

Commentaire sur l'article du JAMA 2004 ;291 :1850-1956
Implications économiques d'une prescription fondée sur des preuves pour
l'hypertension artérielle. Un meilleur soin peut-il coûter moins ?
Michael A. Fischer et Jerry Avorn

Le contenu et les conclusions de cet article peuvent être parfaitement appliquées à la France, mais la bonne compréhension de l'article nécessite que l'on connaisse bien sûr un certain nombre des références mentionnées dans le travail. Il est intéressant en particulier pour la France, de relire la référence 40 : New Engl J Med : 2002, 346 :822-829.

1) L'évolution des connaissances sur le rapport bénéfice/risque du traitement médicamenteux antihypertenseur.

Une des chances des malades hypertendus a été que dès 1958 des médicaments efficaces ont été mis à la disposition du corps médical pour abaisser les chiffres tensionnels. Sans qu'il soit réellement possible bien sûr d'attribuer à une cause précise la diminution des maladies cardiovasculaires en France, il faut rappeler que la généralisation du traitement médical de l'hypertension artérielle a commencé dans les années 1970 après deux études des Veterans Hospitals (1967, 1970). Elle a joué un très grand rôle dans la réduction des maladies cardiovasculaires en France. Les principaux arguments indirects que l'on peut retenir en faveur d'un lien de causalité entre diffusion des antihypertenseurs et baisse de la mortalité cardiovasculaire sont la disparition des fonds d'œil altérés au stade III et IV, la disparition des hémorragies cérébrales brutales chez les personnes âgées de moins de 65 ans, et des tableaux d'oedèmes aigus du poumon chez les personnes jeunes. Ces accidents graves, mécaniques qui précèdent la mort, sont maintenant oubliés par le corps médical à tel point que lorsque, par hasard, un fond d'œil au stade IV est découvert, il entraîne la recherche de maladies rares et n'aboutit pas toujours à la mesure si simple de la pression artérielle par les médecins qui découvrent cette maladie grave devenue rarissime et donc oubliée.

Il est très important d'observer que la baisse des accidents vasculaires cérébraux en France a atteint une réduction de 20 % dans les années 1977, alors que la baisse des maladies coronariennes n'a atteint ce seuil que vers les années 1985. Ce décalage dans le temps correspond bien à la responsabilité différente de l'hypertension artérielle dans les accidents vasculaires cérébraux où elle est majeure, et dans les maladies coronariennes où elle est forte mais plus associée aux autres facteurs de risque cardiovasculaires, en particulier les dyslipidémies, l'utilisation du tabac et le diabète.

Cette généralisation du traitement de l'hypertension artérielle a débordé largement le cadre des essais thérapeutiques randomisés qui en donnaient la preuve. Heureusement ! Les essais des Veterans Hospitals étaient basés sur des hypertensions artérielles sévères puisqu'elles persistaient après une hospitalisation de cinq jours. L'extrapolation de ces résultats à l'ensemble de la population française a permis d'obtenir une avancée de 25 ans environ par rapport aux preuves des essais randomisés obtenues seulement entre 1985 et 2004. Ces résultats sur la santé ont été extrêmement importants mais les effets bénéfiques ont eu un prix, lié essentiellement aux mauvaises prescriptions de certains médicaments, et en particulier des diurétiques, chez les personnes âgées.

Les résultats des essais thérapeutiques randomisés qui démontrent la validité du traitement de l'hypertension artérielle légère à modérée, ou l'hypertension systolique isolée du sujet âgé sont donc apparus après la généralisation de son traitement médicamenteux. Ils ont été accumulés entre 1985 et 2005. La démonstration est obtenue actuellement jusqu'à l'âge de plus de 80 ans. Il existe encore un doute chez les personnes âgées de 80 ans. Un essai est en

cours. Il ne s'agit pas là d'un problème mineur, compte tenu du vieillissement de la population française. En réalité, il s'agit plus d'une réflexion sur le mode de traitement de ce type d'hypertension artérielle à cet âge que de la nécessité de traiter en elle-même. Le lien causal entre réduction du niveau tensionnel et réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire est aujourd'hui certain. La majorité des personnes âgées de 80 ans aujourd'hui correspondent à des hypertendus dont le traitement a peut-être été débuté à l'âge de 40, 50 ou 60 ans. Une question qui serait posée sous l'angle d'arrêter des traitements antihypertenseurs poursuivis depuis 10, 20 ou 30 ans ne semble guère acceptable sur l'ensemble des données actuellement disponibles. En situation d'incertitude au-delà de 80 ans, il est actuellement préférable de traiter à condition d'adapter les traitements aux co-morbidités et au métabolisme particulier des médicaments chez les personnes âgées.

De manière générale, beaucoup plus que sur les comités d'experts, il est indispensable de fonder les décisions sur les travaux scientifiques eux-mêmes. J'ai joint à ce courrier les trois travaux scientifiques qui suffisent aujourd'hui à bien comprendre le risque lié au niveau tensionnel et les bénéfices donnés par différents traitements médicamenteux disponibles en 2004.

Pour être bref, il est apparu qu'indépendamment du choix pharmacologique de la première ligne thérapeutique de l'hypertension artérielle, c'est le fait d'abaisser les chiffres de pression qui est bénéfique. Il n'a pas été possible de démontrer une différence forte entre les médicaments conseillés depuis longtemps en première ligne de l'hypertension artérielle : les diurétiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques et les bloqueurs du système rénine angiotensine. Il semble que la preuve disponible sur les bêtabloquants n'a pas été suffisamment discutée. Il existe une tendance pour penser que l'utilisation en première ligne des bêtabloquants dans le traitement de l'hypertension artérielle n'est peut-être pas la meilleure manière de protéger des accidents vasculaires cérébraux, en prenant en compte les résultats de l'étude LIFE. Cette étude interprétée souvent comme montrant une supériorité des antagonistes de l'Ang II, est en fait aussi une démonstration de l'infériorité chez des patients ayant une hypertrophie ventriculaire gauche, du traitement bêtabloquant pour prévenir les accidents vasculaires cérébraux.

A partir du moment où les résultats sur la première ligne pharmacologique du traitement de l'hypertension artérielle n'ont pas permis de discriminer très clairement les différentes classes de médicaments antihypertenseurs entre elles, un raisonnement connu depuis très longtemps fait dire qu'il serait préférable, pour des raisons d'équilibre financier, de choisir les classes médicamenteuses les moins chères. Cette position a un apparent bon sens et a été largement tenue dès les années 1970-1980 à propos des bêtabloquants et des diurétiques. Il serait préférable apparemment de prescrire des diurétiques qui coûtent deux à trois fois moins chers que des bêtabloquants. En réalité, la situation est beaucoup plus complexe que celle-là. Le point important à comprendre est que les différents essais thérapeutiques contrôlés de l'hypertension artérielle permanente ont montré qu'il n'était possible de bien contrôler une hypertension artérielle par un seul médicament que dans 15 % des cas environ. Il faut être très prudent également dans la formulation de cette observation. Il s'agit là des hypertensions artérielles permanentes avec une diastolique supérieure à 90 ou 95mmHg et/ou systolique supérieure à 140-160 mmHg. Il est hautement probable que l'utilisation des médicaments antihypertenseurs est pratiquée appliquée à tort à des hypertendus plus légers, et intermittents. Ces patients sont parfaitement équilibrés par un seul médicament antihypertenseur : la véritable question est de savoir, chez eux ou chez elles, si l'utilité du traitement médicamenteux est démontrée. Toujours est-il que dans les cas d'hypertension artérielle couverts par les essais thérapeutiques randomisés, le point important à garder en mémoire est la nécessité dans la majorité des cas d'associer deux, trois ou quatre classes de médicaments

antihypertenseurs pour aboutir dans ces conditions parfaites à un contrôle approprié de l'hypertension artérielle. Les conséquences de ces observations sont très importantes pour l'utilisation des médicaments en association à doses fixes qu'il a toujours été très difficile d'implanter en France. Au cours des dernières années, grâce à l'utilisation combinée des diurétiques et des bloqueurs du système rénine angiotensine, des progrès certains sont réalisés qui ont quelques chances d'obtenir une efficacité plus grande du traitement, puisque de manière simple ces médicaments permettent de donner deux médicaments en une seule prise.

Il faut conclure cette revue rapide de l'évolution des traitements de l'hypertension artérielle au cours des 35 années par l'absolue nécessité de faire reposer **directement** les connaissances sur les résultats des études de cohortes et des essais thérapeutiques randomisés de qualité, plutôt que sur les conférences de consensus ou sur les rapports d'experts. Les rapports d'experts ont été relativement rares pendant une certaine période. J'ai été membre du groupe d'expertise de l'Organisation Mondiale de la Santé en 1978 : il s'agissait là de la deuxième réunion sur l'hypertension artérielle, après une première ...tenue en 1958. J'ai participé ensuite à la troisième réunion en 1996. Il y a donc eu de longs intervalles de temps entre ces réunions d'expertise préparées par l'Organisation Mondiale de la Santé sur l'hypertension artérielle. Entre temps, des Recommandations ont proliféré de la part de toutes les différentes Sociétés Savantes et de multiples groupes d'expertise gouvernementaux.

Or les recommandations sont essentiellement fonction de la composition du panel d'experts qui aboutit aux recommandations. Les experts introduisent dans ces groupes de travail leurs habitudes, bonnes ou mauvaises, et leurs biais de mémorisation de la littérature et des malades. Les conclusions qui sortent de ces groupes d'experts, entre les différents groupes et selon le temps, ne sont pas toujours superposables. Il ne faut pas leur donner sur le fond plus de poids qu'elles ne peuvent avoir. Les experts gouvernementaux sont guidés dans l'interprétation des résultats par les visions qu'ils ont de la physiopathologie de l'hypertension artérielle, en particulier en ce qui concerne le sel dans l'alimentation (ALHATT). D'autres experts privés ont un raisonnement dominé par leurs travaux de recherche thérapeutique, effectués en collaboration avec l'industrie pharmaceutique (HOPE). Il n'est donc pas possible de considérer comme des vérités absolues les recommandations des différents pays, d'autant plus qu'il existe entre ces recommandations des variations. Le point le plus important, comme le souligne l'article du JAMA, est que, finalement partout les prescriptions des médicaments sont plus influencées par la visite médicale et la publicité des médicaments que par les recommandations des groupes d'experts.

2) Les prix et les volumes de prescriptions des médicaments antihypertenseurs en France

Les premiers médicaments diurétiques sont apparus dans les années 1960. On les retrouve, heureusement, encore sur le Marché. Le prix de 20 comprimés d'hydrochlorothiazide 25mg (ESIDREX) est de 12,80 Francs en 2000. A l'époque où il était encore commercialisé, 30 comprimés mensuels d'HYGROTON coûtaient 8,30 francs la boîte. Les autres médicaments sont apparus successivement entre les années 1980 et 2000. C'est la raison pour laquelle on peut voir des diurétiques tels que le FLUDEX 1,5mg coûter 81,30 francs la boîte de 30 gélules ou le TENSTATEN coûter 94,90 francs la boîte de 30 gélules. La fixation du prix des médicaments et la date d'apparition aboutissent à des prix complètement différents. Il faut noter aussi que dans les systèmes de négociation sur le prix des médicaments, l'origine de l'industrie concernée n'a jamais été neutre, en particulier vis-à-vis des industries françaises. Des politiques de co-marketing encouragées (années 1985-1995) ont été pratiquées, et des prix plus élevés ont été choisis. Je ne porte pas sur ce phénomène de jugement défavorable, absolu, car je pense qu'il n'est pas anormal dans la fixation des prix de médicaments de tenir

compte 1) de la nécessité absolue d'une recherche sur les médicaments dans notre pays 2) des équilibres économiques industriels 3) de l'emploi. On observe donc des variations de prix de 1 à 10 à l'intérieur de la seule classe des diurétiques, les moins chers de tous les antihypertenseurs.

Lorsque l'on aborde les inhibiteurs calciques, on avait par exemple un prix de 110,80 francs pour 30 gélules d'AMLOR en 1999. Lorsque l'on aborde les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, on aboutissait à un prix de 156,90 francs pour 28 comprimés de RENITEC. De manière intéressante, le CO-RENITEC qui permet de donner une bithérapie revenait à 141,70 francs pour 28 comprimés. Lorsque l'on regarde maintenant le prix d'un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion d'origine française, le COVERSYL 4mg, on observe que la boîte de 30 comprimés revenait à 171 francs. Les bêtabloquants se situent à mi-distance entre les plus chers des diurétiques et les inhibiteurs calciques.

Quand on analyse les coûts de l'hypertension artérielle, il est nécessaire dans un premier temps de bien observer quels sont les prix et de bien comprendre l'ensemble des raisons pour lesquelles ces prix sont observés. L'opinion américaine aujourd'hui est de dire que la fixation des prix des médicaments à un niveau bas en Europe aboutit à faire donner des subsides américains aux systèmes de santé européen et en particulier français !! Cette analyse pose un véritable problème pour les médicaments extrêmement chers s'adressant à des maladies rares. En ce qui concerne l'hypertension artérielle, les médicaments ayant déjà bénéficié des essais thérapeutiques randomisés de mortalité/morbidité et d'une certaine forme de pharmacovigilance en population générale ont toujours un avantage certain par rapport aux nouveaux médicaments, s'il en arrive encore dans le traitement de l'hypertension artérielle. Si de nouveaux médicaments existent un jour, la fixation de leur prix devra être faite avec un soin tout à fait particulier et représentera probablement un compromis entre le prix demandé par l'industriel, en particulier s'il est américain, et le bénéfice donné par le nouveau médicament. Ce bénéfice est particulièrement difficile à affirmer puisque finalement on ne l'a à coup sûr qu'après une certaine forme d'essai thérapeutique randomisé au long cours dans certaines catégories spécifiques. On peut se demander comment le problème de l'hypertension artérielle légère à modérée pourra être abordé dans les années qui viennent avec de nouveaux médicaments anti-hypertenseurs, si l'on veut démontrer une supériorité éventuelle par rapport aux médicaments actuellement disponibles qui auront pour eux le double avantage de la durée antérieure de leur prescription (efficacité, sécurité) et de leur prix (efficience).

3) les volumes des prescriptions de médicaments antihypertenseurs

C'est sur ce point qu'il est important de bien réfléchir. Il est fréquemment dit que les prescriptions de médicaments de tous types et entre autres d'antihypertenseurs sont excessives en France. Cette affirmation n'est pas démontrée en ce qui concerne l'hypertension artérielle pour la raison très simple que l'effort de qualité nécessaire pour savoir ce qu'est vraiment un hypertendu permanent n'a jamais été réellement fait par les médecins ni imposé par les Autorités de Santé ou les Caisses d'Assurance Maladie. De trop grands efforts dans la précision de la mesure tensionnelle soit par l'utilisation de la pression artérielle mesurée en ambulatoire soit par l'automesure tensionnelle sont susceptibles d'aboutir à une altération de la qualité de la vie des gens et/ou à des dépenses excessives. Il n'y a en effet pas de limite à la répétition possible des mesures tensionnelles. A l'opposé, la mise en route d'un traitement sur une seule mesure tensionnelle faite chez le médecin est une aberration. La transposition directe à l'individu des résultats obtenus sur des groupes de patients est absolument impossible. La méthode de mesure de la pression artérielle par auscultation par le médecin ou le personnel paramédical est le résultat des efforts de la médecine du 20^{ème} Siècle. Cette

méthode a permis de palier au plus pressé et de traiter les hypertensions artérielles graves. Elle a permis de construire l'épidémiologie de l'hypertension artérielle. Elle n'est absolument plus adaptée aujourd'hui aux soins courants de l'individu hypertendu modéré. J'ai personnellement opté, preuves scientifiques à l'appui, sur l'automesure tensionnelle et j'espère que cet effort de participation qui est demandé aux malades et aux médecins se généralisera de plus en plus dans les années qui viennent, sauf s'il existait un progrès technologique majeur permettant de mesurer la pression artérielle par des méthodes différentes, exactes, précises et peu coûteuses. Le volume des prescriptions de médicaments antihypertenseurs a donc crû de manière constante en France et dans les autres pays et a abouti à faire traiter des gens qui ne sont pas des hypertendus permanents, tandis que de vrais hypertendus échappaient au dépistage. A propos du volume de prescriptions, il est important de suivre l'évolution de l'utilisation des médicaments antihypertenseurs et des médicaments hypocholestérolémiants dans les autres pays européens tels que l'Angleterre et l'Italie. On observe depuis la fin du 20^{ème} Siècle une augmentation majeure de l'utilisation de ces médicaments dans ces deux pays européens qui les amènent à une utilisation accrue, décidée apparemment après l'apparition des essais thérapeutiques contrôlés randomisés. La croissance de prescription est impressionnante au Royaume-Uni et place les prescriptions de ce pays au même niveau que les prescriptions françaises. Le volume des prescriptions de médicaments antihypertenseurs en France est donc beaucoup moins surprenant aujourd'hui qu'il ne pouvait l'être dans les années 1980.

4) Quels choix faire ?

A mes yeux, l'utilisation des génériques ne pose aucun problème. La durée de protection assurée par les brevets est connue par tous les industriels au moment où ils mettent sur le Marché un médicament. Les plans de vente de ces médicaments ont pour but d'assurer la rentabilité de l'investissement dans un intervalle de temps qui est connu entre le moment où l'on réussit à obtenir vite une autorisation de mise sur le marché et le moment où le médicament devient générique. Il n'est pas impossible que certains aient pensé que le passage aux génériques se ferait très lentement. Ceci ne s'est pas révélé exact et l'industrie des génériques prolifère à son tour. Je ne vois donc aucune raison d'imaginer que le choix du générique ne fasse pas partie de bonnes pratiques médicales du traitement de l'hypertension artérielle, assurant par là même une diminution de 30 % des coûts susceptible d'équilibrer en partie l'augmentation toujours présente des volumes de prescription. C'est pour cette raison que les résultats de l'article américain peuvent être calculés pour la France. Il me semble par contre extrêmement nocif de vouloir conseiller sur la base des prix une ligne thérapeutique de première intention. La tolérabilité des médicaments est extrêmement subjective. Il est pratiquement aujourd'hui impossible à un médecin de savoir à l'avance quel est le traitement qui convient en première ligne pour prendre en charge un hypertendu et les examens qui pourraient être utilisés pour rationaliser le choix du traitement de première intention de l'hypertension artérielle seraient encore plus coûteux. La démonstration de leur intérêt n'a jamais été à ce jour obtenue, en particulier par exemple sur le travail que j'ai moi-même promu, c'est-à-dire la mesure de la rénine plasmatique.

Si les bonnes pratiques de traitement de l'hypertension artérielle se généralisent et poussent les médecins à obtenir des chiffres tensionnels inférieurs à 135/85 mmHg à la maison ou inférieurs à 140/90 mmHg au cabinet, on peut encore prévoir une augmentation du nombre des prescriptions puisque cet objectif de bon contrôle de l'hypertension artérielle n'est pas encore obtenu. On peut aussi prévoir et s'en réjouir une augmentation du nombre des prescriptions d'associations médicamenteuses antihypertensives. On peut aussi prévoir mais ne pas s'en réjouir systématiquement des stratégies apparentes de progrès thérapeutiques qui

vont viser à proposer différents types de combinaisons qui ne seraient pas touchées par la possibilité d'être des génériques et qui permettraient de maximiser les profits. On peut, et je l'avais prévu depuis longtemps, penser à des associations de médicaments anti-hypertenseurs et de médicaments hypo-cholestérolémiants. Il s'agirait donc ici d'une forme nouvelle de combinaison à doses fixes visant à traiter **deux maladies à la fois et non pas à traiter avec deux médicaments la même maladie**. Il est hautement probable que cela est possible. Il est hautement probable également qu'il est plus facile de prendre un comprimé dans une seule boîte que de prendre deux comprimés dans deux boîtes. Par contre, il est tout à fait possible que l'initiation du traitement soit plus complexe puisqu'elle exposera aux risques d'effets secondaires cliniques et biologiques de deux classes médicamenteuses absorbées en même temps, donc non analysables. Il est de plus très difficile de trouver une échelle de doses qui soit complètement satisfaisante pour deux maladies : différents dosages de combinaisons devront être disponibles. Enfin, le nombre d'erreurs possibles, en particulier avec des co-prescriptions, sera extrêmement important. Il me semblerait aujourd'hui de bon ton que les Autorités de Santé prévoient et annoncent une politique à cinq ans ou dix ans vis-à-vis de ce problème du développement de nouveaux médicaments anti-hypertenseurs et hypocholestérolémiants associés, leur but officiel sera d'améliorer l'observance et la facilité du traitement, mais le but officieux est de contourner les pertes de profits soulevées par la diminution du prix impulsée par ces génériques d'antihypertenseurs ou d'hypocholestérolémiants.

Par ailleurs, en ce qui concerne les examens complémentaires susceptibles aujourd'hui d'être utilisés chez les malades hypertendus, du fait de leur haut risque cardiovasculaire, ils sont sans fin. On peut multiplier les échographies vasculaires, les mesures de la masse cardiaque, les mesures de la vitesse de l'onde de pouls, les calcifications de toutes localisations. Les recherches ont démontré une certaine valeur prédictive de ces examens quant au risque de maladie cardiovasculaire. En général, la valeur prédictive obtenue ne « gagne » pas suffisamment pour justifier les coûts qui en découlent à l'échelon d'un individu.

En matière de prise en charge du malade à haut risque cardiovasculaire, il est indispensable de fixer des limites à l'utilisation de la biologie et de l'imagerie. Le raisonnement ne doit plus se faire sur une période de trois à six mois qui correspond au début de l'initiation du traitement. C'est un raisonnement qui porte sur plusieurs décennies. De la même façon que l'on peut multiplier au cours d'une grossesse de neuf mois le nombre des échographies, on peut au cours de la vie d'un hypertendu ou d'un hypercholestérolémique multiplier le nombre des examens d'imagerie médicale et de biologie sans aucune limite, sans intérêt direct pour le malade et à un coût qui peut être encore supérieur pour la communauté à celui des médicaments. C'est l'intérêt des praticiens dans le système de cotation actuelle des actes, et c'est aussi l'intérêt d'autres industries de santé que l'industrie pharmaceutique.

Sur l'ensemble de ces données, j'ai donc suggéré à la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés et à son Haut Comité Médical de réfléchir à des prises en charge complètement différentes de l'hypertension artérielle. Elles consisteraient à faire avec les médecins des contrats de prise en charge, sorte de capitation, qui porteraient sur une vision globale du patient à haut risque cardiovasculaire. Ces contrats échangeraient des avantages financiers pour le patient et le médecin contre leurs bonnes pratiques à tous deux. Cela nécessite une réflexion approfondie et j'espère que les documents joints à ce courrier pourront indirectement apporter une contribution.

RESUME

- 1) Ne pas envisager des mesures spécifiques pour l'hypertension artérielle, mais les construire à coup sûr sur le même mode pour les traitements au long cours des facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, dyslipidémies, diabète de type 2) et la première année de prise en charge de l'arrêt du tabagisme.
- 2) Eventuellement appliquer le même mode de raisonnement à l'asthme, la bronchopneumopathie obstructive, les maladies rhumatismales chroniques, l'obésité (IMC > 30), l'insuffisance rénale chronique (clearance de la créatinine calculée de 20 à 60ml/min), et d'autres pathologies chroniques à recenser.
- 3) L'organisation du contrat entre médecins et malades est de la responsabilité des Caisses d'Assurance Maladie (capitation) en prenant en compte non seulement l'utilisation des génériques et les économies attendues de leur utilisation, mais la fréquence optimale des contacts médicaux ou paramédicaux, des examens biologiques et de l'imagerie médicale, l'éducation thérapeutique.
- 4) La qualité du système est de la responsabilité de l'Etat. Des évaluations périodiques sont nécessaires à organiser, reposant sur des techniques de sondage (hasard), avec des échantillons fonction du niveau géographique de l'évaluation (idéalement la région), et explorant un minimum de paramètres « durs », directement liés à l'augmentation de la qualité de vie, la diminution de la morbidité, et la réduction de la mortalité.
- 5) La périodicité utile de telles évaluations est comprise entre trois à cinq ans.