

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.

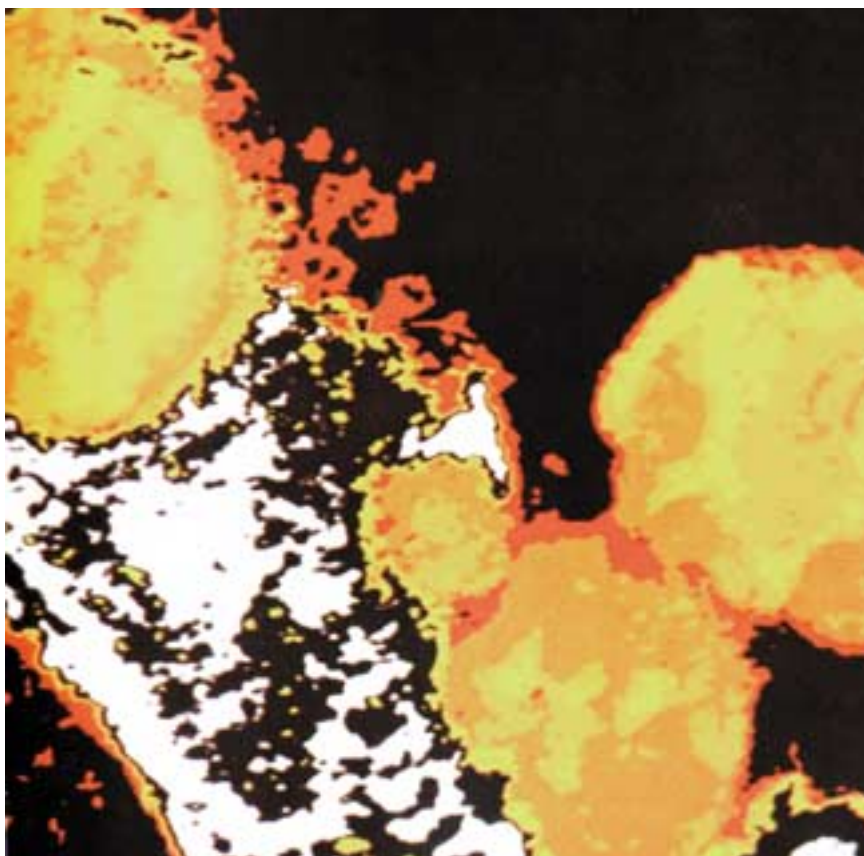
Naturellement, les considérations économiques doivent être longuement analysées : un traitement peu onéreux, mais appliqué à des millions de personnes, peut nécessiter un investissement bien supérieur à une intervention très coûteuse, mais nécessaire pour peu de patients, telles les transplantations 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 antithrombose 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