1989.

Étienne-Émile BAULIEU, *Les moyens de contraceptifs*, Pour la Science, pp. 12-14, décembre 1991.

Comment évaluer l'efficacité des médicaments

VITTORIO BERTELE' • SILVIO GARATTINI

Les essais cliniques mesurent l'utilité des traitements. Les sommes allouées à la santé publique n'étant pas illimitées, les épidémiologistes cherchent en outre quels sont les traitements qui apporteront le plus de bien-être à la population dans son ensemble.

L'efficacité de l'aspirine contre les inflammations, la fièvre et la douleur est reconnue depuis longtemps. Récemment, on a en outre découvert son action anticoagulante : elle inhibe la production de thromboxanes, molécules qui favorisent l'agrégation des plaquettes du sang. Toutefois, le blocage de la production de thromboxanes ne supprime pas nécessairement l'agrégation plaquettaire, car les thromboxanes ne sont pas les seuls facteurs d'activation plaquettaire. En outre, l'aspirine n'agit pas sur de nombreuses substances qui déclenchent la formation d'un caillot sans activer les plaquettes.

Cliniquement, l'aspirine n'est donc pas une panacée anticoagulante : en administrant de l'aspirine à une population de 1 000 sujets adultes en relativement bonne santé, on inhibe la production de thromboxanes dans tous les cas, mais on n'évite que 10 des 20 infarctus attendus dans un intervalle de cinq ans, et on n'évite aucun décès, d'origine cardio-vasculaire ou non.

Le cas de l'aspirine n'est pas exceptionnel : l'efficacité d'un médicament ne peut donc être mesurée seulement à son action biochimique ni à ses conséquences biologiques, mais au rapport entre l'amélioration clinique qu'il apporte à une population et les risques auxquels il l'expose. Évidemment, l'amélioration clinique qu'il procure doit être importante : un patient dont le risque de thrombose (par la formation d'un caillot) est grand cherche moins un blocage total de sa production de thromboxanes qu'une réduction

du risque d'infarctus. En outre, la diminution de la probabilité d'infarctus n'a aucun intérêt si elle n'est pas accompagnée d'une augmentation de l'espérance de vie ou de la qualité de vie : si l'inhibition plaquettaire accroît le risque d'hémorragie cérébrale, par exemple, l'intervention pharmacologique aura seulement transformé la cause du décès ou du handicap. Ces problèmes se retrouvent pour la quasi-totalité des médicaments.



1. L'ACTION ANTICOAGULANTE de l'aspirine est prouvée. En revanche, la généralisation d'un traitement préventif par l'aspirine à toute la population coûterait trop cher pour la réduction du risque d'infarctus qui serait obtenue.

Les responsables de la santé publique ont une appréciation différente de l'efficacité des traitements. Ils sont confrontés à des questions telles que : les bénéfices d'un traitement constatés sur un petit groupe d'individus sont-ils généralisables à l'ensemble de la population ? À combien de personnes, et sur quels critères, faudrait-il prescrire ce traitement ? Les dépenses de santé publique étant limitées, la mise en œuvre de tous les traitements utiles à toute la population est impossible : comment choisir, entre plusieurs traitements concernant des pathologies différentes, lesquels doivent être appliqués en priorité ? De ce point de vue, l'évaluation doit prendre en compte le coût des traitements, en plus des améliorations sanitaires qu'ils apportent.

Dans cet article, nous indiquerons les méthodologies qui permettent d'établir si, et dans quelle mesure, un médicament est cliniquement efficace et sûr, c'est-à-dire s'il améliore réellement la santé d'une population de patients. Nous verrons aussi comment on juge si l'extension d'un tel traitement est compatible avec les exigences sanitaires et avec les ressources financières disponibles, voire s'il est prioritaire par rapport à d'autres traitements.

Essais et réduction du risque

Pour déterminer l'efficacité clinique d'un médicament, médecins et pharmaciens comparent les effets du produit à tester à ceux d'un traitement de réfé-

rence. La mesure brute de l'efficacité du traitement expérimental est donnée par les nombres d'événements cliniques définis comme caractéristiques (le nombre d'infarctus, le nombre de décès...) pour chacun des deux traitements.

De la combinaison des données brutes, on tire plusieurs valeurs à partir desquelles on interprète les résultats. La réduction relative du risque est le quotient de la différence entre les fréquences des événements caractéristiques dans le groupe témoin et dans le groupe traité par la fréquence des événements caractéristiques dans le groupe témoin. Un essai clinique nommé ISIS-2, publié en 1988, a évalué l'intérêt d'un traitement antithrombose à base d'aspirine, associée ou non à la streptokinase (une enzyme qui participe à la dissolution des caillots), chez des personnes qui venaient de subir un infarctus et dont la probabilité de décès à court terme était de 13 pour cent. Ce traitement ramène la mortalité de 13 à 8 pour cent : la réduction relative du risque est de 40 pour cent $((13 - 8) / 13)$.

La réduction absolue du risque, d'autre part, est simplement la différence de la fréquence des événements caractéristiques dans les deux groupes. Dans l'essai ISIS-2, la réduction absolue du risque est de cinq pour cent.

La réduction absolue du risque départage mieux deux traitements que la réduction relative : elle tient compte du niveau initial de risque dans le groupe témoin. L'essai clinique nommé PHS, publié en 1989, a évalué, sur des médecins américains en bonne santé (dont le risque d'infarctus était de deux pour cent), si un traitement préventif à l'aspirine diminuerait le risque d'infarctus au cours du temps. La réduction relative du risque due à ce traitement est de 44 pour cent (elle est proche de celle qui avait été observée lors de l'essai ISIS-2), mais la réduction absolue du risque est de un pour cent seulement : les personnes en bonne santé n'ont donc guère d'intérêt à suivre un

tel traitement. Même lorsqu'un traitement est très efficace (tel le traitement de l'infarctus aigu par l'aspirine), l'efficacité de sa généralisation à une population à faible risque est quasi nulle.

Pourquoi cette faible efficacité ? Parce que, dans les pays industrialisés, la santé et l'espérance de vie ont atteint des niveaux tels que les améliorations sont de plus en plus difficiles à obtenir : on doit surtout lutter contre des maladies multifactorielles (maladies cardio-vasculaires, cancers...). Alors qu'on a vaincu les maladies infectieuses à l'aide d'antibiotiques spécifiques de micro-organismes pathogènes ou de vaccins, la prévention de l'infarctus du myocarde et de ses conséquences nécessite le contrôle de nombreux facteurs environnementaux qui interagissent.

Combien de patients traiter ?

Pour de telles maladies, l'épidémiologiste s'attache plus à déterminer l'efficacité pour une population plutôt que pour chaque individu : il utilise alors, comme mesure de cette efficacité, l'inverse de la réduction absolue du risque,

qui indique le nombre de patients que l'on doit traiter pour éviter un événement clinique caractéristique. L'essai ISIS-2 montre qu'un décès est évité quand on traite 20 personnes pendant cinq semaines consécutives ; l'essai PHS montre que, pour éviter un infarctus qui ne serait pas nécessairement fatal (donc sans aucune réduction de la mortalité), on doit administrer un traitement à 100 personnes pendant cinq ans.

L'exemple de l'essai PHS montre en outre que le nombre de décès évités n'est pas toujours un paramètre assez significatif de l'efficacité d'un traitement. Le nombre d'années de vie gagnées complète cette mesure de l'efficacité, et, dans nos sociétés vieillissantes et bien soignées, où la plupart des nouveaux traitements n'allongent la vie que de quelques mois au plus, on affine encore la description en déterminant le nombre « d'années de vie en bonne santé » gagnées grâce au traitement.

Quel que soit le paramètre choisi pour mesurer l'efficacité clinique des traitements, le choix d'un traitement particulier doit tenir compte de son coût. Le budget consacré à la santé publique étant limité, on ne peut pas donner à chacun tous les traitements qui minimiseraient ses risques d'être malade.

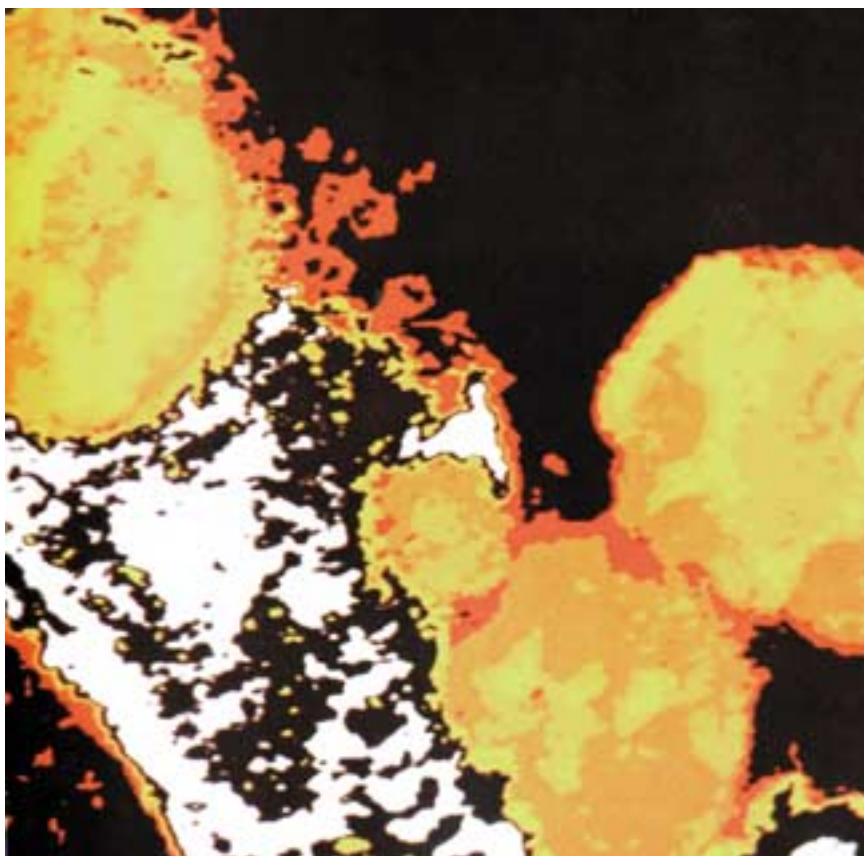
Naturellement, les considérations économiques doivent être longuement analysées : un traitement peu onéreux, mais appliqué à des millions de personnes, peut nécessiter un investissement bien supérieur à une intervention très coûteuse, mais nécessaire pour peu de patients, telles les transplantations d'organes (quelques milliers de patients subissent chaque année une telle intervention, d'un montant de plusieurs dizaines à plusieurs centaines de milliers de francs). Le rapport entre le coût et l'efficacité est un paramètre d'évaluation plus pertinent. Comparons deux traitements d'efficacité différentes et ne concernant pas nécessairement la même maladie. Le traitement A évite chaque année la mort de



2. LE MALADE est le premier juge de l'efficacité d'un traitement. En reconnaissance des soins qui lui avaient été prodigués, Francisco Goya composa en 1820 ce tableau intitulé *Goya et son médecin Arrieta*.

NOM DE L'ESSAI	ISIS-2	PHS
Domaine d'intervention	Infarctus aigu du myocarde	Prévention primaire
Nombre de patients	17 000	22 000
Événement clinique caractéristique	Mort	Infarctus du myocarde
Délai	5 semaines	5 ans
Incidence de l'événement		
– dans le groupe témoin (en pour cent)	13,2	2,1
– dans le groupe expérimental (en pour cent)	8,0	1,2
Réduction relative du risque (en pour cent)	40	44
Réduction absolue du risque (en pour cent)	5	1
Nombre de patients à traiter pour éviter un événement clinique caractéristique	20	100

3. LES ESSAIS CLINIQUES nommés ISIS-2 et PHS ont évalué l'efficacité de l'action anti-thrombose de l'aspirine. Celle-ci est élevée pour des patients à risque (ISIS-2), mais faible dans une population peu exposée.



4. DANS L'AORTE D'UN RAT soumis pendant 60 jours à un régime riche en cholestérol (photographiée ici en microscopie électronique), les cellules de la paroi interne captent des gouttes de lipides (en jaune), formant des plaques artérioscléroseuses.

10 personnes sur 100, tandis que le traitement B évite la mort de 25 personnes sur 100. La mise en œuvre du traitement A pour 100 personnes coûte un million de francs par an : sauver une vie coûte 100 000 francs. Le traitement B coûte cinq millions de francs par an : sauver une vie coûte 200 000 francs. Si l'on dispose d'un budget de 100 millions de francs, on sauvera 1 000 vies avec le traitement A, et 500 avec le traitement B. Du point de vue de la collectivité, le traitement A est donc «plus efficace», bien que son efficacité clinique soit inférieure à celle du traitement B.

Ainsi la prise en compte du budget de santé publique d'un pays élargit la notion d'efficacité d'un traitement. On ne peut évaluer cette dernière en ne considérant que les individus qui reçoivent le traitement, et l'on doit tenir compte de l'intérêt d'autres traitements donnés à d'autres personnes souffrant d'autres maladies.

Bien cerner les risques

Si l'on ne peut donner un traitement utile à tous ceux qui en profiteraient, ne peut-on, au moins, le donner à ceux qui en ont le plus besoin ? Les responsables de la santé publique cherchent à savoir, pour un traitement donné, quels sont les groupes à risques qui en bénéficieront le plus. L'exemple des statines, que nous allons détailler, montre que l'identification de ces groupes est difficile. Les molécules de la famille des statines restreignent la production de cholestérol dans le foie ; elles réduisent le risque d'accident cardio-vasculaire de personnes dont la concentration sanguine en cholestérol est élevée, mais pas nécessairement alarmante.

Les informations rassemblées par plusieurs grandes études épidémiologiques permettent de déterminer le risque d'infarctus associé à divers facteurs de risques (concentration élevée en cholestérol dans le sang, hypertension, tabagisme...). Des essais cliniques précisent, par ailleurs, les domaines d'efficacité clinique maximale des statines. Ainsi l'essai WOSCOP, mené en Grande-Bretagne et publié en 1995, a évalué l'action d'un traitement à la pravastatine sur 6 600 sujets sans antécédents cardio-vasculaires mais souffrant d'hypercholestérolémie (plus de 2,5 grammes de cholestérol par litre de sang) : la réduction relative du risque d'infarctus est de 31 pour cent sur cinq ans, et la réduction

tion absolue du risque est de 2,4 pour cent. La réduction relative du risque est la même dans les groupes combinant différents facteurs de risque, mais la réduction absolue du risque dépend du risque initial dans chacun de ces groupes (en l'absence de traitement). Ainsi, un homme de 50 ans souffrant d'hypercholestérolémie a 3,5 chances sur 100 de subir un infarctus dans un intervalle de cinq ans (sur 100 personnes de cet âge et de cet état de santé, 3,5 auront un infarctus sur une période de cinq ans) ; cette probabilité passe à 12 pour cent pour un sujet plus âgé de dix ans et hypertendu. La réduction d'un tiers du risque qu'ils courent tous les deux, grâce à un traitement à la pravastatine, revient à éviter un peu plus d'un accident sur 100 dans le premier cas, plus de quatre sur 100 dans le second.

Le nombre de patients à traiter et la qualité de vie des personnes traitées ne sont toutefois pas les seuls paramètres dont on doit tenir compte pour déterminer le niveau de risque qui justifie le traitement. On doit aussi calculer la proportion de la population qui, à niveau de risque donné, devrait bénéficier du traitement, ainsi que le rapport entre le coût et l'efficacité qui en découle.

Les études des statines pousseront à prescrire un traitement aux statines à tous les hommes de 45 à 64 ans ayant au moins 2,5 grammes de cholestérol par litre de sang, soit 36 à 40 pour cent

de la population de cette tranche d'âge en Grande-Bretagne. Toutefois, si l'on traitait ainsi 2,5 millions de Britanniques avec un traitement qui coûte 8 000 francs par personne et par an, le coût de ce seul traitement par les statines serait supérieur à la moitié du budget consacré par la Grande-Bretagne aux dépenses pharmaceutiques.

Le risque acceptable

Comme une telle dépense est inenvisageable, on doit choisir un niveau de risque qui justifie un traitement : comment faire ce choix ? D'après les sociétés européennes de cardiologie, le risque critique d'infarctus doit être fixé entre 20 et 40 pour cent sur dix ans. En s'appuyant sur ces recommandations et en supposant que les accidents surviennent de façon régulière au cours du temps, les auteurs de l'essai WOSCOP préconisent de traiter par les statines les catégories qui présentent un risque d'infarctus égal ou supérieur à dix pour cent sur cinq ans.

Ainsi un homme d'une cinquantaine d'années n'ayant jamais fait d'infarctus et dont la cholestérolémie est de 3 grammes par litre de sang ne devrait être traité aux statines que s'il est fumeur et hypertendu. Une femme du même âge, présentant les mêmes facteurs de risque, ne devrait pas non plus recevoir ce traitement, sauf si, en

plus de fumer et d'être hypertendue, elle souffre d'hypertrophie cardiaque.

Quel sera le sort des personnes âgées de 50 ans dont le taux de cholestérol est élevé, mais qui n'ont aucun autre facteur de risque ? Leur risque d'accident coronarien, deux pour cent par an, est insuffisant pour les faire bénéficier du traitement par les statines ; ce traitement réduirait pourtant le risque dans la proportion d'un tiers.

La décision de ne pas les traiter suscite des polémiques, souvent accompagnées d'interrogations éthiques. Ces dernières tiennent avant tout aux incertitudes sur le coût et l'efficacité réels d'un traitement, ainsi qu'à l'absence de règles universelles pour comparer les traitements. Comment interpréter la différence entre deux traitements ? Tient-on compte du coût des accidents évités ? De quels types d'accidents ? Considéret-on le coût d'une année ajoutée à une vie en sursis ? Et quelle vie ? Sans cancer ? Sans maladie d'Alzheimer ?

La limitation des ressources est comme un cadre autour d'un tableau inachevé : nous avons vu les incertitudes liées à l'évaluation de son impact épidémiologique (nombre de patients à traiter, années de vie gagnées, qualité de vie des patients en sursis) et de ses conditions d'application (qui traiter, pendant combien de temps, à la place de qui, à quel prix...). Nous manquons en outre de systèmes de mesure fiables pour tenir

SUR 1 000 PATIENTS AVEC	TRAITÉS AVEC	ON ÉVITE	SUR UN DÉLAI DE	NOMBRE DE PATIENTS À TRAITER POUR ÉVITER UN ÉVÉNEMENT CLINIQUE
Antécédent d'infarctus ou d'angine de poitrine	Simvastatine	90 infarctus ou accidents coronariens mortels	5-6 ans	11 pendant 5-6 ans
+ Cholestérolémie moyenne 2,6 grammes par litre		33 morts (toutes causes confondues)		30 pendant 5-6 ans
De sexe masculin, sans antécédent cardio-vasculaire	Pravastatine	24 infarctus ou accidents coronariens mortels	5 ans	40 pendant 5 ans
+ Cholestérolémie moyenne 2,7 grammes par litre		9 morts (toutes causes confondues)		110 pendant 5 ans
Antécédents d'infarctus	Pravastatine	30 infarctus ou accidents coronariens mortels	5 ans	33 pendant 5 ans
+ Cholestérolémie moyenne 2,1 grammes par litre		8 morts (toutes causes confondues)		110 pendant 5 ans

5. LA PRÉVENTION DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE par un traitement aux statines a été évaluée par plusieurs essais cliniques pour divers groupes à risque. Ce type de comparaison permet de déterminer quelles personnes doivent être soignées en priorité.

Les règles méthodologiques des essais cliniques

Les critères d'inclusion et d'exclusion utilisés lors des essais déterminent la représentativité du groupe testé par rapport à la population globale. Les résultats d'une étude seront, en toute rigueur, uniquement applicables aux patients présentant les mêmes caractéristiques que ceux de l'échantillon étudié. Il existe deux types d'essais, pour lesquels les critères d'inclusion diffèrent : l'un vise à définir les bénéfices apportés par un médicament à des personnes qui présentent un risque précis, et l'autre évalue l'efficacité du médicament dans un contexte plus proche de la vie réelle. Dans le premier cas, on choisit une population où le facteur de risque qui fait l'objet du traitement est facile à isoler. Dans le second cas, d'autres facteurs de complication sont présents.

Puis, lors de l'interprétation, on doit tenir compte du respect du traitement par les patients. L'observation scrupuleuse des recommandations relatives à l'utilisation du médicament expérimental autorise un jugement ciblé sur ce produit ; une interprétation plus souple de ces indications (admettant, par exemple, des oublis des participants ou la suspension provisoire du traitement) fournit des informations importantes sur les possibilités de généralisation dans la pratique clinique, et à un grand nombre de malades, du bénéfice éventuel procuré par le produit testé.

On sépare la population de l'essai en deux groupes par tirage au sort. On ne pourrait pas répartir équitablement d'une autre manière toutes les variables contribuant à déterminer le bénéfice ou le risque d'un traitement, pour la simple raison qu'elles ne sont pas connues. En outre, les médecins pourraient, même inconsciemment, sur la base d'un préjugé favorable ou défavorable au traitement expérimenté, surcharger l'un des groupes de variables qui, à leur connaissance, aggravent le pronostic.

Souvent, on administre au groupe témoin un placebo, qui cache au patient, ou au patient et au médecin, la nature réelle du traitement. Cette précaution élimine des erreurs dues à l'attention différente que le médecin pourrait porter à chacun des groupes suivis, ou à l'interprétation différente d'événements constatés dans les groupes. Cette procédure évite aussi que le patient ne soit influencé par sa connaissance de la nature du traitement. L'utilisation du placebo n'est toutefois pas une règle intangible, notamment pour les traitements d'urgence pour éviter la mort : en aucun cas, la vie d'un patient de l'un ou de l'autre groupe ne doit être mise en danger par l'essai.

On évalue l'efficacité du traitement expérimental en comptant des améliorations cliniques et biologiques (diminution de la pression sanguine, contrôle de la glycémie) déterminées avant l'essai. Parmi les améliorations cliniques, la pertinence et la mesure de la mortalité générale, de la mortalité due à une cause donnée ou des incidents sans caractère fatal sont indiscutables. L'évolution de la douleur ou la cicatrisation laissent plus de place aux erreurs d'évaluation subjectives de la part du malade ou du médecin. L'observation d'améliorations biologiques seules est insuffisante pour prouver l'efficacité d'un traitement. Généralement, on ne retient qu'une amélioration clinique et une ou deux améliorations biologiques pour un essai, afin d'être certain que le traitement expérimental est bien à l'origine des effets mesurés.

Fiabilité et signification statistique

Deux types d'erreurs peuvent entacher les résultats d'un essai clinique : les résultats faussement positifs (l'amélioration de la santé du patient n'est pas due au traitement testé), qui conduisent à surestimer l'efficacité réelle du traitement ; les résultats faussement négatifs, échecs à reconnaître une efficacité que le traitement

possède. Pour déterminer la taille minimale des groupes testés avec laquelle on obtiendra des résultats acceptables, on doit tenir compte de plusieurs paramètres. On choisit généralement la taille des groupes de façon que la probabilité des faux positifs soit comprise entre un et cinq pour cent. Cette valeur est la signification statistique de l'essai. D'autre part, on choisit les groupes afin qu'il y ait moins de 10 à 20 chances sur 100 que le hasard fasse apparaître un avantage relatif au traitement expérimental. On dit alors que la fiabilité de l'essai est, selon le cas, de 90 ou de 80 pour cent.

La taille minimale de l'échantillon dépend aussi de la fréquence, au sein du groupe témoin, des événements cliniques caractéristiques définis pour l'essai et de la réduction relative de cette fréquence au sein du groupe expérimental. Plus ces deux variables sont grandes, plus un échantillon de petite taille pourra identifier une différence statistiquement significative : pour vérifier la réduction de 50 à 40 pour cent en six mois de la mortalité ou du handicap liés à un infarctus, un groupe de 1 500 patients suffit si l'on recherche un niveau de signification statistique de 0,05 et un niveau de fiabilité de 80 pour cent, par exemple. En revanche, pour établir la validité statistique d'un abaissement de la seule mortalité de 20 à 18 pour cent, on devra constituer un échantillon de plus de 24 000 personnes.

Lors de l'interprétation des résultats, on peut chercher à connaître l'efficacité potentielle du médicament ou bien l'efficacité dans la pratique clinique réelle, où il arrive, par exemple, qu'un produit particulièrement efficace soit peu ou mal toléré, d'où son abandon par les patients. L'analyse qui s'attache à déterminer l'efficacité médicamenteuse stricte laisse de côté les cas qui ne respectent pas le protocole du traitement expérimental. En revanche, celle qui s'intéresse à la pratique clinique considère l'ensemble des patients dans le groupe que leur a assigné le tirage au sort, indépendamment du fait que certains des sujets du groupe expérimental ont interrompu le traitement ou, à l'inverse, que le traitement a été administré en cours d'essai à certains sujets du groupe témoin. Bien qu'il sous-estime l'efficacité potentielle du traitement expérimental, le second mode d'analyse est préférable : il respecte mieux les conditions d'application réelles d'un traitement.

La méta-analyse

Même si l'essai clinique constitue la preuve la plus sûre de l'efficacité et de la fiabilité des produits pharmaceutiques, les analyses statistiques ne répondent pas toujours de façon absolue aux questions cliniques posées : elles sont entachées d'incertitude. Pour lever le doute, il faut recourir à la méta-analyse : en additionnant les avantages et les inconvénients d'un traitement enregistrés par plusieurs essais, cette méthode fournit une estimation plus sûre de son efficacité et de ses dangers potentiels.

Les grandes méta-analyses entreprises au cours des dix dernières années ont contribué à la clarification de questions aussi controversées qu'importantes, entre autres l'efficacité des médicaments antiplaquettaires dans les maladies cardio-vasculaires, l'efficacité relative de différents thrombolytiques dans l'infarctus aigu, l'efficacité de l'héparine dans la prévention des accidents thromboemboliques veineux.

Les méta-analyses guident les médecins, dans l'attente de preuves plus directes, qui seront apportées par des essais cliniques contrôlés. Ces derniers y trouveront de surcroît des indications précieuses : la méta-analyse permet, par exemple, de réorienter une hypothèse émise au départ sur l'efficacité généralisée d'un traitement vers un sous-groupe particulier de patients qui en tire un plus grand bénéfice.

compte de la qualité de vie dans l'évaluation de l'efficacité, par exemple.

L'équivalence des traitements

Le critère de moindre coût pose peu de difficultés quand on sait que deux traitements sont équivalents. Toutefois, bien que les études cliniques détectent les différences entre deux traitements, l'égalité des efficacités cliniques de deux traitements n'implique pas forcément leur équivalence. Malgré les précautions prises, l'interprétation des résultats d'une étude d'équivalence laisse souvent subsister bien des interrogations.

Ainsi, l'essai international INJECT, publié en 1995, a comparé deux stratégies antithrombose dans le traitement de l'infarctus aigu du myocarde : le traitement habituel à la streptokinase et le traitement avec un activateur tissulaire du plasminogène, nommé tPA. Les organisateurs de l'étude voulaient vérifier si le traitement expérimental était au moins aussi efficace que le traitement classique : ils avaient décidé de chercher si la différence de mortalité était inférieure à un pour cent.

La mortalité au cours du premier mois a atteint 9,5 pour cent dans le groupe traité à la streptokinase et 9 pour cent dans le groupe traité au tPA, soit une diminution moyenne de 0,5 pour cent. Toutefois, ces mesures sont incertaines (les décès peuvent être dus à d'autres causes que l'infarctus, par exemple), et l'on a mesuré le degré d'incertitude : on sait seulement que la différence de mortalité est comprise entre une diminution de deux pour cent et une augmentation de un pour cent. Le plus mauvais résultat possible est donc inférieur à l'augmentation de un pour cent de la mortalité prise comme critère d'équivalence dans le protocole de l'étude. Ce résultat est encore meilleur si l'on ne considère que les patients à qui le traitement a effectivement été administré : l'excédent maximum de la mortalité du groupe traité au tPA par rapport au groupe traité à la streptokinase n'est plus alors que de 0,7 pour cent. Les auteurs concluent à l'équivalence des deux traitements.

Un risque supplémentaire de un pour cent (voire de 0,7 pour cent) est toutefois considérable et difficilement acceptable, parce qu'il concerne un événement dont l'incidence est de neuf pour cent et une maladie largement

Un parcours modèle : le cas des statines

ACTION PHARMACOLOGIQUE

• biochimique

En inhibant l'hydroxyméthylglutaryl coenzyme A, les statines restreignent la synthèse du cholestérol par le foie : elles réduisent ainsi de 20 à 25 pour cent les concentrations en cholestérol dans le sang.

• biologique

Elles réduisent les plaques athéroscléreuses.

EFFICACITÉ CLINIQUE

Les statines diminuent d'un tiers les accidents coronariens :

– de 8,5 à 5 pour cent en prévention secondaire

– de 7,9 à 5,5 pour cent en prévention primaire

Elles réduisent d'un tiers la mortalité générale :

– de 11,5 à 8,2 pour cent en prévention secondaire

– de 4,1 à 3,2 pour cent en prévention primaire

EFFICACITÉ ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Augmentation de quatre mois environ de l'espérance de vie (74,5 ans) d'un homme de 59 ans dont les concentrations sanguines en cholestérol se situent dans la moyenne haute (2,6 grammes par litre).

Administrées à 30 patients pendant cinq ans, elles permettent d'éviter :

– un accident coronarien

– un décès en prévention secondaire

Administrées à 110 patients pendant cinq ans, elles permettent d'éviter :

– un décès en prévention primaire

COÛT/EFFICACITÉ

Pour un homme de 59 ans dont la concentration de cholestérol est dans la moyenne haute, une année de vie supplémentaire revient à un peu plus de 32 000 francs.

répandue dans l'ensemble de la population. Cela revient à admettre l'équivalence entre le traitement standard actuel et celui qui, appliqué aux 500 000 cas d'infarctus enregistrés chaque année en Italie, épargnerait près de 10 000 vies, mais risquerait d'en sacrifier 5 000 autres. La fiabilité de chaque traitement soulève également des interrogations : plus de 6 000 patients du groupe traité au tPA, contre 5 000 du groupe traité à la streptokinase, pourraient être victimes d'une attaque cérébrale immédiatement consécutive à l'infarctus.

Cette comparaison suscite plusieurs questions. Le sacrifice des besoins individuels à l'intérêt collectif est-il toujours justifié ? Si l'on considère le rapport entre le coût et l'efficacité, doit-on soigner les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, par exemple, dont les traitements qu'elles reçoivent ont un coût mais à peu près aucune efficacité ? Faudra-t-il traiter les maladies rares avec des médicaments qui resteront coûteux parce que les laboratoires feront peu d'économie d'échelle ? Quel rôle doit jouer le médecin s'il intervient comme médiateur

et arbitre entre les intérêts, souvent divergents mais tout aussi sacrés, de son malade et de la collectivité ?

Les malades aussi choisissent, et ils peuvent ne pas suivre les avis de leur médecin. Si un risque, si minime soit-il, est au moins en partie évitable, pourquoi ne se paieraient-ils pas le traitement

quand ils en ont les moyens ? Habités à s'assurer contre les risques les plus variés, y compris sur la vie, pourquoi ne s'assureraient-ils pas une possible survie en investissant dans les statines s'ils le peuvent ? Cela créerait un élément de disparité supplémentaire entre classes sociales.

Au-delà d'un conflit d'intérêt entre individus et collectivité, il existe aussi un conflit plus large entre des intérêts collectifs différents : l'aisance matérielle, le bien-être, une longévité qu'il paraît difficile d'augmenter et des besoins essentiels toujours insatisfaits. La communauté scientifique et les autorités sanitaires, nationales et internationales, doivent dépasser une conception individualiste de la santé et éviter les égoïsmes nationaux.

À cette fin, il serait utile d'élaborer des outils de mesure de l'efficacité globale afin d'évaluer l'efficacité réelle d'une intervention dans un pays comme le nôtre, en tenant compte des besoins qui ne sont pas satisfaits dans les pays en développement. On donnerait ainsi une dimension mondiale aux calculs que nous réalisons pour des populations restreintes. Satisfaire d'autres besoins que ceux éprouvés par la majorité, trop attentive à des risques mineurs et circonscrits, serait d'une efficacité (et d'un rapport coût sur efficacité) extrêmement avantageuse par rapport à celle, si difficilement calculable, des interventions envisagées chez notre sujet-modèle d'âge moyen et tout compte fait en bonne santé, même s'il est un peu stressé et a un léger excédent de cholestérol.

Vittorio BERTELE' est membre du département de recherche cardiovasculaire de l'Institut Mario Negri de Milan. Silvio GARATTINI est directeur de l'Institut Mario Negri de Milan.

S. YUSUF, S. COLLINS et R. PETO, *Why do we Need some Large, Simple, Randomized Trials?*, in *Statist. Med.*, n° 3, pp. 409-420, 1984.

S.J. POCKOCK et S.G. THOMPSON, *Primary Prevention Trials in Cardiovascular Disease*, in *J. Epidemiol. Commun. Health*, n° 44, pp. 3-6, 1990.

G. ROSE, *The Strategy of Preventive Medicine*, Oxford University Press, Oxford, 1993.

R. PETO, *Statistics of Chronic Disease Control*, in *Nature*, n° 356, pp. 557-558, 1992.

CPMP Working Party on Efficacy of Medicinal Products, *Statistics in Medicine*, n° 14, p. 1659, 1995.

D.L. SACKETT, W.M.C. ROSENBERG, J.A. MUIR GRAY, R.B. HAYNES et W.S. RICHARDSON, *Evidence-based Medicine : What it is and What it isn't*, in *Br. Med. Journal*, n° 312, pp. 71-72, 1996.

A. MAYNARD, *Evidence-based Medicine : an Incomplete Methode for Informing Treatment Choices*, in *Lancet*, n° 349, pp. 126-128, 1997.

J. ROBSON, *Information Needed to Decide about Cardiovascular Treatment in Primary Care*, in *Br. Med. Journal*, n° 314, pp. 277-280, 1997.

S. GARATTINI, *Financial Interests Constrain Drug Development*, in *Science*, n° 275, p. 287, 1997.

Le pelliculage

*C'est plus
qu'une peinture.*

L'enrobage des médicaments est une pratique qui date d'un millier d'années environ : les médecins arabes «peignaient les pilules» à l'aide du mucilage de graines de l'Herbe-aux-puces *Plantago psyllium*. Toutefois, le grand-père des procédés d'enrobage modernes, l'enrobage des dragées dans du sucre, ne s'introduisit en pharmacie qu'au milieu du XIX^e siècle.

Cet enrobage a plusieurs avantages : il améliore l'aspect des médicaments ; il masque leur goût ou leur odeur éventuellement déplaisants ; et il allonge leur conservation. Néanmoins, même quand l'enrobage au sucre était à son apogée, les laboratoires pharmaceutiques en étaient insatisfaits, parce que l'opération était longue : il fallait environ une semaine pour enrober un lot de médicaments.

Au cours des années 1950, les pharmaciens cherchèrent donc une nouvelle façon d'enrober. Le procédé qu'ils ont mis au point est le pelliculage. Bien plus rapide, ce nouveau procédé avait toutefois des inconvénients : notamment les matières formant le film devaient être dissoutes dans des solvants organiques, qui étaient inflammables et parfois toxiques. C'est seulement aujourd'hui que le pelliculage s'impose, pour deux raisons principales : d'une part, les systèmes modernes de pelliculage utilisent de l'eau comme solvant ; d'autre part, des frelatages d'analgésiques vendus sous la forme de capsules, aux États-Unis, dans les années 1980, ont conduit à la promulgation de lois qui imposent le procédé de pelliculage.

Qu'est-ce, au juste, qu'un pelliculage ? C'est une opération qui s'apparente au dépôt de «peinture comestible» sur des comprimés, des capsules, des micro-granules ou même des cristaux. Des agents filmogènes (des polymères celluloseux tels que l'hydroxypropylméthylcellulose ou la méthylcellulose) sont dissous dans l'eau, et pulvérisés par des pistolets à peinture sur des médicaments déposés dans une turbine chauffée ; l'évaporation de

l'eau laisse un film sur les médicaments qui sont brassés par la turbine.

Cette description est toutefois insuffisante, car les pharmaciens ont profité de la présence des films d'enrobage pour améliorer l'efficacité des médicaments : les nouveaux revêtements ralentissent la libération des principes actifs ou minimisent les irritations gastriques par certains médicaments anti-inflammatoires ou anti-épileptiques, par exemple.

Avec les progrès de la galénique, les pharmaciens ont cherché des systèmes d'enrobage qui faciliteraient la prise orale de médicaments qui n'étaient naguère administrés que par des moyens invasifs, tels l'injection parentérale.

Aujourd'hui on explore la libération intestinale, où le pelliculage gastrorésistant (par exemple, du polyacétophthalate de vinyle) n'est dissous que dans les intestins, de sorte que les principes actifs libérés ne sont pas dégradés. Dans la libération «colonique», d'autre part, l'administration de médicaments tels que l'insuline est assistée par les micro-organismes qui colonisent le colon : ils dissocient le film autour des médicaments quand ces derniers se trouvent dans un environnement où les principes actifs sont libérés sans risque de dégradation.

À l'approche du troisième millénaire, la production de médicament devient de plus en plus stricte ; le pelliculage, également, doit s'effectuer dans des conditions de plus en plus propres. On demande aux films d'enrobage des propriétés nouvelles, et les ingénieurs cherchent à rendre rationnel le pelliculage, qui est longtemps resté un art.

Quels objectifs visent-ils ? L'examen des développements passés montre que les progrès ont été lents, jusqu'à ce jour. Naturellement le pelliculage est beaucoup plus efficace que naguère, moins polluant et bien plus automatique. At-on atteint les limites techniques ? Sans doute pas : on recherche notamment des procédés continus (le procédé actuel traite des lots) applicables à de gros tonnages. En outre, alors que le procédé actuel enrobe tous les comprimés d'un lot de la même façon, on cherche à obtenir des enrobages personnalisés pour chaque comprimé, afin de distinguer des comprimés différents commercialisés ensemble, par exemple.

Stuart PORTER,
Société Colorcon



Colorcon

Pour revêtir les médicaments d'un film protecteur ou actif, on pulvérise une solution d'un polymère dans une turbine chauffée où les médicaments sont brassés.

Les médicaments et l'alcool

CATHERINE GIRRE • GUY THOMAS

En présence d'alcool, les effets de certains médicaments sont modifiés : ils deviennent inefficaces, toxiques ou dangereux. Inversement, quelques traitements modifient la concentration de l'alcool dans le sang.

Le vin, la bière, le whisky ont des effets positifs sur la convivialité, mais ils interagissent aussi avec les médicaments. L'une de ces interactions a valu à un ancien secrétaire du président George Bush une transplantation hépatique et une indemnité de quelque 50 millions de francs. Selon le magazine *Time*, M. Benedi avait l'habitude de consommer du vin au dîner. Victime d'une grippe, il la traita par du paracétamol, aux doses recommandées par la notice, et cessa de boire du vin.

Au bout de quelques jours de ce traitement, M. Benedi souffrait d'une insuffisance hépatique grave et devait subir une greffe de foie. Ses avocats ont attaqué le fabricant du paracétamol pour imprécisions dans la rédaction de la notice d'utilisation du médicament. Le fabricant a soutenu que M. Benedi avait été victime d'une hépatite virale. La bataille juri-

dique déclenchée par cette mésaventure révèle la complexité des interactions entre l'alcool et les médicaments, et nous expliquerons l'origine de ces troubles hépatiques.

L'alcool, ou éthanol, peut modifier l'activité de certains médicaments ou potentialiser leur toxicité ; inversement, certains médicaments peuvent modifier les effets de l'éthanol, ou sa concentration sanguine.

Que devient un médicament, l'alcool ou toute autre substance ingérée ? En général, le principe actif est libéré au contact des sucs gastriques et intestinaux. Puis une fraction diffuse vers le sang à travers la muqueuse digestive (la paroi de l'estomac ou de l'intestin) et gagne le foie, où la molécule active est partiellement dégradée. Enfin, le principe actif atteint la circulation sanguine générale.

Ainsi, l'action d'un médicament dépend de sa vitesse d'absorption et de la quantité qui atteint le sang (plus un médicament est rapidement absorbé, plus vite il agit) et du nombre de récepteurs disponibles. Un médicament agit par l'intermédiaire de récepteurs : quand il agit sur un seul type de récepteurs, il ne déclenche que l'effet recherché.

Cette situation, optimale, est rare, et de nombreux médicaments agissent sur plusieurs types de récepteurs, déclenchant des effets variés, parfois indésirables, que l'on nomme effets latéraux. Or, l'alcool peut perturber tous les paramètres qui déterminent l'action d'un médicament : sa vitesse d'absorption,

