

Analyse coût-efficacité des stratégies thrombolytiques

par R. LAUNOIS* et B. LAUNOIS**

La thrombolyse s'est imposée comme le traitement indiscutable de l'infarctus aigu du myocarde, en l'absence de contre-indications spécifiques. Or, les disparités de prix des agents thrombolytiques et la variabilité des attitudes thérapeutiques de prévention des réocclusions ont un impact considérable sur les coûts d'hospitalisation. Neuf stratégies types ont été évaluées, combinant 3 préparations thrombolytiques streptokinase seule, streptokinase associée à l'aspirine et recombinant tissue type plasminogen activator (rt-PA) et 3 attitudes vis-à-vis du risque de réocclusion : « conservatrice », « interventionnelle » et « agressive ».

Les coûts unitaires des actes lourds et des journées d'hospitalisation ont été évalués à partir de la comptabilité analytique de divers établissements. La fréquence des actes et les durées de séjour ont été estimées en confrontant les résultats obtenus sur 420 dossiers provenant de trois centres hospitaliers avec ceux de la littérature. Le coût moyen d'hospitalisation d'un patient thrombolysé selon un protocole conservateur, avec la streptokinase seule ou associée à l'aspirine, est de 22 500 F. Il augmente de 15 p. 100 avec la pratique d'une angioplastie élective différée et de 45 p. 100 lorsque l'angioplastie est systématisée. Dans le cadre d'une stratégie conservatrice, le recours au rt-PA se traduit par une majoration du coût du séjour de 37 p. 100.

Un tel surcoût n'est pas en soi critiquable, s'il s'accompagne d'un bénéfice pour le malade. Mais l'état de la littérature paraît conclure à une équipotence de la streptokinase et du rt-PA, que ce soit en termes de mortalité ou de complications évitées. Le rapport coût-efficacité de la streptokinase utilisée seule et associée à l'aspirine a été évalué, comparativement à celui du rt-PA, en fonction du nombre de décès évités et des années de vie gagnées. Chez les patients thrombolysés dans les cinq premières heures de l'infarctus, le coût par décès évité est de 13 500 F pour la streptokinase associée à l'aspirine, contre 270 000 F pour le rt-PA. Si on intègre la durée de vie, le coût par année de vie gagnée est de 1 100 F contre 21 700 F pour le même produit de référence.

MOTS CLÉS : analyse coût-efficacité, infarctus du myocarde, thrombolyse, mortalité.

Les grands essais publiés sur les thrombolytiques dans les 30 dernières années ont désormais fait la preuve de l'efficacité de la thrombolyse dans l'infarctus aigu du myocarde, mais aussi de certains inconvénients qui leur sont associés : risque de récidives, de saignements, d'hémorragies cérébrales. Aussi médecins et chercheurs ont-ils tenté d'améliorer encore l'efficacité de la thrombolyse par la recherche de nouveaux thrombolytiques plus efficaces et plus sûrs et le recours à diverses stratégies adjuvantes de prévention des réocclusions.

En conséquence, la diversité des choix thérapeutiques auxquels sont confrontées aujourd'hui les équipes médicales se traduit par de très grandes disparités au niveau des coûts médicaux. Ainsi, les différences de prix observées entre agents thrombolytiques anciens et nouveaux sont de l'ordre de 1 à 10. L'impact sur les coûts d'hospitalisation du recours plus ou moins intensif aux techniques invasives est tout aussi déterminant. Un tel

constat met en évidence l'intérêt d'une évaluation médico-économique des différentes stratégies thrombolytiques envisageables.

MÉTHODES

Selon quels principes conduire une telle analyse ? Il est clair que le prix du médicament n'est qu'un critère parmi d'autres. En effet, ce n'est pas parce qu'un produit est cher qu'il n'est pas économiquement rentable s'il permet de soigner mieux. Par ailleurs, ce n'est pas le traitement qui coûte cher, ce sont ses complications. Toute technique d'accompagnement qui permet de les éviter est médicalement et économiquement légitime.

Mais il est un principe incontournable, celui de l'efficacité. Le surcoût entraîné par l'adoption de certaines attitudes thérapeutiques doit être justifié par un supplément d'efficacité, en termes de mortalité et/ou de complications évitées.

C'est dans cet esprit que 9 stratégies thrombolytiques combinant 3 produits et 3 attitudes ont été évaluées en adoptant une approche décisionnelle. La démarche con-

(*) Professeur des facultés de sciences économiques, UFR médecine de Bobigny, laboratoire de santé publique, 74, rue Marcel-Cachin, 93012 Bobigny Cedex.

(**) Économiste de la santé.

(Tirés à part : Pr R. LAUNOIS, 13, rue Mignard, 75116 Paris).

siste à reconstituer, en partant des résultats et des protocoles décrits dans les grands essais, la séquence des choix thérapeutiques mis en œuvre, afin d'en calculer le coût dans un contexte institutionnel français.

Les stratégies

On peut distinguer 3 stratégies types de prévention des réocclusions : la stratégie « conservatrice », la stratégie « interventionnelle » et la stratégie « agressive ».

La stratégie conservatrice (fig. 1) consiste à n'effectuer une coronarographie en urgence et une éventuelle désobstruction instrumentale ou chirurgicale après thrombolyse que si le patient présente des signes cliniques d'ischémie persistante ou récidivante. Dans les autres cas, un traitement médical d'attente est mis en œuvre. La coronarographie n'est pratiquée qu'après un résultat franchement positif de l'épreuve d'effort submaximale effectuée à 10 jours environ, ou maximale à trois semaines.

La stratégie interventionnelle (fig. 2) opte pour une coronarographie en urgence dans les mêmes conditions que dans la stratégie conservatrice, les autres patients ont une coronarographie sans urgence selon des critères d'éligibilité plus ou moins stricts (âge inférieur à 70 ans, fonction ventriculaire gauche acceptable), effectuée dans des délais variables : précoce (18-48 h), différée (2-7 jours), retardée (7-42 jours). La coronarographie est suivie d'une angioplastie différée élective chez les patients présentant une atteinte monotronculaire et porteurs d'une sténose résiduelle importante (seuil variant entre 50 et 70 p. 100).

La stratégie agressive (fig. 3) systématise le recours à la coronarographie au décours de la thrombolyse, suivie d'une reperméabilisation instrumentale chaque fois qu'elle est possible.

Des 5 thrombolytiques actuellement disponibles, 3 seulement sont commercialisés en France : la streptokinase, le recombinaut tissue type plasminogen activator, (rt-PA) et l'urokinase, peu utilisée. Depuis ISIS II [1], l'efficacité de l'adjonction d'aspirine à la streptokinase a été démontrée. Par contre, l'évaluation de l'impact sur la mortalité d'une association rt-PA-aspirine n'a jusqu'à ce jour pas été faite dans le cadre d'un grand essai. La comparaison de l'efficacité relative des thrombolytiques ne porte donc que sur 3 agents, la streptokinase (seule), la streptokinase + aspirine, le rt-PA (+ héparine).

L'évaluation de l'efficacité

Si les essais randomisés ont fait la preuve de l'efficacité de la thrombolyse dans l'infarctus du myocarde, les comparaisons entre stratégies thrombolytiques sont malaisées du fait de la diversité des critères d'évaluation, des conditions d'expérimentation et d'inclusion des patients.

Au niveau des critères d'évaluation, deux thèses s'opposent. Selon les uns, les critères intermédiaires tels que la reperfusion à 90 mn sont les plus significatifs, parce qu'indicatifs de la préservation de la fonction ventriculaire, elle-même présumée prédictive de la survie. Selon les autres, seuls les critères terminaux tels que mortalité et récives d'infarctus sont incontestables.

Comment l'économiste peut-il trancher ? L'indicateur de résultat doit remplir 3 conditions : il doit être synthétique, significatif pour le patient et validé. La mortalité paraît répondre à ces exigences. Elle intègre aussi bien les répercussions des complications telles que l'hémorragie cérébrale que le bénéfice du traitement à court et moyen terme (parallélisme des courbes de survie à 1 et 2 ans). Contrairement aux critères techniques,

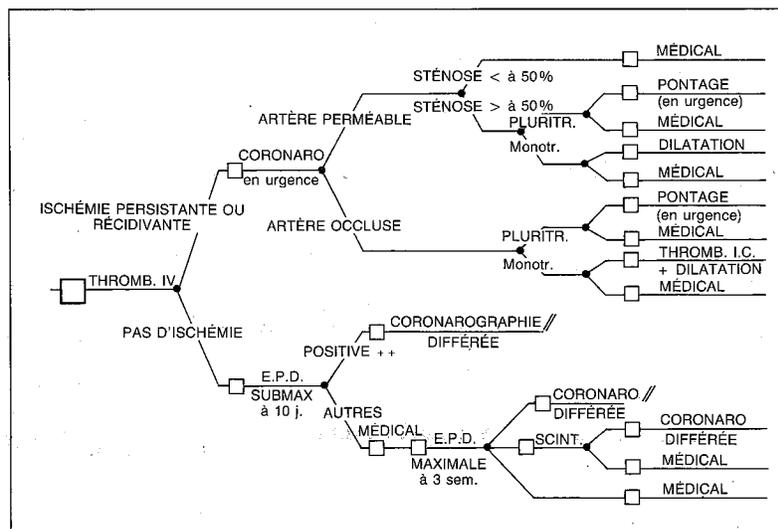


FIG. 1 - Stratégie thrombolytique conservatrice.

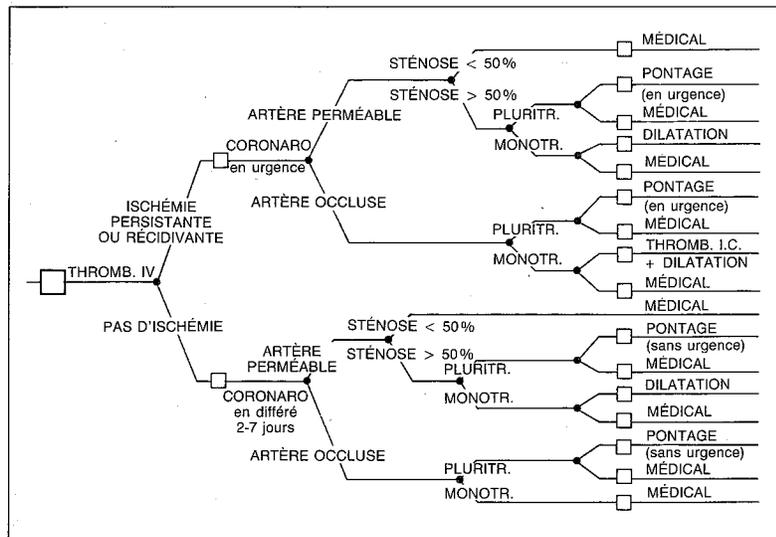


FIG. 2 - Stratégie thrombolytique interventionnelle.

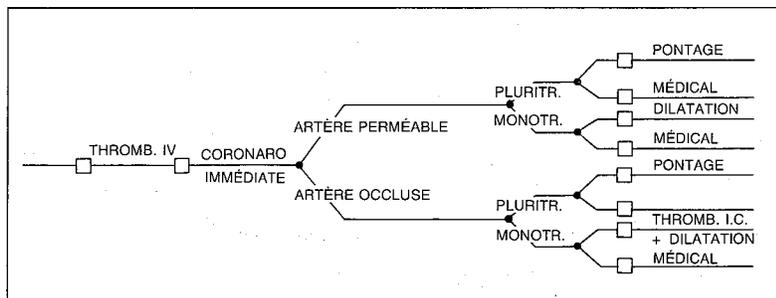


FIG. 3 - Stratégie thrombolytique agressive.

elle est bien évidemment significative pour le patient. Enfin, elle a été mesurée dans plusieurs essais de grande dimension qui fournissent des résultats convergents et effectivement observés, et non des prédicats reposant sur des inférences de taux de réduction de mortalité [2] non confirmés par les grands essais [3].

Un premier indicateur de résultat sera donc le nombre de décès évités par rapport au traitement conventionnel, qui peut être évalué en termes soit de diminution du taux de mortalité relatif, soit de réduction du quotient des rapports décès/survie dans le groupe traité et le groupe témoin.

Cependant, comme l'ont souligné Mc Neill et Paquer, on ne peut se borner à mesurer les résultats en termes de nombre de survivants à une date donnée, puisqu'on néglige ainsi d'évaluer la durée réelle de la survie. D'où l'intérêt d'un raisonnement en termes d'années de vie. La méthode DEALE [4] a été utilisée pour estimer l'espérance de vie des survivants d'infarctus par approximation de la courbe de survie à une

fonction exponentielle décroissante. Un tel calcul doit intégrer deux facteurs : le taux de mortalité naturelle d'une population de mêmes caractéristiques d'âge et de sexe que la population à risque considérée, et le taux de surmortalité liée à la maladie. Ce dernier est déduit de l'essai ISIS II. Dans la mesure où on ne dispose que d'une série à 2 ans, et que la mortalité se stabilise au bout d'un an, on assimilera ce taux à l'excès de mortalité observé en année 2 et on le supposera constant dans le temps (on ne peut bien évidemment extrapoler que des taux stabilisés).

La difficulté des comparaisons provient de l'absence de grands essais comparant directement l'efficacité des produits. Les essais disponibles diffèrent à la fois quant aux délais d'inclusion (ISIS II : 24 h ; GISSI [5] : 12 h ; ASSET [6] : 5 h), à l'âge (ISIS II et GISSI : illimité ; ASSET : < 75 ans), à la période d'évaluation (respectivement 21 jours, 5 semaines et 1 mois). Afin de comparer des choses comparables, il faut avoir recours à la méta-analyse.

L'évaluation des coûts

Afin de chiffrer le coût global d'une attitude thérapeutique pour une cohorte de 100 patients, on ajoute le coût standard [7,8] des interventions lourdes pratiquées sur certains de ses membres au coût médical des séjours dans les services hospitaliers de tous les sujets de la cohorte traitée.

Le coût des interventions lourdes est égal à leur coût unitaire multiplié par la fréquence de recours à ces techniques. Le coût médical courant des séjours s'obtient en multipliant le coût médical direct d'une journée d'hospitalisation en USIC ou en salle, par la durée moyenne de séjour et le nombre total de patients.

Les coûts unitaires des actes lourds ont été estimés à partir des prix de vente de thrombolytiques consentis à des établissements de grande dimension, des prix de revient d'une coronarographie aux CHR de Rouen et de Colmar, du coût des pontages et des dilatations à l'Assistance publique de Paris et aux hospices civils de Lyon.

La fréquence des actes a été estimée en confrontant les résultats obtenus sur 420 dossiers provenant d'un centre hospitalier régional et de 2 centres hospitaliers généraux avec ceux de la littérature.

RÉSULTATS

Les coûts

Coûts unitaires

Le coût unitaire des actes lourds a été évalué, pour l'année 1988, selon une approche en coûts standard (tableau I).

Le coût médical courant d'une journée d'hospitalisation en USIC et en salle de cardiologie a été évalué respectivement à 3 320 F et 944 F (valeur 1988).

Tableau I
COÛT UNITAIRE DES ACTES LOURDS
(VALEUR 1988)

	(F)
SK i.v. 1 500 000 U	900
rt-PA 100 mg	9 200
Coronarographie	3 700
Angioplastie coronarienne transluminale	11 631
Pontage aorto-coronarien	17 500

Fréquences

La littérature fournit plus ou moins d'informations sur la fréquence des actes lourds selon le type de stratégie étudiée.

Pour la stratégie conservatrice, 3 essais révèlent des taux d'angioplasties et de pontages très faibles (tableau II).

Tableau II
FRÉQUENCE DES ANGIOPLASTIES ET DES PONTAGES
RELEVÉE DANS LA LITTÉRATURE
(STRATÉGIE CONSERVATRICE)

	A C T		P A C	
	T %	C %	T %	C %
GISSI (n = 11 712)	0,3	0,2	3,0	2,8
TICO [9] (n = 144)	4,0	1,0	4,0	1,0
ISAM [10] (n = 1 741)	3,4	1,9		

ACT : angioplastie coronarienne transluminale ; PAC : pontage aorto-coronarien ; T : thrombolysés ; C : contrôle.

Par contre, aucune information n'est disponible sur le nombre de coronarographies pratiquées. Afin de compléter ces informations, une série de 121 infarctus du myocarde thrombolysés selon un protocole conservateur utilisé dans un centre hospitalier général a été analysée. Les résultats confirment les fréquences observées dans les essais pour l'angioplastie (3 p. 100), majorant le taux de pontages (6 p. 100) et font apparaître un taux de 21 p.100 de coronarographies. Bien évidemment, les coûts inhérents à la mise en œuvre d'une stratégie conservatrice peuvent varier d'un établissement à l'autre en fonction des critères d'éligibilité plus ou moins stricts retenus. On peut considérer que les chiffres du CHG constituent une valeur haute du coût de l'approche conservatrice pratiquée en France, ils ont donc été retenus comme caractéristiques.

Nota : le chiffre de pontages du CHG correspond à celui relevé par TIMI II [11] à 14 jours (6,6 p. 100). Par contre, le taux de coronarographies et de dilatations est plus élevé dans les protocoles dits conservateurs d'hôpitaux universitaires américains (33 p. 100 et 13 p. 100).

Pour la stratégie interventionnelle (angioplastie électorale différée), les résultats de l'étude TAMI [12] font apparaître des taux de 26,5 p. 100 d'angioplasties et de 6,8 p. 100 de pontages. Ici encore, ces taux sont sensiblement supérieurs à ceux relevés sur un site français pratiquant cette approche thérapeutique. Sur une série de 123 malades thrombolysés, 85 p. 100 ont eu une coronarographie, 17 p. 100 une dilatation et 2,4 p. 100 un pontage.

Pour la stratégie agressive, les taux d'angioplasties et de pontages observés dans un CHU de province sur une série de 180 patients sont très proches de ceux de la littérature (TAMI et TIMI II) : 55 p. 100 de dilatations (vs 54 p. 100 dans TIMI II), 11 p. 100 de pontages (vs 10,3 p. 100).

Pour ce qui est des durées d'hospitalisation, la littérature n'est guère prodigue en chiffres. GISSI donne entre 14 et 21 jours ; ISIS II, une médiane de 10 jours. En l'absence de chiffres indiscutables, une étude de sensibilité a été faite à partir de 3 hypothèses sur les durées de séjour : 10 jours, 13 jours et 16 jours. Pour la stratégie agressive, caractérisée par un nombre de pontages élevé, les durées de séjour ont été majorées en conséquence.

Il a été considéré que la fréquence des actes lourds et la durée d'hospitalisation, qui dépendent du nombre de complications survenant dans une cohorte de thrombolysés, ne varient pas en fonction du thrombolytique utilisé.

En effet, la littérature montre bien que le risque de récurrences est le même avec la streptokinase et le rt-PA utilisés seuls, alors qu'il est significativement réduit lorsqu'on associe de l'aspirine à la streptokinase (tableau III).

Tableau III
TAUX DE RÉCIDIVES APRÈS THROMBOLYSE

Études comparatives	SK	SK + + ASP	rt-PA	rt-PA + ASP	
	TIMI I (n = 240) (21 j)	12		13	
ECSG I [13] (n = 130) (hép)		6		3	
AUCKLAND [14] (n = 270) (30 j)		5,2		5,2	
Essais/placebo	PLA %	SK %	SK + ASP %	rt-PA %	rt-PA + ASP %
GISSI (n = 11 000)					
Hôpital	2,1	4,1			
Suivi 6 mois	2,5	3,6			
ISIS 2 (n = 17 000)					
Hôpital	2,4	3,3			
Hôpital	2,9		1,8		
ASSET (n = 5 000)					
Hôpital	4,5			3,9	
ECSG V [15] (n = 720)					
Hôpital	4,1				3,9
Suivi 3 mois	2,1				2,0

SK : streptokinase ; ASP : aspirine ; rt-PA : recombinant tissue type plasminogen activator ; PLA : placebo.

Par contre, il semble bien que le rt-PA entraîne plus d'hémorragies cérébrales et de saignements majeurs requérant des transfusions (tableau IV).

Prendre comme hypothèse que la durée de séjour est la même pour les 2 produits introduit donc un biais systématique en défaveur de la streptokinase, ce qui garantit la robustesse des résultats.

Tableau IV
EFFETS SECONDAIRES DES THROMBOLYTIQUES

	Hémorragies cérébrales (mortelles ou invalidantes)					
	Placebo			Traitement		
	n	sur	%	n	sur	%
SK						
ISIS 2	0	8 595	0	7	8 592	0,08
SK + ASP						
ISIS 2	0	4 300	0	5	4 292	0,12
rt-PA						
ASSET	0	2 493	0	6	2 512	0,24
rt-PA + ASP						
ECSG V	2	366	0,5	5	355	1,4
	Hémorragies nécessitant une transfusion					
	Placebo			Traitement		
	n	sur	%	n	sur	%
SK						
ISIS 2	18	8 595	0,2	46	8 592	0,5
SK + ASP						
ISIS 2	11	4 300	0,3	24	4 292	0,6
rt-PA						
ASSET	10	2 493	0,4	101	2 512	4,0
rt-PA + ASP						
ECSG V	7	366	1,9	13	355	3,7

Même légende que tableau III.

Coût par patient traité

Sur ces bases, les coûts par patient traité (dans l'hypothèse médiane de durée de séjour) sont les suivants.

Tableau V
COÛT GLOBAL DE L'HOSPITALISATION PAR PATIENT THROMBOLYSÉ
(VALEUR 1988)

	SK i.v. (+ ASP)		rt-PA	
	(F)	Ind.	(F)	Ind.
Stratégie conservatrice	22 497	100	30 787	137
Stratégie interventionnelle	25 797	115	34 097	152
Stratégie agressive	32 725	145	41 025	182

SK i.v. : streptokinase intraveineuse ; ASP : aspirine ; rt-PA : recombinant tissue type plasminogen activator.

L'efficacité

A ce jour, ni la stratégie agressive, ni la stratégie interventionnelle n'ont démontré apporter un bénéfice additionnel par rapport à la thrombolyse seule ou asso-

ciée à l'aspirine. L'étude européenne [16], les études TAMI et TIMI II semblent avoir condamné la stratégie agressive. L'attitude interventionnelle, avec angioplastie différée (après 48 h) élective n'a jamais été évaluée par rapport à l'attitude conservatrice. L'efficacité n'est donc véritablement connue que pour les stratégies conservatrices. En conséquence, la comparaison des ratios coût-efficacité ne pourra être faite que pour ces dernières.

Décès évités

Selon la méta-analyse effectuée par S. Yusuf [17], la streptokinase et le rt-PA utilisés seuls permettent de réduire le risque de mortalité (odds) à 4,5 semaines de 26 p. 100 chez des patients traités dans les 5 heures. Les auteurs de l'étude ASSET sur le rt-PA font état d'une réduction du taux de mortalité de 26 p. 100 et concluent à l'équivalence d'effet sur la mortalité des 2 produits. Une réduction de 26 p. 100, appliquée à un taux de mortalité « placebo » de 13,1 p. 100 (ISIS II et GISSI) se traduit par 3,4 décès évités. L'association streptokinase et aspirine permet, quant à elle, d'améliorer ce résultat en élevant le taux de réduction de la mortalité à 51 p. 100, et en évitant 6,7 décès.

Années de vie gagnées

Calculée selon la méthode DEALE, l'espérance de vie d'une population de survivants de l'infarctus, de mêmes caractéristiques que la population française à risque (ENIM [18] : 2/3 hommes, âge moyen 63 ans ; 1/3 femme, âge moyen 73 ans) est estimée à 12,5 années. Ces résultats sont à rapprocher de l'estimation hollandaise, basée sur la même méthode, de 16,7 années de vie pour une population plus jeune.

Sur une cohorte de 100 patients, la streptokinase et le rt-PA, utilisés seuls, permettent de gagner 42,5 années de vie, contre 83,7 pour l'association SK + aspirine.

Ratios coût-efficacité

Lorsqu'on veut comparer l'efficacité d'un thrombolytique par rapport à un autre, on doit rechercher le coût additionnel induit et le gain en termes de survie.

Les ratios coût-efficacité, sur une cohorte de 100 patients traités dans les 5 heures, sont estimés en fonction des décès évités et des années de vie gagnées (tableau VI).

DISCUSSION

Le problème n'était pas de déterminer si la pratique de la thrombolyse à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde était justifiée ou non. Celle-ci s'est imposée depuis 1985, du fait de son efficacité supérieure, en l'absence de contre-indications. Le recours à une analyse coût-avantages n'avait donc pas de raison d'être, d'autant qu'elle repose toujours sur des conventions contestables et déontologiquement critiquables. Les bénéfices indirects sont en effet estimés à partir des pertes de salaires évitées. Or, la valeur de la vie d'une personne ne se résume pas à sa valeur marchande.

La véritable question est de savoir quel thrombolytique les établissements hospitaliers vont utiliser. Deux approches sont possibles : l'analyse coût-efficacité et l'analyse coût-utilité. La première consiste à mettre en balance un effet quantifié lié à la décision médicale et un bilan monétarisé de tous les coûts. La deuxième cherche à évaluer le retentissement du traitement sur le confort de vie du malade à plus ou moins long terme, soit à l'aide d'échelles numériques (NYHA), soit en pondérant les années de vie gagnées en fonction de la qualité. Or, cette approche implique des enquêtes et un suivi qui jusqu'ici n'ont pas été mis en œuvre, du moins en France. Une seule étude prospective existe en ce domaine, celle des Hollandais [19], qui fait apparaître, à 1 an, un bénéfice au niveau de la qualité de vie

Tableau VI
RATIO COÛT-EFFICACITÉ DES THROMBOLYTIQUES

	SK i.v. + ASP		SK i.v. (seule)		rt-PA + héparine	
		Ind.		Ind.		Ind.
Coût (F) (100 patients)	90 000	100	90 000	100	920 000	1 022
Décès évités (/100 patients)	6,7	100	3,4	51	3,4	51
Coût par décès évité	13 433	100	26 470	197	270 588	2 014
Années de vie gagnées (/100 patients)	83,8	100	42,5	51	42,5	51
Coût par année de vie gagnée	1 075	100	2 118	197	21 647	2 014

Même légende que tableau V.

des patients, pour la streptokinase intracoronaire, par rapport au traitement conventionnel. L'approche coût-efficacité a donc été retenue.

Ce type d'analyse peut être mené de différents points de vue, soit celui de la collectivité tout entière, soit celui d'un des acteurs du système. Dans la mesure où les traitements thrombolytiques sont mis en œuvre à l'hôpital, c'est le point de vue de celui-ci qui a été choisi.

L'hypothèse clé du raisonnement est que le nombre de complications survenant dans une cohorte n'est pas moins élevé pour le rt-PA que pour la streptokinase. Cela va à l'encontre d'un certain nombre de présentations tendant à démontrer que le coût de ce produit se justifie par des complications graves évitées. Or, cela ne paraît pas vérifié dans la littérature. Pour les récidives, on constate bien, dans les essais contre placebo, une légère augmentation du taux de récidives avec la streptokinase, utilisée seule (ISIS II : 3,3 p. 100 contre 2,4 p. 100), contrairement à ce qu'indique ASSET pour le rt-PA (3,9 p. 100 versus 4,5 p. 100), encore que les taux associés aux deux produits dans ces essais soient comparables. Par contre, dans l'essai TIMI I, comparant directement les deux agents, il n'y a pas de différence significative entre les taux de récidives (12 p. 100 pour la SK, 13 p. 100 pour le rt-PA). De plus, il apparaît bien que la simple adjonction d'aspirine permet de réduire le risque : l'étude comparative d'Auckland donne le même taux de récidives pour les 2 thrombolytiques associés à l'aspirine (5,2 p. 100).

Au niveau des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques, les taux associés au rt-PA sont constamment plus élevés que ceux de la streptokinase, aussi bien dans les essais contre placebo (ASSET, ECSG V) que dans les essais comparatifs (Auckland).

Enfin, pour les hémorragies majeures nécessitant une transfusion, les essais indiquent là encore que le rt-PA est à l'origine d'accidents au moins aussi fréquents que la streptokinase, qu'il soit ou non associé à l'aspirine.

Quant aux gains réalisés du fait de coûts évités, il ne semble pas qu'en ce domaine les durées de séjour puissent varier de manière sensible selon le type de thrombolytique auquel on a recours. Topol [20] a voulu démontrer qu'un patient présentant un infarctus non compliqué et traité au rt-PA pouvait sortir dans les 3 jours. Mais ce raccourcissement de la durée d'hospitalisation est dû à un changement d'attitude thérapeutique beaucoup plus qu'à l'utilisation d'un

thrombolytique particulier. Rien ne prouve que les mêmes résultats n'auraient pu être obtenus avec un produit quelconque. En tout état de cause, l'éditorial du *New England* accompagnant cet article insiste sur les caractéristiques tout à fait spécifiques de la population randomisée dans l'essai ($n = 80$) et des protocoles appliqués.

Pour calculer les coûts, des sources différentes ont été utilisées, ce qui peut sembler à première vue limiter la validité de l'analyse. Cependant, dans la mesure où celle-ci ne retient que des coûts directement liés au geste médical, l'hétérogénéité historique des établissements n'est pas gênante.

En ce qui concerne le calcul des fréquences, par contre, en l'absence d'études prospectives, on observe une variabilité plus ou moins grande des données à l'intérieur de chacune des 3 stratégies définies. Cette dernière est liée d'une part aux caractéristiques des patients d'une série déterminée, et d'autre part au degré d'équipement des hôpitaux. Les fréquences obtenues sur les stratégies conservatrices et les stratégies agressives sont probablement moins variables que celles retenues pour la stratégie interventionnelle. Pour celle-ci, la plage est beaucoup plus importante puisque tout dépend des critères d'éligibilité retenus pour pratiquer l'angioplastie au décours d'une coronarographie.

Indéniablement, pour déterminer l'étendue des variations et encadrer les fréquences par des fourchettes hautes et basses, il serait souhaitable de faire une enquête sur un plus grand nombre d'établissements. Quelles que soient les limites de l'approche retenue, elles n'affectent en rien les conclusions sur l'efficacité respective des thrombolytiques mis en œuvre dans le cadre d'une stratégie donnée.

CONCLUSIONS

Cette recherche répond à un impératif moral, la recherche, à efficacité équivalente, du coût le moins élevé. Réaliser des économies au chevet d'un malade sans porter atteinte à la qualité des soins est la seule voie qui permettra à l'avenir de financer le progrès technique sans remettre en cause la solidarité nationale.

Il n'en reste pas moins qu'une telle étude ne constitue qu'une aide à la réflexion et qu'elle ne prétend pas imposer une norme qui se substituerait à la décision clinique.

Références

1. ISIS II. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988 ; ii : 349-60.
2. Serruys P, Simmons M, Suryapranata H et al. Preservation of global and regional left ventricular function after early thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1986 ; 4 : 729-42.
3. Castaigne A, Duval-Moulin AM, Dubois-Randé JL, Merlet P. Bases physiopathologiques de l'utilisation des thrombolytiques à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. *Arch Mal Cœur* 1989 ; 82 (III) : 15-20.
4. Beck R, Kassirer J, Pauker S. A convenient approximation of life expectancy. The « DEALE » validation of the method. *Am J Med* 1982 ; 73 : 883-8.
Beck R, Pauker S, Gottlieb J. A convenient approximation of life expectancy : the « DEALE », II. Use in medical decision-making. *Am J Med* 1982 ; 73 : 889-97.
5. GISSI. Long term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction : final report of the GISSI study. *Lancet* 1987 ; ii : 871-4.
6. Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CB, Jensen G, Skene AM, Hampton JR. Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction. Anglo-Scandinavian Study for Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet* 1988 ; ii : 525-30.
7. Piquard R, Leclercq B. Analyse de coût des technologies médicales. *Gestion hospitalière* 1986 ; 260 : 675-8.
8. Viens-Bitker C, Blum C, Bessis M et al. Calcul des coûts directs standard dans l'évaluation des technologies nouvelles : application au traitement des leucémies aiguës myéloblastiques. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1986 ; 34 : 41-51.
9. National Heart Foundation of Australia coronary thrombolysis group. Coronary thrombolysis and myocardial salvage by tissue plasminogen activator given up to 4 hours after onset of myocardial infarction. *Lancet* 1988 ; i : 203-8.
10. ISAM Study Group. A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 1456-71.
11. TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction : results of the thrombolysis in myocardial infarction. (TIMI) Phase II Trial. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 618-27.
12. Topol E, Califf R, George B et al. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 581-8.
13. Report of the european study group for recombinant tissue type plasminogen activator (ESCG I). Randomised trial of intravenous recombinant tissue type plasminogen versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *Lancet* 1985 ; i : 842-7.
14. White H, Rivers J, Maslowski A et al. Effect of intravenous streptokinase as compared with that of tissue plasminogen activator on left ventricular function after first myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 817-21.
15. Van de Werf F, Arnold A. Intravenous tissue plasminogen activator and size of infarct, left ventricular function and survival in acute myocardial infarction (ESCG V). *Br Med J* 1988 ; 297 : 1374-9.
16. Simoons ML, Betriu A, Col J et al. Thrombolysis with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction : no additional benefit from immediate percutaneous coronary angioplasty. *Lancet* 1988 ; i : 197-202.
17. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Revue générale des résultats des essais cliniques randomisés au cours des maladies cardiaques. I. Traitement au décours de l'infarctus myocardique. *JAMA* (version française) 1989 ; 14 (suppl cardiol) : 15-23.
18. L'enquête nationale ENIM 84. Fréquence et conditions d'hospitalisation des infarctus récents du myocarde en France. *Arch Mal Cœur* 1987 ; 80 : 1853-63.
19. Vermeer F, Simoons M, de Zwaan C. Cost benefit analysis of early thrombolytic treatment with intracoronary streptokinase. *Br Heart J* 1988 ; 59 : 527-34.
20. Topol E, Burek K, O'Neill W et al. A randomised control trial of hospital discharge, 3 days after myocardial infarction in the era of reperfusion. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 1083-8.

Analysis of cost-effectiveness of thrombolytic strategies, by R. LAUNOIS and B. LAUNOIS, *Arch Mal Cœur* 1989 ; 82 (III) : 55-62.

Price disparities of thrombolytic agents and variability in complementary reperfusion therapies have a big impact on hospital costs of thrombolysis. Nine strategies combining 3 thrombolytic preparations (SK alone, SK + aspirin and rt-PA) and 3 strategies for the management of reocclusion are compared.

Unit costs of cardiac catheterisation and surgery and direct cost of a hospital day were estimated from hospital accounts. The hypotheses concerning the frequency of interventions and length of stay were based on results in the literature and analysis of a series of 420 patients from 3 hospital centres.

The average direct cost of hospitalisation per patient treated with streptokinase plus aspirin with a conservative approach was 22 500 FF. It increased by 15 p. 100 with delayed elective angioplasty and by 45 p. 100 with an aggressive reperfusion strategy. In a conservative protocol, hospital costs were 37 p. 100 higher when rt-PA was used instead of streptokinase.

An rt-PA conservative management strategy was associated with a twenty times higher cost per additional survivor than that of streptokinase with aspirin.