

The New York Times

L'Impact minime d'une grande étude dans l'hypertension. Par Andrew POLLACK

Article publié dans l'édition online du 27 novembre 2008 du journal The New York Times

Traduit de l'anglais par François PESTY pour le *Formindep* <http://www.formindep.org>

Lien vers l'article original : <http://www.nytimes.com/2008/11/28/business/28govtest.html?th&emc=th>

En décembre 2002, la surprenante nouvelle avait fait la une de l'actualité. De vulgaires pilules de génériques utilisées dans l'hypertension artérielle depuis les années 1950 et qui ne coûtaient que quelques centimes par jour, marchaient mieux que des médicaments nouveaux jusqu'à vingt fois plus chers.



Photo de Briana Brough pour le New York Times

« Les industriels du médicament se sont tous ligüés et ont attaqué en discréditant les résultats » selon le Dr Curt D. Furberg, Professeur de santé publique à l'université de Wake Forest et ancien président du comité de suivi de l'essai.



Photo de Lee Celano pour le New York Times

« Nous avons le sentiment que la dimension politico-économique était au moins aussi importante que la dimension scientifique » déclare le Dr Michael Weber, Professeur de médecine au Health Science Center de Brooklyn et investigateur de l'étude ALLHAT.

Les résultats obtenus dans l'un des plus grands essais cliniques organisés par le gouvernement fédéral des États-Unis d'Amérique, promettaient de faire économiser des milliards de dollars en traitant plusieurs dizaines de millions d'américains hypertendus – Même si ses conclusions semblaient à même de menacer les géants pharmaceutiques comme Pfizer qui gagnaient beaucoup d'argent avec leurs antihypertenseurs vedettes.

Malgré tout, six années plus tard, l'utilisation de ces pilules bon marché, appelées « diurétiques », est de très loin inférieure à ce que les organisateurs de l'étude avaient espéré.

« Cela aurait dû plus que doubler », dit le Dr Curt D. Furberg, professeur de santé publique à l'université de Wake Forest, qui fût le premier président du comité de suivi de cet essai, connu sous l'acronyme « ALLHAT ». « L'impact a été décevant ».

Selon certaines études, le pourcentage de patients hypertendus recevant un diurétique était monté à 40 % un an après l'annonce des résultats d'ALLHAT, en hausse sur les 30 à 35% qui prévalaient avant. Mais l'utilisation des diurétiques est resté stable depuis. Et surtout, depuis 2002, l'utilisation des nouveaux antihypertenseurs a crû beaucoup plus vite que celle des diurétiques, selon un administrateur de MEDCO (tiers payant pour les médicaments aux USA).

Il est utile de tirer de nouveau les leçons de l'essai ALLHAT, alors que certains conseillers politiques et officiels du gouvernement appellent à davantage d'études comparant directement entre eux les médicaments ou autres types de traitements, dans le but de contenir la fuite en avant des dépenses médicales et d'améliorer la qualité des soins.

Le peu d'impact de l'essai démontre à quel point il est difficile de modifier la pratique médicale, même après un essai ayant coûté 130 millions de dollars, mené par les pouvoirs publics, et qui a fourni ce qu'il convient d'appeler des preuves robustes.

Plusieurs facteurs ont contribué à éroser l'impact de l'étude ALLHAT. Une première difficulté avait été tout simplement de convaincre les médecins de changer leurs habitudes. Une autre a concerné une discordance scientifique puisque de nombreux experts hospitalo-universitaires ont critiqué la conception de l'étude et l'interprétation des résultats qu'en faisait le gouvernement.

De surcroît, les firmes pharmaceutiques ont riposté en intensifiant l'effort promotionnel sur leurs antihypertenseurs coûteux. 1

Dans certains cas, elles ont été jusqu'à payer des conférenciers pour intervenir en public et commenter les résultats de l'essai ALLHAT dans un sens plus favorable à leurs produits.

« *Les industriels du médicament se sont tous ligüés et ont attaqué en discréditant les résultats* » déclarait le Dr Furberg. Au bout du compte, il a démissionné par frustration de son poste de président du comité de suivi de l'essai, un groupe d'expert qui continue de superviser l'analyse des données produites par l'étude. L'un des membres de ce comité a reçu de Pfizer 200 000 US dollars, essentiellement en honoraires de conférences l'année suivant la publication des résultats d'ALLHAT.

Un autre facteur a joué : Les thérapeutiques évoluent. Même avant que l'étude ALLHAT ne soit terminée, et évidemment après, sont apparus de nouveaux médicaments. Dans le même temps les génériques d'autres médicaments sont devenus disponibles, réduisant l'avantage économique des diurétiques. Et beaucoup de médecins se sont orientés vers la prescription de deux ou plusieurs médicaments, aidés par les firmes pharmaceutiques qui offraient des associations fixes incluant deux principes actifs dans une même présentation. Tant et si bien que la principale question posée par ALLHAT, à savoir - quel médicament prescrire en première intention ? - « *n'était plus d'actualité et n'avait pas beaucoup d'importance pour la pratique clinique* », comme l'a déclaré le Dr John M. Flack, doyen de la faculté de médecine à la Wayne State University (Détroit, Michigan), qui n'avait pas participé à l'étude, mais a conseillé des laboratoires pharmaceutiques.

Le Dr Sean Tunis, ancien directeur médical de MEDICARE, reste un adepte des études comparatives sur l'efficacité des médicaments. Mais, comme l'a bien montré ALLHAT, « *Elles sont difficiles à mener, coûteuses à mettre en place et provoquent un tas de réactions politiques* », déclare le Dr Tunis, qui dirige à présent une organisation non lucrative dont la vocation est de bâtir ce type d'essais ; « *Ne croyez-pas qu'il ne s'agisse que de science et qu'il n'y ait pas de politique là-dessous* », rappelle-t-il.

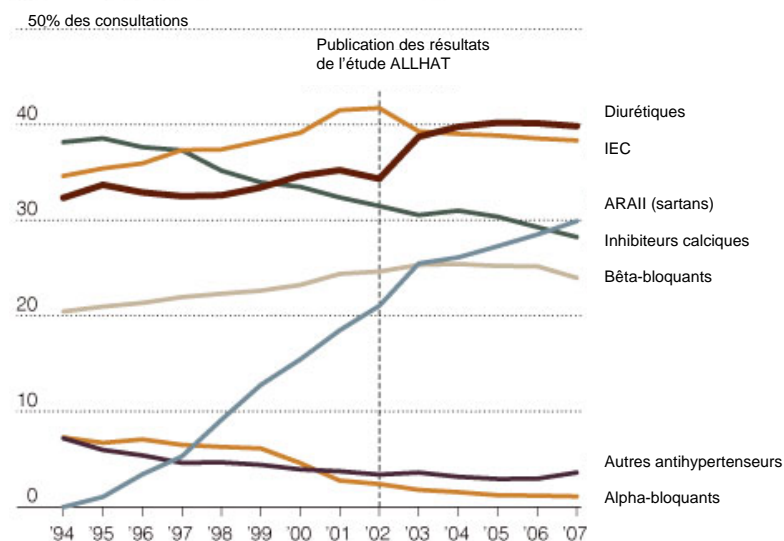
Des médicaments coûteux

En promettant de mieux traiter l'hypertension artérielle, les firmes pharmaceutiques ont introduit dans les années 1980 plusieurs classes de médicaments, parmi elles celles connues sous le nom d'inhibiteurs calciques et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).

Bien qu'il n'y avait aucune preuve de la supériorité de ces nouveaux médicaments, les diurétiques ont vu leur part dans les prescriptions chuter de 56% en 1982 à 27% en 1992. L'utilisation de traitements plus chers a augmenté de 3,1 milliards de dollars les dépenses médicales sur la période.

Évolution des ventes d'antihypertenseurs après ALLHAT

En 2002 les résultats de l'étude ALLHAT ont été communiqués. L'étude avait conclu que les diurétiques étaient moins chers, plus sûrs, et aussi efficaces dans l'hypertension, que d'autres médicaments alors sur le marché. Mais après un sursaut en 2003, leur part de prescription stagne et baisse légèrement en 2007.



Source : Randall S. Stafford, Stanford School of Medicine, d'après IMS Health ; D'après les consultations ayant pour motif "l'hypertension essentielle" ; Pour les associations médicamenteuses, chaque médicament est comptabilisé séparément.

De telle sorte que l'Institut National du Cœur, des Poumons et du Sang, qui fait partie de l'Institut National de la Santé (NIH), décida de comparer la capacité des différents médicaments à prévenir les crises cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux et autres problèmes cardiovasculaires. « *C'était une affaire de gros sous* » a expliqué le Dr Jeffrey Cutler, directeur de projet pour cette étude à l'Institut. ALLHAT, un acronyme pour « *étude de prévention des crises cardiaques par traitements anti-hypertenseurs et hypolipémiants* », débuta en 1994 par l'inclusion de patients hypertendus, d'âge supérieur ou égale à 55 ans, avec plus de 42 000 participants prévus.

Les patients étaient tirés au sort pour recevoir l'un des quatre traitements suivants : Un diurétique appelé *chlortalidone* ; un IEC, le *lisinopril*, commercialisé sous le nom de marque de Zestril[®] par AstraZeneca ; un inhibiteur calcique, l'*amlodipine*, vendue par Pfizer sous le nom de Norvasc[®] (Amlor[®] en France) ; et un alpha-bloquant, la *doxazosine* commercialisée par Pfizer sous le nom de Cardura[®] (Zoxan[®] en France).

Cardura[®] n'avait été rajouté à l'étude qu'après que Pfizer qui contribuait déjà au financement de l'étude pour un montant de 20 millions de dollars, ait accepté d'augmenter sa participation à 40 millions, dit le Dr Cutler.

Des troubles précoces

Pfizer avait misé sur Cardura[®], mais ce fut une grosse erreur. Tandis que les premières données de l'étude ALLHAT étaient compilées, les patients qui avaient pris du Cardura[®] étaient près de deux fois plus souvent hospitalisés pour défaillance cardiaque que ceux sous diurétique, une situation dans laquelle le cœur ne peut plus pomper efficacement le sang. Préoccupé, l'Institut du Cœur annonça en mars 2000 qu'il avait arrêté d'inclure des patients dans le groupe recevant Cardura[®].

Ce qui se produisit par la suite montrait déjà à quel point la démonstration apportée par ALLHAT n'allait pas être acceptée de tous. Plutôt que d'alerter les médecins sur l'inadéquation de Cardura[®] au traitement de l'hypertension, Pfizer fit circuler un mémo au sein de son réseau de visiteurs médicaux, proposant des réponses toutes prêtes pour rassurer les médecins sur la sécurité d'emploi de Cardura[®], selon des documents diffusés au cours d'un procès de patients contre la firme. Dans un courriel révélé lors de cette même affaire judiciaire, des responsables des ventes se vantèrent auprès de leurs collègues que des employés de l'entreprise avaient empêché des médecins européens venus assister à un congrès américain de cardiologie, d'assister à la conférence portant sur ALLHAT et le Cardura[®]. « *La bonne nouvelle* » disait le message électronique, « *c'était qu'ils ont été excellents en emmenant leurs médecins- leaders d'opinion faire du tourisme plutôt que d'écouter Curt Furberg descendre une nouvelle fois Pfizer* ».

Pfizer a refusé de faire le moindre commentaire à propos de ces messages.

La Food and Drug Administration (FDA, agence américaine du médicament et de l'alimentation), attendit un an avant de réunir des experts externes pour discuter de la tolérance de Cardura[®]. A cette occasion, certains experts ont vigoureusement contesté les conclusions des investigateurs de ALLHAT. Ils ont soutenu que les cas de défaillance cardiaque correspondaient à des erreurs d'interprétation et que les doses de Cardura[®] utilisées dans l'essai étaient inadaptées.

A la fin de cette réunion qui avait duré toute une journée, le Dr Robert J. Temple, responsable expérimenté de la FDA, était absolument exaspéré des commentaires mouvants des experts sur une étude clinique supposée faire autorité.

« *C'est le plus grand et le meilleur essai pour comparer le bénéfice clinique, et nous ne sommes pas prêts d'en voir un autre* », s'exclama-t-il. « *Et vous doutez même qu'il ait pu montrer quelque chose !* ».

Le comité décida qu'il n'était pas nécessaire d'émettre une alerte sanitaire en direction des médecins et des patients au sujet de Cardura[®].

Les ventes de Cardura[®] culminèrent en 2000. Mais l'année suivante son chiffre d'affaires mondial chuta de 795 à 552 millions de dollars. Selon une étude, la prescription de l'ensemble des alpha-bloquants diminua de 22 % entre 1999 et 2002, après avoir augmenté auparavant.

La décision de Pfizer de cesser toute promotion du Cardura[®] fin 2000, après la perte de son brevet, contribua à son déclin. Mais il est clair qu'ALLHAT aussi.

L'analyse coût/bénéfice

Les principaux résultats de l'étude ALLHAT furent annoncés en décembre 2002 lors d'une conférence de presse à Washington et publiés dans le JAMA (Journal of American Medical Association).

Sur le critère principal de l'essai – la prévention des accidents cardiaques – les trois médicaments restant se sont montrés équivalents. Cependant, chez les patients ayant reçu Amlor® (Norvasc® aux USA), l'inhibiteur calcique de Pfizer, l'incidence de l'insuffisance cardiaque a été de 38 % supérieure à celle observée chez ceux traités par diurétique. Et ceux ayant reçu l'IEC d'AstraZeneca, Zestril®, ont vu leur risque de faire un accident vasculaire cérébral augmenter de 15 %, et de 19 % celui de développer une défaillance cardiaque.

De plus, le coût de traitement annuel est de 25 dollars avec le diurétique, à comparer aux 250 dollars d'un IEC et aux 500 dollars d'un inhibiteur calcique. De sorte que le diurétique fut déclaré vainqueur.

Mais des leaders d'opinion, spécialistes de l'hypertension, ont accusé le gouvernement d'exagérer les faits s'agissant du diurétique, dans le seul but de réduire les dépenses de santé.

« *Nous avons le sentiment que la dimension politico-économique était au moins aussi importante que la dimension scientifique* » a déclaré le Dr Michael Weber, Professeur de médecine au Health Science Center de Brooklyn, Université de New York, qui avait été l'un des investigateurs de l'étude ALLHAT, avant de devenir par la suite l'un de ses plus grands détracteurs. « *Ils ont été bien au-delà de ce que les données leur permettaient de dire* ».

Les critiques prétendaient que la méthodologie de l'étude avait favorisé le diurétique. Si le premier médicament ne permettait pas d'abaisser suffisamment la pression artérielle, ce qui survenait dans 60% des cas, un second médicament pouvait être associé. Mais ce second principe actif appartenait le plus couramment à une classe donnant de meilleurs résultats avec les diurétiques qu'avec les IEC.

Egalement, davantage de nouveaux cas de diabète avaient été observés parmi les patients qui prenaient des diurétiques. Bien que les experts ne soient pas tombés d'accord sur le sens à donner à cette observation.

Pour alimenter le débat, une étude australienne divulguée deux mois après ALLHAT avait conclu à la supériorité d'un IEC sur un diurétique. Selon certains critiques, la principale leçon à tirer d'ALLHAT était que l'important était la baisse de la pression artérielle plus que le médicament utilisé. Pour ces raisons et d'autres, les experts européens de l'hypertension firent peu de cas d'ALLHAT.

Les partisans de l'étude ALLHAT ne tinrent pas compte de l'étude australienne, la jugeant moins solide, et rejetèrent les autres critiques.

Tous ces arguments contribuèrent à tout embrouiller, selon le Dr Randall S. Stafford de Stanford, qui a étudié les effets de l'étude ALLHAT sur les prescriptions. « *Le message, dit-il, a cessé d'être clair pour les médecins* ».

La science avance

Alors que les résultats d'ALLHAT étaient révélés, le *lisinopril*, l'inhibiteur de l'enzyme de conversion, fut génériqué. Cela signifiait qu'AstraZeneca et Merck, qui commercialisait une version du même principe actif sous le nom de Prinivil®, avaient moins d'intérêt à défendre leurs médicaments.

Ce qui n'était pas du tout le cas de Pfizer. Amlor® était le traitement de l'hypertension le plus vendu au monde, avec un chiffre d'affaires de 3,8 milliards de dollars en 2002, et second médicament de Pfizer derrière l'anticholestérol Tahor® (Lipitor® aux USA).

La firme s'arrangea pour mettre l'accent sur les aspects positifs. Dans un communiqué de presse, juste après l'annonce des résultats d'ALLHAT, elle déclara qu'Amlor® avait obtenu des résultats « *comparables au diurétique pour les décès par maladie coronaire, par infarctus du myocarde et par accident vasculaire cérébral* ». Et dans une annonce publicitaire publiée dans une revue médicale, elle proclama « *Chapeau bas devant Amlor®* » (NdT : en anglais, un jeu de mot avec le nom de l'étude : « *ALL HATs off* », qui signifie : retirez tous vos chapeaux).

Toutefois, ni le communiqué de presse, ni l'annonce publicitaire ne faisaient état de l'augmentation de 38% du risque d'insuffisance cardiaque avec Amlor® dans l'étude ALLHAT.

Hank McKinnell, Président de Pfizer, ne mentionna pas non plus les problèmes d'insuffisance cardiaque, lorsqu'il fit les louanges des résultats (d'ALLHAT) à l'occasion de sa conférence avec les analystes financiers pour commenter les bénéfiques trimestriels quelques semaines après la publication d'ALLHAT. « *Contrairement à ce que vous avez pu lire dans la presse, déclara-t-il, ALLHAT est extrêmement favorable à Amlor[®], notre tâche va être d'expliquer cela à la communauté scientifique* ».

Le Dr Paul K. Whelton, Président du Loyola University Health System (un groupe hospitalier et de services médicaux de premier recours), et actuel président du comité de suivi d'ALLHAT, a dit que Pfizer et d'autres firmes pharmaceutiques « *ont pris ce qui servait le mieux leurs intérêts, ont fait fonctionner leurs affaires avec ça, et ont omis opportunément de mentionner les autres points* ».

Pfizer défend ses actions. Le Dr Michael Berelowitz, à la tête de l'organisation médicale de Pfizer au niveau mondial, a dit que, dans la conception de l'essai, l'insuffisance cardiaque n'était que l'une des composantes d'une évaluation plus large de diverses affections cardiovasculaires. Et, en ce qui concerne cette large évaluation, il n'y avait pas de différence entre Amlor[®] et le diurétique. Il ajouta que la notice d'utilisation d'Amlor[®] mentionnait déjà la précaution d'emploi dans l'insuffisance cardiaque.

« *Une démarche supplémentaire sur la donnée insuffisance cardiaque n'a donc pas paru nécessaire* » affirma-t-il en guise de réponse.

Pfizer n'était pas la seule firme à promouvoir ses médicaments. Par exemple, Novartis, le géant suisse de la pharmacie, consacrait des fonds considérables pour développer les ventes de Diovan[®] (Tareg[®] en France), leader d'une classe d'antihypertenseurs appelée antagonistes de l'angiotensine II, ou sartans, et qui étaient trop récents pour avoir été inclus dans l'étude ALLHAT. Diovan[®], dont les ventes ont dépassé 5 milliards de dollars l'an passé, est vendu entre 1,88 et 3,20 USD le comprimé sur le site drustore.com, fournisseur en ligne de produits pharmaceutiques, à comparer aux 8 à 31 cents pour un diurétique.

En revanche, aucune firme ne dépensait d'argent pour promouvoir les diurétiques génériques. Alors, l'Institut du Cœur embaucha les investigateurs d'ALLHAT, les forma, et les envoya convertir leurs collègues médecins. Au total, les 147 investigateurs ont donné près de 1 700 conférences, qui ont touché plus de 18 000 médecins et autres professionnels de santé.

Mais c'était une opération de « *café et petits gâteaux* » en comparaison des somptueux dîners auxquels les médecins sont habituellement conviés par l'industrie pharmaceutique. Sans compter que le programme de visite médicale concocté par le comité de suivi, n'a pas vu le jour avant trois bonnes années après la publication des résultats de l'étude.

Le Dr Stafford de Stanford déclara que les visites avaient semblé entraîner une légère augmentation de l'utilisation des diurétiques.

Les résultats des efforts de Pfizer sont, eux, faciles à quantifier. Les ventes d'Amlor[®] poursuivirent leur croissance jusqu'à 4,9 milliards de dollars en 2006, ne s'infléchissant que lorsque le médicament perdit son brevet aux USA en 2007.

Embrouilles et querelles

Les tensions au sujet de l'influence de l'industrie ont même fini par toucher le comité de suivi. Le Dr Furberg, son président, accusa carrément des membres du comité d'être des agents de l'industrie.

L'un des membres, le Dr Richard H. Grimm Jr. de l'université du Minnesota, avait reçu de Pfizer des dizaines de milliers de dollars chaque année au moins depuis 1997, selon la déclaration que les entreprises pharmaceutiques doivent remplir dans cet État.

En 2003, l'année qui a suivi la publication des résultats d'ALLHAT, les versements de Pfizer au Dr Grimm se sont envolés pour atteindre 200 000 dollars – Une augmentation rapportée dans les colonnes du New York Times en 2007.

Le Dr Grimm a déclaré lors d'une interview récente que près de la moitié de ses honoraires perçus en 2003 provenait d'une centaine de conférences faites à des médecins et sponsorisées par Pfizer, pour leur parler d'ALLHAT. Le Dr Grimm a dit qu'il faisait une présentation standard sur ALLHAT, mais qu'au lieu de dire que les diurétiques étaient franchement meilleurs que les autres médicaments, il disait qu'ils étaient aussi bons ou meilleurs.

Dans le même temps, le Dr Grimm avait essayé de provoquer le départ du Dr Furberg de son poste, sous prétexte qu'il n'avait pas été impartial.

« *Il menait une vendetta contre les inhibiteurs calciques* » disait-il. Le Dr Furberg s'était publiquement interrogé sur la tolérance de ces médicaments à partir d'un certain nombre d'études qu'il avait lui-même menées dans les années 1990. Les efforts faits pour éjecter le Dr Furberg échouèrent en 2001. Mais en août 2004, le Dr Furberg démissionna, soutenant qu'il n'avait pas été assez soutenu pour diffuser le message d'ALLHAT.

Le Dr Whelton, qui lui succéda en tant que président, déclara que le message de l'étude n'avait jamais été altéré par des liens entre le comité de suivi et l'industrie.

« *Curt Furberg est un type formidable et un battant* », a dit le Dr Whelton, qui n'avait pas de lien avec l'industrie et n'avait pas participé à la tentative d'éviction du Dr Furberg. « *Il a certainement pris pas mal de gens à rebrousse-poil, et même de bons amis* ».

Changer la pratique

Les experts tirent plusieurs enseignements de l'étude ALLHAT.

L'un est que « *tous les essais cliniques ont des défauts* » ce qui laisse libre cours à l'interprétation des résultats, a dit le Dr Robert M. Califf, cardiologue de Duke, qui a fait partie du comité de surveillance d'ALLHAT.

Un autre est que fournir une information aux médecins est une condition « *nécessaire, mais pas suffisante* » pour les pousser à modifier leur pratique, a déclaré le Dr Carolyn M. Clancy, directrice de l'agence fédérale pour la recherche et la qualité en santé*, laquelle conduit des études comparatives entre différents médicaments.

Et alors que les assureurs peuvent influencer la pratique à travers leur politique de remboursement, ils ne semblent pas qu'ils aient fortement encouragé la prescription des diurétiques après ALLHAT, en partie parce que les autres médicaments étaient déjà génériques.

Même le système de santé du département des *Veterans Affairs*, très sensibilisé aux coûts, n'a pas exigé l'emploi des diurétiques, parce que trop de médecins auraient demandé de faire des exceptions à la règle, a affirmé le Dr William C. Cushman, directeur de la médecine préventive au centre médical de Memphis.

Le Dr Cushman, membre du comité de suivi d'ALLHAT, disait que l'utilisation des diurétiques par les *Veterans Affairs* était encore « *très inférieure* » à ce qu'il pensait qu'elle aurait dû être.

Le Dr Clancy a déclaré qu'à présent l'agence utilisait principalement les relevés des assureurs pour évaluer la performance des traitements. Si les essais cliniques restent la référence a-t-elle précisé, ils n'en sont pas moins coûteux et chronophages.

Et, ajouta-t-elle : « *Vous pourriez être en train de répondre à une question, qui compte tenu du temps nécessaire à la rechercher, ne serait plus perçue comme totalement pertinente* ».

(*) : L'AHRQ est aux USA, l'équivalent de notre Haute Autorité de Santé