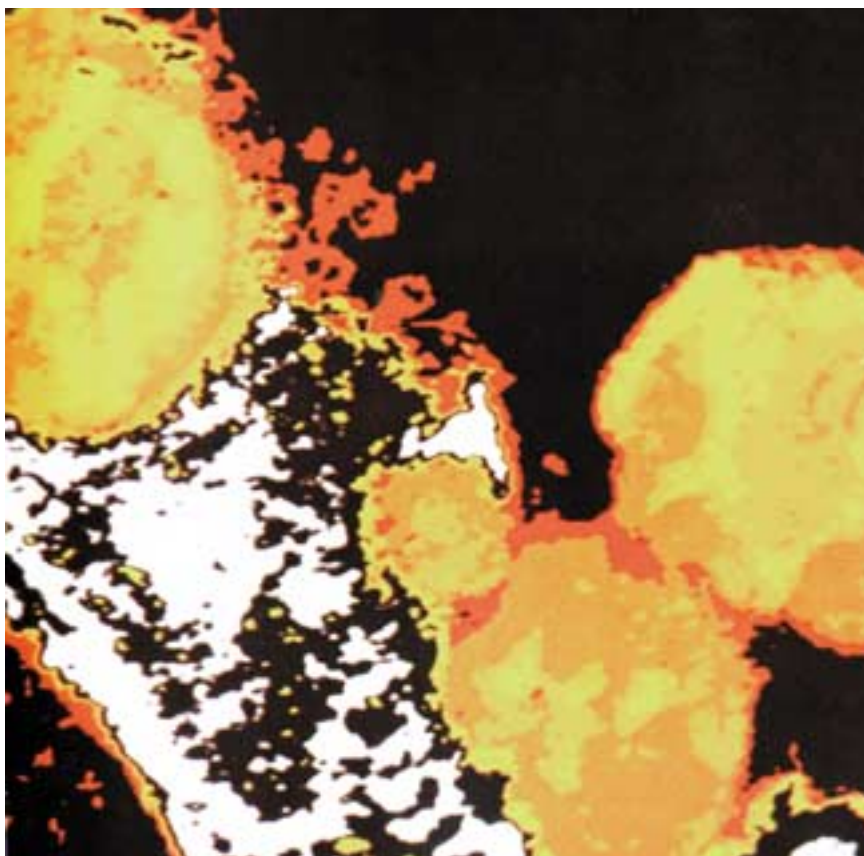


NOM DE L'ESSAI	ISIS-2	PHS
Domaine d'intervention	Infarctus aigu du myocarde	Prévention primaire
Nombre de patients	17 000	22 000
Événement clinique caractéristique	Mort	Infarctus du myocarde
Délai	5 semaines	5 ans
Incidence de l'événement		
– dans le groupe témoin (en pour cent)	13,2	2,1
– dans le groupe 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 artérioscléreuse.

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 pousseraient 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 inenviable, 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 ? Considèrera-t-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 surévaluer 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.