

Polypill: mythe ou réalité virtuelle ?

L'histoire de la « polypill » remonte au numéro du British Medical Journal daté du 28 juin 2003, qui publiait un article relativement provoquant de NJ Wald et MR Law intitulé "*A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%*"*, affirmant que, sur la base des données de la littérature (méta-analyse d'études randomisées contrôlées et études de cohorte), une préparation combinant six principes actifs pourrait atteindre ce but ambitieux (1). Il s'agirait de combiner une statine avec trois antihypertenseurs à demi-dose (par exemple, un thiazide, un bêtabloqueur et un inhibiteur de l'enzyme de conversion), 0,8 mg d'acide folique et 75 mg d'aspirine.

De prime abord, cette stratégie semble rationnelle puisqu'elle permettrait de s'attaquer aux quatre facteurs de risque les plus fréquents dans le domaine cardiovasculaire, soit l'hypercholestérolémie, l'hypertension, l'homocystéine et l'hyperactivité plaquettaire. Cette préparation réduirait les événements liés à une maladie cardiaque ischémique de 88% (95% CI, 84-91%) et les accidents ischémiques cérébraux de 80% (95% CI, 71-87%). Ces prédictions sont décrites comme robustes, puisque l'efficacité de cette préparation ne serait diminuée que de 4% si l'estimation de son impact sur la réduction des facteurs de risque s'avérait surestimée de 10% (1).

Ce traitement s'appliquerait en prévention secondaire chez les patients atteints d'une maladie cardio-cérébro-vasculaire, en prévention primaire en cas d'angine de poitrine, d'accident ischémique transitoire cérébral, de maladie vasculaire périphérique ou de diabète, ainsi qu'à tous les patients âgés de plus de 55 ans, puisque 96% des décès par infarctus ou accident ischémique cérébral sont observés dans cette tranche d'âge. Selon les auteurs, une personne sur trois dans ces populations combinées en tirerait un bénéfice, estimé à 11-12 ans de vie sans infarctus ni accident ischémique cérébral en cas de prévention secondaire et pouvant atteindre 20 ans chez les patients asymptomatiques à l'âge de 55 ans. De plus, Wald and Law prétendent que mesurer les facteurs de risque cardiovasculaire ou surveiller l'impact du traitement ne serait pas nécessaire, ce qui faciliterait grandement son application à large échelle.

Des effets secondaires toucheraient entre 8 et 15% des patients, mais même si 10% des gens traités étaient intolérants à cette préparation, elle conserverait un intérêt considérable en termes de santé publique. Finalement, sur un plan financier, l'utilisation de génériques pour fabriquer cette préparation permettrait de réduire les coûts.

Les auteurs concluent qu'il est temps d'abandonner le dogme

selon lequel les facteurs de risque doivent être mesurés individuellement et traités seulement s'ils s'avèrent anormaux (1).

Comme on peut l'imaginer, cette publication a suscité un immense intérêt auprès des médias, à peine tempéré par quelques voix critiques soulignant l'existence de quatre obstacles majeurs dont l'examen est intéressant à plus d'un titre :

- l'évidence disponible dans la littérature ;
- les contraintes liées à la fabrication et à l'administration de ce médicament ;
- les obstacles économiques ;
- les arguments philosophiques et éthiques.

L'évidence disponible dans la littérature

L'article de Wald et Law est publié simultanément à deux de leurs travaux. Le premier est une revue systématique/méta-analyse de l'impact des statines sur le taux de LDL cholestérol (164 études randomisées contrôlées contre placebo avec six statines différentes), sur la maladie cardiaque ischémique (58 études randomisées contrôlées) et sur la maladie cérébrovasculaire (9 étu-

* *Une stratégie pour réduire de plus de 80% les maladies cardiovasculaires.*

des de cohorte et les mêmes 58 études randomisées). Cela représente au total 24 000 patients traités et 17 000 sous placebo. Les résultats montrent qu'une baisse du taux de LDL cholestérol de 1,8 mmol/l en moyenne entraîne une diminution du risque d'événement cardiovasculaire de 60% et cérébrovasculaire de 17% (2).

Le deuxième, une méta-analyse de 354 études randomisées contrôlées contre placebo, examine l'impact cardio-cérébrovasculaire de différents médicaments antihypertenseurs à faible dose. Groupant 40 000 patients traités et 16 000 sous placebo, elle montre qu'une combinaison de médicaments à faibles doses augmente l'efficacité, diminue les effets secondaires et réduit l'incidence d'infarctus de 46% ainsi que d'accidents ischémiques cérébraux de 63% dans la tranche d'âge de 60 à 69 ans (3).

Les éléments supportant l'article sur la polypill reposent ainsi sur les conclusions combinées de multiples études, pour la plupart randomisées et contrôlées mais regroupant des patients hautement sélectionnés. De plus, seuls les risques relatifs sont mentionnés, malgré l'importance de connaître les risques absolus pour les mettre en relation avec les risques d'effets indésirables, non négligeables. Les populations étudiées ne représentent pas la population générale et il est exagéré de conclure que le bénéfice observé dans cette dernière serait du même ordre.

L'application d'un médicament à la population générale entraîne habituellement deux effets : une diminution de l'efficacité primaire et une augmentation de l'incidence des effets secondaires. Ainsi, on peut estimer

à moins de 1% par an la probabilité qu'un individu de 55 ans en bonne santé tire un bénéfice de la prise de polypill pendant 10 ans (ce calcul prend en compte une efficacité relative de 80% et l'applique simplement à un individu à faible risque absolu d'événement vasculaire, de l'ordre de 12% sur les 10 ans à venir). De son côté, le risque d'effets secondaires est lui bien réel, de l'ordre de 6% par an, dont certains, les hémorragies digestives par exemple, potentiellement mortels.

La seule étude de population sur ce sujet a été publiée en 2005 (4), sur une base de données regroupant 1,18 millions de patients suivis durant 8 ans au minimum dans 89 pratiques de médecine générale de 23 régions d'Angleterre. Il s'agissait d'une étude de prévention secondaire concernant 9064 patients souffrant de maladie cardiaque ischémique, de même âge, sexe et année de diagnostic, appariés à 2266 patients décédés.

Les résultats montrent que la combinaison de statine, d'aspirine et de bêtabloqueur est la plus efficace, réduisant, toutes causes confondues, la mortalité de 83% (95% CI, 77-88%). L'adjonction d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion n'entraînait une diminution de mortalité que de 75% (95% CI, 65-82%) et une combinaison de statine, aspirine et inhibiteur de l'enzyme de conversion de 71% seulement (95% CI, 59-79%).

Les auteurs concluent qu'il n'y a donc pas de bénéfice à ajouter un inhibiteur de l'enzyme de conversion au traitement, même après ajustement pour la présence ou non d'insuffisance cardiaque congestive. Les observations étaient similaires lorsque l'analyse était restreinte aux personnes

âgées de plus de 65 ans. Cette étude souffre évidemment des limites d'une étude observationnelle mais elle est la seule à montrer qu'un traitement combiné, certes différent de celui proposé pour la polypill, peut être efficace dans la population générale.

Les contraintes liées à la fabrication et à l'administration

Le traitement médicamenteux des patients est difficile lorsque plusieurs principes actifs doivent être combinés, dans la mesure où des interactions peuvent limiter, voire annuler, l'effet de l'un d'eux ou, au contraire, l'augmenter et entraîner une toxicité.

Par ailleurs, la conservation de ces six substances au sein d'une seule forme galénique risque de poser des problèmes de fabrication. Enfin, l'horaire d'administration idéal des uns pourrait ne pas être compatible avec celui des autres.

Telle que préconisée par Wald et Law (1), une administration ne se souciant ni des facteurs de risque ni de l'impact du traitement impliquerait que ce médicament soit disponible hors prescription médicale. Dans cette perspective, il devrait satisfaire aux critères établis suite aux vifs débats qui ont précédé la mise à disposition des statines en vente libre (5).

Si les bénéfices semblent dépasser les risques, le potentiel de mauvaise utilisation et d'abus n'est certainement pas négligeable et les 8 à 15% d'effets secondaires attendus (probablement davantage en cas d'administration à la population générale du fait des comorbidités dont elle souffre) font douter que le médi-

cament puisse être utilisé de manière sûre et effective sans implication médicale. Par ailleurs, l'administration systématique dès l'âge de 55 ans ne permet plus de remplir le critère stipulant que le patient soit capable d'établir lui-même le diagnostic de sa maladie.

Les obstacles économiques

Les obstacles économiques sont essentiellement de deux types : le coût à charge du système de santé et les facteurs de nature à inciter l'industrie pharmaceutique à développer ce médicament et les médecins à le prescrire.

Les données disponibles sur la prévention des maladies cardiovasculaires par réduction du facteur de risque « hypercholestérolémie » montrent que le rapport coût-bénéfice varie énormément en fonction du but thérapeutique poursuivi et du profil du patient. Il est évidemment plus favorable en prévention secondaire, puisque la probabilité de récurrence est forte, qu'en prévention primaire, où tous les patients traités ne vont pas forcément développer la maladie. De même, plus le patient avance en âge, plus le nombre de facteurs de risque augmente, et plus le rapport coût-bénéfice devient favorable. Une analyse détaillée effectuée aux Etats-Unis donne des résultats édifiants (6) : le coût additionnel par année de vie gagnée ajustée en qualité (QALY) par rapport à un régime seul varie en prévention primaire entre USD 54 000/QALY (homme, 35-44 ans, cholestérol > 4,9 mmol/l, 3 FRC*) et USD 1 400 000 / QALY (femme, 35-44 ans, cholestérol 4,2-4,9 mmol/l, 0 FRC). En prévention secondaire, ces

mêmes profils entraînent un coût additionnel de USD 4500 et USD 40 000 respectivement (6).

Appliquée systématiquement à la population suisse, qui compte environ 2 millions de personnes âgées de plus de 55 ans, cette politique représenterait une charge importante pour le système de santé (6), même si l'ensemble des principes actifs de la polypill sont disponibles sous forme de génériques. La préparation serait moins chère que les préparations originales, sans impact autre que sur le facteur « coût » du rapport coût-bénéfice.

Par ailleurs, les facteurs susceptibles d'inciter une firme pharmaceutique à se lancer dans l'aventure sont relativement faibles : les contraintes techniques évoquées plus haut risquent de rendre le développement difficile et onéreux et le prix de vente du produit final serait forcément limité par l'inclusion de génériques, sur lesquels les marges sont limitées.

Enfin, les médecins n'ont guère intérêt à soutenir ce type de démarche, dans la mesure où la prescription se ferait sans évaluer les facteurs de risque ni l'impact du traitement et, si l'efficacité répond aux attentes de Wald et Law (1), le nombre de consultations, d'interventions diagnostiques ou thérapeutiques et d'hospitalisations serait massivement réduit. Il ne resterait donc qu'un intérêt de santé publique, que les gouvernements parviennent difficilement à défendre auprès de l'industrie privée.

Les arguments philosophiques et éthiques

Sur un plan plus philosophique, le développement d'une

polypill poserait lui aussi trois types de problèmes : un sentiment de fausse sécurité chez les patients, une distorsion du message de santé publique et la négation du principe d'individualisation thérapeutique.

Un médicament aux bénéfices cliniques si « miraculeux » pourrait inciter les patients à croire qu'il suffit de le prendre pour être protégé, donc qu'on peut négliger les autres facteurs de risque tels que le tabagisme, l'obésité ou la sédentarité. Sur le plan de la santé publique, ce même argument risquerait d'annuler l'impact des campagnes de prévention, voire d'inciter les pouvoirs publics à s'en désengager.

Or, seule une approche globale de l'ensemble des facteurs de risque permet de modifier le pronostic des patients et justifie un tel investissement ainsi que le prix du risque associé.

De plus, un tel médicament constituerait soit un surcoût important pour le système de santé, soit une discrimination économique difficilement justifiable entre les patients qui pourraient en supporter le coût et les autres. Cette situation risquerait du même coup d'amoinrir les bénéfices de santé publique escomptés.

Enfin, la polypill se base sur le concept sous-jacent de « *one size fits all* », effaçant d'un coup toute considération de différences génétiques ou acquises entre individus ainsi que la nécessité d'une prise en charge médicale centrée sur les spécificités de la personne. Cette exigence d'individualisation représente certes davantage un postulat fondamental qu'une conclusion scientifique irréfutable. Néanmoins, sa négation, in-

* FRC = facteur de risque cardiovasculaire.

dépendamment des risques objectifs, pousserait probablement de nombreux patients et soignants vers des médecines affirmant leur attachement à la personnalisation des soins, fut-ce au prix de la rationalité.

Que retenir ?



Ce « scoop » de 2003 nous rappelle plusieurs leçons : l'acceptation non critique d'une innovation technologique ou d'une hypothèse (évidences extrapolées sans données réelles) peut être inefficace, voire dangereuse. La généralisation des résultats d'une

étude randomisée et contrôlée à la population générale peut s'avérer inadéquate. Lorsqu'une mesure est supposée bénéfique à une population sélectionnée, la réalisation ultérieure d'une étude pour établir son efficacité dans la population générale peut s'avérer difficile, voire non éthique.

À première vue, la polypill semble répondre à un objectif thérapeutique hautement souhaitable et justifiable. Elle reste d'actualité, puisqu'une session de la 12^e Réunion du Conseil de la Fondation Suisse de Cardiologie en 2006 lui sera consacrée (P. Buser : « *Kommt die Poly-Pill?* »). Un examen approfondi révèle cependant des limitations importantes qui deman-

dent considération. Enfin, les contraintes des systèmes de santé risquent de conserver à la polypill le statut de mythe plutôt que de réalité potentielle.

Références :

1. Wald. *BMJ* 2003; 325: 1419.
2. Law. *BMJ* 2003; 325: 1423.
3. Law. *BMJ* 2003; 325: 1427.
4. Hippisley-Cox. *BMJ* 2005; 330: 1059.
5. Choudhry. *Ann Intern Med* 2005; 142: 910.
6. Prosser. *Ann Intern Med* 2000; 132: 769.

La rédaction remercie le Dr Jean-Blaise Wasserfallen, Directeur médical des Hospices-CHUV, auteur de ce numéro

Toute correspondance éditoriale doit être adressée au Dr J. Desmeules.

Rédacteur responsable : Dr. J. DESMEULES – E-mail : Jules.Desmeules@hcuge.ch

Comité de rédaction : Prof. J. BIOLLAZ, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. P. BONNABRY, Pharmacie des HUG, Genève. Dr. T. BUCLIN, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. J. CORNUZ, Division d'Evaluation et de Coordination des Soins, CHUV, Lausanne. Prof. P. DAYER, Service de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. J. DESMEULES, Service de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Prof. J. DIEZI, Institut de Pharmacologie et Toxicologie, Lausanne. Prof. J.P. GUIGNARD, Service de Pédiatrie, CHUV, Lausanne. Dr. C. LUTHY, Clinique de Médecine interne de Réhabilitation, Genève. Dr. M. NENDA, Clinique de Médecine I, HUG, Genève. Dr. P. SCHULZ, Unité de Psychopharmacologie clinique, Service de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. N. VOGT, Unité de Gériopharmacologie clinique, Service de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève.

Secrétariat de rédaction : Mme F. Morel, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, Hôpital Cantonal, CH-1211 Genève 14. Tél. 022 382 99 32 - Fax 022) 382 99 40 - E-mail : florence.morel@hcuge.ch.

Administration et abonnements : Editions Médecine et Hygiène, Case postale 456, CH-1211 Genève 4.

Tél. 022 702 93 22 - Fax 022 702 93 55 - E-mail : abonnements@medhyg.ch.

CCP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel : Suisse FS 45.-, étranger FS 84.- (étudiants et assistants : FS 26.-).

Paraît six fois par an.

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2005 -Genève