
ÉVALUATION DU SERVICE MEDICAL RENDU : L'EXEMPLE DES VASOACTIFS

Pierre AMBROSI

*Service de Médecine Interne et de Thérapeutique, Hôpital Sainte Marguerite, 13274
Marseille Cedex 09*

L'évaluation du service médical rendu (SMR) est une étape capitale dans la carrière d'un médicament en France puisqu'elle conditionne son niveau de remboursement. Au sein de l'AFSSAPS, (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, ex agence du médicament) la mission d'évaluer le SMR est confiée à la Commission de la transparence, composée de personnalités choisies en raison de leur compétence médicale, scientifique ou économique dans le domaine du médicament et de représentants de la sécurité sociale, de la direction générale de la santé, de l'AFSSAPS, de l'ordre des Médecins, de l'ordre des pharmaciens, des caisses d'assurance maladie, de l'industrie pharmaceutique.

Les tribulations des vasoactifs

Pour illustrer les difficultés d'évaluation du SMR, il est un exemple riche d'enseignements : celui des tribulations récentes de la classe des vasoactifs. Cette classe de médicaments a en effet été l'objet de plusieurs réévaluations récentes, parfois contradictoires. La réévaluation en 1999 par la commission de transparence a conclu à l'absence de SMR de cette classe et a abouti au déremboursement partiel de ces médicaments. L'Observatoire national de la prescription et consommation des médicaments s'est également penché sur cette classe de médicaments et a rédigé un rapport rendu public au cours de l'année 2000, concluant que « à côté du traitement de fond et des techniques de revascularisation (stades avancés d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs), la place des vasodilatateurs dans cette stratégie est limitée à celle d'un traitement purement symptomatique. » La conférence de consensus internationale TASC qui s'est tenue au début de l'année 2000, regroupait des experts représentant les principales sociétés de pathologie vasculaire européennes et nord-américaines [1]. Elle n'a évalué que le rapport bénéfice / risque et le rapport coût / bénéfice. Elle a conclu que pour 4 vasoactifs il existe un bénéfice prouvé mais faible pour améliorer la claudication. Enfin la conférence de consensus AMIS 2 a rassemblé des experts français d'origine multidisciplinaire pour essayer d'évaluer le SMR de cette classe. Le rapport de ce consensus a été présenté à la fin de l'année 2000. Il conclut à l'intérêt des vasoactifs pour prévenir la claudication et précise leur place dans la stratégie thérapeutique : « Les vasoactifs sont indiqués lorsque la rééducation n'a pas permis d'améliorer suffisamment les symptômes ou lorsqu'elle est impossible. » Il apparaît donc que toutes ces réévaluations quoique

contemporaines n'aboutissent pas aux mêmes conclusions. Nous allons essayer d'en donner une explication dans les lignes qui suivent.

Difficultés méthodologiques et autres, pour établir un SMR

Sélection des informations scientifiques

L'évaluation du rapport bénéfice / risque doit se fonder sur l'analyse exhaustive des informations disponibles sur un médicament. Les banques de données du type MEDLINE sont très utiles mais insuffisantes. Elles sont en effet limitées par le biais de publication [2]. Prenons l'exemple du cilostazol, puissant vasodilatateur qui est autorisé aux USA dans l'indication « claudication des membres inférieurs » alors qu'en France il n'a pas d'AMM. Des 8 études présentes dans le dossier d'enregistrement du cilostazol aux USA, seules 3 apparaissent au Medline. Ces 3 études publiées concluent toutes à une efficacité majeure du cilostazol avec des allongements des distances de marche par rapport au placebo dépassant 50% dans certaines d'entre elles. Deux des études non publiées sont négatives et la synthèse des 8 études conclut à l'augmentation des distances de marche de seulement 20%. L'analyse de la littérature doit donc aller plus loin et inclure les dossiers d'enregistrement, les résumés publiés à des congrès, la pharmacovigilance ...

Analyse de la littérature disponible

Les articles doivent faire l'objet d'une analyse critique. Il existe de nombreuses grilles de lecture des articles scientifiques qui permettent de détecter les lacunes, volontaires ou non, et les failles méthodologiques des essais cliniques [2]. Ainsi, les publications disponibles sur l'effet des injections sous-cutanées de CO₂, puissant vasoactif, sur la claudication ne répondent pas aux critères de qualité actuellement exigés : essai randomisé en groupes parallèles évaluant l'effet du vasoactif à au moins 3 mois, d'une taille suffisante pour permettre une comparaison intergroupe et non une comparaison avant-après au sein d'un même groupe [3]. De plus, lorsque la méthodologie est correcte il faut s'interroger sur la pertinence clinique du résultat. En ce qui concerne certains vasoactifs donnés per os, même si leur efficacité peut être considérée comme démontrée avec un allongement en moyenne de 30 m par rapport au placebo à l'épreuve du tapis roulant, on peut s'interroger sur la pertinence clinique du bénéfice : le patient ressentira-t-il une réelle amélioration de sa qualité de vie avec ce médicament ? C'est possible en raison de l'effet placebo mais à l'inverse les conditions de la vie courante sont assez éloignées de celles de l'épreuve du tapis roulant pour que la différence observée n'ait pas de traduction dans la vie de tous les jours. De ce fait, les évaluations récentes comportent également une appréciation de l'effet des vasoactifs sur la qualité de vie [4].

Les conflits d'intérêt

Les essais cliniques publiés ont été, en quasi totalité, subventionnés par l'industrie pharmaceutique qui est souvent à l'origine de la conception même de l'essai. Il faut, pour cette raison, accorder un intérêt tout particulier aux essais réalisés pour répondre à une

demande précise d'une agence d'enregistrement. D'un autre côté, les évaluations de l'AFSSAPS et parfois de l'ANAES ne font pas intervenir que des experts mais également des représentants plus ou moins officiels des institutions, caisses ou autres, dont le point de vue n'est pas que scientifique, ce qui est logique pour l'évaluation du SMR qui fait intervenir l'intérêt en termes de santé publique.

Éléments d'appréciation du SMR des vasoactifs

Le SMR est évalué sur 4 critères principaux : la gravité de la maladie, le rapport bénéfice/risque, la place dans la stratégie thérapeutique et l'existence d'alternatives thérapeutiques, l'intérêt en termes de santé publique.

Gravité de la maladie

L'appréciation de la gravité de l'artériopathie des membres inférieurs au stade où les vasoactifs par voie orale sont indiqués, ne pose pas de difficultés majeures : on dispose aussi bien d'études de cohortes que de grandes études randomisées pour répondre à la question. Ainsi dans l'étude CAPRIE comparant le clopidogrel (Plavix®) à l'aspirine, avaient été inclus 6300 patients présentant une artériopathie des membres inférieurs soit au stade de claudication, soit après intervention sur les artères des membres inférieurs, sans ischémie critique [5]. Chez ces patients, le taux annuel d'événements cardiovasculaires majeurs est de 5%. Cette valeur est sans doute majorée par l'inclusion préférentielle dans cette étude de patients par ailleurs coronariens ou porteurs d'une atteinte carotidienne...

Rapport bénéfice/risque

L'analyse individuelle des études comme celle des méta-analyses, avec les limitations qui ont été soulignées ci-dessus, fait ressortir un bénéfice significatif sous naftidrofuryl (Praxilène® etc), sous pentoxyfilline (Torental® etc.), sous buflomédil (Fonzylane®) et sous cilostazol (non commercialisé en France). La distance de marche sans douleur est augmentée sous produit actif de 30 à 70 m en moyenne selon les produits par rapport au placebo, pour une distance initiale de marche variant environ de 50 à 450 m [6]. Les informations sur le risque sont peu abondantes dans les essais publiés. La pharmacovigilance apporte peu d'éléments inquiétants. Des arguments pharmacologiques ont cependant conduit à contre-indiquer le cilostazol, vasodilatateur puissant, dans l'insuffisance cardiaque.

Place dans la stratégie thérapeutique

Les vasoactifs sont un traitement symptomatique. La prévention des événements qui font la gravité de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est assurée par la correction des facteurs de risque et le traitement antiagrégant [1].

L'autre traitement symptomatique ayant fait la preuve de son efficacité est la rééducation à la marche. Il permet un allongement de la distance totale de marche d'environ 150 m par rapport aux groupes témoins [6]. Sous réserve d'avoir écarté une coronaropathie instable, ce traitement présente donc des rapports bénéfice/risque et bénéfice/coût très

satisfaisants. Il apparaît donc que, dans la stratégie thérapeutique, cette rééducation doit être systématique et le traitement vasoactif indiqué préférentiellement lorsque la rééducation est impossible (en particulier chez le sujet très âgé) ou a échoué.

Intérêt en termes de santé publique

L'appréciation de l'intérêt pour la santé publique comporte une part importante de subjectivité. Il est cependant clair que le traitement vasoactif ne diminue pas la morbi-mortalité liée à l'artériopathie des membres inférieurs. Par ailleurs son intérêt pour diminuer l'incidence de cette maladie sur les arrêts de travail n'est pas clairement établi. Ce critère explique vraisemblablement l'attitude critique récente de la commission de transparence. Il serait cependant très excessif de refuser de reconnaître de l'intérêt à une classe de médicaments parce qu'elle n'a qu'un rôle antalgique... Il paraît plus facile de démontrer un intérêt en termes de santé publique pour une prise en charge globale de l'artériopathie des membres inférieurs (correction des facteurs de risque, rééducation, traitement vasoactif), telle qu'elle est réalisée en milieu thermal.

En conclusion

Cet exemple montre bien les limites de l'évaluation d'un SMR, tiraillée entre la rigueur scientifique et les exigences économiques : un niveau de preuve élevé peut ne pas suffire.

Références

- 1 TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) Working Group. Management of peripheral arterial disease (PAD). *J Vasc Surg* 2000; 31 (Suppl) : S1-S296.
- 2 Caulin C, Chastang C, Dahan R. *Méthodologie de l'évaluation thérapeutique*. Masson éd, Paris, 1993.
- 3 Hiatt WR, Hirsch AT, Regensteiner JG, Brass EP, and the Vascular Clinical Trialists. Clinical trials for claudication : exercice performance, functional status, and clinical endpoints. *Circulation* 1995 ; 92 : 614-21
- 4 Hiatt WR. Quality of life assessment in peripheral vascular disease. *Atherosclerosis* 1997 ; 131 (Suppl) : S35-S36.
- 5 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996 ; 348 : 1329-39.
- 6 Girolami B, Bernardi E, Prins MH et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or naftidrofuryl: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 337-45.

