Influencer la recherche pharmaceutique : un enjeu pour la connaissance des pathologies

Le cas de l'hypercholestérolémie et des statines

Emmanuelle Bonetti

Édition électronique

URL : <https://journals.openedition.org/rei/3593>

DOI : 10.4000/rei.3593

ISSN : 1773-0198

Éditeur

De Boeck Supérieur

Édition imprimée

Date de publication : 15 décembre 2007

Pagination : 213-234

ISSN : 0154-3229

Référence électronique

Emmanuelle Bonetti, « Influencer la recherche pharmaceutique : un enjeu pour la connaissance des pathologies », *Revue d'économie industrielle* [En ligne], 120 | 4e trimestre 2007, mis en ligne le 22 décembre 2009, consulté le 07 juin 2022. URL : <http://journals.openedition.org/rei/3593> ; DOI : <https://doi.org/10.4000/rei.3593>

Ce document a été généré automatiquement le 7 juin 2022.

© Revue d'économie industrielle

Influencer la recherche pharmaceutique : un enjeu pour la connaissance des pathologies

Le cas de l'hypercholestérolémie et des statines

Emmanuelle Bonetti

NOTE DE L'AUTEUR

Ce texte s'appuie sur un travail de thèse dirigé par Philippe Urfalino, « Comment le médicament façonne la maladie ». Cette collaboration a été fondamentale pour l'écriture de cet article. Nous tenons également à saluer le travail critique de Benjamin Coriat, dont les précieux commentaires ont permis de préciser un certain nombre de points.

Introduction

- ¹ Le secteur pharmaceutique bénéficie aujourd'hui d'un intérêt renouvelé, en rapport avec le développement du secteur des biotechnologies¹ et les changements qu'il engendre dans le secteur : nouveaux types de produits, issus de la génétique moléculaire, mis sur le marché et évolution de l'industrie pharmaceutique, notamment par l'alliance des firmes avec de jeunes sociétés spécialisées en biotechnologies et en génie génétique. Cette technologie suscite aussi de nouvelles controverses, principalement en terme de propriété intellectuelle, un débat dont la *Revue d'Économie Industrielle* s'est fait l'écho il y a quelques années (Coriat, 2002). Les travaux portant sur cette mutation majeure dans le domaine de la santé font preuve d'une diversité de points de vue impressionnante. Mais, paradoxalement, l'analyse du rapport entre l'élaboration de ces traitements novateurs et la connaissance acquise sur les maladies continue de faire défaut. Il faut souligner que les historiens de la médecine ont peu

souvent porté intérêt au rôle de la thérapeutique, et donc à cette relation, ainsi que le remarque Charles E. Rosenberg (1992) dans *Explaining epidemics and other studies in the history of medicine*. Or, il importe d'examiner ce lien complexe entre conception du médicament et savoir sur la maladie, afin d'apprécier notamment les évolutions contemporaines dans le secteur de la pharmacie.

- 2 L'objectif de cet article est donc de montrer que les enjeux autour de la conception des médicaments orientent la connaissance relative des pathologies traitées. Le développement des statines, des molécules conçues pour traiter l'hypercholestérolémie, nous servira de fil rouge pour traiter de cette question². Dans un premier temps, nous explorerons la relation d'ordre cognitif qui prévaut entre une maladie et son médicament. Dans un second temps, nous porterons le regard sur les enjeux sociaux et économiques dont le médicament est l'objet. Il s'agit de rendre intelligible les processus par lesquels les interactions entre les principaux acteurs (cliniciens-chercheurs, firmes pharmaceutiques, autorités sanitaires) de la recherche pharmaceutique, affectent la définition des maladies.

I. – Les hypocholestérolémiants : un vecteur de connaissances

- 3 La connaissance élaborée autour du rôle du cholestérol dans l'organisme a été profondément structurée par l'utilisation de molécules agissant sur ce paramètre. Les effets des médicaments abaissant le taux de cholestérol, les hypocholestérolémiants de la classe des statines, ont représenté un élément fondamental pour établir une relation entre hypercholestérolémie et maladie cardiovasculaire.

1. Hypercholestérolémie et maladies cardiovasculaires : une longue histoire

- 4 Dès le milieu du 19^{ème} siècle, des chercheurs ont fait l'hypothèse que le cholestérol avait un effet délétère sur les artères, provoquant de l'athérosclérose³ et donc des maladies cardiovasculaires. Les premières autopsies effectuées à la Renaissance ont révélé que les artères coronaires des vieillards étaient étroites, sinueuses et épaissies (Abastado, 1998). À partir du milieu du 19^{ème} siècle, les médecins produisent des théories sur l'origine de ce durcissement artériel, considérant que le passage du cholestérol dans la paroi artérielle en est la cause initiale (Virchow, 1856). L'expérimentation sur l'animal permet d'asseoir cette hypothèse⁴. Mais ces connaissances ne se traduisent pas par la recherche d'un traitement pour enrayer le processus athéroscléreux. En effet, la théorie dominante des médecins sur l'athérosclérose est qu'elle ne peut être soignée et qu'il n'est pas possible de prévenir les maladies cardiaques (Rothstein, 2003). Jusqu'au début des années 50, l'athérosclérose est considérée comme une conséquence inévitable du fait de vieillir. Il faut également noter que l'incidence des maladies cardiaques est très peu connue à cette époque.
- 5 Les années d'après-guerre voient se développer un intérêt grandissant pour les pathologies cardiovasculaires, dû à l'incidence accrue des maladies chroniques qui signent ce qu'on a appelé la transition épidémiologique (Aronowitz, 1999). La mortalité

cardiovasculaire représente depuis cette période un tiers de la mortalité dans les pays occidentaux. Cette montée inquiétante de la pathologie cardiovasculaire provoque donc un effort de recherche sur les causes de ces maladies. Les premières études épidémiologiques sur les maladies cardiovasculaires sont lancées dans un contexte d'inquiétude⁵. L'influence du taux de cholestérol sur la survenue de pathologie cardiovasculaire est attestée en 1957 : le risque est multiplié par cinq en comparant les bas niveaux à ceux des fortes hypercholestérolémies (Postel-Vinay & Corvol, 1999). Au début des années 60 émerge le terme de « facteur de risque du développement » de ces pathologies, dont fait partie le taux de cholestérol (Kannel & *al.*, 1961 ; 1964). Ainsi que le remarque A. Fagot-Largeault (1989), la corrélation ne peut donner qu'une « *présomption de causalité* » (p. 153). Mais elle ajoute également : « *La mise en évidence d'une corrélation ne pose pas la question de savoir si une influence causale existe. Elle montre qu'une influence causale existe, reste à déterminer laquelle* » (p. 155). C'est en partie ce à quoi vont s'employer les essais cliniques menés avec des molécules permettant d'abaisser le taux de cholestérol.

2. L'effet de preuve des hypocholestérolémiants

- 6 Deux séries de travaux – la recherche sur le mécanisme de l'athérosclérose et l'épidémiologie de la maladie cardiaque – semblent indiquer que l'hypercholestérolémie est responsable de la maladie cardiovasculaire. Néanmoins, il est fondamental pour confirmer cette théorie de montrer qu'une baisse du taux de cholestérol réduit la mortalité cardiovasculaire. Les premiers hypocholestérolémiants ont d'abord introduit le doute. En revanche, l'efficacité des statines a clos la controverse et confirmé des intuitions vieilles de plus d'un siècle.

2.1. La remise en cause de l'hypothèse de l'hypercholestérolémie sous l'effet du médicament

- 7 Pour parachever la démonstration du rôle causal du cholestérol dans les maladies cardiovasculaires, il faut démontrer qu'une baisse du cholestérol est associée à une baisse de la maladie, afin d'éliminer l'influence éventuelle d'un tiers facteur. Plusieurs médicaments ayant une action sur le cholestérol sont développés au cours des années 60 et 70 : œstrogènes, acide nicotinique, cholestyramine et clofibrate. Ces molécules permettent bien de baisser le taux de cholestérol dans l'organisme. Mais l'enthousiasme initial va rapidement s'estomper, avec les résultats des études de prévention menées pour mesurer l'effet de ces médicaments sur la maladie cardiovasculaire.
- 8 Les médicaments vont donc faire l'objet d'essais dits de prévention, afin de mesurer l'effet de la baisse du cholestérol sur l'incidence de la maladie cardiovasculaire : le Coronary Drug Project⁶ (Zukel, 1983) avec cinq médicaments (acide nicotinique, clofibrate, dextrothyroxine, et des œstrogènes à deux dosages différents) ; l'essai de l'OMS (Heady, 1973) avec le clofibrate et le Coronary Primary Prevention Trial (Anonyme, 1979) avec la cholestyramine. La multiplication de ces essais indique les doutes qui agitaient la communauté médicale et les pouvoirs publics sur l'hypothèse de l'hypercholestérolémie. Or, les trois essais vont produire des résultats négatifs, ce qui va mettre en doute l'hypothèse que le cholestérol est un facteur de risque des maladies cardiovasculaires. La prise de ces médicaments n'entraîne aucune baisse de la mortalité

cardiovasculaire et dans le cas de l'essai OMS, avec le clofibrate, la mortalité totale est augmentée par rapport au placebo⁷. La seconde moitié des années 80 est marquée par des résultats d'essais moins négatifs mais toujours peu concluants.

- 9 Le professeur Oliver, le responsable de l'essai OMS, mène alors la fronde contre l'utilisation des médicaments pour baisser le cholestérol (Aronowitz, 1999). La décennie 80 est le théâtre d'une controverse entre cliniciens au sujet de l'hypercholestérolémie. Elle perdure jusqu'aux résultats d'un nouvel essai de prévention, mené avec une molécule innovante de la classe des statines, qui démontre que la baisse du taux de cholestérol est corrélée à une baisse de la mortalité cardiovasculaire et totale.

2.2. Le rôle des statines dans la compréhension de la maladie cardiovasculaire

- 10 Le développement des statines a ceci de particulier que le traitement a été conçu à partir de connaissances sur le mécanisme fin de l'hypercholestérolémie, issues de travaux menés en génétique. Nous verrons que la réduction de la maladie cardiovasculaire engendrée par ce traitement a constitué pour les cliniciens une preuve majeure pour l'hypothèse du rôle nocif d'un taux élevé de cholestérol.
- 11 Brown et Goldstein sont deux chercheurs dont les travaux ont marqué le domaine de l'hypercholestérolémie par leurs découvertes, issues de la génétique, au cours de la décennie 70 (Lyon, 1986). En 1973, ils mettent en évidence l'existence des récepteurs du cholestérol néfaste, le LDL⁸ et élucident le mécanisme par lequel le récepteur contrôle la synthèse du cholestérol⁹ (Brown & al., 1973). Ces résultats conduisent à l'élaboration d'un traitement qui agit sur la cible identifiée. Le but est d'isoler des molécules qui inhibent l'HMG-CoA réductase, l'enzyme clé dans la synthèse du cholestérol endogène. Ce seront les statines, dont les pionnières sont la lovastatine de Merck, mise sur le marché en 1987 aux États-Unis et la pravastatine de Bristol-Myers-Squibb en 1989. Le laboratoire Merck lancera en 1991 un dérivé synthétique de la lovastatine, la simvastatine.
- 12 La firme Merck met alors en œuvre un essai de prévention secondaire, c'est-à-dire chez des individus atteints d'une maladie cardiovasculaire, avec la simvastatine, nommée 4S. Celui-ci s'avère positif : la mortalité totale est réduite de 30 %, une réduction due seulement à la réduction de la mortalité d'origine cardiovasculaire¹⁰ (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994). Ce résultat représente une avancée majeure, saluée par l'ensemble des spécialistes¹¹. L'étude est la preuve que baisser le cholestérol réduit la survenue des maladies cardiovasculaires, elle valide une hypothèse scientifico-médicale. L'effet de preuve est d'autant plus important que les statines ont été développées à partir d'une connaissance fine du mécanisme aboutissant à l'hypercholestérolémie. Les statines ont donc une place particulière dans l'histoire de l'hypercholestérolémie. La molécule n'est pas seulement un traitement, elle s'inscrit dans l'histoire de la connaissance de la maladie cardiovasculaire.

2.3. L'acquisition de nouveaux savoirs

- 13 La découverte de ce médicament a également un certain impact sur la recherche fondamentale relative au processus d'athérosclérose. La première conséquence concerne l'hypothèse d'un nouveau mécanisme pathologique, celui qui lie taux de cholestérol et Accident Vasculaire Cérébral. Par ailleurs, le concept même d'hypercholestérolémie est relativisé, dans le sens d'une baisse du taux de cholestérol

considéré comme pathologique. Enfin, la recherche sur l'athérosclérose connaît de nouvelles orientations.

- 14 L'étude 4S a mis en avant un résultat qui n'était pas prévu par les concepteurs de l'étude. La baisse du taux de cholestérol entraîne une baisse des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) dans le groupe traité par la simvastatine. Ce résultat, imprévu, provoque un intérêt des neurologues pour l'hypercholestérolémie et les statines. Le lien entre AVC et cholestérol avait été supposé précédemment, mais sans preuves tangibles. Ainsi, grâce à la mesure de l'effet du médicament sur les événements délétères survenant chez les individus, de nouvelles hypothèses médicales émergent, qui impliquent alors de nouvelles recherches cliniques et fondamentales.
- 15 Plusieurs études de prévention avec des statines suivent l'étude 4S. Elles sont menées sur des populations au taux de LDL-cholestérol de plus en plus bas, et s'avèrent également positives. Cela a pour conséquence de modifier la valeur du taux de cholestérol considéré comme pathologique : d'un taux de LDL-cholestérol de 1,9 g/l en 1994 à 1,3 g/l en 2002. La question qui se pose aujourd'hui est celle du taux de cholestérol optimal pour l'organisme, à savoir de l'existence d'une valeur seuil au-delà de laquelle la baisse du cholestérol serait délétère pour l'individu.
- 16 L'exploration de l'effet des statines sur des individus qui ne sont pas caractérisés par leur haut niveau de cholestérol, soulève de nouvelles questions de recherche. La réduction du cholestérol pourrait ne pas seulement réduire la formation et la progression des plaques lipidiques, mais également réduire le contenu en cholestérol de plaques déjà formées.
- 17 L'action des statines fait partie du dispositif de preuve qui lie taux de cholestérol et maladie cardiovasculaire. Ces médicaments participent de la transformation des corrélations mises au jour par l'épidémiologie en liens de causalité. Dans un article portant sur les traitements de l'impuissance (Bonetti, 2007), nous avons montré comment les médicaments, découverts fortuitement, ont modifié la connaissance de son mécanisme génératif¹². Le traitement peut ainsi être conçu comme le corollaire du mécanisme pathologique que l'on suppose, car il est une autre façon de décrire ce mécanisme. La relation entre les causes supposées du mal et son remède suit donc deux modalités. D'une part, les découvertes de l'effet bénéfique d'un traitement appellent une compréhension fine des raisons de cette efficacité¹³. D'autre part, le traitement élaboré à partir d'une théorie du mécanisme pathologique fonctionne comme moyen d'apprécier la validité de cette théorie. Les corrélations observées peuvent obtenir le statut de preuve – si tant est qu'elles soient accompagnées d'autres types de recherche¹⁴ – parce qu'elles évacuent la présence d'un tiers facteur. Le remède élaboré à partir d'une compréhension de la maladie constitue alors une preuve quant à la justesse de ce mécanisme. Mais ce savoir n'est stabilisé que pour un temps, en partie parce que les changements organiques que produisent les molécules sont porteurs de nouvelles connaissances et hypothèses sur le fonctionnement humain.

II. — Le développement des statines : un enjeu de pouvoir

- 18 La connaissance sur l'hypercholestérolémie, l'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires, est étroitement dépendante de la recherche liée aux traitements

pharmacologiques. Or, le développement des médicaments obéit à certaines logiques qui impliquent pouvoirs publics, cliniciens et firmes. Nous verrons que les deux premiers acteurs exercent une influence majeure sur les recherches entreprises par l'industrie pharmaceutique. L'activité de régulation des autorités sanitaires ne se borne pas à l'exercice d'un contrôle *a posteriori* mais encourage à la production de recherches novatrices. Bien évidemment, les objectifs économiques de l'industrie jouent un rôle important dans la conception des essais cliniques, favorisant ceux qui leur permettent d'agrandir le marché de leur molécule. Toutefois, les cliniciens sont capables de séduire les firmes en leur faisant miroiter des bénéfices financiers qui ne sont pourtant absolument pas garantis.

1. Influences et incitations des pouvoirs publics et des cliniciens

- 19 Les pouvoirs publics et les cliniciens ont eu un rôle particulièrement important dans le développement des hypocholestérolémiants. Les premiers, de par leur investissement dans le problème de l'hypercholestérolémie, fabriquent un enjeu dont peuvent se saisir les firmes. Quant aux cliniciens, appuyés par les autorités sanitaires, ils incitent l'industrie à entreprendre des recherches d'envergure sur les molécules.
- 20 De manière ponctuelle, les gouvernements interviennent parfois pour promouvoir la recherche sur une maladie. À la fin des années 50, les maladies cardiovasculaires font ainsi l'objet d'une forte préoccupation, la visibilité de ces pathologies et de leurs effets est conséquente. Les pouvoirs publics sont concernés par l'incidence élevée de la mortalité cardiovasculaire, aussi ces maladies constituent-elles un problème de santé publique important.
- 21 L'industrie pharmaceutique s'investit dans le développement de molécules pour lutter contre ces pathologies. Néanmoins, dans le domaine de l'hypercholestérolémie, cet investissement est mesuré. En effet, les firmes n'ont pas l'assurance, au début des années 50 de réaliser d'importants profits. Aucune donnée scientifique n'apporte la preuve qu'abaisser le taux de cholestérol présente un avantage pour les patients. L'hypercholestérolémie n'est pas considérée comme un facteur aussi important que l'hypertension¹⁵, qui est traitée dès le début des années 60 (Postel-Vinay & Corvol, 1999). Ainsi, selon les données de Sullivan (1996), lorsque des traitements pour abaisser le cholestérol ont été disponibles, à partir du début des années 60, les médecins ne recommandaient par leur utilisation et les patients ne les réclamaient pas. Le marché de l'hypercholestérolémie est assez restreint à cette période (Law, 2000).
- 22 En revanche, les autorités sanitaires américaines se montrent très entreprenantes et engagent un programme intense pour explorer l'hypercholestérolémie, ce dès le début des années 60. Le National Heart Institute finance le Coronary Drug Project (CDP), qui teste l'activité de cinq hypolipidémiants en prévention secondaire. En 1970, le NHLBLB (National Heart, Blood Vessel, Lung and Blood, successeur du National Heart Institute) crée douze centres spécialisés sur le cholestérol : les Lipid Research Clinics. Le National Heart, Blood Vessel, Lung and Blood Act de 1972 consiste en un programme de recherche sur tous les aspects des maladies cardiaques, incluant entre autres le taux de cholestérol. Les Lipid Research Clinics sont chargées de mener une étude de prévention sur une molécule hypocholestérolémiante et choisissent la cholestyramine. L'étude est financée par le NHLBI à hauteur de 140 millions de dollars. Les autorités sanitaires aux États-Unis, inquiètes de la mortalité élevée d'origine cardiovasculaire, cherchent à

comprendre ses causes. Elles sont donc engagées dans une démarche de compréhension du rôle du cholestérol. Les conclusions du NHLBI suite aux résultats décevants du Coronary Drug Project montrent bien l'optique dans laquelle se situe cette recherche. Pour les concepteurs de l'étude, son utilité réside dans le fait que sans cet essai, les patients auraient continué à utiliser ces médicaments¹⁶. Pour les pouvoirs publics, ce n'est donc pas tout à fait un échec, ce qui aurait été le cas pour un industriel.

- 23 Des hypocholestérolémiants continuent à être développés pendant la décennie 80 et sont autorisés par les autorités sanitaires, malgré la controverse quant à leur possible rôle délétère. Premièrement, les médecins sont partagés et ne condamnent pas tous cette hypothèse. Deuxièmement, la mortalité d'origine cardiovasculaire est si importante que les pouvoirs publics préfèrent laisser ces médicaments sur le marché¹⁷. Troisièmement, les firmes mettent en cause les résultats de ces essais négatifs. C'est une période de doute et de controverse, mais dans la mesure où la mortalité cardiovasculaire continue à être élevée et préoccupante¹⁸, l'hypothèse de l'impact d'une baisse du cholestérol n'est pas abandonnée. Pourtant dans l'ensemble, les traitements disponibles pour baisser le cholestérol ne sont pas très satisfaisants, soit parce que les preuves cliniques manquent, soit parce qu'ils ont des effets secondaires importants (Hunninghake, 1983).
- 24 Les premières statines, pravastatine et simvastatine (développées respectivement par BMS et Merck) obtiennent l'Autorisation de Mise sur le Marché en vertu de leur effet sur les taux de lipides, les mêmes critères que ceux utilisés pour les précédents hypocholestérolémiants. Leur effet sur les taux lipidiques est plus important qu'avec les autres médicaments, elles sont donc particulièrement intéressantes pour les cas graves, dans le cas d'hypercholestérolémie familiale. Mais, pour un médicament supposé prévenir l'apparition d'une maladie, la vraie différence proviendra d'études qui montrent une baisse des événements cliniques, c'est-à-dire une baisse de la morbi-mortalité. Entre la fin des années 70 et la fin des années 80, les exigences en terme d'autorisation des médicaments ont évolué fortement avec la mise en œuvre des essais cliniques randomisés en double aveugle. Pourtant, au sein de la FDA, un comité d'endocrinologie, réuni sur le thème des hypocholestérolémiants en 1981, statue que même si connaître l'efficacité clinique de ces médicaments est nécessaire, il n'est pas en pratique possible d'exiger des essais de prévention pour l'obtention de l'AMM, en raison de leur longue durée. Car démontrer un effet clinique implique généralement d'effectuer des essais d'une durée d'au moins cinq ans. Les autorités sanitaires considèrent qu'ils ne peuvent l'exiger, en raison de la durée du brevet, trop courte pour que le médicament soit rentable après avoir fait ces essais.
- 25 La firme Merck va néanmoins conduire un essai d'une durée de cinq ans (4S) pour évaluer l'effet de la simvastatine sur la maladie cardiovasculaire. Quelles sont les raisons qui poussent l'industrie à effectuer une démarche favorable à l'évolution des connaissances en médecine, qui n'est pas exigée par les pouvoirs publics et qui peut s'avérer risquée pour la firme ? Il nous faut insister sur le contexte incertain de cette période¹⁹. Sur le plan économique, le risque pris est important car malgré la controverse, le médicament est utilisé. Compte tenu des résultats précédents avec les autres hypocholestérolémiants, effectuer cet essai est potentiellement dangereux pour la firme s'il s'avère aussi décevant que les autres²⁰.
- 26 Un ensemble de pressions de la part des cliniciens et des pouvoirs publics concourt à inciter les firmes à étudier leur molécule sur une longue durée. Cette pression

conjuguée est le moteur de l'investissement des firmes. Plus précisément, les spécialistes de la pathologie font miroiter à la firme les bénéfices possibles suite à cette démonstration, en terme d'augmentation du marché. Ils soulignent que cette démonstration permettra de contrer les opposants à la baisse du cholestérol, qui freinent la prescription d'hypolipidémiants²¹. Les autorités de régulation font également pression. Pour certains, c'est la FDA, plus puissante, qui est moteur. Selon un représentant de la firme Merck, ce sont les autorités sanitaires européennes, en raison de la nécessité dans le cadre européen d'effectuer cet essai pour devenir un traitement de première intention²². Pourtant, les autorités de régulation semblent impuissantes face à l'industrie, puisqu'elles ont déjà autorisé le produit. En fait, dans la mesure où leurs relations perdurent, les autorités sanitaires peuvent agir sur les prochaines demandes de la firme et la contrôler plus sévèrement.

- 27 Cette double incitation, encourageante et punitive, incite l'industrie à poursuivre les recherches. Le phénomène de concurrence entre firmes accentue ce phénomène. D'une part, les statines sont plus efficaces que les précédents médicaments sur les paramètres lipidiques, supériorité qu'il faudrait parachever par une étude de prévention. D'autre part, Merck et BMS, les premières firmes à mettre des statines sur le marché, savent que des concurrents directs arrivent. Montrer un bénéfice sur la mortalité cardiovasculaire permettrait de contrer cette concurrence future²³. Nous observons ici un effet bénéfique classique de la concurrence : la recherche d'un avantage compétitif est une incitation pour les firmes à ne pas se contenter des indications déjà enregistrées.
- 28 Les pouvoirs publics ont encouragé la mise en œuvre de l'essai de prévention, qui permet de faire progresser la compréhension de la maladie. Ils vont donc récompenser la firme en lui octroyant une indication de prévention de la maladie cardiovasculaire²⁴. En effet, l'essai entrepris avec la simvastatine constitue un apport de connaissance substantiel, salué par les pouvoirs publics et les spécialistes du domaine. Accorder une nouvelle indication, justifiée par la teneur de l'étude, est donc aussi un moyen pour les autorités sanitaires d'inciter l'industrie à entreprendre des recherches plus ambitieuses que celles nécessaires à la simple mise sur le marché de leurs molécules²⁵. Par la suite, la connaissance de l'effet des statines s'enrichit avec la mise en œuvre de nouveaux essais, notamment par des firmes concurrentes. Néanmoins, l'exploration du mécanisme de l'hypercholestérolémie, permise par ces études, s'avère moins satisfaisante pour les autorités sanitaires et les médecins.

2. Les essais cliniques comme stratégies d'agrandissement du marché des médicaments

- 29 Les résultats de l'essai 4S ont été suivis d'une série d'autres essais de prévention : ceux effectués avec les molécules pionnières, simvastatine, lovastatine et pravastatine ; puis les résultats d'autres molécules, la fluvastatine et l'atorvastatine mises sur le marché quelques années après. La manière dont ces essais ont été conçus a modifié les contours de l'hypercholestérolémie. En effet, l'efficacité des statines est testée sur des populations de moins en moins malades et de plus en plus spécifiques.
- 30 La réussite de Merck a encouragé les firmes concurrentes à entreprendre des essais de longue durée. Au total, neuf essais d'une durée d'au moins trois ans ont été réalisés avec les statines, dont à peu près la moitié donnent des résultats en terme de réduction

de la mortalité totale. La logique qui induit les firmes à réaliser ces essais est d'ordre concurrentiel. Les firmes productrices de statines veulent démontrer l'intérêt de leur propre molécule. D'autant que les régulateurs sont très soucieux de protéger l'industriel qui a accompli des essais de prévention. Ainsi, il n'est pas question de reconnaître un effet de classe des statines sur la morbi-mortalité cardiovasculaire, même si l'industrie pharmaceutique tend à émettre ce message. La fonction de l'agence du médicament est d'inciter à la production des meilleures preuves²⁶.

- 31 Cependant, ces études ne sont pas comparables, car elles portent sur des populations différentes, avec des taux de cholestérol différents, des profils de patients également différents (diabétiques, hypertendus, sous angioplastie). La différence dans les populations choisies par les firmes s'explique par la contrainte éthique : dès qu'une molécule montre une efficacité sur une population, il n'est plus tolérable de lui donner un placebo alors qu'il est prouvé que ces patients auraient un bénéfice s'ils consommaient une statine. La solution pour contrer ce paramètre consisterait pour les firmes suivantes à effectuer une comparaison entre leur statine et la molécule de référence. Mais elles prendraient alors le risque de montrer que leur médicament est moins efficace que son concurrent et évitent donc de mettre en évidence une infériorité de leur molécule. De plus, chaque industriel cherche à montrer une plus-value pour sa molécule afin d'obtenir une place sur le marché des statines. La contrainte éthique conjuguée à la gestion par l'industrie de ses avantages concurrentiels produisent une différenciation du design des essais cliniques. En les reprenant en détail, nous verrons qu'ils modifient sensiblement le visage de l'hypercholestérolémie. Nous les présenterons en distinguant trois moments : les études faites par les molécules pionnières simvastatine et pravastatine, dont les résultats paraissent entre 94 et 98 ; ceux effectués par la fluvastatine et l'atorvastatine ; enfin, les nouvelles études parues en 2002 de la simvastatine et de la pravastatine, voir tableau 1.

Tableau 1 - Ce tableau décrit le type de population et son taux moyen de LDL par essai

Année des résultats	Nom de l'essai	Molécule	Type de prévention	LDL (g/l) en moyenne	Baisse mortalité globale
1994	4S	Simvastatine	Secondaire	1,88	30 %
1995	WOSCOPS	Pravastatine	Primaire	1,92	22 %
1996	CARE	Pravastatine	Secondaire	1,39	Non significatif
1998	LIPID	Pravastatine	Secondaire	1,5	22 %
1998	AFCAPS TEXCAPS	Lovastatine	Primaire	1,5	Puissance insuffisante

- 32 L'essai 4S est effectué sur des patients à haut risque cardiovasculaire car ils ont déjà subi un événement de cet ordre et leur taux de LDL cholestérol est élevé : il est en moyenne de près de 1,9 g/l. La pravastatine innove avec les essais Woscops et Care afin de se démarquer de la simvastatine. L'essai Woscops porte sur des individus ayant

également ce taux de LDL de 1,9 g/l, mais cette fois-ci en prévention primaire, c'est-à-dire chez des patients indemnes de maladie cardiaque. La réduction de la mortalité est moindre, (22 % seulement contre 30 % dans l'essai 4S) mais significative. Ce premier pari est gagné, la population susceptible de bénéficier d'une statine est élargie. BMS va effectuer un essai de prévention secondaire (Care) mais avec un taux de LDL qui est cette fois-ci en moyenne de 1,4 g/l par patient, au lieu de 1,9 g/l pour 4S. Cependant, les résultats qui sortent en 1996 ne sont pas significatifs. Deux ans plus tard, la firme récidive, avec un taux de LDL un peu plus élevé (1,5 g/l) mais quand même inférieur aux normes alors en vigueur. La mortalité totale est réduite de 22 %, encore une fois cette diminution est moindre que dans la population plus à risque de 4S, mais elle est significative. La firme obtient alors le changement de RCP pour la pravastatine. Ainsi, entre 1994 et 1998, le taux à partir duquel les individus ayant une maladie cardiovasculaire devraient consommer une statine passe de 1,9 à 1,5 g/l.

- 33 La deuxième vague des essais avec les nouvelles statines se concentre alors sur des populations particulières : des individus après angioplastie (Lips), des hypertendus (Ascot), ou encore des diabétiques (Cards), voir tableau 2.

Tableau 2

Année des résultats	Nom de l'essai	Molécule	Type de prévention	Taux de LDL	Critères de la population	Résultats
2002	LIPS	Fluvastatine	Secondaire	1,31	Après angioplastie	Baisse des événements coronaires
2003	ASCOT	Atorvastatine	Primaire	1,33	Hypertension	Baisse des événements coronaires
2004	CARDS	Atorvastatine	Primaire	1,5	Diabète	- 27 % mortalité globale
2004	REVERSAL	Atorvastatine / Pravastatine	Secondaire	1,5	Sténose	Réduction de la plaque

- 34 En prévention secondaire, le taux de LDL qui paraît justifier un traitement selon l'essai antérieur Lipid est de 1,5 g/l. La fluvastatine est testée en prévention secondaire sur un taux plus bas, 1,33 g/l, mais chez des patients ayant subi une angioplastie. En prévention primaire, la lovastatine a échoué à montrer un effet pour un taux de LDL de 1,5 g/l. L'atorvastatine conserve ce taux bas, mais cette fois-ci chez des patients en moins bonne santé générale, car ils sont diabétiques ou hypertendus (avec ici un taux moyen de LDL de 1,33 g/l). Seul l'essai sur les diabétiques apporte une réduction de la mortalité globale, et permet encore d'abaisser le seuil d'intervention.
- 35 La troisième vague d'essais concerne les deux molécules pionnières qui vont réaliser de nouvelles études brouillant la frontière entre prévention primaire et secondaire, en introduisant la notion de personnes à risque, voir tableau 3.

Tableau 3

Année	Nom de l'essai	Molécule	Population testée	Taux de LDL	Baisse de la mortalité
2002	PROSPER	Pravastatine	+ de 70 ans	1,47	Non significatif / - 15 % événements coronaires
2002	ALLHAT	Pravastatine 40 mg/traitements usuels	Hypertendus	1,46	- 14 % dans les 2 groupes
2002	HPS	Simvastatine	À risque	1,28	- 13 %
2004	PROVE IT	Pravastatine / Atorvastatine	Syndrome coronarien aigu	1,06	- 30 %

- 36 Chez les hypertendus la pravastatine obtient cette fois-ci une réduction de la mortalité totale, en relevant un peu le taux moyen de LDL, 1,46 plutôt que 1,33. L'âge devient également un facteur de risque puisqu'un taux de LDL de 1,47 justifie aussi une intervention chez des patients de plus de 70 ans. Ainsi, pour les diabétiques, les hypertendus et les personnes âgées, même en prévention primaire, le taux de 1,5 g/l justifie la consommation d'une statine, comme pour les patients qui ont déjà subi un événement cardiaque. Un second pas est alors franchi où cette limite de 1,5 g/l s'efface. D'une part, dans l'essai HPS de la simvastatine, le bénéfice sur la mortalité totale est obtenu pour une moyenne de 1,28 g/l. Cet essai relève d'une prévention que nous appellerons post-primaire ou pré-secondaire, ce sont des individus à très haut risque, selon une combinaison de facteurs complexe²⁷. D'autre part, en ce qui concerne la prévention secondaire, dans l'essai Prove it une population au faible taux de LDL de 1 g/l voit sa mortalité totale baisser sous statine. Mais ces patients sont particuliers, ils souffrent d'un syndrome coronarien aigu.
- 37 La nécessité de se différencier des concurrents et d'effectuer des essais sur des patients dont on n'a pas déjà démontré un bénéfice, couplée à cet objectif d'amplification du marché, fait qu'au fur et à mesure les patients inclus ont un taux de LDL-cholestérol de plus en plus bas : de 1,9 pour 4S en 1994 à 1,3 pour HPS en 2002. L'intérêt de l'industrie pharmaceutique pour cette évolution est peu discutable ainsi que l'exprime un responsable de l'AFSSAPS : « *Les firmes engrangent quand les seuils baissent* ». Nous avons souligné la préférence des pouvoirs publics pour des essais de longue durée permettant de tester l'efficacité du médicament sur des critères cliniques. La multiplication de tels essais pourrait apparaître comme bénéfique pour la recherche. Mais son orientation n'est pas complètement conforme à ce qu'auraient pu souhaiter les autorités sanitaires, car ces essais sont conçus de telle sorte qu'ils agrandissent le marché des patients. Les critères de choix des patients représentent la maladie. Or, ces critères sont parfois étranges : la firme fait référence à des entités pathologiques vagues afin de montrer un bénéfice qui n'a pas de signification clinique claire. Des populations particulières sont testées (hypertendus, après angioplastie, diabétiques), qui sont parfois peu pertinentes sur le plan clinique²⁸. Enfin, les notions de prévention primaire et secondaire devenaient quelque peu subtiles. Ce qui est présenté comme de la prévention primaire s'avère concerner des populations à très haut risque. La firme insiste sur le caractère

primaire de cette prévention afin d'encourager la prescription chez des patients moins atteints que ceux qui ont été testés. On observe également des tentatives d'amplification du marché qui se basent sur des propriétés pharmacologiques particulières de la molécule²⁹.

- 38 Les intérêts financiers des firmes participent de la conception des essais cliniques, élaborés de manière à agrandir le marché du médicament. Les autorités sanitaires, en plus d'inciter à la production d'études pertinentes, contrôlent ces essais : d'une part au sens où l'industrie anticipe leurs exigences, d'autre part en refusant l'enregistrement d'indications qui ne leur semblent pas justifiées. Mais il convient à ce stade de se pencher sur les marges de manœuvre des cliniciens qui accompagnent les firmes lors de la réalisation des essais.

3. L'influence négociée des cliniciens

- 39 Les essais cliniques ne peuvent être réalisés sans le soutien du corps médical qui sont des acteurs incontournables. Cependant, ces derniers reconnaissent être de moins en moins influents dans les choix qui président à la rédaction des protocoles de recherche. Ils ont conscience de leur faible marge de manœuvre et s'engagent dans la coopération en partenaires avertis. Nous nous sommes penchés en détail sur deux essais, Sparcl et HPS, qui montrent que les cliniciens ne sont pas complètement dénués de ressources. De plus, l'information produite par l'industrie pharmaceutique est considérée comme étant de qualité correcte. Ce qui pose problème aux cliniciens, ce sont en fait les études que les firmes refusent de financer.
- 40 L'exemple des AVC est patent à ce titre. Nous avons noté l'émergence d'une nouvelle question de recherche, qui concerne le lien entre baisse du cholestérol et baisse des accidents vasculaires cérébraux (AVC). Comment ce savoir s'est-il développé à travers la mise en œuvre d'essais cliniques ? Les firmes ont bien sûr souligné la baisse des AVC obtenue dans les essais car cela représente un point positif pour leur statine. Cependant, les essais ne portent pas sur la population même des patients ayant été atteints d'AVC et sur le bénéfice qu'ils tireraient de la consommation d'une statine. Une seule étude porte sur des patients inclus parce qu'ils ont été atteints d'AVC, Sparcl (Davidson, 2001). Sa mise en œuvre n'a pas été aisée car il a fallu convaincre la firme. Il s'agit ici d'une initiative venant de cliniciens, neurologues, qui tentent d'intéresser Pfizer en lui faisant miroiter l'existence d'un marché pour l'atorvastatine. L'initiative française passe par la filiale française et remonte ensuite au niveau international. Le principe de l'étude est agréé mais une opposition se fait jour entre les cliniciens et la firme qui porte sur les critères d'inclusion des patients. Le mécanisme de survenue d'un AVC d'origine athéroscléreuse (donc lié au taux de cholestérol) est proche de celui de la maladie cardiaque, mais il ne représente que 30 % des cas d'AVC³⁰. Or, Pfizer souhaite inclure tout type d'AVC tandis que la plupart des cliniciens considèrent que seuls les AVC d'origine athéroscléreuse peuvent bénéficier de l'effet de la statine. Le choix de la firme est dicté par l'anticipation du marché, plus grand si tous les patients atteints d'AVC (hémorragiques et ischémiques) sont concernés. Il est possible de montrer un bénéfice général sur cette population en raison de l'effet de la statine sur les événements cardiaques. Cette étude ne permet donc pas de répondre aux interrogations des cliniciens, qui voudraient comprendre plus précisément l'effet de la baisse du cholestérol sur ce type d'AVC. Il s'agit pour eux de répondre à une question

clinique, d'affiner la compréhension de la maladie. Or, les intérêts financiers des firmes dépassent l'intérêt clinique pour le produit. Cependant le neurologue qui a coopéré avec Pfizer ne se considère pas comme perdant : aucune étude n'incluait des patients atteints d'AVC, il l'a voulue et elle s'est enfin réalisée. De plus, il a fait inclure des examens qui vont lui permettre de préciser certains éléments, notamment concernant le suivi de l'évolution de la carotide (examen permettant d'étudier la structure de la plaque d'athérome responsable de l'AVC) sous l'effet de la statine. Sa compétence est d'ailleurs reconnue, puisque lorsque l'étude se révèle un échec, la firme reconnaît son erreur auprès du clinicien.

- 41 Les cliniciens peuvent aussi prendre l'initiative une étude en organisant son financement, ainsi que le montre l'exemple de l'essai HPS (Heart Protective Study). Le résultat de cet essai a bousculé la définition de l'hypercholestérolémie ainsi que nous l'avons vu précédemment. Son paradoxe est qu'il inquiète fortement les pouvoirs publics parce qu'il étend la population susceptible de bénéficier d'une statine, alors même qu'il a été entièrement réalisé par des cliniciens.
- 42 Les professeurs Peto, Collins et Sleight, les responsables de l'étude, se sont intéressés aux statines vers la fin des années 80³¹. Les résultats des essais de prévention les convainquent à la fois que les statines sont des molécules très intéressantes, mais aussi que ces essais ne sont pas suffisants et trop fragmentés. Ils souhaitent étudier des sous-groupes de patients particuliers et sont persuadés que le seuil d'hypercholestérolémie est encore trop haut (de l'ordre de plus de 1,5 g/l de LDL-cholestérol). En effet, le professeur Peto défend l'idée que des améliorations de santé légères peuvent produire des effets significatifs au niveau d'une population, thèse qu'il souhaite tester avec les statines. Mais, en raison du nombre d'essais de prévention qui existent déjà, la communauté médicale et la firme considèrent qu'un essai de type HPS est inutile.
- 43 Quels ont été les arguments des concepteurs d'HPS pour parvenir à leurs fins ? Ils ont joué sur la peur et la séduction, en faisant miroiter à Merck un plus large marché possible grâce à cet essai. La situation est régionale, au sens où c'est en Angleterre que les opposants à la baisse du cholestérol sont les plus vigoureux³². La filiale anglaise de Merck accepte ainsi de financer modestement l'étude, quelle que soit la décision de la maison-mère américaine. L'accord de Merck USA va être acquis, mais seulement sous la forme d'une « participation » à l'étude. Car, pour obtenir cet accord, les promoteurs d'HPS ont cherché d'autres sources de financement, selon un montage complexe. Tout d'abord, ils incluent des institutions publiques, le MRC (Medical Research Council) et le BHF (British Heart Foundation). Surtout, ils intéressent une autre firme afin de partager les coûts, Roche-Sandoz. Seulement, Roche ne va pas tester la fluvastatine – elle serait alors en compétition avec la simvastatine et certainement pas à son avantage – mais des vitamines³³. Chacun des partenaires n'accepte de financer l'étude que si les autres y participent également. Cependant, il faut relativiser l'apport financier du MRC et de la BHF qui n'est que de 1 million de livres chacun, alors que le coût final de l'étude est de 21 millions de livres (soit 32 millions de dollars). Pourtant, la participation de ces acteurs semble importante pour les firmes, car elles donnent une caution scientifique au projet. Au final, ce coût apparaît modeste, ainsi l'étude sur l'AVC avait un coût de 200 millions de dollars.
- 44 C'est donc une opération très réussie pour les Professeurs Peto, Collins et Sleight, d'autant qu'ils sont propriétaires des résultats de l'étude. C'est-à-dire que seuls eux possèdent les documents qui leur permettent d'analyser l'étude. La firme quant à elle a

réalisé une bonne opération, puisque le marché de l'hypercholestérolémie s'est agrandi grâce à cette baisse du seuil de LDL cholestérol considéré comme pathologique³⁴. De plus, l'étude paraît à un moment où le marché des statines est menacé par le retrait de la cérivastatine, une statine aux effets secondaires dangereux. Enfin, le brevet de Merck pour la simvastatine est prolongé de trois ans suite à cette étude.

- 45 Les exemples de Sparcl et d'HPS montrent clairement les limites des cliniciens, qui doivent absolument intéresser l'industrie pharmaceutique sur le plan économique pour parvenir à leurs fins. Néanmoins, certains semblent particulièrement doués pour ce faire et obtiennent la mise en œuvre d'études qui se révèlent plus intéressantes sur le plan scientifique que financier³⁵.

Conclusion générale

- 46 La recherche en médecine est guidée par la découverte et l'invention de traitements car ils façonnent nos conceptions des entités pathologiques. Loin de n'être que l'application d'une connaissance médicale qui les précède, ils participent pleinement du progrès de cette connaissance. Dans le cas de l'hypercholestérolémie, les résultats obtenus avec les statines ont permis d'asseoir plus solidement les hypothèses sur le lien entre taux de cholestérol, athérosclérose et maladie cardiovasculaire. L'effet de ces médicaments sur la mortalité a clos une controverse ancienne, qui prend sa source au début du 20^{ème} siècle.
- 47 Le cas des hypocholestérolémiants met aussi à jour la subtilité des interactions entre les trois acteurs du médicament. En effet, l'action de l'industrie pharmaceutique doit s'interpréter dans le cadre de ses relations avec les cliniciens et les autorités sanitaires. Ces deux acteurs ont un pouvoir effectif qui peut sembler limité. Mais ils représentent des signaux influents dans l'environnement peuplé d'incertitudes des firmes. Les objectifs des firmes visent principalement à agrandir le marché de la pathologie. Les essais cliniques sont en grande partie entrepris dans cette perspective. Dans le cas de l'hypercholestérolémie, cela s'est traduit par une baisse du taux de cholestérol considéré comme pathologique et la formation du concept de patients à risque. Ces stratégies d'expansion du marché s'opposent quelque peu à la logique de la recherche. Toutefois, les cliniciens sont capables de jouer de cet argument afin d'orienter les études dans le sens de leurs propres questionnements.
- 48 Ces conclusions appellent à une évaluation renforcée des possibilités d'action des pouvoirs publics et des cliniciens, quant à leur influence sur la recherche pharmaceutique (Dalgarrondo, 2004 ; Hauray, 2006 ; Urfalino, 2005). Mais elle ne prend tout son sens que si l'on tient pour acquis que la recherche pharmaceutique participe à part entière de la connaissance des pathologies.

BIBLIOGRAPHIE

- Abastado P. (1998), « Cholestérol. Maladie réelle et malade imaginaire », Institut Synthélabo.
- Anonyme (1979), « The coronary primary prevention trial : design and implementation : the Lipid Research Clinics Program », *J. Chronic Dis*, 32(9-10):609-31.
- Aronowitz R. (1999), « Les maladies ont-elles un sens ? », trad. franç., Les Empêcheurs de penser en rond.
- Bonetti E. (2007), « L'impuissance et son traitement. Comment le médicament modifie la définition de la maladie », *Annales*, 62ème année, n° 2, mars-avril, pp. 327-354.
- Brown M.-S., S.-E. Dana, & J.-L. Goldstein (1973), « Regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in human fibroblasts by lipoproteins », *Proc. Natl. Acad. Sci*, 70 : 2162-2166.
- Coriat B. (Coord.), 2002, « Les droits de la propriété intellectuelle : nouveaux domaines, nouveaux enjeux », *Revue d'Économie Industrielle*, numéro spécial, n° 99, 2ème trimestre.
- Cutler D. & S. Kadiyala (1999), « The economics of better health. The case of cardiovascular disease », Technical report, November, (<http://gsbmxn.uchicago.edu/mediconf/Cutler.pdf>).
- Dagognet F. (1964), « La raison et les remèdes », Paris, Presses Universitaires de France.
- Dalgalarondo S. (2004), « La course aux molécules », Éditions de l'École des Hautes Études en Sciences Sociales.
- Davidson M.-H. (2001), « Statin trials in progress : unanswered questions », *Curr Atheroscler Rep*, 3:9-13.
- Fagot-Largeault A. (1989), « Les causes de la mort. Histoire naturelle et facteurs de risque », Éd. Vrin.
- Hauray B. (2006), « L'Europe du médicament : politique, expertise, intérêts privés », Paris, Presses de Sciences Po, (Gouvernances), 368 p.
- Heady J. (1973), « A cooperative trial on the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate : design, methods, and progress », *Bull World Health Organ*, 48(2):243-56.
- Hunninghake D.-B. (1983), « Pharmacologic therapy for the hyperlipidemic patient », *Am J. Med*, May 23 ; 74(5A):19-22.
- Ignatowski A. (1909), « Ueber die wirkung der tierschen einwesses auf der aorta », *Virchows Arch Pathol Anat*, 198:248.
- Investigators R. o. t. C. o. P. (1980), « W.H.O. cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol : mortality follow-up », *Lancet*, 2(8191): 379-85.
- Kannel W.-B., A. Kagan, L. Revotskie & J. Stokes (1961), « Factors of risk in the development of coronary heart disease : six-year follow-up experience », *Ann Intern Med*, (55):33-50.
- Kannel W.-B., G.-D. Friedman, W.-E. Glennon & P.-M. McNamara (1964), « Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease ; the framingham study », *Ann intern med*, (nov ; 61):888-99.
- Lyon P. (1986), « The great adventure », *Biologue*, 6(1):10-15, 25.

- Postel-Vinay N. & P. Corvol (1999), « Le retour du docteur Knock. Essai sur le risque cardiovasculaire », Odile Jacob.
- Rosenberg C.-E. (1992), « Explaining epidemics and other studies in the history of medicine », Cambridge University Press.
- Rothstein W.-G. (2003), « Public health and the risk factor », Rochester, University of Rochester Press.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1994), « Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) », *Lancet*, 344 :1383-1389.
- Siperstein M.-D. (1955), « Cholesterol metabolism in man », *J. Clin Invest*, 34(9):1449-53.
- Siperstein M.-D. (1960), « Studies on the site of the feedback control of cholesterol synthesis », *J. Clin Invest*, 39(642-52).
- Sullivan J. (1996), « Estrogen replacement », *Circulation*, (94):2699-2702.
- Toussaint J., M.-P. Jacob, L. Lagrost & J. Chapman (2003), « L'athérosclérose. Physiopathologie, diagnostics, thérapeutiques », Paris, Masson.
- Urfalino P. (2005), « Le grand méchant loup pharmaceutique. Angoisse ou vigilance ? », Entretien mené par Bertrand Richard. Paris, Éditions Textuel, 119 pages.
- Virchow R. (1856), « Phlogose und thrombose in getissystem, gesanmelte unhandlungen zur wissensehaftlichen medlein », *Meidinger Sohn* (458).
- Zukel W. (1983), « Evolution and funding of the Coronary Drug Project », *Control Clin Trials*, 4(4): 281-312.

NOTES

1. Ensemble des techniques issues principalement des sciences de la vie et qui utilisent des organismes vivants ou leurs composants cellulaires, recombinés ou non, pour produire des biens ou des services pour la recherche et l'industrie.
2. Cette étude a été réalisée grâce à l'apport financier de la MiRE, dans le cadre d'un appel d'offre du Programme Sciences bio-médicales, santé et société 2003 (CNRS, INSERM, MiRE-DREES). Nous avons utilisé cinq types de sources : entretiens avec des acteurs de la pathologie, participation à des congrès de médecine, observation de commissions portant sur l'évaluation et le remboursement du médicament, analyse de la littérature scientifique passée et actuelle, documents et rapports de la politique du médicament. Nous avons mené 35 entretiens, en majorité avec des cardiologues et des endocrinologues, mais aussi des nutritionnistes, des neurologues, des épidémiologistes ainsi qu'un généticien et un néphrologue. Nous avons rencontré plusieurs acteurs de la régulation du médicament, principalement des responsables de l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Enfin, nous avons participé à deux reprises (juin 2002 et juin 2003) au Congrès annuel de la Société Française d'Athérosclérose.
3. On désigne par athérosclérose l'affection qui atteint les artères de gros et moyen calibres comme les artères coronaires, carotides, fémorales et l'aorte. La lésion consiste en un épaississement focal ou plaque. Les accidents cardiovasculaires sont dans la majorité des cas la traduction clinique de la maladie athéromateuse. Ils sont consécutifs à une rupture ou une érosion de la plaque d'athérosclérose et la formation d'un thrombus obstruant la lumière

vasculaire. L'athérosclérose atteint les artères coronaires, elle est alors responsable d'une part importante de la pathologie cardiaque de l'adulte tels l'angor, l'infarctus du myocarde, la mort subite. Elle touche également les artères crâniennes et extra-crâniennes à l'origine d'accidents vasculaires cérébraux et les artères fémorales, ce qui peut provoquer une claudication (Toussaint & al., 2003).

4. L'expérience fondatrice est l'œuvre d'Ignatowski (1909) qui nourrit des lapins avec une alimentation riche en cholestérol (gavage de jaunes d'œufs surtout) et constate alors une augmentation des lésions artérielles par rapport aux animaux ayant suivi un régime herbivore.

5. La plus célèbre est l'étude de Framingham, aux Etats-Unis, qui consiste à suivre une partie de la population de cette ville exempte de maladies cardiovasculaires, les habitants choisis étant examinés tous les deux ans. L'objectif des investigateurs de Framingham est de « saisir les différences entre les individus développant une affection cardiovasculaire et ceux qui en restaient indemnes » (Postel-Vinay & Corvol, 2000).

6. Le responsable du Coronary Drug Project le Dr Knutti exprime le doute qui pèse sur l'utilité dans la maladie cardiovasculaire des médicaments utilisés pour baisser le cholestérol, lors de son audition à la Chambre des représentants : « *ultimately to determine whether or not these high blood cholesterol levels actually have something to do with coronary heart disease or atherosclerosis (c'est nous qui soulignons)* » (Zukel, 1983).

7. L'augmentation de la mortalité totale avec le clofibrate, dans le groupe avec un haut niveau de cholestérol, est de 25 %. (Investigators R. o. t. C. o. P., 1980).

8. Nous avons jusqu'alors évoqué essentiellement le cholestérol total. Or, il circule dans le sang au moyen des lipoprotéines, une combinaison de cholestérol et de certaines protéines. En 1950, Gofman différencia ces lipoprotéines en fonction de leur densité : les LDL (low-density lipoprotein) et les HDL (high-density lipoprotein). En fonction du type de protéine impliquée, les effets cardiovasculaires diffèrent : les HDL sont cardioprotectives alors que les LDL sont néfastes.

9. La production de cholestérol par les cellules est régulée par une enzyme, appelée HMG-CoA réductase (Siperstein, 1955 et 1960). Brown et Goldstein montrent que si les cellules sont normales, lorsqu'on leur ajoute du sérum contenant du LDL, elles stoppent la production de cholestérol (mesurée par l'activité de l'enzyme HMG-CoA réductase) et la reprennent lorsque le LDL est enlevé. En effet, lorsque le LDL intègre une cellule qui a produit du cholestérol, le cholestérol qui rentre agit sur un gène codant pour l'enzyme HMG-CoA, causant l'arrêt de la production de l'enzyme et donc du cholestérol.

10. La réduction du LDL-cholestérol d'environ 30 % s'accompagne, à l'issue des cinq années d'étude, d'une réduction de 37 % des infarctus, d'une baisse équivalente de la nécessité d'une revascularisation, ainsi que d'une réduction de 42 % de la mortalité attribuée à une maladie cardiaque.

11. Les commentaires des cliniciens que nous avons interrogés sont éloquents, parlant de révolution, d'effet Jésus-Christ, et comparant ces résultats au vaccin.

12. La découverte de l'effet du sildénafil (le nom de la molécule commercialisée sous la marque Viagra®) sur l'érection est le fait du hasard. La molécule dont Pfizer dépose le brevet en 1991 est destinée à être utilisée dans le traitement de pathologies cardiaques. Or, il s'avère qu'elle n'agit pas sur le cœur mais sur le sexe, comme le signalent les patients qui ont retrouvé une capacité érectile après avoir participé à l'étude. Le sildénafil permet alors d'affiner les connaissances sur la physiologie de l'érection et d'en comprendre le mécanisme.

13. Nous avons constaté cet effet dans le cas des médicaments de l'impuissance mais aussi concernant l'effet bénéfique des statines sur l'AVC.

14. Les corrélations observées ne sont donc pas les seuls éléments de preuve concernant l'effet délétère de l'hypercholestérolémie. Pour juger de leur pertinence, il faut procéder à ce que A. Fagot-Largeault (1989) qualifie d'« enquête quasi-policière » (p. 9) où l'on « s'élève de l'histoire des cas à la séquence causale typique en contrôlant la généralisation par l'analyse statistique. Réciproquement on

prouve l'efficacité d'un facteur présumé causal par l'analyse statistique, en contrôlant le caractère causal du lien par le recours implicite à l'histoire des cas » (p. 9).

15. L'hypertension est de mesure plus évidente que l'hypercholestérolémie car il n'est pas nécessaire d'impliquer le laboratoire de biologie et ses conséquences sont plus faciles à explorer. Les premiers antihypertenseurs, des vasodilatateurs, sont mis sur le marché dès 1954 et dans les décennies suivantes, vingt diurétiques sont commercialisés.

16. « *I would like to underscore that had this trial not been conducted, thousands of patients would continue to be treated in good faith by conscientious physicians with drugs which have now been shown not to benefit this particular category of patients* » (Zukel, 1983).

17. La FDA se contente d'inclure de nombreuses restrictions dans la notice des médicaments et d'informer le public que l'effet de la baisse du cholestérol sur les séquelles de l'athérosclérose n'est pas connu (« *the relationship of drug-induced lipid-lowering to the sequelae of atherosclerosis was not known* » (Zukel, 1983))

18. La mortalité cardiovasculaire est la première cause de mortalité dans les pays occidentaux, dont elle représente un tiers. Elle est constante aux Etats-Unis entre 1950 et 1968, et ne commence à baisser de 2 % par an qu'à partir de cette date (Cutler & Kadiyala, 1999).

19. Ainsi, un cardiologue interrogé remarque : « *Il y avait une crainte de Merck. Dans les années 80-90, il y avait une couverture de l'Express, une fois par an, où ils titraient "faut-il avoir peur du cholestérol ?". C'était une vraie controverse* ». Un épidémiologiste ajoute : « *Oui c'était un risque terrible de faire cette étude. On en était à l'histoire du clofibrate qui pouvait coller des tumeurs hépatiques. C'était un contexte peu favorable* ».

20. Selon un cardiologue « *La firme aurait préféré surfer tranquillement en disant "je fais baisser le cholestérol". C'est une phase où il y avait la tentation dans l'industrie pharmaceutique, surtout de la partie financière de dire : "voilà on l'a mis sur le marché et on n'en parle plus"* ». Un responsable de l'AFSSAPS s'exprimant sur le sujet : « *C'était courageux (pour les firmes productrices de la simvastatine et la pravastatine) d'avoir fait ces essais (il se reprend un peu sur le terme courageux)* ».

21. Un endocrinologue nous explique : « *Beaucoup de spécialistes, devant le vide existant, l'accumulation de preuves indirectes, leur disaient : "il faut absolument que vous démontriez que ça baisse la mortalité cardiovasculaire et qu'il n'y a pas d'augmentation de la mortalité"* ». Un responsable de la firme Merck acquiesce : « *Les leaders d'opinion, ils nous séduisent* ».

22. Selon un cardiologue, c'est à la fois les autorités de régulation et les universitaires qui ont convaincu Merck et BMS.

23. « *Il y a les autres firmes. Quand on sort une statine et qu'on sait que derrière il y en a trois qui vont sortir et qui sont plus puissantes, il faut un plus* ». Responsable de la firme Merck

24. « *Les statines ont été à la pointe du progrès. Oui, indiscutablement le fait de donner l'indication "prévention primaire" c'est une manière de rétribuer l'effort de recherche* » (Responsable de l'AFSSAPS).

25. La question est cependant de savoir si des molécules devraient être mises sur le marché avant que de tels essais aient pu avoir lieu. Benjamin Coriat nous a signalé qu'il considérerait le problème de la durée du brevet comme un prétexte. Il est difficile de statuer catégoriquement sur ce point, qui concerne l'ensemble des maladies chroniques et soulève un véritable enjeu scientifico-économique. Mais il convient de rappeler que dans le cas du sida, les associations de patients militent plutôt pour un enregistrement rapide des molécules (Dalgarrondo, 2004).

26. Un point très intéressant mérite d'ailleurs d'être soulevé : on constate que la prescription des différentes statines n'est pas liée à la qualité de la preuve fournie par les firmes. Les signaux discriminants envoyés par les autorités de régulation aux prescripteurs ont un effet plus que limité. Ces derniers sont sensibles aux messages qui insistent sur la puissance des nouvelles statines mises sur le marché, telle l'atorvastatine et la rosuvastatine, alors même qu'elles n'ont pas fait l'objet d'essais de prévention.

27. « Cette étude étend donc le bénéfice de la simvastatine à tout patient vasculaire et aux diabétiques de plus de 40 ans non coronariens mais à haut risque cardiovasculaire quel que soit le taux basal de LDL (c'est nous qui soulignons) » (Toussaint & al., 2003).
28. « Les firmes cherchent la niche, en cardiologie, les sous-sous populations. Dire que c'est justifié... parfois quand on lit le libellé de l'indication on se demande : "c'est quoi ce truc-là ?". Mais c'est une balance : l'industriel a fait un effort, on va le récompenser. S'il n'y a pas de biais, on sait que ça fera un petit plus de bénéfice. C'est un compromis ». Responsable de l'AFSSAPS 4.
29. La pravastatine a pour particularité de ne pas passer par le foie, donc elle n'entre pas en interaction avec les médicaments anti-rejet. BMS a alors demandé une indication chez le transplanté cardiaque, qui consomme des anti-rejets et est susceptible de prendre également une statine. Mais comme ce marché est assez réduit, la firme a cherché à aller plus loin et à obtenir une indication chez d'autres types de transplantés, qui a été refusée car les essais n'étaient pas concluants, selon les autorités sanitaires.
30. Il faut distinguer AVC d'origine hémorragique (rupture d'anévrisme) et d'origine thrombotique. Dans ce dernier cas, c'est un caillot, en général issu d'une plaque d'athérome, qui vient boucher une artère cérébrale.
31. Dès cette époque, ils tentent de convaincre Merck, le producteur de la simvastatine, d'effectuer une étude sur un nombre important de patients, après avoir effectué une étude pilote pour la firme. Mais Merck est déjà engagée dans l'étude 4S. Les cliniciens considèrent aujourd'hui qu'ils ont trop tardé vis-à-vis de Merck, notamment parce qu'ils ne comprenaient alors pas la manière dont l'industrie pharmaceutique fonctionne.
32. Rappelons que le professeur Oliver, le père de l'étude OMS, est anglais et très influent dans son pays.
33. Au milieu des années 90, le rôle anti-oxydant de ces molécules fait espérer un effet bénéfique sur l'athérosclérose et donc une diminution des accidents cardiovasculaires.
34. Aux Etats-Unis, le nombre de personnes traitées par statines est de 13 millions. Avec ces nouvelles normes, il pourrait augmenter et atteindre 35 millions d'individus.
35. Il faut rappeler que nous possédons peu d'informations sur les essais cliniques n'ayant pas montré de bénéfices des molécules sur la pathologie visée. Ainsi, l'essai financé par Roche ne montre pas d'efficacité des vitamines. Dans ce cas, la firme a « perdu », une conséquence qui n'est pas relevée puisqu'elle n'a pas intérêt à communiquer ces résultats.
-

RÉSUMÉS

L'objectif de cet article est de montrer que les enjeux autour de la conception des médicaments orientent la connaissance relative aux pathologies traitées. Cette proposition sera démontrée en prenant appui sur l'histoire de l'hypercholestérolémie et de ses traitements. Dans un premier temps, nous verrons que l'élaboration des remèdes participe pleinement de l'évolution du savoir sur les maladies. Ainsi, la résolution de l'énigme relative au rôle du taux de cholestérol dans l'organisme a progressé significativement avec la mise au point d'hypocholestérolémiants. Dans un second temps, nous nous pencherons alors sur les enjeux véhiculés par ces médicaments. Nous soulignerons l'importance des autorités sanitaires et des cliniciens-chercheurs par l'influence qu'ils exercent sur les choix de l'industrie pharmaceutique. Cependant, les objectifs financiers des firmes leur suggèrent des voies de recherche qui limitent fortement l'étendue du questionnement sur ces pathologies. Typiquement, dans le cas de l'hypercholestérolémie, la

recherche a essentiellement consisté à déterminer le seuil du taux de cholestérol considéré comme pathologique.

The aim of this paper is to show that the conception of drugs orientates the disease's knowledge. We will demonstrate this proposition with regard to the hypercholesterolemia's story. In the first place, we'll see that the elaboration of treatments fully participates to the evolution of the pathological mechanism's knowledge. Indeed, the research regarding hypercholesterolemia progressed with the inventing of drugs to lower cholesterol's level. In the second place, we'll take an interest in the treatment's development. We'll underline the influence of health authorities and clinicians on firm's choices and strategies. Nevertheless, firm's financial's ends move research towards limited ways. Thus, in the case of hypercholesterolemia, clinical research has been focused on the question of the cholesterol's pathological rate.

INDEX

Mots-clés : industrie pharmaceutique, médicament, santé, Sociologie

Keywords : Drugs, Health, Pharmaceutical Industry, Sociology

AUTEUR

EMMANUELLE BONETTI

Centre de Sociologie du Travail et des Arts.

Après une thèse au Centre de Sociologie des Organisations, « Comment le médicament façonne la maladie. Le cas de l'impuissance et de l'hypercholestérolémie » (avril 2006), sous la direction de Philippe Urfalino, Emmanuelle Bonetti a obtenu une bourse de post-doctorant au Centre de Sociologie du Travail et des Arts (CESTA) et travaille actuellement sur la recherche en nutrition.