

■ Billet du mois

L'étude FOURIER : quelles transformations des concepts et de la pratique ?

“Changer, c'est d'abord changer de point de vue.”
~ Jean-Bertrand Pontalis.



F. DIÉVART
Clinique Villette, DUNKERQUE.

L'étude FOURIER vient de démontrer que l'utilisation d'un anti-PCSK9 permet de réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs en prévention cardiovasculaire secondaire chez des patients dont le LDL initial était en moyenne à 0,90 g/L sous un traitement par statine.

Si ce résultat s'exprime relativement simplement, cette étude suscite néanmoins de nombreuses réflexions dont certaines, pure coïncidence électorale, sont relatives aux modèles sociétaux que pourraient souhaiter les citoyens dans leur pluralité d'avis, de jugements et de pratiques. Dans ce billet, nous proposons quelques réflexions autour de trois notions relatives à cette étude : les anticorps monoclonaux en thérapeutique, l'hypothèse lipidique et, enfin, la pratique après FOURIER.

■ Les anticorps monoclonaux en thérapeutique

Si le thème de la première réflexion proposée peut paraître éloigné des préoccupations du clinicien, de fait, il pourrait être au cœur d'une pratique de la médecine, dans son sens le plus large, d'aujourd'hui et de demain.

Ainsi, la molécule évaluée dans l'étude FOURIER, l'évolocumab, est un anticorps monoclonal humanisé et ce simple terme porte en lui-même plusieurs symboles :
– l'histoire du développement d'un tel type de molécule (voir l'article “*Les anticorps monoclonaux en cardiologie : quelques notions de base*” dans cette revue);
– la possibilité, grâce à ce type de molécule et dès lors qu'une cible thérapeutique est individualisée chez l'homme, de disposer – et ce plus rapidement qu'avec les voies de la chimie traditionnelle – d'un outil pouvant modifier le fonctionnement de cette cible et, par conséquent, de la possibilité d'accéder relativement rapidement à un développement clinique pour évaluer le bien-fondé d'une hypothèse thérapeutique;

I Billet du mois

– le coût élevé de la technologie utilisée pour mettre au point de telles molécules, qui repose donc sur un modèle entrepreneurial (certains diront plutôt un modèle financier), pour le développeur (certains diront l'actionnariat de l'entreprise), qui a certes des avantages en termes de rapidité et d'atteinte d'une cible, mais qui comporte aussi des risques ;

– et, *in fine*, le problème faisant qu'un coût de développement porté initialement, en une forme de pari, par une entreprise (hors recherche académique associée et déductions fiscales potentielles) pourra être porté secondairement par un système de santé, faisant que le pari entrepreneurial et/ou financier sera considéré comme gagné et que d'autres paris pourront être tentés. Paris susceptibles de faire avancer la science et la pratique médicale et donc l'état de santé d'une population.

Le simple terme "anticorps monoclonal" renvoie donc à un modèle de recherche, à un modèle entrepreneurial et/ou financier et à un modèle sociétal. Autant de modèles qui sont indissociables de ce qu'est, et sera, la pratique médicale.

■ L'hypothèse lipidique

L'étude FOURIER démontre que l'utilisation d'une molécule – en l'occurrence l'évolocumab – contre un placebo permet de réduire le risque d'événements cardiovasculaires (CV) majeurs et tout indique que ce bénéfice clinique est médié par un effet sur le métabolisme des lipides, dont la traduction pratique est la diminution du taux de LDL plasmatique.

En ce sens, il peut être considéré que l'étude FOURIER valide ou, tout au moins conforte, l'hypothèse lipidique faisant du LDL plasmatique un réel facteur de risque CV : plus il est élevé, plus le risque CV est élevé, plus on le diminue, plus le risque CV diminue, et ce quel que soit le moyen utilisé. C'est en tout cas ce que plusieurs commentateurs ont déjà conclu.

Cependant, une hypothèse n'accède pas au statut de vérité du fait que des données la valident (ce qui constitue un biais de confirmation d'hypothèse) mais par le fait qu'elle n'est pas réfutée. Or, il a été démontré que certains traitements peuvent diminuer le LDL plasmatique de façon importante sans influencer aucunement le risque d'événements CV majeurs. C'est le cas de l'évacetrapib, un inhibiteur de la CETP, qui diminue de 37 % le LDL mais ne réduit pas le risque d'événements CV dans l'étude ACCELERATE dans laquelle ont été totalisés plus de 1 600 événements CV majeurs. Et une seule donnée discordante, dès lors qu'elle a une puissance suffisante, doit être considérée comme la preuve que l'hypothèse n'est pas valide, ou alors uniquement sous certaines conditions, ce qui, en d'autres termes, rend compte des limites de l'hypothèse. Ainsi, la seule donnée de l'étude ACCELERATE a plus de valeur scientifique que toutes les données acquises avec les statines, l'ézétimibe et maintenant les anti-PCSK9 et doit conduire à envisager d'autres hypothèses que celle simpliste de "la nocivité du LDL plasmatique", et donc à modifier les concepts et la pratique.

Il est difficile de comprendre pourquoi la baisse importante du LDL procurée par l'évacetrapib n'apporte pas de bénéfice clinique, et plusieurs hypothèses sont évoquées. Mais, quoi qu'il en soit, cette donnée a une conclusion simple : c'est la molécule utilisée, dont une des résultantes d'effet est une baisse du LDL plasmatique, qui garantit, ou non, un bénéfice clinique et non la diminution en elle-même du LDL plasmatique.

L'étude FOURIER, comme les études faites avec les statines et celle faite avec l'ézétimibe, conduit à un raisonnement simple, sinon simpliste : baisser le LDL plasmatique est bénéfique. Mais ACCELERATE modifie la proposition et l'étude FOURIER ne peut contredire cette conclusion : c'est son interférence à un niveau donné du métabolisme lipidique qui fait que cette molécule agit

de telle façon que le risque CV et le LDL diminuent, et ce sans qu'il soit besoin, à ce niveau, de faire appel à un éventuel effet pléiotrope de la molécule. Le métabolisme lipidique est impliqué dans la genèse de l'infarctus du myocarde, et le LDL plasmatique n'est que le reflet de ce métabolisme et possiblement pas le vecteur principal de l'effet nocif. Si l'effet bénéfique n'était porté que par la baisse du LDL plasmatique en tant que telle, l'évacetrapib serait aussi bénéfique qu'une statine. Ce n'est donc pas le LDL plasmatique en tant que tel qui est nocif, mais le mécanisme par lequel il est augmenté, et ce qui apportera un bénéfice clinique, c'est le mécanisme par lequel il sera diminué.

Dès lors, ce n'est pas parce que l'étude FOURIER conforte l'hypothèse lipidique que tout moyen de faire baisser le LDL plasmatique peut être envisagé *a priori* comme devant apporter un bénéfice clinique. Tout moyen de diminuer le LDL doit avoir été préalablement évalué quant à sa capacité à diminuer aussi les événements cardiovasculaires, avant qu'il ne puisse alléguer un tel effet.

■ La pratique après FOURIER

L'étude FOURIER contient quelques messages qui devraient contribuer à faire changer la pratique et la réflexion sur les possibilités de diminuer le risque cardiovasculaire. Toutefois, il reste possible que ni la pratique ni les réflexions ne changent vraiment et/ou ne changent dans des délais courts.

>>> Le premier message est que l'évolocumab permet de diminuer le risque d'infarctus du myocarde et d'AVC : il est donc utile pour la pratique. Plus encore, sachant que dans une autre étude (l'étude SPIRE 2) ayant évalué un autre anti-PCSK9, le bococizumab, les événements CV majeurs sont aussi réduits significativement, l'hypothèse d'un bénéfice clinique associé à l'inhibition de la PCSK9 peut être considérée comme pertinente.

>>> Le deuxième message est que ce bénéfice est obtenu en faisant baisser le LDL jusqu'à des valeurs en moyenne à 0,30 g/L et notamment en atteignant des valeurs inférieures à 0,25 g/L chez 42 % des patients. Cela renforce la notion que fonder une prise en charge sur des seuils et des cibles de LDL n'est pas une pratique basée sur des preuves et est donc erronée. Cette pratique traduit une opinion, une interprétation des faits, sans valeur scientifique. L'attitude qui paraît la plus raisonnable, médicalement, lorsqu'on souhaite réduire le risque cardiovasculaire en utilisant un traitement dont l'un des effets est de diminuer le LDL, devrait être de proposer une molécule au bénéfice validé (une statine et/ou de l'ézétimibe et/ou l'évolocumab) indépendamment du LDL initial et sans envisager de cible lipidique particulière. C'est d'ailleurs l'esprit des recommandations pour la prise en charge des lipides au Canada depuis 2009, aux États-Unis depuis 2013 et en Grande-Bretagne depuis 2014.

>>> Le troisième message est qu'il n'y a pas de réduction de la mortalité cardiovasculaire (1,8 % vs 1,7 % ; HR : 1,05 ; IC 95 % : 0,88-1,25 ; p = 0,62) et de la mortalité totale (3,2 % vs 3,1 % ; HR : 1,04 ; IC 95 % : 0,91-1,19 ; p = 0,54) dans l'étude FOURIER. Nul doute que cette donnée sera au centre de plusieurs débats et que les hypothèses explicatives seront nombreuses, diverses, conduisant à des jugements différents de la part des médecins, des institutions, des sociétés savantes et des agences d'enregistrement.

Les contempteurs de l'hypothèse lipidique ont déjà écrit que l'absence de diminution de la mortalité CV invalide l'hypothèse lipidique, oubliant qu'il y a une réduction des infarctus du myocarde (IDM) et des accidents vasculaires cérébraux (AVC).

Les méthodologistes essaient de comprendre la raison de l'absence de diminution de la mortalité CV et donc de la mortalité totale. Les hypothèses

émises prennent en compte des arguments intrinsèques à l'étude (trop faible nombre de décès par IDM et/ou AVC, alors qu'une importante part de la mortalité CV, mal définie dans la publication, ne correspond pas à la mortalité par IDM ou AVC et n'est pas modifiée ; manque de puissance potentiellement induite par une durée trop courte de l'étude...) ou extrinsèques (difficultés à diminuer une mortalité CV du fait des progrès médicaux contribuant à une réduction importante de la mortalité CV, difficulté à diminuer la mortalité CV lorsque le LDL est très fortement abaissé...).

Les médecins et les agences pourraient avoir deux jugements divergents. Un premier serait favorable, prenant en compte les hypothèses des méthodologistes rendant compte de la difficulté à diminuer la mortalité CV dans ce type d'étude et/ou de population, et acceptant une telle donnée en concluant que si la mortalité totale n'est pas diminuée, l'espérance de vie sans événement cardiovasculaire majeur est prolongée par le traitement. L'autre est défavorable, arguant qu'en l'absence de réduction et/ou même en l'absence de tendance à la réduction de la mortalité CV, le traitement n'a qu'une utilité discutable et, de ce fait, ne devrait pas pouvoir "accéder au marché" ou alors dans une utilisation très limitée et/ou spécifique et/ou encadrée...

>>> Le quatrième message, implicite, est lié au coût envisagé du traitement, et cette donnée a de nombreuses implications. Ce coût sera mis en regard du bénéfice clinique apporté. Les conjectures reposent sur le fait que le coût estimé du traitement, avant négociation, sera de l'ordre de 400 à 600 € par mois. De ce fait, les données fournies par l'étude FOURIER permettent d'envisager que, dans l'hypothèse d'un coût mensuel de 600 €, le coût de l'IDM évité en 2,2 ans sera de 1 314 720 €, soit 49 800 € par mois et, qu'en cas de coût mensuel à 400 €, le coût de l'IDM évité en 2,2 ans sera de 876 480 €, soit 33 200 € par mois.

On comprend les enjeux sous-jacents à cette donnée face à un traitement qui pourrait être un traitement de masse en prévention secondaire et qui pourrait avoir des indications en prévention primaire en cas d'intolérance aux statines : enjeux propres aux recommandations des sociétés savantes (le coût doit-il influencer la pratique ?) et enjeux sociétaux (la solidarité nationale peut-elle accepter un tel coût pour prévenir l'infarctus du myocarde ?).

Une question posée est de savoir si ce coût influencera préalablement les avis des agences en termes d'enregistrement et de service médical rendu (SMR), ou si le dossier sera strictement jugé sur pièce, indépendamment du coût envisagé, laissant alors les instances habilitées (CEPS, Comité économique des produits de santé) négocier le coût avec le laboratoire promoteur. Dans ce débat, nul doute que l'effet sur la mortalité CV et totale prendra une importance notable. En l'état des données, malgré l'enthousiasme suscité par l'étude, nul ne peut prédire si la Commission de transparence donnera un SMR suffisant à une indication relative aux résultats de l'étude mais, si le SMR accordé permet d'attribuer une ASMR (amélioration du service médical rendu), il est d'ores et déjà possible de prédire qu'elle sera de 5, encadrant les modalités de négociation du prix du traitement lors de son passage en CEPS.

Ainsi, les implications pratiques des résultats de l'étude FOURIER sont encore imprévisibles :

- ces résultats devraient normalement conduire à "faire sauter" la notion de seuils et de cibles d'intervention dans la prise en charge du LDL. Cependant, quelques jours seulement avant la publication de ces résultats, la Haute Autorité de Santé (HAS) publiait de nouvelles recommandations (les premières disponibles depuis 2005) et entérinait le choix discutable d'une pratique reposant sur des seuils et des cibles ;
- ces résultats confortent l'hypothèse lipidique, et notamment celle d'une

I Billet du mois

action d'inhibition de la PCSK9, mais cette donnée doit être mise en parallèle avec le fait que l'évacetrapib, tout en réduisant fortement le LDL, ne réduit pas les événements CV, et avec le fait que, dans l'étude FOURIER, il n'y a pas de réduction de la mortalité CV et totale. De ce fait, un nouveau travail intellectuel puis pratique doit être entrepris pour comprendre ces paradoxes, émettre de nouvelles hypothèses puis les évaluer;

– enfin, le prix envisagé du traitement évalué dans l'étude FOURIER (théoriquement fait pour devenir un traitement de masse et au long cours) rend compte, étant donné les limites de l'étude, et essentiellement l'absence de réduction de la mortalité CV, qu'il est difficile de prédire quand et si ce traitement aura une autorisation de mise sur le marché en France, avec une indication en prévention cardiovasculaire secondaire,

selon quelles modalités et pour quels types de patients.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : honoraires pour conférence ou conseils pour les laboratoires Alliance BMS-Pfizer, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Menarini, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.

Actualités Pradaxa

La Commission de la Transparence a rétabli, en fin d'année dernière, le SMR (Service médical rendu) du dabigatran (Pradaxa) à un niveau important dans ses deux indications remboursables. Cette décision vient renforcer les moyens de prévention de l'accident vasculaire cérébral, fléau de santé publique qui touche 150 000 personnes par an.

La réévaluation du SMR repose sur différents points :

- la mise à disposition d'un agent de neutralisation spécifique de l'effet anticoagulant du dabigatran : Praxbind (idarucizumab). L'idarucizumab est autorisé dans l'Union européenne et aux États-Unis chez les patients adultes traités par Pradaxa qui nécessitent une réversion rapide de ses effets anticoagulants avant des procédures urgentes ou une intervention chirurgicale en urgence ou encore en cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés ;
- les conclusions de la procédure réalisée par l'EMA visant à répondre à la question sur la possibilité et la nécessité d'une surveillance biologique des taux plasmatiques de dabigatran. Parmi ses principales conclusions, le CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) a estimé que le rapport bénéfice/risque de Pradaxa était positif et que le suivi biologique de routine n'était pas recommandé ;
- la cohérence et la validité des résultats de l'étude RELY assurées par les résultats des études en vie réelle, y compris françaises ;
- le recul de commercialisation et le suivi en vie réelle des questions des données de pharmacovigilance, y compris sur l'infarctus du myocarde.

Très récemment, de nouvelles données importantes de l'étude RE-CIRCUIT ont montré un meilleur profil de tolérance pour Pradaxa *versus* warfarine chez des patients atteints de fibrillation atriale bénéficiant d'une ablation par cathéter. Les patients atteints de FA qui ont bénéficié d'une ablation par cathéter tout en étant traités par le Pradaxa ininterrompu ont présenté moins de saignements majeurs et moins d'événements indésirables graves que les patients traités par la warfarine ininterrompue. L'étude a montré une réduction du risque absolu de 5,3 % du critère principal d'évaluation, avec la survenue de saignements majeurs chez 5/317 patients recevant Pradaxa *versus* 22/318 patients recevant la warfarine (réduction du risque relatif de 77,2 %). Ces résultats ont été présentés dans le cadre d'une session portant sur les derniers essais cliniques lors des 66^e sessions scientifiques annuelles de l'*American College of Cardiology* à Washington et publiés simultanément dans le *New England Journal of Medicine*.

J. N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire Boehringer-Ingelheim