

## **12/04/2013 - « Les DAM, si on les utilise à tort, ils deviendront moins fort ! » - Hypertension artérielle : La « non qualité » de la prescription, un « cancer » qui s'est généralisé à l'ensemble des cinq classes recommandées entre 2001 et 2011**

### Antihypertenseurs : Les pouvoirs publics prendront-ils les décisions qui s'imposent ? Proposons-leur une feuille de route...

#### **Introduction**

L'Assurance Maladie devrait se damner d'avoir remboursé autant (jusqu'à 1,9 milliards d'euros en 2008) pour des prescriptions aussi peu conformes aux données acquises de la science, et dont le seul rationnel semble avoir été l'effort promotionnel consenti par les firmes pharmaceutiques.

Les médicaments prescrits pour traiter l'immense majorité des françaises et des français hypertendus ne sont pas ceux pour lesquels nous disposons des meilleures preuves d'efficacité clinique !

L'étude de l'évolution de la prescription entre 2001 et 2011 à l'intérieur des 5 classes médicamenteuses recommandées dans l'hypertension, au travers de l'analyse des fichiers détaillés de remboursement de l'assurance maladie, nous amène à faire ce constat douloureux tant pour les diurétiques thiazidiques et apparentés, que pour les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques, et bien entendu, pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les sartans...

Lancements de « me-too », de nouveaux dosages ou de nouvelles associations fixes, tous les coups des firmes auront été permis, avec la crédulité des médecins et la complicité des pouvoirs publics, pour devancer ou contourner l'arrivée des génériques dans l'hypertension artérielle lors de la dernière décennie...

Dans ce triste panorama, la visite des délégués de l'assurance sur le médicament, comme les incitations financières, contrats d'amélioration des performances individuelles (CAPI) puis paiement à la performance (P4P), n'auront pas été plus efficaces qu'un cataplasme sur une jambe de bois.

Quasi exsangue après une telle succession de baisses de prix drastiques, dans un communiqué de presse du 5 mars, le GEMME, association de 14 fabricants de génériques, dénonce enfin sans langue de bois la politique purement comptable du générique et l'immobilisme des pouvoirs publics pour agir une bonne fois pour toute sur la prescription des médecins ! Son analyse de début d'année était également très juste : « On ne peut que constater l'absence de résultat tangible des mesures mises en œuvre pour modifier les habitudes de prescription » (voir son communiqué de presse du 22/01/2013). D'où le retard considérable de la part du générique en France qui s'élève à seulement 26,7% des boîtes de médicaments remboursables, contre 50% en Allemagne et au Royaume Uni. Les médicaments de l'hypertension artérielle illustrent parfaitement ce laisser-faire de l'Etat français.

#### **Au total, le constat fait par l'Institut PUPPEM est accablant :**

- Une dérive collective de la prescription qui touche les 5 classes d'antihypertenseurs
- Les médicaments les mieux évalués à l'intérieur des cinq classes recommandées dans l'HTA sont loin d'être les plus prescrits
- Bien au contraire, les anciennes molécules sans soutien efficace des pouvoirs publics, sont délaissées par les prescripteurs au profit de fausses innovations sous l'effet de leur promotion massive par les firmes qui les commercialisent,
- Ni la visite des DAM, ni les échanges confraternels, ni les incitations financières n'auront eu raison des médecins

L'Institut PUPPEM vous invite à suivre la grande saga des antihypertenseurs au travers d'une série en 5 épisodes.

Une première cette année, car nous nous sommes livrés à l'analyse de l'évolution des prescriptions à l'intérieur des 5 classes recommandées dans l'HTA (et non pas seulement, des IEC et sartans)

## **PLAN GÉNÉRAL DE L'ARTICLE « LA GRANDE SAGA DES ANTIHYPERTENSEURS »**

[1. La dérive collective de la prescription à l'intérieur des 5 classes d'antihypertenseurs](#) p2

[2. La visite des DAM, les échanges confraternels, les incitations financières sont inopérants](#)  
p31

[3. Les recommandations disponibles sont biaisées par d'immenses conflits d'intérêts](#) p35

[4. Sortir du désordre orchestré par les firmes : Une feuille de route destinée aux pouvoirs publics](#) p36

**1. Le constat accablant d'une dérive collective de la prescription qui touche les 5 classes d'antihypertenseurs**

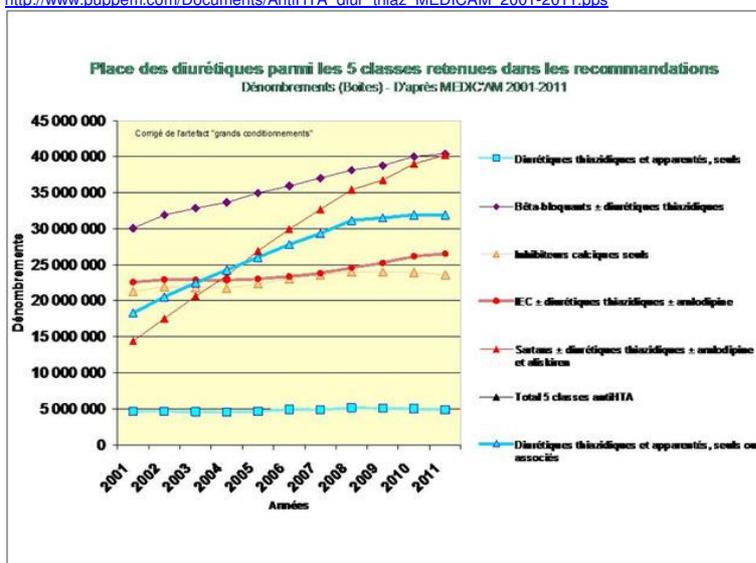
<a href="#"><u>1.1. Les Diurétiques thiazidiques et apparentés</u></a>	p3
<a href="#"><u>1.2. Les bêta-bloquants !</u></a>	p11
<a href="#"><u>1.3. Les inhibiteurs calciques</u></a>	p17
<a href="#"><u>1.4. Les IEC, les sartans, et l'aliskiren</u></a>	p24

De tous ceci il ressort que les médicaments les mieux évalués à l'intérieur des cinq classes recommandées dans l'HTA sont loin d'être les plus prescrits

## 1.1 Diurétiques thiazidiques et apparentés

Commençons par observer quelle est la place occupée aujourd'hui par les diurétiques thiazidiques parmi les 5 classes d'antihypertenseurs recommandés.

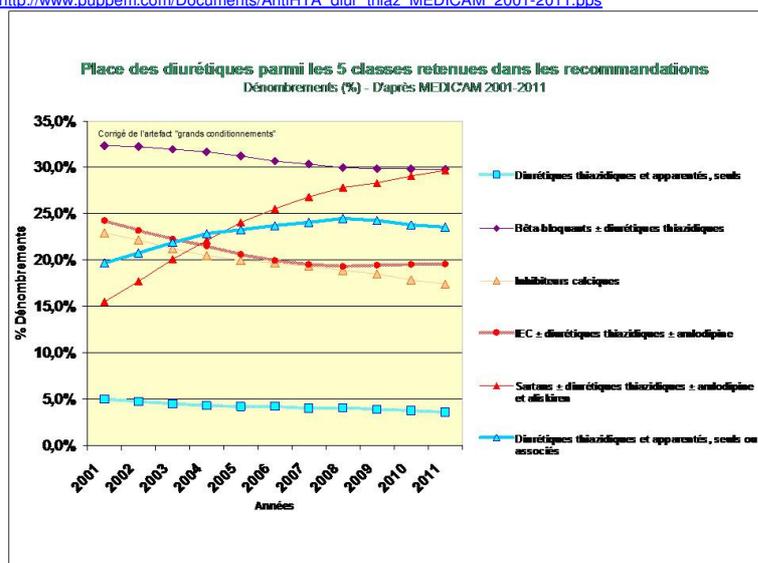
Une présentation diapositives sur les diurétiques thiazidiques et apparentés est téléchargeable : [http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA\\_diur\\_thiaz\\_MEDICAM\\_2001-2011.pps](http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA_diur_thiaz_MEDICAM_2001-2011.pps)



Les diurétiques seuls, en sachant qu'ils représentent une alternative thérapeutique de 1<sup>er</sup> choix pour débiter un traitement en monothérapie dans l'HTA, totalisaient (seulement) 4,8 millions de boîtes remboursées en 2011.

Bien que très souvent présent dans des associations fixes d'antihypertenseurs, les diurétiques seuls ou associés n'arrivent qu'en 3<sup>ème</sup> position en nombre total de boîtes remboursées, derrière les bêta-bloquants (qui, il est vrai, possèdent d'autres indications que celle de l'HTA) et les sartans.

Une présentation diapositives sur les diurétiques thiazidiques et apparentés est téléchargeable : [http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA\\_diur\\_thiaz\\_MEDICAM\\_2001-2011.pps](http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA_diur_thiaz_MEDICAM_2001-2011.pps)



Maintenant, regardons d'un peu plus près.

Même si les dénominations communes internationales (DCI) sont ésotériques et peu faciles à mémoriser, ce n'est pas si complexe que cela n'y paraît.

En effet, nous n'avons au départ que 4 principes actifs et deux familles : les thiazidiques « purs » et les thiazidiques « apparentés ».

Tableau des diurétiques thiazidiques purs

DCI	Princeps	Firmes	Commercialisation ou AMM	Indications AMM
Hydrochlorothiazide	ESIDREX®	Novartis	1986 (AMM)	HTA, Œdèmes
Bendrofluméthiazide	NATURINE® NSFP	Léo	1962 (AMM) 2004 (Arrêt)	HTA, Œdèmes

Tableau des diurétiques thiazidiques apparentés

DCI	Princeps	Firmes	Commercialisation ou AMM	Indications AMM
Chlortalidone	HYGROTON® NSFP	Novartis	1977 (AMM) ; 2001 (Arrêt)	HTA, Œdèmes
Indapamide	FLUDEX®	Servier	1996	HTA

Première découverte, ces médicaments ne datent pas de la première jeunesse...

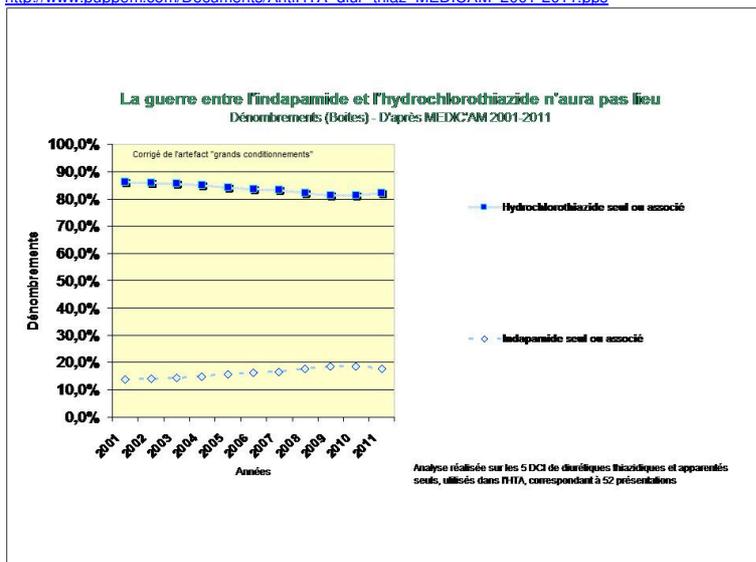
Deuxième découverte, 2 des 4 diurétiques sont désormais introuvables en France suite à leur arrêt de commercialisation décidé unilatéralement par les laboratoires qui les commercialisaient :

Novartis a arrêté en 2001 la commercialisation de la chlortalidone, une décision qui nous allons le voir est très préjudiciable à la santé des françaises et des français... A noter que la chlortalidone (parfois avec un « h » en anglais) reste commercialisée dans de nombreux pays, comme aux USA par Mylan et Pliva selon la base de données [Drugs@FDA](#) de la FDA, mais aussi au dosage de 15mg sous le nom commercial de [THALITONE®](#) par Monarch, comme au Royaume Uni sous le nom de marque [HYGROTON®](#) par Alliance Pharmaceuticals Ltd

Le laboratoire danois, Léo, a quant à lui stopper la commercialisation en France du bendrofluméthiazide, ce qui à en croire nos voisins de l'autre côté de la Manche (Cf. infra) ne serait pas une grande perte pour la santé publique...

Attendu qu'en pratique l'indapamide n'existe en association fixe qu'avec le péridopril ([PRÉTÉRAX®](#) et [BIPRÉTÉRAX®](#)), l'hydrochlorothiazide est de très loin le diurétique le plus prescrit et remboursé en France.

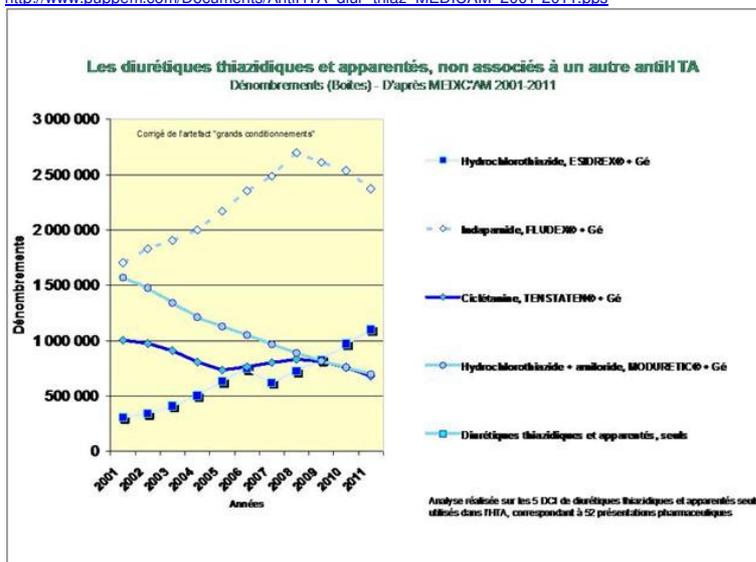
Une présentation diapositives sur les diurétiques thiazidiques et apparentés est téléchargeable : [http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA\\_diur\\_thiaz\\_MEDICAM\\_2001-2011.pps](http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA_diur_thiaz_MEDICAM_2001-2011.pps)



Parmi les diurétiques thiazidiques et apparentés non associés, l'indapamide, FLUDEX®, totalise le plus grand nombre de boîtes remboursées. Son volume de prescription a néanmoins baissé depuis sa générication fin 2008 ou il culminait avec près de 2,7 millions de boîtes, pour "retomber" à 2,4 millions de boîtes en 2011.

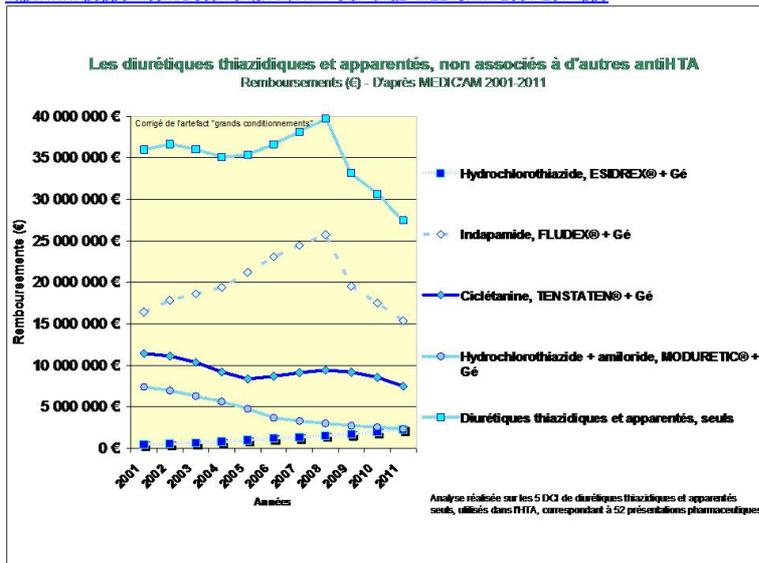
L'hydrochlorothiazide, ESIDREX®, qui n'a pas de génériques, totalise deux fois moins de boîtes que l'indapamide.

Une présentation diapositives sur les diurétiques thiazidiques et apparentés est téléchargeable : [http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA\\_diur\\_thiaz\\_MEDICAM\\_2001-2011.pps](http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA_diur_thiaz_MEDICAM_2001-2011.pps)



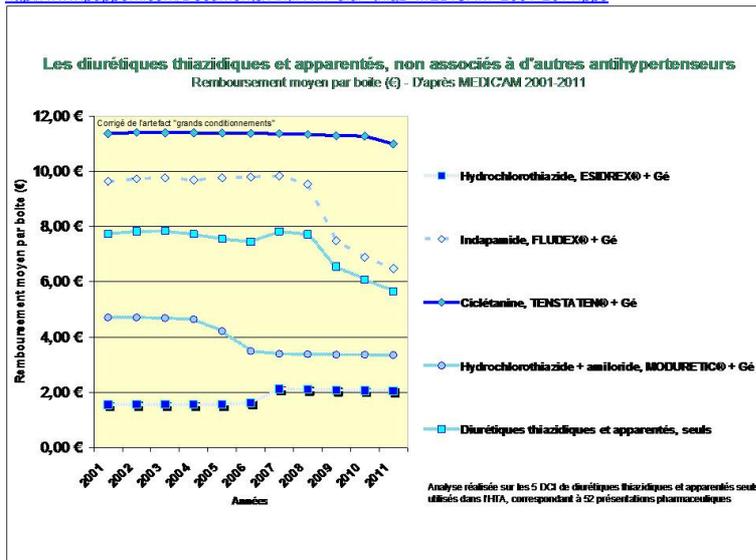
Après un pic à près de 40 millions d'euros atteints en 2008, puis la générication du FLUDEX®, indapamide, les diurétiques thiazidiques et apparentés seuls sont retombés à 27,5 millions de remboursement en 2011, ce qui ne pesait pas lourd (1,8%) dans les 1,5 milliards de montants remboursés par l'assurance maladie pour notre panier d'antihypertenseurs...

Une présentation diapositives sur les diurétiques thiazidiques et apparentés est téléchargeable :  
[http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA\\_diur\\_thiaz\\_MEDICAM\\_2001-2011.pps](http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA_diur_thiaz_MEDICAM_2001-2011.pps)



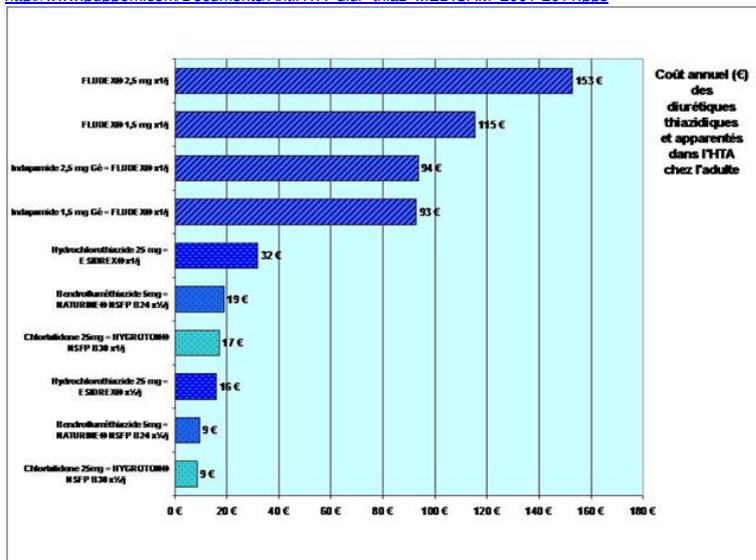
Il est vrai que les diurétiques thiazidiques seuls ne coûtent pas grand-chose comparés aux autres classes d'antihypertenseurs. 2€ la boîte pour un mois de traitement avec l'hydrochlorothiazide. Songez que la chlortalidone si elle était encore commercialisée, serait à 1,40 € la boîte de 30 comprimés, de quoi assurer deux mois de traitement !

Une présentation diapositives sur les diurétiques thiazidiques et apparentés est téléchargeable : [http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA\\_diur\\_thiaz\\_MEDICAM\\_2001-2011.pps](http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA_diur_thiaz_MEDICAM_2001-2011.pps)



Des différences importantes sont néanmoins constatées dans les coûts annuels de traitements. De quoi vraiment regretter l'arrêt de commercialisation de l'HYGROTON®, chlortalidone, par Novartis : A raison d'un demi comprimé de 25mg par jour, elle ne coûterait que 9 € par an. Le FLUDEX®, indapamide, auquel les anglais accorderaient davantage de crédit qu'aux thiazidiques purs, en raison des bons résultats sur la morbi-mortalité de l'étude HYVET, est par contre 10 à 15 fois plus onéreux...

Une présentation diapositives sur les diurétiques thiazidiques et apparentés est téléchargeable : [http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA\\_diur\\_thiaz\\_MEDICAM\\_2001-2011.pps](http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA_diur_thiaz_MEDICAM_2001-2011.pps)



Examinons maintenant les données issues de la science pour savoir si tous les diurétiques thiazidiques se valent (effet de classe ?) ou non....

Une énorme surprise nous attend :

**Le NICE (équivalent de notre Haute Autorité de Santé) recommande à présent (nouvelles recommandation de prise en charge du patient hypertendu adulte, datant d'août 2011) de choisir comme diurétique la chlortalidone (CTD) ou l'indapamide (IND) de préférence à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) ou au bendroflumethiazide <sup>1</sup>**

Le NICE a motivé son choix par les constatations suivantes (voir pages 258-260 du texte long des recommandations) :

- Le diurétique thiazidique le plus utilisé au Royaume Uni est le bendroflumethiazide (BFZ), ce qui est « quelque peu inhabituel », car rares sont les autres pays à l'employer préférentiellement (Par exemple, en France l'hydrochlorothiazide est de très loin le plus utilisé),
- Même si l'effet principal des diurétiques thiazidiques (HCTZ et BFZ) et des « apparentés » (CTD et IND), est identique (inhibition de la réabsorption tubulaire distale du chlorure de sodium au niveau des néphrons du rein), leurs actions diffèrent sur d'autres enzymes présentes dans le rein, par exemple au niveau de l'inhibition de l'anhydrase carbonique, mais aussi leurs effets sur l'agrégation plaquettaire, et sur la régulation de l'angiogénèse, sans que l'on connaisse véritablement les conséquences de ces différences sur l'action antihypertensive et sur la morbi-mortalité,
- Le NICE a considéré important d'examiner les fondements de l'utilisation des diurétiques thiazidiques purs comparée aux thiazidiques apparentés
- Il n'existe pas d'étude comparative directe portant sur des critères de morbi-mortalité,
- les rares études comparatives ont porté sur l'effet hypotenseur comme critère principal. Ces études étaient de courte durée et comportaient des effectifs trop peu importants pour produire des résultats robustes,
- Par ailleurs, la variabilité des doses employées lors de ces études rend difficile toute conclusion quant à l'efficacité relative des différents thiazidiques sur l'abaissement de la pression artérielle,
- L'absence d'étude clinique portant sur des critères de morbi-mortalité avec le BFZ à faible dose (2,5 mg), les seules études disponibles, très anciennes, avait été faite à la dose de 10 mg,
- Le groupe de travail a également pris acte de la rareté des travaux démontrant un bénéfice sur des critères de morbi-mortalité d'un traitement de première intention avec l'hydrochlorothiazide à faible dose, l'autre diurétique thiazidique le plus couramment utilisé au monde,
- Le groupe de travail a alors poursuivi sa revue des études cliniques conduites avec les thiazidiques apparentés, et observé que ces études étaient plus récentes et avaient employées plus constamment des doses faibles (chlortalidone 12,5 ou 25 mg, et indapamide 1,5 ou 2,5 mg), comparables à celles utilisées actuellement,

**En conclusion de cette revue, le NICE observe que contrairement aux thiazidiques apparentés pour lesquels il existe des preuves de leur bénéfice clinique à dose faible, établies sur des critères de morbi-mortalité, il ne lui est pas possible de recommander l'utilisation du bendroflumethiazide ou de l'hydrochlorothiazide.**

Une revue générale publiée dans Hypertension en janvier 2004 <sup>2</sup>, rappelait que bien qu'un certain nombre d'essais cliniques menés avec l'hydrochlorothiazide aient été concluants sur la morbi-mortalité, ceux ayant rapporté des résultats négatifs ou neutres ont souvent été conduit avec ce même diurétique thiazidique, alors que les études ayant obtenu les résultats cliniques les plus favorables ont été faites avec la chlortalidone. C'est le cas de tous les plus grands essais thérapeutiques : ALLHAT <sup>3</sup>, HDFP <sup>4</sup>, MRFIT <sup>5</sup>, SHEP <sup>6</sup>

[1] Hypertension - Clinical management of primary hypertension in adults. NICE clinical guideline 127 (Version courte : [38p](#)). August 2011 & Hypertension - The clinical management of primary hypertension in adults. Clinical Guideline 127. Methods, evidence, and recommendations (Rapport complet : [328p](#)). August 2011.

[2] Hydrochlorothiazide Versus Chlortalidone - Evidence Supporting Their Interchangeability. Hypertension. 2004;43:4-9.

[3] Etude ayant inclus 33.357 participants âgés d'au moins 55 ans, avec HTA et au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire, suivis pendant 4,9 années en moyenne, dont 15.255 sous chlortalidone, comparés à 9.048 sous amlodipine, et à 9.054 sous lisinopril. Par rapport à la chlortalidone, il a été observé 38% d'insuffisances cardiaques de plus dans le groupe amlodipine (p<0.001), 19% dans le groupe lisinopril (p<0.001), mais aussi pour ce dernier, 15% d'AVC supplémentaires (p<0.02), 11% d'angor et 10% de procédure de revascularisation de plus (respectivement, p<0.01 et p<0.05). JAMA. 2002;288:2981-2997.

[4] Essai ayant comporté 10.940 participants de 30 à 69 ans, suivis pendant 5 ans. La mortalité toutes causes a été réduite en moyenne de 17% (6,4% versus 7,7%, p<0.01), soient de 15% à 28% dans les sous-groupes traités pendant 5 ans par chlortalidone. Five-Year Findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. I. Reduction in Mortality of Persons With High Blood Pressure, Including Mild Hypertension JAMA. 1979;242(23):2562-2571 & II. Mortality by Race-Sex and Age. JAMA. 1979;242(23):2572-2577.

Il est intéressant de noter que dans l'essai MRFIT, le protocole initial prévoyait en première ligne d'un traitement antihypertenseur, soit l'hydrochlorothiazide, soit la chlortalidone, l'un ou l'autre à la dose de 50 ou 100 mg par jour (pour arriver à l'objectif tensionnel de 90 mm Hg de tension diastolique. Suite à l'observation faite par le comité de pilotage de l'étude d'une évolution défavorable de la mortalité dans le groupe traité, pour les 9 cliniques prescrivant préférentiellement l'hydrochlorothiazide, contrairement au 6 cliniques utilisant la chlortalidone, pour lesquels la mortalité évoluait plus favorablement que dans le groupe de contrôle, il a été décidé de choisir en première intention la chlortalidone à la posologie unique de 50 mg/j...

Plus récemment, une analyse rétrospective de la cohorte observationnelle MRFIT<sup>7</sup> a confirmé une réduction significativement plus importante par rapport au placebo de la fréquence des événements cardiovasculaires avec la chlortalidone par rapport à l'hydrochlorothiazide (-49% contre -35%).

Mais c'est à une équipe londonienne que nous devons l'analyse de l'effet dose réponse sur la pression artérielle des 3 thiazidiques les plus utilisés au monde, chlortalidone, hydrochlorothiazide et bendrofluméthiazide, dans une étude publiée l'an dernier<sup>8</sup>. Reprenant des données parfois anciennes de plus de 30 ans (1978), ils montrent que les doses permettant de produire un abaissement de 10 mmHg de la pression artérielle systolique sont respectivement de 8,6 mg, 26,4 mg et 1,4 mg. Il apparaît donc clairement qu'aux doses faibles usuelles, utilisées dans l'hypertension, à savoir 12,5 mg pour la chlortalidone et 25 mg pour l'hydrochlorothiazide, la première est beaucoup plus puissante. Ajoutons que l'action de la chlortalidone est également plus prolongée, du fait d'une demi-vie d'élimination plus longue.

D'autres équipes n'hésitent pas à invoquer certaines propriétés pharmacologiques différentes de la chlortalidone<sup>9</sup>.

Le JAMA a publié en novembre 2011, le suivi à 22 ans de l'étude SHEP<sup>10</sup>. Les auteurs en concluent que la mortalité à 22 ans des patients du groupe traité (par chlortalidone pendant 4,5 années), avait été réduite significativement par rapport au groupe placebo. Chaque mois de traitement pris, allongeant d'une journée la survie sans décès d'origine cardiovasculaire...

La chlortalidone n'est étrangement plus commercialisée en France, en dehors de 2 associations fixes avec de bêta-bloquants encore commercialisée (chlortalidone 12,5 mg et aténolol 50 mg dans TENORETIC®, AstraZeneca ; chlortalidone 25 mg et métoprolol 200 mg dans LOGROTON®, Daiichi Sankyo, réservées en seconde intention (bithérapie en cas d'échec d'une monothérapie). Novartis a commercialisé jusqu'en janvier 2001 la chlortalidone à 25 mg, sous le nom d' HYGROTON® qui disposait d'une indication dans l'HTA en monothérapie à la posologie d'un demi ou d'un comprimé par jour. La boîte de 30 comprimés (pour un ou deux mois de traitement) coûtait alors seulement 1,40 €... (Voir également l'article « Les diurétiques thiazidiques, encore et toujours dans l'hypertension artérielle ! » du Pr Jean-Luc MONTASTRUC dans le BIP31 N°1, 2003)

Dans l'étude HYVET<sup>11</sup>, 3845 patients âgés de plus de 80 ans et présentant une pression systolique supérieure à 160 mm Hg, recrutés principalement en Europe de l'Est (56% en Bulgarie, Roumanie et Russie), et en Chine (39%), ce qui en rend difficile la transposabilité des résultats à la population

---

[5] Essai randomisé conduit chez 12.866 hommes âgés de 35 à 57 ans, à haut risque cardiovasculaire ; Lors du suivi à 10,5 années, une réduction de 50% de la mortalité toute causes a été observée dans le groupe traité (p=0,0001). Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation*. 1990;82:1616-1628.

[6] Essai randomisé ayant inclus 4.736 patients hypertendus âgés de 60 ans et plus, traités en première intention par de la chlortalidone à 12,5 mg/j ou placebo, et à 25mg en seconde intention. Après un suivi moyen de 4,5 années, une réduction de 36% des AVC, de 27% d'un critère combiné prenant en compte les décès coronariens et les infarctus du myocarde non fatals, et de 13% des décès toutes causes, a été observée. Prevention of Stroke by Antihypertensive Drug - Treatment in Older Persons With Isolated Systolic Hypertension. Final Results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*. 1991;265(24):3255-3264.

[7] Chlortalidone Reduces Cardiovascular Events Compared With Hydrochlorothiazide: A Retrospective Cohort Analysis. *Hypertension*. 2011;57:689-694.

[8] Meta-Analysis of Dose-Response Relationships for Hydrochlorothiazide, Chlortalidone, and Bendroflumethiazide on Blood Pressure, Serum Potassium, and Urate. *Hypertension*. 2012;59:1104-1109.

[9] Chlortalidone: Don't Call It "Thiazide-Like" Anymore. *Hypertension*. 2010;56:335-337.

[10] Association Between Chlortalidone Treatment of Systolic Hypertension and Long-term Survival. *JAMA*. 2011;306(23):2588-2593.

[11] Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older (HYVET study). *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.

française <sup>12</sup>, ont été randomisés pour recevoir en première ligne de l'indapamide à 1,5 mg, puis si nécessaire du périndopril, d'abord à la dose de 2 mg, puis au besoin de 4 mg, ou les placebo équivalents. L'étude a été interrompue avant son terme, lors de la seconde analyse intermédiaire, suite à l'observation d'une diminution significative de la mortalité toutes causes dans le groupe traité. Deux ans après l'inclusion dans le protocole, 25,8% des patients traités recevaient uniquement de l'indapamide 1,5 mg, 23,9% l'indapamide et 2 mg de périndopril, et 49,5% l'indapamide et le périndopril à 4 mg. Avec une baisse moyenne de 15 mm Hg de la pression systolique assise dans le groupe traité, une réduction de 39% des décès par AVC et de 21% de la mortalité globale ont été observées.

Le bendrofluméthiazide (BFZ) n'est commercialisé en France qu'en association avec la réserpine dans TENSIONORME®, Lisapharm ou associé au méprobamate (anxiolytique et sédatif) et à l'acétate de médroxyprogestérone (progestatif), dans PRECYCLAN®, Lisapharm, indiqué dans le syndrome prémenstruel.

## **CONCLUSION :**

**Messieurs les génériqueurs de l'association GEMME, rendez-vous utile et faites en même temps une superbe opération de communication : Mettez-nous s'il vous plait sur le marché de la chlortalidone !**

---

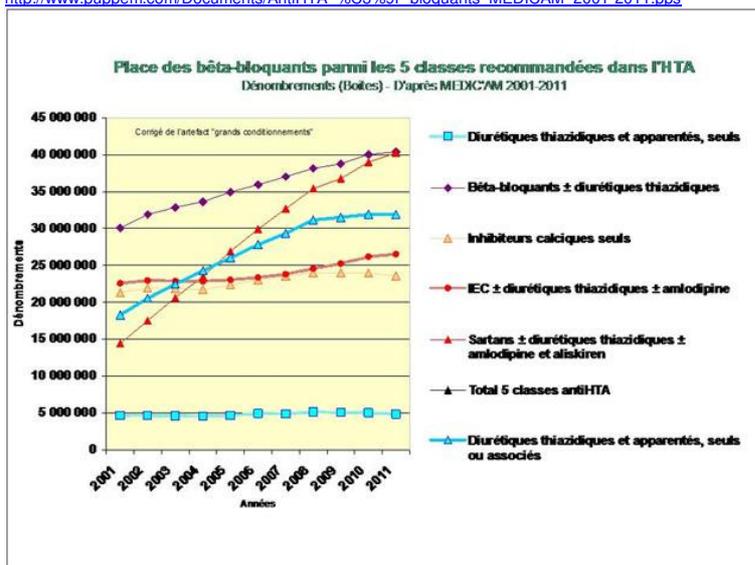
[12] Traitement de l'hypertension chez les personnes âgées d'au moins 80 ans. P. De Cort. Minerva. 2008;7 :130-1.

## 1.2. Les Bêta-bloquants

Commençons par observer quelle est la place des bêta-bloquants dans l'arsenal des antihypertenseurs.

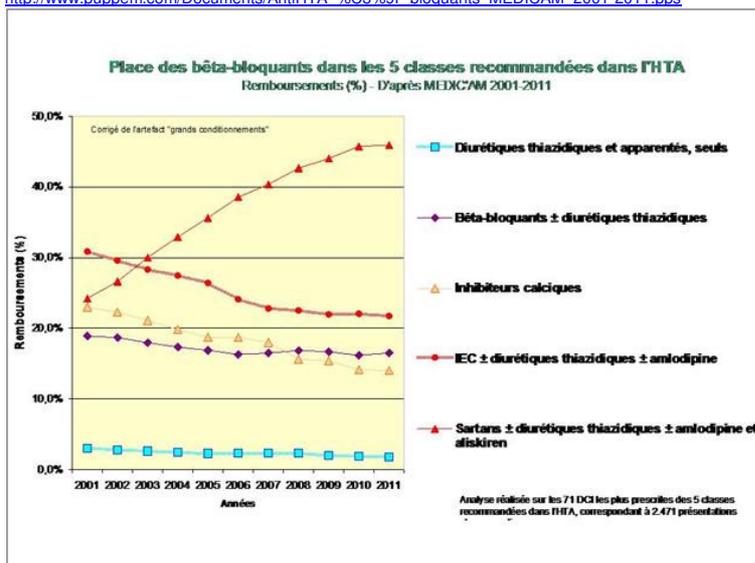
Alors qu'ils possèdent bien d'autres indications que l'hypertension artérielle, comme par exemple l'angor (ou angine de poitrine), le post-infarctus du myocarde et l'insuffisance cardiaque chronique (ICC), les troubles du rythme, les bêta-bloquants ont été rejoints en 2011 par les sartans en termes de nombre de boîtes remboursées.

Une présentation diapositives sur les bêta-bloquants est téléchargeable : [http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA\\_%C3%9F-bloquants\\_MEDICAM\\_2001-2011.pps](http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA_%C3%9F-bloquants_MEDICAM_2001-2011.pps)



Ces médicaments anciens pour la plupart, sont en revanche moins coûteux et peu donc contributifs au déficit de la sécurité sociale, comme en témoigne leur 3<sup>ème</sup> place en matière de remboursements. Avec 250 millions d'euros en 2011, soit 18,5% de notre panier d'antihypertenseurs (>1,5 milliards €), ils arrivent loin derrière les sartans et les IEC.

Une présentation diapositives sur les bêta-bloquants est téléchargeable : [http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA\\_%C3%9F-bloquants\\_MEDICAM\\_2001-2011.pps](http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA_%C3%9F-bloquants_MEDICAM_2001-2011.pps)



Le tableau ci-après permet de mieux situer les différents protagonistes à l'intérieur de cette classe.

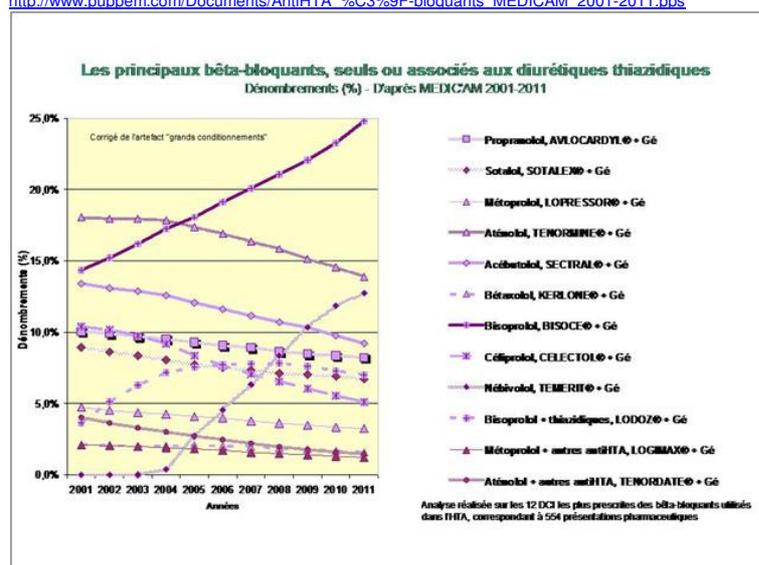
Tableau des principaux bêtabloqueurs commercialisés en France

DCI	Princeps	Firmes	Commercialisation ou AMM	Indications AMM
Propranolol	AVLOCARDYL®	AstraZeneca	1967	HTA, angor, post-IDM, troubles du rythme
Sotalol	SOTALEX®	BMS	1976	Tachycardies
Métoprolol	SELOKEN®, SELOZOK®	AstraZeneca	1976	HTA, angor, post-IDM, troubles du rythme, ICC
Bêtaxolol	KERLONE®	Schwartz Pharma	1983 (AMM)	HTA, angor
Aténolol	TENORMINE®	AstraZeneca	1985	HTA, troubles du rythme
Bisoprolol	DETENSIEL®, CARDENSIEL®	Merck Serono	1986	HTA, angor, ICC
Acébutolol	SECTRAL®	Sanofi-Aventis	1987	HTA, angor, post-IDM, troubles du rythme
Céliprolol	CELECTOL®	Sanofi-Aventis	1988	HTA, angor
Néбиволол	TEMERIT®	Ménarini	1996	HTA, ICC

Source : Thériaque

L'évolution de la prescription des bêta-bloquants sur la période 2001-2011 a-t-elle été homogène pour l'ensemble de la classe ou *a contrario*, y-a-t-il eu des « gagnants » et des « perdants » ?

Une présentation diapositives sur les bêta-bloquants est téléchargeable : [http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA\\_%C3%9F-bloquants\\_MEDICAM\\_2001-2011.pps](http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA_%C3%9F-bloquants_MEDICAM_2001-2011.pps)

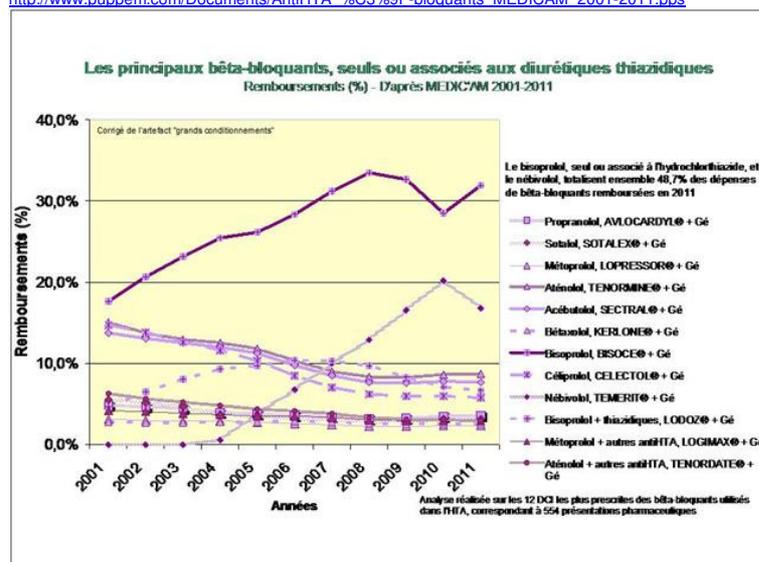


La réponse est que le bisoprolol et le nébivolol ont « tiré leur épingle du jeu » :

- Le bisoprolol, seul (CARDENSIEL® (Merck Serono) / BISOCE® (Mylan) ou associé au diurétique (LODOZ®, Merck Serono), a écrasé tous ses adversaires.
- Le nébivolol, TEMERIT® (Bouchara Recordati) / NEBILOX® (Negma), génériqué en 2010, est son unique dauphin à l'avoir suivi à distance.
- L'aténolol (14% des boîtes remboursées en 2011), leader en 2001, s'est fait dépasser par le bisoprolol (25%), et se trouve en passe d'être également doublé par le nébivolol (13%).
- Inutile de préciser que les autres bêtabloquants sont relégués encore plus loin : acébutolol (9%), propranolol (8%), sotalol (7%), céliprolol (5%), métoprolol (3%).

Parce que ces deux bêta-bloquants étaient les plus récents, plus coûteux, et qu'ils n'ont été génériqués que bien après les autres, la promotion les a propulsé en tête, et leur suprématie est encore plus marquée sur les montants remboursés.

Une présentation diapositives sur les bêta-bloquants est téléchargeable :  
[http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA\\_%C3%9F-bloquants\\_MEDICAM\\_2001-2011.pps](http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA_%C3%9F-bloquants_MEDICAM_2001-2011.pps)



Bisoprolol et nébivolol totalisaient ensemble près de la moitié (48,7%) des remboursements de la classe en 2011, soit 120 millions d'euros.

**La question qui se pose devant ce « carton plein » est de savoir si le bisoprolol et le nébivolol ont de bonnes raisons d'être passés devant tous les autres. Leur bénéfice clinique pour les patients est-il si supérieur à celui des autres β-bloqueurs ?**

Le bisoprolol seul, est ou a été commercialisé sous de multiples noms de spécialités. Chez Merck Serono : CARDENSIEL® (AMM dans l'insuffisance cardiaque chronique), DETENSIEL® (AMM dans l'HTA), chez Meda Pharma, laboratoire suédois, SOPROL® (AMM dans l'HTA et l'angor) et CARDIOCOR® (AMM dans l'IC). Idem pour le bisoprolol associé à l'hydrochlorothiazide, LODOZ® (AMM dans l'HTA) pour Merck Serono / WYTENS® pour Meda Pharma. Enfin, BISOCE® est le nom déposé du générique du bisoprolol chez Mylan, qui a racheté en 2007 Merck Génériques, filiale de l'Allemand Merck KGaA (à ne pas confondre avec l'américain Merck Sharp and Dohm, MSD-Chibret), c'est-à-dire en France, Merck Lipha Santé France, devenu Merck Serono... Tous ces laboratoires ont assuré une promotion active du bisoprolol pendant ces dix dernières années, avant la sortie de ses nombreux génériques.

L'examen des avis de la commission de la transparence pour les spécialités à base de bisoprolol possédant l'indication « Hypertension artérielle », à savoir DETENSIEL® (10/10/2007, 09/03/2011), LODOZ® (27/10/2004, 09/09/2009), WYTENS® (27/10/2004, 09/09/2009), n'apporte aucun élément en faveur d'une éventuelle supériorité du bisoprolol sur les bêta-bloquants plus anciens (pas d'ASMR définie). Dommage que nous ne puissions avoir accès aux avis antérieurs...

L'une des rares études publiées dans une grande revue médicale accréditant un bénéfice clinique du bisoprolol sur la prévention des décès et des infarctus du myocarde en péri-opératoire<sup>13</sup>, émane d'une équipe hollandaise dont le chef de file, le Pr DON POLDERMANS, convaincu de malversations, a été licencié du centre hospitalo-universitaire Erasmus où il exerçait et a démissionné de la commission des recommandations pour la pratique clinique de l'ESC (Société Européenne de Cardiologie), ce qui jette un sérieux discrédit sur l'ensemble de ses travaux... Le blog Retraction Watch, qui comme son nom l'indique surveille les publications « rétractées » ou « désavouées », explique que la revue JACC (Journal of the American College of Cardiology) recommande la plus grande précaution concernant l'application en pratique clinique des conclusions des travaux de DON POLDERMANS, notamment sur le bisoprolol en chirurgie vasculaire... En France, un cardiologue blogueur a relayé l'affaire.

[13] Effect of bisoprolol on morbidity and mortality in patients undergoing vascular surgery. DON POLDERMANS et al. N Engl J Med 1999;341:1789-94.

Le nébivolol seul, TEMERIT® (Ménarini France) / NEBILOX® (Laboratoire Exploitant = Negma ; Titulaire de l'AMM = « Ménarini International Opérations Luxembourg », cela ne s'invente pas...), ou associé à l'HCTZ, TEMERITDUO® / CONEBILOX®.

Le premier avis concernant le nébivolol est beaucoup plus lisible, puisque la commission lui a accordé une ASMR de niveau V le 06/09/2006, et qu'elle ajoute que « dans la prise en charge de l'HTA, le bêtabloquant TEMERIT® n'a pas été évalué dans des essais de morbidité ». Voilà qui est on ne peut plus clair...

Néanmoins, les choses se compliquent avec l'ASMR de niveau III (progrès modeste, mais progrès quand même ?) accordée un mois plus tard, le 04/10/2006, par la même commission pour une nouvelle indication « Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique stable, légère et modérée, en association aux traitements conventionnels chez des patients âgés de 70 ans ou plus ». Ce petit coup de pouce au nébivolol peut néanmoins sembler incongru. En effet, après avoir pourtant pris la précaution de rappeler que les études randomisées dans l'insuffisance cardiaque menées avec le carvedilol, le bisoprolol et le métoprolol, permettaient de réduire de 24% la mortalité globale, la commission s'appuie sur l'étude, SENIORS<sup>14</sup>, présentée par le laboratoire, dans laquelle le nébivolol comparé au placebo, a diminué de 14% l'occurrence d'un critère combiné additionnant les décès toutes causes aux hospitalisations pour événement cardiovasculaire, chez 2.128 patients, et elle fait remarquer que les autres bêtabloquants n'avaient jusque là pas fait l'objet d'études spécifiques dans l'insuffisance cardiaque chronique « stable, légère à modérée chez les 70 ans et plus » (moyenne 76 ans dans SENIORS).

Le dernier avis rendu à ce jour, le 29/04/2009, mérite le coup d'œil, une fois n'est pas coutume, il reprend tout l'historique des ASMR accordées au TEMERIT® depuis 1997. Ainsi, apprend-on qu'un progrès thérapeutique mineur (IV) par rapport aux autres bêta-bloquants lui avait été accordé initialement (22/01 et 05/02/1997) « en raison de ses **bénéfices cliniques potentiels liés à son double mécanisme d'action**<sup>15</sup> », une époque que l'on espère révolue où la commission était très conciliante avec les laboratoires... ; Avantage confirmé le 17/11/1999 ; Mais, durcissement de la commission le 30/06/2004, qui observe que « les données cliniques examinées ne permettent pas de confirmer ce bénéfice. En conséquence, dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, la spécialité TEMERIT® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres bêtabloquants. Cet avis nous apprend également que le TEMERIT® est principalement prescrit dans l'HTA (HTA = 80% des 637.000 prescriptions annuelles estimées en août 2008 à partir du panel de médecins DOREMA / IMS-EPPM et 5% dans les cardiopathies ischémiques chroniques)

Les avis pour le NEBILOX®, sont strictement identiques, ce qui était attendu, puisqu'il s'agit exactement de la même molécule, co-promue par Negma (30/06/2004, 06/09/2006, 04/10/2006, 29/04/2009) et idem pour le CONEBILOX® (16/12/2009)

Seulement voilà, depuis 2009, plusieurs travaux viennent contredire une prétendue supériorité, fût-elle minime, du nébivolol sur les autres bêtabloqueurs dans l'insuffisance cardiaque chronique.

Une méta-analyse publiée dans le British Medical Journal le 16 janvier 2013<sup>16</sup>, et en accès libre sur le site de la revue ([ici](#)), a compilé les données de 21 essais randomisés dans l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite, et conclue à l'impossibilité de mettre en évidence la supériorité d'un bêtabloquant sur les autres en termes de mortalité à partir des données disponibles actuellement. Les auteurs recommandent néanmoins de préférer les 3 bêtabloquants les plus étudiés dans cette indication à savoir le bisoprolol, le métoprolol et le carvedilol.

Une autre étude récente, celle-ci observationnelle à partir d'une base de données canadienne<sup>17</sup>, portant sur une cohorte de près de 27.000 insuffisants cardiaques suivis pendant 1,8 années, concluait de son côté que le carvedilol et le bisoprolol n'apportait pas un bénéfice supérieur à celui du métoprolol sur la survie, alors que l'acébutolol et l'aténolol étaient supérieurs au métoprolol.

[14] Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). European Heart Journal (2005) 26, 215–225

[15] Le nébivolol posséderait « des propriétés vasodilatatrices modérées, dues à une interaction avec la voie L-arginine/oxyde nitrique » selon la rubrique « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP de l'AMM...

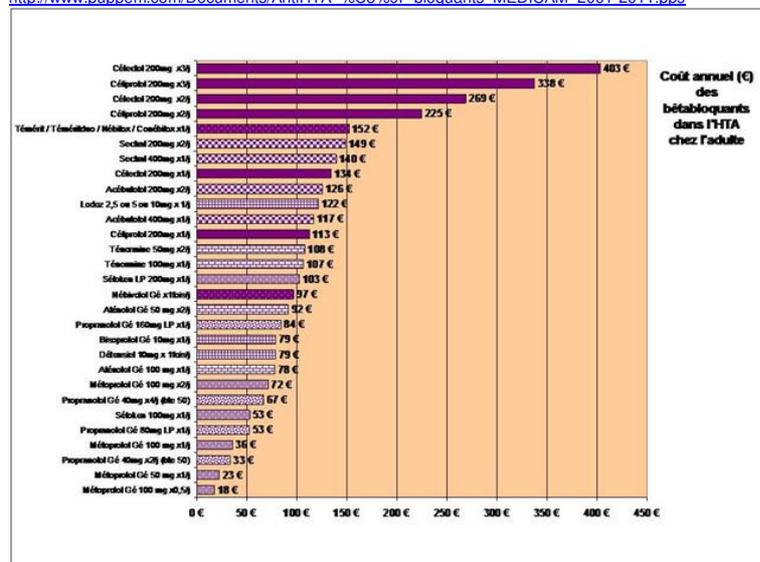
[16] Benefits of  $\beta$  blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. BMJ 2013;346:55

[17] Population-Based Analysis of Class Effect of  $\beta$  Blockers in Heart Failure. Am J Cardiol. 2011;107:1196-1202.

De tout ceci, il ne ressort pas d'argument pour préférer le bisoprolol ou le nébivolol aux autres bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque et encore moins dans l'hypertension artérielle...

En termes de prix et de coût annuel de traitement, le bisoprolol est déjà nettement plus onéreux que les anciens bêta-bloquants, le nébivolol l'est davantage encore, mais le champion toute catégorie reste le céliprolol.

Une présentation diapositives sur les bêta-bloquants est téléchargeable :  
[http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA\\_%C3%9F-bloquants\\_MEDICAM\\_2001-2011.pps](http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA_%C3%9F-bloquants_MEDICAM_2001-2011.pps)



Car enfin, rien ne semble justifier le coût exorbitant du céliprolol, CELECTOL®, et ses génériques, heureusement assez peu usités, entre 113 € et 403 €/an selon la dose initiale de 200 mg/j avec un générique ou maximale à 600 mg/j avec le princeps. Si ce n'est qu'il est commercialisé par Sanofi-Aventis, notre fleuron national de l'industrie pharmaceutique. Son ASMR introuvable, n'a probablement jamais été définie par la commission de la transparence, les seuls avis téléchargeables en ligne sur le site de la HAS correspondant à des réinscriptions, sont en effet très succincts [10/10/2007](#) ou [19/10/2011](#). Celui de 2007 ne rappelle pas les conclusions des avis précédents (à noter 78% des prescriptions de CELECTOL® concernent l'HTA). Les avis antérieurs ne sont pas non plus accessibles dans les bases de données THÉRIAQUE® et THÉSORIMED®...

La seule étude présentée par le laboratoire et prise en compte sur l'ensemble de la période par la commission est un travail finlandais<sup>18</sup>, dans lequel 112 patients présentant à la fois une hypertension et une hypercholestérolémie modérées ont été randomisés pour être traités par céliprolol et par simvastatine. Les résultats sont si peu brillants et la conclusion tellement édifiante que nous ne résistons pas à les reproduire ici, d'autant plus qu'ils se rapportaient à un score de risque cardiovasculaire global calculé selon la formule de Framingham (comme critère intermédiaire, on ne fait pas mieux...) : « Le score de risque a diminué de 26% à 19% avec la simvastatine et de 26% à 17% avec l'association simvastatine et céliprolol. L'administration de céliprolol seul a réduit le risque de 25% à 21%, ce qui n'était pas significativement différent du placebo. Nous pouvons conclure que les patients modérément hypertendus et hypercholestérolémiques bénéficient davantage d'un traitement hypolipémiant que d'un traitement antihypertenseur avec comme bêta-bloquant le céliprolol ». Inutile de préciser que ce type de travail n'a strictement aucun intérêt, et que c'est uniquement dans un double objectif anecdotique et pédagogique que nous en parlons ici...

**Enfin cette brève revue aboutit à recommander dans l'HTA les trois mêmes anciens et peu onéreux β-bloqueurs, l'aténolol, le métoprolol et le propranolol, que ceux proposés par Consumer Reports, la plus puissante association de consommateurs nord américaine<sup>19</sup>.**

[18] Effects of celiprolol and simvastatin on the calculated risk of coronary heart disease (the Celisimva study). [Scand Cardiovasc. J. 2006;40\(3\):160-6.](#)

[19] Using Beta-Blockers to treat: High Blood Pressure and Heart Disease - Comparing Effectiveness, Safety, and Price. BEST BUY DRUGS. [Consumer Reports 03/2011](#) (Accès vérifié le 19/03/2013).

**Consumer Report préconise également ces 3 molécules dans l'angor et le post-infarctus, et le métoprolol dans l'insuffisance cardiaque modérée.**

Comment cette association de consommateurs en est elle venue à émettre ces recommandations ?

Un groupe de médecins et de chercheurs de l'Oregon Health & Science University Evidence based Practice Center a conduit une analyse complète pour le compte de l'association. Le document à l'attention des patients américains, téléchargeable en cliquant [ici](#), comporte 25 références bibliographiques renvoyant vers les plus importantes études et analyses parmi les 114 retenues par cette équipe. Dans l'argumentaire, l'équipe souligne tout particulièrement l'analyse de PATSY et al. Publiée dans le JAMA en 2003<sup>20</sup>, ainsi que la revue systématique de la collaboration Cochrane sur ce thème publiée en 2009<sup>21</sup>

---

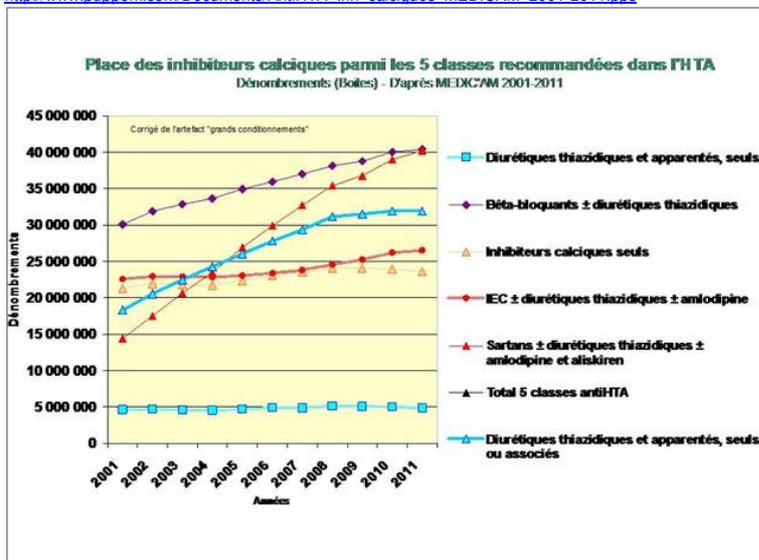
[20] Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as firstline agents. A network meta-analysis. JAMA 2003. 289:2534-44.

[21] First-line drugs for hypertension, Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD001841.

### 1.3. Les inhibiteurs calciques

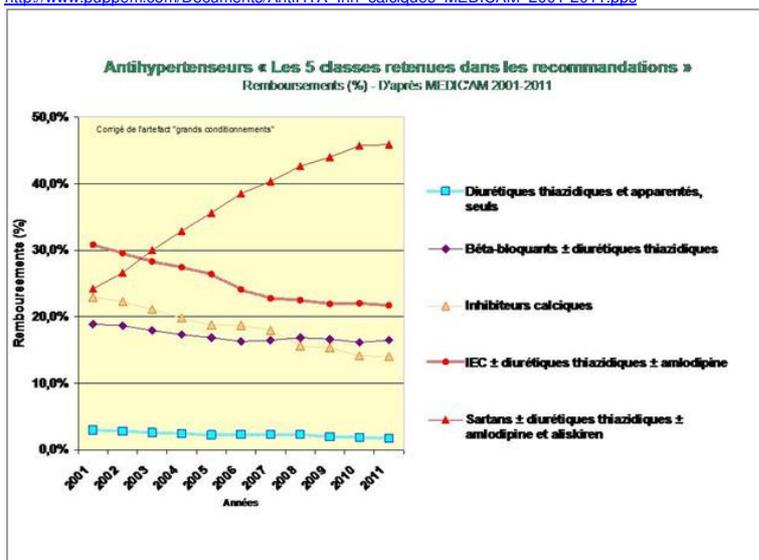
Les inhibiteurs calciques (IC) n'arrivaient qu'en 4ème position en 2011 pour le nombre de boîtes remboursées (24 millions). Le volume de prescription des IC seuls a commencé à fléchir en 2009, et sur la décennie l'augmentation aura été modérée pour cette classe d'antihypertenseurs (+7%)

Une présentation diapositives sur les inhibiteurs calciques est téléchargeable : [http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA\\_Inh\\_calciques\\_MEDICAM\\_2001-2011.pps](http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA_Inh_calciques_MEDICAM_2001-2011.pps)



Cette « sagesse » relative par rapport aux autres classes, trouve une traduction dans l'évolution de la « part de marché » à l'intérieur des 5 classes d'antihypertenseurs, qui n'a cessé de s'effriter, passant de 23% à 14% entre 2001 et 2011.

Une présentation diapositives sur les inhibiteurs calciques est téléchargeable : [http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA\\_Inh\\_calciques\\_MEDICAM\\_2001-2011.pps](http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA_Inh_calciques_MEDICAM_2001-2011.pps)



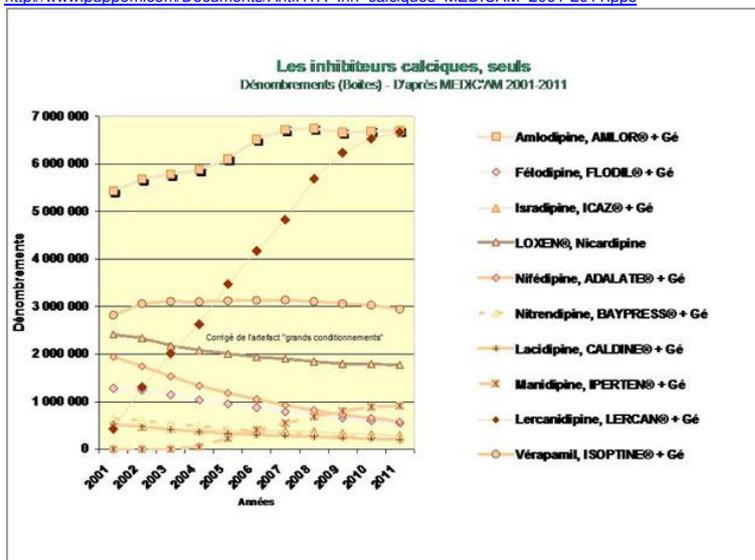
Le tableau ci-après présente les dix principaux représentants de cette classe dans l'ordre chronologique de leur introduction sur le marché français.

Tableau des principaux inhibiteurs calciques

DCI	Princeps	Firmes	Commercialisation ou AMM	Indications AMM
Nifédipine	ADALATE®	Bayer	1979	HTA, Angor
Nicadipine	LOXEN®	Novartis	1986	HTA
Nitrendipine	BAYPRESS®	Bayer	1987	HTA
Verapamil	ISOPTINE®	Abbott	1989 (AMM)	HTA, Angor...
Amlodipine	AMLOR®	Pfizer	1990	HTA, Angor
Lacidipine	CALDINE®	Boehringer Ingelheim	1990	HTA
Félodipine	FLODIL®	AstraZeneca	1992	HTA, Angor
Isradipine	ICAZ®	Daiichi Sankyo	1992	HTA
Lercanidipine	LERCAN® / ZANIDIP®	Pierre Fabre / Bouchara Recordati	1999 (AMM)	HTA
Manidipine	IPERTEN®	Chiesi	2002 (AMM), 2005 (coll.)	HTA

La lercanidipine a réalisé un véritable « hold-up » sur l'ensemble de la classe, amlodipine incluse.

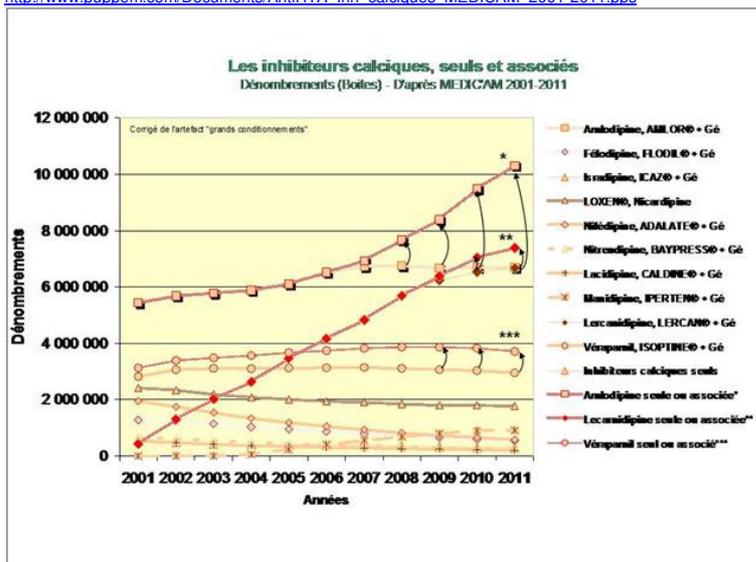
Une présentation diapositives sur les inhibiteurs calciques est téléchargeable : [http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA\\_Inh\\_calciques\\_MEDICAM\\_2001-2011.pps](http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA_Inh_calciques_MEDICAM_2001-2011.pps)



Mais pourquoi diable un tel succès ? Nous chercherons à comprendre un peu plus loin en examinant les données acquises de la science...

Mais à ce stade, il apparaît que les firmes ont su échapper aux génériques en associant leurs vieux inhibiteurs calciques à d'autres molécules.

Une présentation diapositives sur les inhibiteurs calciques est téléchargeable :  
[http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA\\_Inh\\_calciques\\_MEDICAM\\_2001-2011.pps](http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA_Inh_calciques_MEDICAM_2001-2011.pps)

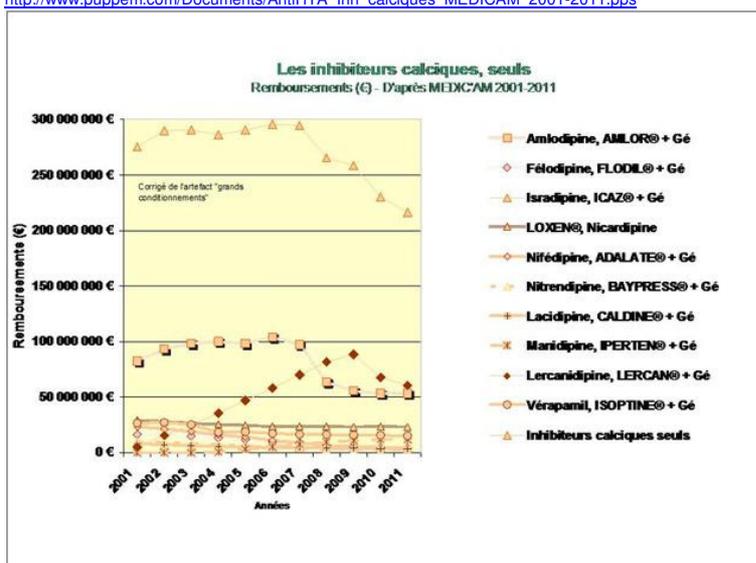


(\*) Amlodipine + atorvastatine = CADUET®, + valsartan = EXFORGE®, + péridopril = COVERAM®, + olmesartan = SEVIKAR® / AXELER®, + telmisartan = TWYNSTA®  
 (\*\*) Lercanidipine + énalapril = ZANEXTRA® / LERCAPRESS®  
 (\*\*\*) Vérapamil + Trandolapril = TARKA® / OCADRIK®

Grâce au succès rencontré par les associations fixes à base d'amlodipine, mais aussi de lercanidipine et de vérapamil, les IC seuls et associés poursuivent leur croissance. Un moyen de redonner une "seconde jeunesse" à ces vieilles molécules, mais surtout une stratégie gagnante pour contourner les génériques des molécules associées : atorvastatine, valsartan, péridopril...

La générication d'AMLOR®, amlodipine, en 2007, coïncide avec le début d'une forte baisse des montants remboursés pour les inhibiteurs calciques non associés, qui avaient frôlé les 300 millions d'euros en 2006 et 2007. LERCAN®, également frappé par l'arrivée de génériques en 2010, voit aussi fortement baisser ses montants remboursés.

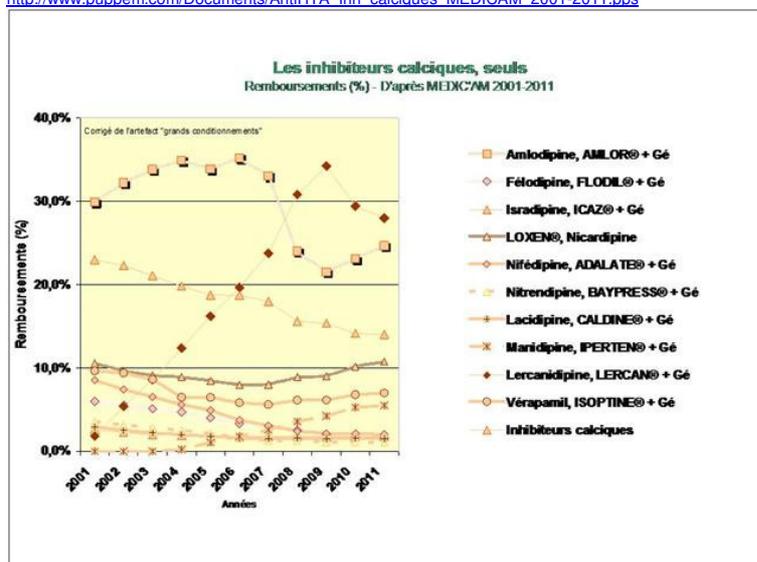
Une présentation diapositives sur les inhibiteurs calciques est téléchargeable :  
[http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA\\_Inh\\_calciques\\_MEDICAM\\_2001-2011.pps](http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA_Inh_calciques_MEDICAM_2001-2011.pps)



Ainsi, la lercanidipine, LERCAN® / ZANIDIP®, est-elle devenue l'inhibiteur calcique le plus remboursé en France, alors que la commission de la transparence ne lui avait accordé qu'une ASMR de niveau V (absence de progrès thérapeutique) en 2003, 2004 et 2011. Son ascension fulgurante laisse pantois

lorsque l'on examine la faiblesse du dossier sur le plan clinique : Etudes réalisées sur une poignée de patients, publiées dans des revues de seconde zone, ou non publiée, absence d'effet documenté sur la morbi-mortalité...

Une présentation diapositives sur les inhibiteurs calciques est téléchargeable :  
[http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA\\_Inh\\_calciques\\_MEDICAM\\_2001-2011.pps](http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA_Inh_calciques_MEDICAM_2001-2011.pps)

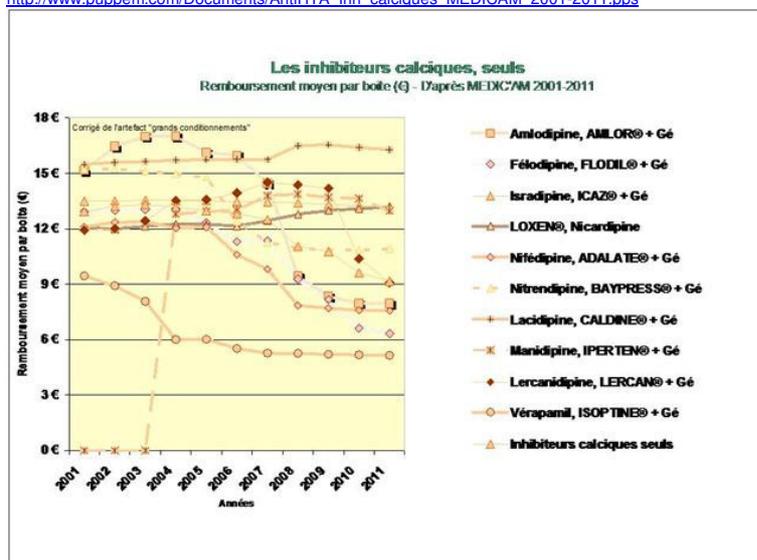


Des génériques étaient déjà disponibles en 2001 pour la nifédipine (ADALATE®, CHRONADALATE®), la nitrendipine (BAYPRESS®), toutes deux commercialisées par Bayer, et le vérapamil (ISOPTINE®). L'amlodipine (AMLOR®, Pfizer) et la félodipine (FLODIL®, AstraZeneca) sont génériques depuis 2007, la lercanidipine (LERCAN®/ZANIDIP®) depuis 2010, la manidipine (IPERTEN®, ) depuis 2011 seulement. La nicardipine (LOXEN®, NOVARTIS) est générique depuis plusieurs années à l'hôpital, mais curieusement toujours pas en ville... L'isradipine, ICAZ®, et la lacidipine, CALDINE®, sont encore protégées par des brevets

Pierre FABRE Médicament, épaulé par un petit laboratoire italien, Bouchara Recordati, a eu tout le loisir de « cartoner » avec la lercanidipine, alors qu'il n'y avait plus de poids lourds de l'industrie en face pour promouvoir leurs inhibiteurs calciques. Pas plus qu'ils n'a rencontré l'Assurance Maladie sur le « chemin des DAM », lesquels n'étaient pas là pour freiner l'essor de l'usurpatrice lercanidipine...

Mais, tous les IC ont subi une maîtrise comptable brutale.

Une présentation diapositives sur les inhibiteurs calciques est téléchargeable :  
[http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA\\_Inh\\_calciques\\_MEDICAM\\_2001-2011.pps](http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA_Inh_calciques_MEDICAM_2001-2011.pps)

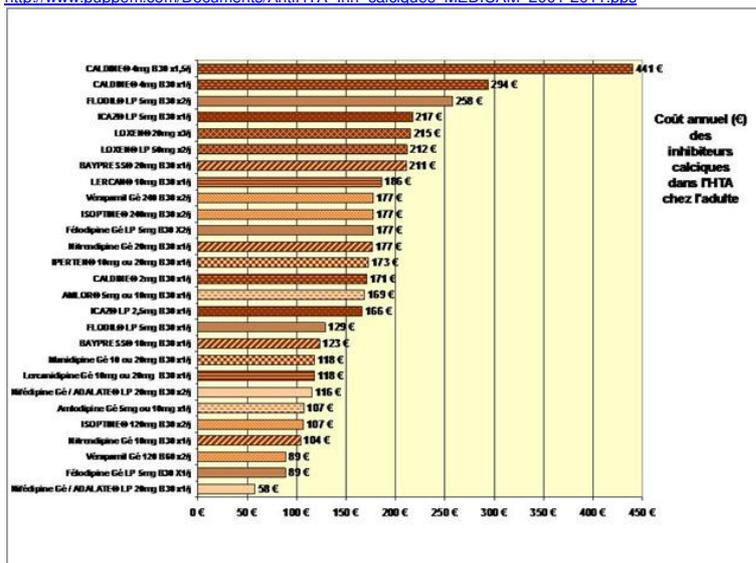


La baisse des dépenses trouve son explication dans la forte chute des prix moyens par boîte des deux leaders de la classe :

- L'amlodipine présentait un prix moyen de 17 € par boîte en 2004, à moins de 8 € en 2011, soit une chute de 53%
- Quant à la lercanidipine, elle passe de 14,19 € la boîte, à 9,08 €, soit -36%

Néanmoins, les coûts annuels de traitement peuvent varier considérablement, comme en atteste le graphique ci-dessous.

Une présentation diapositives sur les inhibiteurs calciques est téléchargeable :  
[http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA\\_Inh\\_calciques\\_MEDICAM\\_2001-2011.pps](http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA_Inh_calciques_MEDICAM_2001-2011.pps)



### L'évolution de la prescription au sein de la classe des inhibiteurs calciques aurait-elle été guidée par une supériorité scientifiquement établie de la lercanidipine ?

L'amlodipine est l'inhibiteur calcique le mieux évalué sur le plan de la réduction des événements cardiovasculaires et des décès, avec notamment l'étude ALLHAT déjà mentionnée pour les diurétiques, mais aussi l'essai thérapeutique CAMELOT<sup>22</sup>.

Sur la mauvaise qualité de prescription des médicaments dans notre pays, par manque d'information fiable des médecins, le cas très éclairant, pour ne pas dire « affligeant », de la lercanidipine, sur le point de devenir l'anticalcique le plus prescrit et le mieux remboursé en France :

La commission de la transparence a accordé au LERCAN® (Pierre FABRE Médicaments, et en co-marketing avec Bouchara Recordati qui commercialise la lercanidipine sous le nom de ZANIDIP®), une ASMR V (absence de progrès thérapeutique), les [03/11/1999](http://www.puppem.com/Pages/Actualites.aspx#31) (Inscription au remboursement), [18/06/2003](http://www.puppem.com/Pages/Actualites.aspx#31) (nouveau dosage à 20mg), [22/12/2004](http://www.puppem.com/Pages/Actualites.aspx#31) (renouvellement de l'inscription), [23/01/2008](http://www.puppem.com/Pages/Actualites.aspx#31) (réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire), et [02/02/2011](http://www.puppem.com/Pages/Actualites.aspx#31) (renouvellement de l'inscription).

Sans doute effarée par le manque de pertinence des 4 études présentées par le laboratoire lors de la demande de renouvellement en 2004, la commission après les avoir résumé dans son avis, avait « botté en touche », demandant à la commission d'AMM de l'AFSSAPS, quelles éventuelles (comprendre « hypothétiques ») modifications du RCP (résumé des caractéristiques du produit) pourraient résulter de ces études ?

[22] Effect of Antihypertensive Agents on Cardiovascular Events in Patients With Coronary Disease and Normal Blood Pressure. The CAMELOT Study: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2004;292(18):2217-2225.

La conclusion de l'avis du 23/01/2008 est particulièrement instructive :

« La demande du laboratoire de réévaluer l'ASMR de LERCAN® par rapport à AMLOR® repose sur les résultats de deux études cliniques randomisées<sup>23, 24</sup> (2 des 4 études précitées, les deux autres concernaient respectivement 60 et 115 patients) ayant comparé la survenue des effets indésirables pour des posologies de 10-20 mg/j de lercanidipine à celle de 5-10 mg/j d'amlodipine chez des patients ayant une hypertension artérielle. Dans ces deux études, la lercanidipine a provoqué moins d'œdèmes périphériques que l'amlodipine après 2 mois de traitement dans une étude (92 patientes) et après en moyenne 12 mois et jusqu'à 2 ans dans la seconde étude (828 patients).

La réduction de la pression artérielle n'a pas été différente entre les groupes de patients. Cependant, la Commission souligne que, contrairement à la lercanidipine, l'amlodipine<sup>25</sup> (AMLOR®) a démontré un effet positif sur la prévention des complications liées à l'hypertension artérielle. Le niveau de preuve documentant l'efficacité antihypertensive de l'amlodipine (AMLOR®) est donc plus élevé que celui de la lercanidipine (LERCAN®/ZANIDIP®) ».

La Commission de la transparence, elle, ne s'est pas laissée « bernée » par le labo, mais les médecins qui ne lisent pas ses avis et reçoivent dans leurs cabinet la visite médicale et/ou les revues financées par la publicité sur les médicaments, eux, oui...

D'ailleurs, quel dommage qu'il n'existe pas d'ASMR de niveau VI « Régression thérapeutique », car la lercanidipine et tous les autres anticalciques « me-too » qui n'ont pas prouvé au moins leur non infériorité par rapport au chef de file, l'amlodipine, sur la réduction des événements cardiovasculaires et des décès, y auraient évidemment droit ! Quel dommage tout court, que contrairement aux discours inauguraux dans l'affaire Médiator®, les promesses de l'ex-Ministre de la Santé, Xavier BERTRAND de ne mettre sur le marché que des médicaments évalués par rapport à des comparateurs lorsqu'ils existent, n'aient pas été tenues...

Quoi qu'il en soit, ne pas pouvoir discerner entre un médicament antihypertenseur qui évite des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux, des insuffisances cardiaques, des décès..., et un autre, qui ne fait que baisser la pression artérielle et entraînerait moins d'effets secondaires (œdèmes de la cheville), mais pour lequel nous ne disposons d'aucune données établies sur la morbi-mortalité, c'est tout de même vraiment fâcheux.

Une revue en 2005 (Claudio BORGHI, Université de Bologne en Italie, [Vascular Health and Risk Management 2005;1\(3\) 173-182](#)) a l'audace d'affirmer au chapitre des études cliniques que « Dans des études en double aveugle et en « cross-over » la lercanidipine à 10 ou 20 mg/jour a été aussi efficace que l'amlodipine à 10 mg/jour ([De Giorgio et al., 1999](#) ; [Pedrinelli et al., 2003](#)) ». En fait, et vous l'aurez bien compris, il s'agit d'études conduites respectivement chez 20 et 22 patients, portant exclusivement sur l'efficacité tensionnelle...

A contrario, l'excellente [plaquette](#) mise à la disposition de tout un chacun par l'association de consommateurs américains [Consumer Reports](#), pour choisir le meilleur inhibiteur calcique, actualisée en mars 2011, recommande l'amlodipine dans l'HTA (en second choix après un diurétique thiazidique) et dans l'angor. Elle ne cite même pas la lercanidipine.

---

[23] Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives (COHORT study). Am J Hypertens. 2002;15(11):932-40.

[24] Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. J Hypertens. 2003 21(5):1003-10.

[25] Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet, 2005;366:895-906.

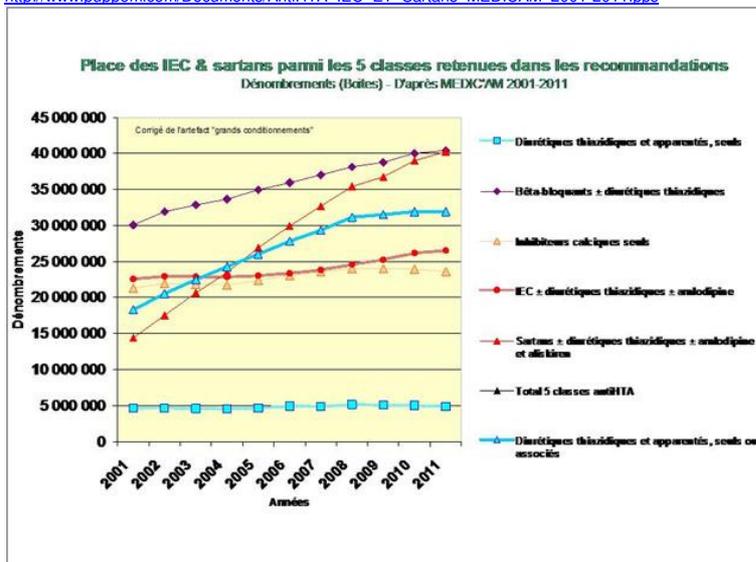
**Au total, l'amlodipine qui possède le meilleur niveau de preuve sur la morbi-mortalité de l'hypertendu, a perdu de sa superbe dès l'expiration de son brevet en 2007. L'arrêt de sa promotion active par Pfizer, a laissé le champ libre à la lercanidipine en position de devenir dès 2012 l'inhibiteur calcique le plus prescrit et remboursé. L'Etat français a laissé faire la substitution dans la prescription généraliste, aux profits d'intérêts commerciaux, de l'amlodipine, inhibiteur calcique le mieux évalué et le plus éprouvé, par la lercanidipine, plus coûteuse et à l'efficacité inconnue sur la morbi-mortalité dans l'HTA...**

PS : Il est vrai qu'au plus haut sommet de l'Etat on ne rechigne jamais à donner un petit coup de pouce à nos fleurons industriels, comme par exemple en 2008 : « [un prêté pour un rendu](#) » ; Eh bien oui, le médicament revêt aussi une dimension économique...

## 1.4. Les IEC, les sartans, et l'aliskiren

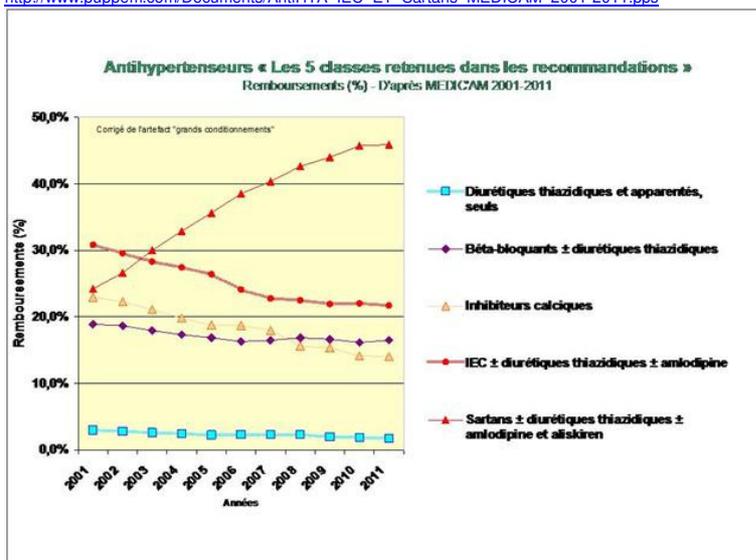
Dix ans auront suffi aux sartans pour assoir leur règne sans partage sur les autres classes d'antihypertenseurs. Avec le quasi triplement du volume entre 2001 et 2011 (+177%, passant de 14,4 à 40,2 millions de boîtes remboursées), les sartans auront contribué à hauteur de 61% à l'augmentation globale des prescriptions d'antiHTA. En clair sur la période, six instaurations de traitement sur dix auront été faites dans cette classe...

Une présentation diapositives sur les IEC, sartans, et aliskiren est téléchargeable : [http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA\\_IEC\\_ET\\_Sartans\\_MEDICAM\\_2001-2011.pps](http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA_IEC_ET_Sartans_MEDICAM_2001-2011.pps)



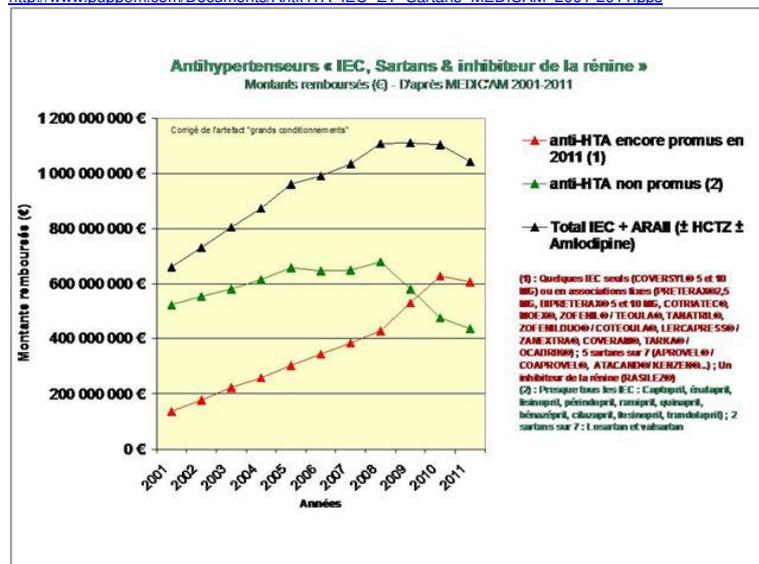
En 2011, les sartans (45,9%) et les IEC (21,7%) seuls ou associés à un diurétique thiazidique (indapamide pour le périmopril, hydrochlorothiazide pour tous les autres, cf. [Diurétiques thiazidiques et apparentés](#)) totalisaient 67,6% des remboursements pour antihypertenseurs par le régime général en métropole hors sections locales mutualistes.

Une présentation diapositives sur les IEC, sartans, et aliskiren est téléchargeable : [http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA\\_IEC\\_ET\\_Sartans\\_MEDICAM\\_2001-2011.pps](http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA_IEC_ET_Sartans_MEDICAM_2001-2011.pps)



Après une stabilisation en 2008, une baisse des dépenses s'amorce en 2011 grâce aux médicaments qui ne sont plus promus

Une présentation diapositives sur les IEC, sartans, et aliskiren est téléchargeable : [http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA\\_IEC\\_ET\\_Sartans\\_MEDICAM\\_2001-2011.pps](http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA_IEC_ET_Sartans_MEDICAM_2001-2011.pps)



Les deux tableaux ci-après rassemblent les 12 principales dénominations communes d'IEC, les 7 sartans (encore appelés antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ou ARAM), et l'aliskiren, unique représentant actuellement commercialisé en France appartenant à la nouvelle (sous-) classe des inhibiteurs directs de la rénine.

Tableau des 10 principaux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

DCI	Princeps	Firmes	Commercialisation ou AMM	Indications AMM
Captopril	LOPRIL®/ÉCAZIDE®, CAPTÉA®/CAPTOLANE®	Bristol-Myers Squibb, Aventis	1984 (génériqué en 1998)	HTA, ICC, IdM
Énalapril	RÉNITEC®/CORÉNITEC®	MSD	1985 (génériqué en 2000)	HTA, IC
Lisinopril	ZESTRIL®/PRINIVIL®, PRINZIDE®/ZESTORÉTIC®	AstraZeneca / BMS	1988 (génériqué en 2004)	HTA, IC, IdM, IRC
Périndopril	COVERSYL®/PRÉTÉRAX®/BIPRÉTÉRAX®	Servier	1988 (génériqué en 2008)	HTA
Ramipril	TRIMATEC®/COTRIATEC®	Aventis	1989 (génériqué en 2006 sauf COTRIATEC®)	HTA, IC, IDM...
Quinapril	ACUITEL® / KOREC®, ACUILIX® / KORÉTIC®	Pfizer / Sanofi	1990 (génériqué en 2006)	HTA, ICC
Cilsazapril	JUSTOR®	Chiési	1992	HTA, ICC
Trandolapril	ODRIK®	Abott	1993	HTA, IdM
Bénazépril	BRIEM® / CIBACÈNE®, BRIAZIDE® / CIBADREX®	Pierre Fabre, Meda Pharma	1995	HTA
Fosinopril	FOZITEC® / FOZIRÉTIC®	Merck Liphà	1995	HTA, ICC
Moexipril	MOEX®	Schwartz Pharma	1998	HTA
Zofénopril	ZOFÉNIL® / ZOFÉNILDUO®	Ménarini	2002	HTA, IdM

ICC = Insuffisance cardiaque congestive ; IC = Insuffisance cardiaque ; IdM = Infarctus du Myocarde ; IRC = Insuffisance rénale chronique - Source : Thériaque®

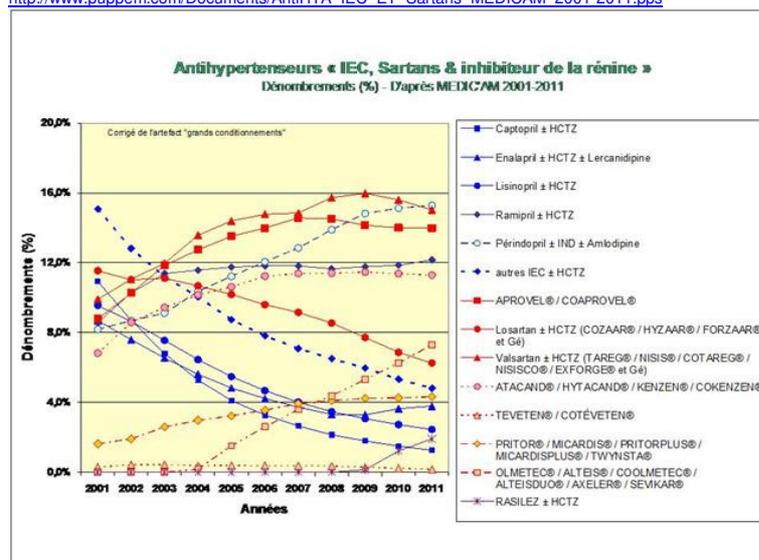
Tableau des 7 antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) ou sartans, et de l'unique inhibiteur de la rénine commercialisé en France (Aliskiren)

DCI	Princeps	Firmes	Commercialisation ou AMM	Indications AMM
Losartan	COZAAR® / HYZAAR®, FORTZAAR®	MSD	1995 (généralisé en 2010)	HTA, IRC, ICC
Irbésartan	APROVEL® / COAPROVEL®	Sanofi / Bristol-Myers Squibb	1998	HTA, IRC
Éprosartan	TEVETEN® / COTEVETEN®	Solvay Pharma®	1999	HTA
Valsartan	TAREG® / NISIS®, CO-TAREG® / NISISCO®	Novartis Pharma / Beaufour Ipsen, Aventis précédemment	2000 (généralisé en 2011)	HTA, IdM
Candésartan	ATACAND® / KENZEN®, HYTACAND® / COKENZEN®	AstraZeneca / Takéda	2000	HTA, IC
Telmisartan	MICARDIS® / PRITOR®, MICARDISPLUS® / PRITORPLUS®	Boehringer Ingelheim / GSK	2002	HTA
Olmésartan	OLMÉTÉC / ALTÉIS, CO-OLMÉTÉC / ALTÉISDUO®	Daïchi Sankyo / Ménarini	2004	HTA
Aliskiren	RASILEZ® / RASILEZ® HCT	Novartis		HTA

ICC = Insuffisance cardiaque congestive ; IC = Insuffisance cardiaque ; IdM = Infarctus du Myocarde ; IRC = Insuffisance rénale chronique - Source : Thériaque®

Observons dans le détail l'évolution de la prescription

Une présentation diapositives sur les IEC, sartans, et aliskiren est téléchargeable : <http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA IEC ET Sartans MEDICAM 2001-2011.pps>



L'énalapril et le captopril sont tombés bien bas. Personne n'était là pour les défendre face aux fausses innovations largement promues par les firmes, pas même les DAM, et pourtant ils présentent les meilleurs rapports coût / bénéfice... Seuls Bouchara Recordati et Pierre Fabre ont pu légèrement doper leurs ventes en unissant l'énalapril à la lercanidipine (ZANEXTRA® / LERCAPRESS®), le mariage de la carpe et du lapin, ce qui a suffisamment relancé l'énalapril pour qu'il repasse devant le lisinopril (Cf. infra et aussi [Les inhibiteurs calciques](#))

Le trio de tête reste inchangé :

1. Péridopril (COVERSYL®...et Gé), stratégie de contournement des génériques parfaitement réussie pour Servier : Lancement de nouveaux dosages non copiés, association fixe avec l'amlodipine (COVERSAM®),
2. Valsartan seul (TAREG®/NISIS®), associé à l'hydrochlorothiazide (COTAREG®/NISISCO®), ou à l'amlodipine (EXFORGE®),

### 3. Irbésartan (APROVEL®/COAPROVEL®),

Suivent, 1 IEC et 3 sartans :

### 4. Ramipril (TRIA TEC®...et Gé, CO-TRIA TEC® pas encore générique)

### 5. Candésartan (ATACAND®...)

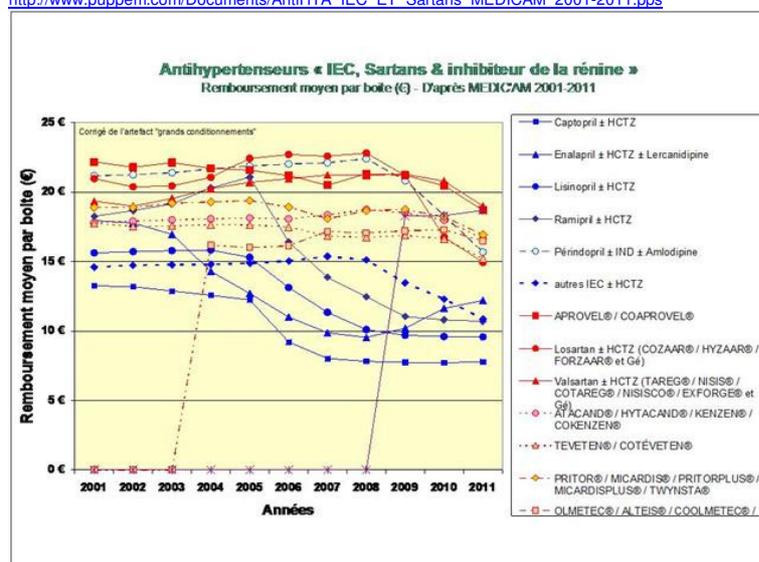
### 6. Olmésartan (OLMETEC®...)

### 7. Losartan (COZAAR®... et Gé)

Même l'aliskiren (RASILEZ®), qui figure sur la liste noire de la revue Prescrire, a doublé le captopril et le telmisartan (PRITOR®...), malgré une étude décevante, a pris l'ascendant sur nos IEC chefs de file...

Observons quels sont les antihypertenseurs qui ont été affectés par des baisses de prix, sous l'effet des génériques et des négociations avec le comité économique des produits de santé (CEPS)

Une présentation diapositives sur les IEC, sartans, et aliskiren est téléchargeable : [http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA\\_IEC\\_ET\\_Sartans\\_MEDICAM\\_2001-2011.pps](http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA_IEC_ET_Sartans_MEDICAM_2001-2011.pps)



Les baisses de prix, estimées ici d'après le remboursement moyen par boîte (équivalent conditionnement mensuel) affectent donc principalement les anciennes molécules, et ce d'autant plus qu'elles sont génériques depuis longtemps : captopril (-41%, de 13,25€ à 7,79€), ramipril (-41%, de 18,25€ à 10,69€), lisinopril (-39%, de 15,62€ à 9,57€), losartan (-34%, de 22,80€ à 14,94€), énalapril (-32%, de 17,95€ à 12,20€), périndopril (-26%, de 21,17€ à 15,68€), valsartan (-11%, de 21,29€ à 18,99€)...

Trois remarques à ce stade :

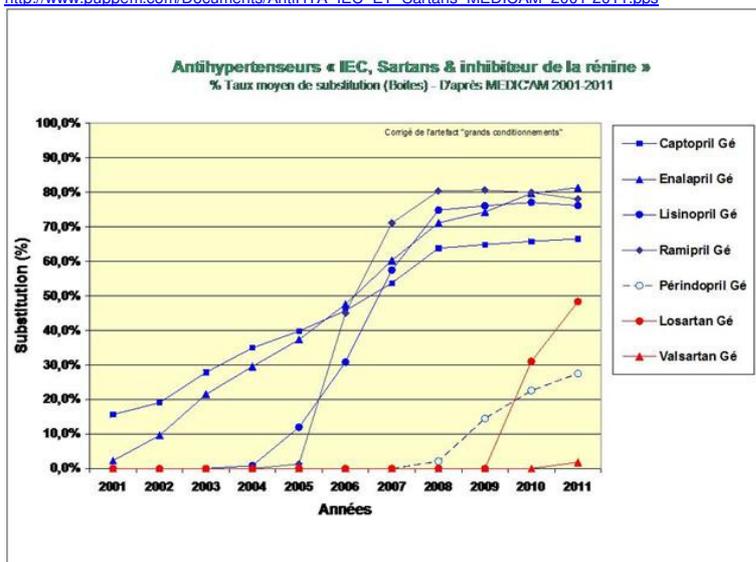
- Ces baisses de prix n'ont évidemment pas redonné aux médecins le goût de la prescription efficace des molécules les moins coûteuses...

- Contrairement à nos voisins allemands, la politique de prix des médicaments menée en France préserve les fausses innovations coûteuses : Aliskiren, candésartan, telmisartan, olmésartan..., enrichie les labos dont la recherche est infructueuse, et appauvrit les usagers patients qui cotisent...

- L'énalapril qui était descendu sous les 10 € en 2008, ne doit sa remontée à 12,20 € en 2011 qu'aux 714.000 boîtes de LERCAPRESS® / ZANEXTRA® dans lesquelles il est associé à la lercanidipine (« mariage de la carpe et du lapin » ; Cf. infra et aussi [Les inhibiteurs calciques](#)). Si l'on exclu cette association du calcul, le remboursement par boîte de l'énalapril s'est effondré à 7,10€ (-60%)

Les pharmaciens ont-ils bien substitué les princeps (médicaments de marque) par des génériques ?

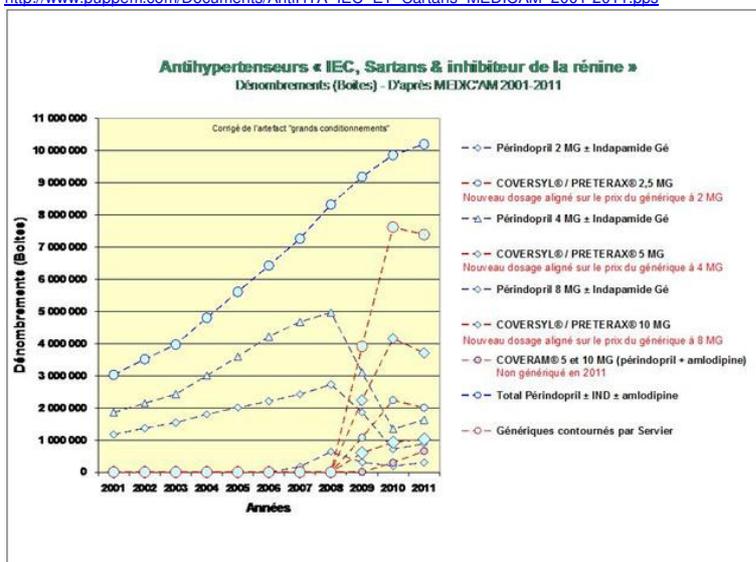
Une présentation diapositives sur les IEC, sartans, et aliskiren est téléchargeable :  
[http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA\\_IEC\\_ET\\_Sartans\\_MEDICAM\\_2001-2011.pps](http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA_IEC_ET_Sartans_MEDICAM_2001-2011.pps)



Les pharmaciens d'officine ont parfaitement joué le jeu de la maîtrise des dépenses en substituant au maximum les princeps des premiers IEC (entre 67 et 81%)

Le périndopril (COVERSYL®...) restait incroyablement peu substitué en 2011, et ce n'est pas la faute des pharmaciens, mais le fruit d'une stratégie de contournement des génériques particulièrement efficace de la part de Servier.

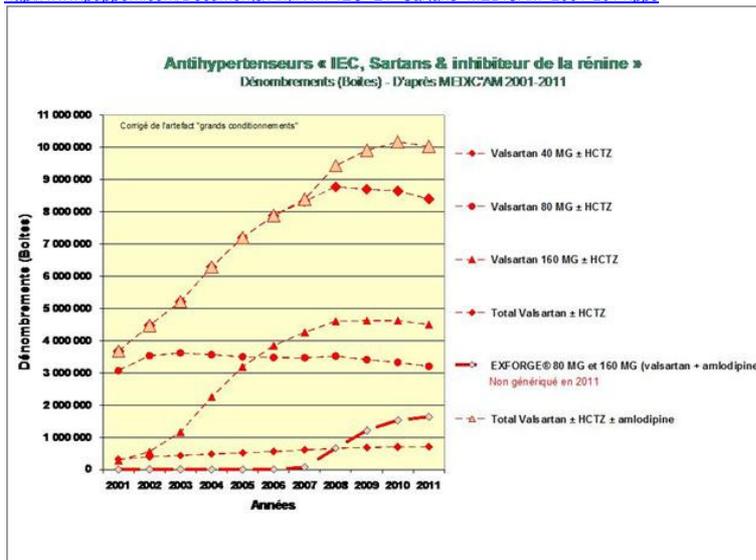
Une présentation diapositives sur les IEC, sartans, et aliskiren est téléchargeable :  
[http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA\\_IEC\\_ET\\_Sartans\\_MEDICAM\\_2001-2011.pps](http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA_IEC_ET_Sartans_MEDICAM_2001-2011.pps)



Servier, a su contourner les génériques, en mettant sur le marché 3 nouveaux dosages très voisins de ceux qu'il commercialisait déjà, ainsi qu'une association fixe avec l'amlodipine. La promotion avec les VM a fait le reste...

Dans une moindre mesure, Novartis sauve les meubles en associant l'amlodipine au valsartan dans EXFORGE®...

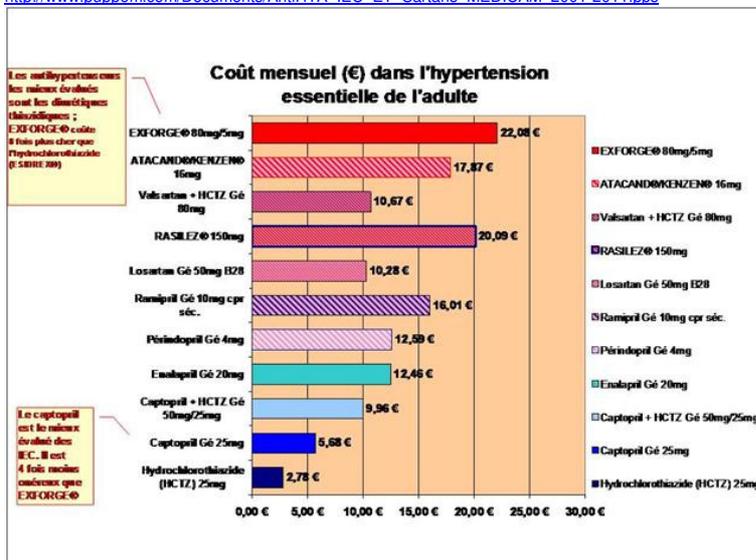
Une présentation diapositives sur les IEC, sartans, et aliskiren est téléchargeable : [http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA\\_IEC\\_ET\\_Sartans\\_MEDICAM\\_2001-2011.pps](http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA_IEC_ET_Sartans_MEDICAM_2001-2011.pps)



EXFORGE®, a permis au géant suisse de « sauver » 1,7 millions de boites de valsartan (équivalent boîte 1 mois) et 38,5 millions d'euros en 2011...

Enfin, il suffit de jeter un œil aux coûts de traitement pour apprécier la marge d'économies réalisables si la prescription était plus efficiente

Une présentation diapositives sur les IEC, sartans, et aliskiren est téléchargeable : [http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA\\_IEC\\_ET\\_Sartans\\_MEDICAM\\_2001-2011.pps](http://www.puppem.com/Documents/AntiHTA_IEC_ET_Sartans_MEDICAM_2001-2011.pps)



Alors, de quels arguments cliniques, fondés sur un bénéfice en termes de morbi-mortalité, dispose-t-on pour choisir entre IEC, sartans et aliskiren ?

Nous avons déjà beaucoup parlé ici même de ces 3 classes de médicaments dont le point commun est qu'ils agissent tous à un niveau ou à un autre sur le « [système rénine - angiotensine](#) ».

Nous renvoyons le lecteurs aux articles suivants, du plus récent (03/10/2012) au plus ancien (27/04/2007) : [Les sartans ne sauvent pas de vies, contrairement aux IEC](#) ; [La plus grande « success story » de l'industrie du médicament...](#) ; [Les travaux embarrassants de Martin STRAUSS...](#) ; [La stratégie marketing des laboratoires pharmaceutiques sur les antiHTA](#) ;

Que dire de plus ?

Ajoutons simplement qu'une nouvelle méta-analyse (la seconde à conclure ainsi), réalisée sur 26 études cliniques conduites chez 108.212 patients sans insuffisance cardiaque, publiée en janvier 2013<sup>26</sup>, confirme le bénéfice des IEC sur la réduction de la mortalité globale contrairement aux sartans qui sont sans effet tangible sur ce critère ô combien primordial...

**D'ailleurs, l'ANSM, notre agence du médicament (anciennement AFSSAPS) s'est pour l'occasion fendue d'un point d'information le 13 mars 2013<sup>27</sup> dans lequel elle affirme vigoureusement la place des IEC en première intention. Les sartans ne devant être prescrits qu'en cas d'intolérance aux IEC...**

Qui a vu passer ce « point d'information » ? Qui en a tenu compte dans sa prescription ?

**Alors, que diable, les DAM ne pourraient-ils pas se faire le porte-voix de l'ANSM ?**

L'aliskiren seul (RASILEZ®) ou associé à l'hydrochlorothiazide (RASILEZ® HCT), et la triple association à doses fixes valsartan + amlodipine + hydrochlorothiazide (EXFORGE® HCT) font partie de ces médicaments dont la revue Prescrire recommande, compte-tenu de rapports bénéfices risques défavorables, l'arrêt de la prescription en attendant que les agences sanitaires les retirent du marché. Téléchargez l'article « Pour mieux soigner : des médicaments à écarter » en accès libre sur le site de la revue ([ici](#)).

A noter à contrario que le captopril, LOPRIL®, s'était vu décerné en 1983 la Pilule d'Or par la revue Prescrire... (Télécharger [ici](#) les 32 ans de palmarès Prescrire des médicaments)

Grâce à son association fixe avec la lercanidipine, inhibiteur calcique non évalué sur la morbi-mortalité, l'énalapril, l'un des meilleurs IEC, a pu repasser devant le lisinopril. Ainsi, le mariage de la carpe et du lapin, a donné naissance en 2011 à plus de 700.000 petites boîtes (en équivalents mensuels) et près de 14 millions d'euros de remboursements supplémentaires à l'assurance maladie pour LERCAPRESS® et ZANEXTRA®. « Ça c'est extra » (pardon pour ce jeu de mot un peu facile) pour Bouchara Recordati (et pour Pierre Fabre), non ?

---

[26] Meta-Analysis Reporting Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in Patients Without Heart Failure. [JACC 2013;61:131-42](#).

[27] Médicaments antihypertenseurs agissant sur le système rénine-angiotensine : rappels des précautions d'emploi et des règles de bon usage - [Point d'information](#). ANSM. 13/03/2013.

## **2. Ni la visite des DAM, ni les échanges confraternels, ni les incitations financières n'auront eu raison des médecins**

### **2.1. La visite des DAM portant sur les médicaments de l'hypertension artérielle**

Nous ne pouvons pas dire que la CNAMTS soit d'une grande transparence sur le sujet. Rien n'a filtré, que se soit sur le nombre de visites réalisées, leur fréquence chez le même médecin, et encore moins sur le contenu de ces éventuelles visites. Aucun bilan n'est disponible. Même Google ne trouve rien. Essayez la requête [ici](#) et vous constaterez que pratiquement rien ne remonte, sinon quelques-uns de nos articles. Le rapport annuel d'activité 2011 de la caisse nationale, encore accessible sur le site « [L'assurance maladie recrute](#) », mentionne tout juste 400.000 visites réalisées par les DAM cette année-là (et 64.000 échanges confraternels réalisés par des praticiens-conseils - No comment...), sans préciser le détail par thématique abordée. Déjà qu'ils ne sont pas bien nombreux, un millier face aux quelques 15 à 20.000 VM des labos. Alors si en plus leur productivité est 3 à 5 fois inférieure (moins de 2 visites par jour en moyenne par DAM, au lieu de 6 au minimum pour les VM) ; Surtout, Google nous remonte en deuxième page la lettre d'information des professionnels de santé N°24 datant de juin 2009 de la CPAM des Landes ([ici](#)), qui nous présente le programme des DAM :

Extrait de la lettre d'information aux professionnels de santé adressée par la caisse des Landes

#### **Programme des délégués de l'Assurance Maladie (DAM)**

Un accompagnement personnalisé des médecins généralistes va prochainement débiter. Les DAM, au cours de leurs visites, proposeront un suivi sur un des thèmes suivants :

- affections de longue durée,
- indemnités journalières,
- transports,
- prévention (dépistage du cancer du sein, vaccination antigrippale),
- antibiotiques,
- statines,
- IPP
- IEC/Sartans.

Ce nouveau mode d'accompagnement des médecins généralistes a été présenté en Commission Paritaire Locale. Les Délégués de l'Assurance Maladie disposeront d'outils spécifiques permettant ce type de suivi.

De leur côté, les pharmaciens seront contactés pour faire un point sur les médicaments génériques, au cours de l'été 2009.

Quant aux infirmiers landais, les DAM vont leur présenter l'avenant 1 à la convention, le nouveau dispositif de régulation de l'offre de soins infirmiers, ainsi que la décision de la Mission régionale de santé (MRS) définissant le classement des zones de dotation en infirmiers. En parallèle, des recommandations sur les pansements primaires leur seront diffusées.

Avouez que vous n'enviez pas vraiment les DAM. 400 visites dans l'année, 10 thématiques différentes à porter chez les médecins généralistes (dont les IEC/sartans), mais ce n'est pas tout. Il faut aussi aller voir les pharmaciens pour qu'ils substituent des génériques, et les infirmiers pour leur présenter leur convention et des recommandations portant sur les pansements... Bon, ce n'est pas sérieux quoi !

Pas de visite des DAM, ou des visites si peu fréquentes, pas d'effet sur la prescription.

Pourtant l'efficacité de la visite médicale, qui n'est plus à démontrer, a été mesurée récemment par un thésard en Médecine générale, pour les IEC et sartans. La Cnamts ferait bien d'en prendre de la graine :

Eric FAVEREAU, du journal Libération, dans un article de juillet 2012 « Du poids du visiteur médical sur l'ordonnance » ([ici](#)) s'appuie sur la thèse d'un médecin breton, Etienne FOISSET, qui a étudié la relation entre les prescriptions observées chez 179 généralistes tirés au sort et la fréquence à laquelle ils reçoivent les visiteurs médicaux. La prescription des IEC et sartans, rapporte le journaliste, constitue l'un des exemples les plus frappants.

Le tableau ci-dessous, extrait de la thèse d'Etienne FOISSET, montre l'excellente corrélation entre la fréquence de réception des visiteurs médicaux et la part que le médecin accorde aux sartans par rapport aux IEC dans ses prescriptions...

Pour télécharger la thèse de Médecine d'Etienne FOISSET : [http://www.puppem.com/Documents/Th%C3%A8se\\_MG\\_E\\_FOISSET\\_Impact\\_VM\\_03-2012.pdf](http://www.puppem.com/Documents/Th%C3%A8se_MG_E_FOISSET_Impact_VM_03-2012.pdf)

	Prescriptions de sartans		Prescriptions d'IEC		Rapport des prescriptions sartans/ IEC	
	moyenne	écart-type	moyenne	écart-type	moyenne	écart-type
Groupe 1	223	153	202	141	<b>1,39</b>	0,91
Groupe 2	120	109	85	84	<b>1,64</b>	0,99
Groupe 3	279	180	197	99	<b>1,60</b>	0,81
Groupe 4	276	181	179	104	<b>1,65</b>	0,84
Groupe 5	358	273	221	113	<b>1,69</b>	1,04
Groupe 6	355	204	210	114	<b>1,92</b>	1,12
r <sup>2</sup> (p)	0,33 (<0,001)		0,2 (0,01)		<b>0,15 (0,04)</b>	

Les généralistes bretons ont été stratifiés selon le nombre de visiteurs reçus par demi-journée d'activité : groupe 1 = fréquence 0 ; groupe 2 = 0 à 0,19 ; groupe 3 = 0,20 à 0,39, groupe 4 = 0,40 à 0,59, groupe 5 = 0,60 à 0,99, groupe 6 = supérieure à 1 ;

A quand une thèse de médecine portant sur la corrélation entre la fréquence de la visite des DAM sur les antihypertenseurs et la prescription de généralistes ?

Il est vrai que nous aurions du mal avec les DAM, car ne dépassant pas une visite par thème et par an chez le même médecin, il est impossible de sortir la moindre statistique...

## **2.2. Echanges confraternels portant sur les médicaments de l'hypertension artérielle**

En fouillant un peu plus (Merci Google), nous tombons sur une présentation faite en mars 2012 ([ici](#)), par la Caisse centrale d'assurance maladie des Bouches du Rhône et la Direction régionale du service médical PACA-Corse, sur l'accompagnement des professionnels de santé pour atteindre les objectifs de maîtrise médicalisée des dépenses ; Ô immense bonheur, nos fouilles archéologiques ne viennent-elles pas d'exhumer au grand jour d'importants supports de communication, remontant à la période paléolithique de l'ère glaciaire et destinés à influencer les médecins néandertaliens dans leur façon de prescrire les antihypertenseurs (pages 52 à 55).

Extrait d'un support de communication utilisé par la CCAM des Bouches-du-Rhône

<b>HYPERTENSION ARTÉRIELLE</b>			<b>Juillet 2009</b>
<b>Chez les 60 ans et plus</b>			
<b>Coût des traitements de première intention par diurétiques thiazidiques, hors associations fixes.</b>			
<b>Molécule</b>	<b>Nom commercial</b>	<b>Posologie journalière usuelle</b>	<b>Coût minimal pour 30 jours<sup>(1)</sup></b>
Hydrochlorothiazide	Esidrex®	25 mg	2,16 €
Indapamide	Génériques	1,5 mg	7,54 €
		2,5 mg	7,69 €
	Fludex® LP	1,5 mg	9,89 €
	Fludex®	2,5 mg	12,57 €
Cicletanine	Tenstaten®	50 mg	13,35 €

Domage, ces documents qui n'ont vraiment rien de très sexy, sont datés de juillet 2009. En clair, circulez, il n'y a rien à voir. Bien que les antihypertenseurs flirtent avec les 2 milliards d'euros de remboursement annuel, il ne semble pas que l'assurance maladie ait mené de campagne sur ce thème en 2010, 2011, 2012...

### **2.3. Des incitations financières qui n'ont pas davantage donné de résultat**

Le « P4P », paiement à la performance, est devenu à l'usage la « ROSP » pour « rémunération sur objectif de santé publique » (Voir « ROSPEZ malin » dans la [Lettre UG ZAPPING N°69](#) du 21 janvier 2013 - Dr Claude BRONNER).

Dans le domaine de la prise en charge de l'hypertension artérielle, les objectifs 201228 dont l'atteinte conditionne ces jours-ci le versement de primes, étaient les suivants :

Thème / sous-thème	Indicateurs	Objectif intermédiaire	Objectif cible	Seuil minimal	Prime
Le suivi des pathologies chroniques / Hypertension artérielle	Nombre de patients MT traités par antihypertenseurs dont la pression artérielle est $\leq$ à 140/90 mm Hg, rapporté à l'ensemble des patients MT traités par antihypertenseurs	50%	$\geq$ 60%	20 patients	280 €
Efficience / Antihypertenseurs	Prescription (en nombre de boîtes) des antihypertenseurs dans le répertoire des génériques / l'ensemble des antihypertenseurs prescrits (en nombre de boîtes)	64%	$\geq$ 65%	130 boîtes	385 €
Efficience / IEC	Prescription (en nombre de boîtes) d'IEC/l'ensemble des IEC + sartans prescrits (en nombre de boîtes)	45%	$\geq$ 65%	50 boîtes	385 €

Le hasard de l'actualité fait que la publication de notre article coïncide avec la mise en ligne hier par la Cnamts d'un [dossier de presse](#) « Rémunération sur objectifs de santé publique : une mobilisation des médecins et de l'assurance maladie en faveur de la qualité des soins ».

Nous y relevons :

#### **« Optimisation des prescriptions / Efficience**

Les résultats obtenus dans ce domaine par les médecins concernés sont plutôt **satisfaisants**. Le respect des recommandations de la Haute Autorité de Santé a ainsi progressé... le recours aux IEC plutôt qu'aux sartans demeure à un taux presque inchangé de 39,6%,..., La progression (des génériques) est également notable pour les antihypertenseurs (13%) permettant de dépasser l'objectif cible fixé (65%). Ce phénomène est en partie lié en partie aux entrées dans le répertoire d'IPP, de statines et d'anti-hypertenseurs en 2012, mais ne se résume pas à ces facteurs ».

Décryptage :

La part des inhibiteurs d'enzyme de conversion (IEC) sur l'ensemble des prescriptions d'IEC et de sartans (en nombre de boîtes) est restée parfaitement stable, passant de 39,4% fin décembre 2011 à 39,6% (voir le tableau page 22 du dossier de presse). Ce qui signifie que les médecins n'ont absolument pas adhéré aux recommandations de la HAS contrairement à l'affirmation de la Cnamts qui voudrait nous faire prendre des « vessies pour des lanternes »...

Notons que le dossier de presse ne mentionne aucun résultat en rapport avec le 1<sup>er</sup> objectif du tableau ci-dessus, à savoir le contrôle tensionnel strict imposé par l'industrie du médicament à 140/90 mmHg, responsable de sur-prescriptions iatrogènes, notamment chez les personnes âgées (chutes +++), et inutiles chez les autres, puisque l'on sait aujourd'hui qu'à partir d'une baisse de 10 à 15 mmHg de la pression artérielle systolique, le maximum de bénéfice est obtenu en termes de morbi-mortalité (Prise en charge de l'hypertension artérielle en médecine générale - N° 1, 2 et 3. François GUEYFFIER. Médecine. Mars, avril et juin 2006, p118-22, p163-7 et p 258-60)...

50.584 médecins généralistes vont chacun percevoir en moyenne 4.982 Euros au titre de cette prime à la performance sur la réalisation des objectifs de l'année 2012... Un coût d'environ 250 millions d'euros pour la collectivité et qui manifestement n'aura produit aucune amélioration sur la qualité de prise en charge médicamenteuse des sujets hypertendus.

---

28 Arrêté du 5 mars 2012 portant approbation des avenants N°3, N°5 et N°6 à la convention nationale organisant les rapports entre les médecins libéraux et l'assurance maladie signée le 26 juillet 2011. JORF, Texte21 sur 115. 22/03/2012

### **3. Des recommandations fortement biaisées par les conflits d'intérêts de leurs auteurs**

Dans l'attente d'une nouvelle recommandation HAS sur la prise en charge du patient hypertendu, celle publiée en janvier 2013 par la SFHTA (Société Française de l'Hypertension Artérielle) est une caricature de ce qu'il ne faudrait plus jamais toléré dans notre pays.

Un article publié sur le site de l'association FORMINDEP « Pour une formation et une information médicales indépendantes de tout autre intérêt que celui de la santé des personnes », presque simultanément à celui-ci, fait la lumière sur la recommandation de la société savante :

« Faut-il suivre les dernières recommandations de la SFHTA sur la prise en charge de l'HTA de l'adulte et sur la mesure de la pression artérielle ? » : <http://www.formindep.org/Faut-il-suivre-les-dernieres.html>

#### **4. Conclusion - Comment sortir du désordre orchestré par les firmes ? Une feuille de route à destination des pouvoirs publics**

Il conviendrait de :

- Rendre immédiatement opérante la visite des DAM sur les antihypertenseurs, comme sur les autres médicaments, en lui fixant des objectifs et en la professionnalisant,
- Les principaux objectifs pour faire évoluer qualitativement la prescription, un enjeu à la fois sanitaire et médico-économique, sont le recul des sartans, de l'aliskiren, de la lercanidipine, du bisoprolol et du nébivolol, des associations fixes visant au contournement des génériques, au profit de médicaments mieux éprouvés et moins coûteux, les chefs de file des IEC (captopril, énalapril), l'amlodipine, ...
- Inciter les fabricants de génériques et / ou autoriser l'AGEPS (Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris) à produire et commercialiser de la chlortalidone à 12,5 et 25 mg, le diurétique apparenté aux thiazides pour lequel nous disposons du meilleur niveau de preuve d'efficacité sur la morbi-mortalité, que Novartis à arrêté de commercialiser (en France) pour des raisons mercantiles...
- Charger la HAS d'élaborer avec des experts indépendants et de publier rapidement maintenant une nouvelle recommandation en la matière. Elle pourra s'inspirer de ce qui a été fait par nos voisins britanniques il y a presque 2 ans déjà...

#### **A lire aussi :**

> Pour approfondir le sujet de la prise en charge de l'adulte hypertendu en médecine générale, nous vous proposons de lire la thèse de médecine extrêmement bien documentée, avec « cerise sur le gâteau », une enquête de pratiques réalisée chez 381 médecins généralistes du Val-d'Oise, de Charlotte FREISZ, téléchargeable [ici](#), sur [Voixmedicales.fr](http://Voixmedicales.fr), le blog de l'expertise médicale généraliste indépendante.

A noter, les principaux enseignements de l'enquête menée en 2010-2011 par Charlotte FREISZ :

- Plus du tiers des médecins généralistes, ne privilégie qu'une seule classe d'antihypertenseurs en première intention, à savoir les sartans pour 71% et diurétiques thiazidiques dans moins de 20% !
- Sur l'ensemble des réponses (choix multiple possible) les scores obtenus en prescription de 1<sup>ère</sup> intention sont respectivement, 1. Sartans : 59% ; 2. IEC : 44% ; 3. Inhibiteurs calciques : 30% ; 4. Diurétiques : 28% ; 5. Bêta-bloquants : 15%
- Un 5<sup>ème</sup> seulement des MG du Val-d'Oise ont déclaré connaître l'étude [ALLHAT](#),
- Seulement 10% des MG ne reçoivent jamais de visiteurs médicaux,
- 53% des MG répondants ont déclaré recevoir la visite médicale plus d'une fois par semaine,
- Les médecins ayant déclaré prescrire un diurétique en 1<sup>ère</sup> intention sont plus fréquemment des lecteurs de la revue Prescrire et moins souvent des lecteurs du Quotidien du Médecin (56% vs 32%, p=0,0001). Ils ont moins souvent comme source d'information les visiteurs médicaux de l'industrie (37% vs 61%, p<0.0001).

> Pour comprendre l'urgence qu'il y a en France à agir pour améliorer la qualité de la prescription médicamenteuse :

Lire l'interview du Pr Bernard BÉGAUD, par Eric FAVEREAU, Libération 10/01/2013 : [http://www.liberation.fr/societe/2013/01/10/sur-la-pilule-on-va-en-faire-trop-pour-ne-pas-en-avoir-fait-assez\\_873165](http://www.liberation.fr/societe/2013/01/10/sur-la-pilule-on-va-en-faire-trop-pour-ne-pas-en-avoir-fait-assez_873165)

Morceaux choisis :

« Très rapidement, on aurait pu pointer l'évolution des ventes de ces nouvelles pilules, et s'en étonner... à la différence des autres pays européens, les pilules dites de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> générations représentent la majorité des ventes et sont très souvent prescrites en première intention... Sans tenter

de le corriger (le dérapage), on a laissé prendre la majorité du marché à des pilules qui sont faites pour une deuxième intention.... Mais ce fut la même chose avec le Mediator : on a noté qu'il était prescrit massivement hors autorisation de mise sur le marché, et on a laissé faire... Autre exemple : les psychotropes. On sait qu'il y a, en France, un abus de consommation et un mauvais usage. Trois rapports gouvernementaux l'ont noté ces dix dernières années et fait des propositions ; ils sont restés dans des tiroirs... Regardez les benzodiazépines : la moitié des utilisateurs en prennent pendant plusieurs années alors que ce devait être une prescription de quelques semaines. Nous sommes complètement en dehors des clous : si l'on ne fait rien, il est sûr qu'il y aura des problèmes... »

« Aujourd'hui, tout a changé : si l'on veut être efficace, il faut être proactif, aller au-devant des problèmes avant qu'ils ne deviennent crise, travailler sur ce qui risque de peser le plus, c'est-à-dire sur les médicaments les plus vendus, ou qui sont mal utilisés, ou mal prescrits. Car, là, les risques sont multipliés et deviennent intolérables, parce qu'il n'y a pas de bénéfice en face »

« Nous devrions en priorité lister les utilisations non conformes des médicaments »

« Si on le faisait, on éviterait des centaines de décès, mais aussi des milliards d'euros liés à la iatrogénèse, avec tous les préjudices provoqués par ces mauvaises utilisations. Ce nouveau paradigme n'arrive pas à s'imposer : on pouvait penser que le Mediator allait servir de déclencheur et on s'aperçoit que, pour l'instant, cela n'est toujours pas le cas »

Egalement, interview du Pr B. BÉGAUD par Afsané SABOUHI au Nouvel Observateur, 12/01/2013 : <http://pourquoi-docteur.nouvelobs.com/Pr-Bernard-Begaud--%C2%AB-La-prochaine-crise-du-medicament-est-deja-previsible-%C2%BB-1854.html>