

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.