

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.