

■ Billet du mois

Gliflozines et agonistes des récepteurs au GLP-1.

Combien de temps encore pour qu'un bénéfice clinique réel dans la prise en charge du diabète de type 2 profite enfin aux diabétiques de type 2... et à ceux qui ne le sont pas ?

“La science est un jeu dont la première règle consiste à trouver quelle est la règle du jeu.”
~ François Cavanna (1923-2014)



F. DIEVART
ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

Au terme du congrès de la Société européenne de cardiologie et après les présentations des résultats des études EMPEROR-Reduced et DAPA-CKD, il ne fait plus de doute que des traitements initialement développés pour diminuer la glycémie chez des diabétiques de type 2, sont des traitements majeurs en thérapeutique y compris chez les non-diabétiques. Ainsi, ces deux études ont démontré que deux gliflozines différentes améliorent respectivement, pour l'une, l'empagliflozine, le pronostic de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, et, pour l'autre, la dapagliflozine, celui de l'insuffisance rénale avec protéinurie au point même de diminuer la mortalité totale.

Pourtant ces traitements, dont les premières demandes d'autorisation de mise sur le marché avec prise en charge par la solidarité nationale en France datent de plus de 6 ans maintenant, ne sont soit pas disponibles à la prescription (cas de l'empagliflozine), soit en accès restreint, la première prescription, pour être honorée, devant être faite par un diabétologue (cas de la dapagliflozine).

Pourquoi cela ? L'avis de la Commission de la Transparence de février 2019 relatif à l'empagliflozine est clair sur ce point : l'effet bénéfique de ces molécules, démontré dans leurs études d'évaluation contre placebo, n'a pas été retenu comme validé car il n'était pas l'objectif primaire de ces études.

Ce billet a pour objectif de montrer en quoi une réalité plus large que celle évaluée par un protocole doit être prise en compte concernant cette classe thérapeutique.

■ L'important dans la recherche, c'est l'imprévisible¹

Vous connaissez peut-être cette boutade ayant pour objectif de décrédibiliser la rigueur inhérente à la recherche scientifique : “*Christophe Colomb n'a pas décou-*

¹ François Jacob et François Gros, *Science de la vie et société*. La Documentation française, 1978.

I Billet du mois

vert l'Amérique, car ce n'était pas l'hypothèse qu'il évaluait dans son protocole. Le seul résultat à retenir de son expérience est celui-ci : il n'a pas pu démontrer qu'il existe une voie permettant d'atteindre l'Inde en passant par l'ouest de l'Europe."

Un des principes de la science est de formuler une hypothèse et d'élaborer un protocole permettant d'évaluer si cette hypothèse est conforme à la réalité ou non. Dans l'absolu, le protocole ne peut que répondre à la question posée, c'est-à-dire conclure que l'hypothèse a une plus ou moins grande probabilité d'être fondée et de décrire correctement une réalité. Ainsi, comme Christophe Colomb avait comme hypothèse de trouver une route permettant de relier l'Europe à l'Inde en passant par l'ouest et qu'il n'a pas rejoint l'Inde, son hypothèse n'est pas conforme à une réalité, on ne peut rejoindre l'Inde en passant par l'ouest. Et donc, en toute rigueur, comme il n'avait pas comme projet de découvrir l'Amérique, il n'a pas pu la découvrir puisqu'un tel résultat n'était pas dans l'hypothèse évaluée.

Imaginons une autre situation. Une personne A planifie un voyage de Paris à Biarritz pour rejoindre une personne B avec qui elle doit se fiancer. Mais, en route, dans le train, la personne A a un coup de foudre, qui est réciproque, pour une personne C, et descend à Bordeaux pour suivre cette personne C. L'année suivante, A et C se marient et ont par la suite 6 enfants. Peut-on dire que ces 6 enfants n'existent pas parce qu'ils n'étaient pas dans le projet initial de la personne A ? Cet exemple peut paraître incongru, mais il prend une certaine acuité dans les propos qui suivront et à l'heure où la loi bioéthique fait la navette entre l'Assemblée nationale et le Sénat. Dans le contexte bioéthique français, la loi ne permettait pas d'inscrire sur des registres d'état civil des enfants nés à l'issue d'une convention de gestation pour le compte d'autrui faite à l'étranger (voire en France) car la gestation pour le

compte d'autrui est interdite en France. Schématiquement, l'enfant existe bien puisqu'il a été conçu et qu'il est né, mais il n'existe pas au regard du droit français appliqué rigoureusement parce que la manière dont il a été conçu ne fait pas partie des méthodes légales de conception en France. Il aura fallu de longs débats pour que le principe de réalité s'impose et que ces enfants existent à la fois réellement et surtout légalement, et encore, parce que le principe de réalité était soutenu par un article de la Convention internationale des droits de l'enfant qui précise que *"Dans toutes les décisions qui concernent les enfants, qu'elles soient le fait des institutions publiques ou privées de protection sociale, des tribunaux, des autorités administratives ou des organes législatifs, l'intérêt supérieur de l'enfant doit être une considération primordiale"*. (N.B. : pour ceux qui sont intéressés par ce débat, lire *"Quel avenir pour les enfants nés par GPA ?"* de Valérie Depadt, maître de conférences en droit, Université Sorbonne Paris Nord sur le site de *The Conversation* le 16 janvier 2020).

Le nez dans le guidon du protocole ou de la méthode

Chris Argyris (1923-2013), universitaire américain, chercheur en sciences sociales, professeur à Yale puis à Harvard, théoricien des organisations, a fourni un cadre d'analyse aux problèmes évoqués plus avant. Avec D. Schön, il a élaboré une théorie de l'apprentissage organisationnel débouchant sur une typologie relative à la manière dont les organisations humaines, les entreprises, les administrations, les associations, etc. peuvent apprendre lors de leur confrontation à la réalité, c'est-à-dire comment leurs modèles théoriques peuvent être affectés ou non par leur passage à la pratique. Ils ont donc imaginé trois types d'apprentissage :

– l'apprentissage en simple boucle, dans lequel le modèle n'est pas affecté par la pratique. C'est une situation de répétitions de tentatives identiques

pour résoudre un même problème, sans variation de la méthode et sans jamais remettre en cause l'objectif. Peu importe le modèle, seule compte la méthode ;
– l'apprentissage en double boucle, dans lequel le modèle doit être corrigé par des données de la pratique. C'est une situation dans laquelle un individu, une organisation ou une entité est en mesure, après avoir tenté d'atteindre un objectif à plusieurs reprises, de modifier l'objectif à la lumière de l'expérience ou peut-être même de rejeter l'objectif ;
– l'apprentissage en triple boucle, dans lequel le modèle doit être remis en cause dans ses fondements, en fonction de lourdes résistances ou inadéquations dans sa mise en œuvre pratique malgré les corrections apportées.

Qu'est-ce que cela veut dire ? Un exemple tiré du livre *Comment naviguer dans les eaux troubles d'un océan d'absurdités. Manuel psychosocial d'autodéfense intellectuelle* (Presses Universitaires de Rennes, juillet 2020), de François le Poutier, ancien professeur en psychologie sociale, va le faire comprendre. Lors d'un audit de sa faculté par un inspecteur, ce dernier lui demande si, lors des examens sur table, les surveillants vérifient systématiquement et de manière approfondie l'identité de celui qui remet sa copie. L'enseignant lui répond qu'en fait, il n'est possible que de jeter un coup d'œil rapide sur la carte d'étudiant pour voir si le nom correspond bien à celui de la copie, sans plus. L'inspecteur le reprend en lui indiquant alors que toutes les fraudes par usurpation d'identité sont possibles, il suffit de détacher habilement la photo pour qu'une autre personne vienne composer à la place de l'étudiant et on n'y voit que du feu. L'enseignant lui répond en prenant l'exemple d'un examen d'une heure comprenant 300 étudiants dans un amphithéâtre. Ce type de contrôle nécessiterait au moins 20 secondes par étudiant pour vérifier le nom sur la copie, le nom sur la carte d'étudiant, le visage de l'étudiant, le visage sur la photo, la bonne intégration de la photo sur la carte,

en ajoutant l'émargement de l'étudiant sur la liste des étudiants devant passer l'épreuve. Un rapide calcul aboutit donc à une durée de 100 minutes, soit une heure quarante pour contrôler l'identité de tous ceux qui remettent leur copie. Il est donc impossible de respecter cette mesure qui relève d'une vision distante et technocratique.

L'enseignant lui demande alors d'imaginer ce qui va se passer si l'on demande aux étudiants d'attendre debout sur les marches de l'amphithéâtre pendant plus d'une heure. Pas de réponse, l'auditeur, contrôleur ou évaluateur est dans un autre monde, une autre réalité, la sienne et celle de son administration. Il est formaté en simple boucle car, pour lui, la réalité doit rentrer dans le modèle. Il fonctionne par assimilation en pensant que les enseignants ne font pas bien leur travail. Il ne modifie pas sa structure de pensée face au problème rencontré. Il en rendra d'ailleurs compte à qui de droit dans son rapport.

Argyris applique les concepts de boucle d'apprentissage simple ou double non seulement aux comportements individuels, mais aussi à des comportements d'organisation.

Mais où cela mène-t-il par rapport au sujet qui nous concerne ? C'est simple, vous allez comprendre.

Quand un traitement bénéfique est seulement reconnu comme bien toléré

1. Quand la Commission de la Transparence apprend en simple boucle

Imaginons encore une autre situation. Le laboratoire X développe une molécule Z, appelée à tort un antidiabétique alors qu'au départ elle n'est qu'un antihyperglycémiant. Il finance donc, comme cela lui est demandé par l'agence d'enregistrement américaine, un essai thérapeutique contre placebo, essai

appelé SUGARFREE, afin de démontrer que sa molécule n'augmente pas de plus de 30 % par rapport au placebo le risque d'événements cardiovasculaires majeurs. C'est ce que l'on appelle une étude de sécurité cardiovasculaire dont l'objectif est hautement paradoxal puisqu'on ne demande plus, pour l'enregistrement, que la molécule évaluée fasse mieux que le placebo, mais simplement qu'elle ne fasse pas moins bien. Mais les voies de la diabétologie sont complexes... Peu importe. Quoi qu'il en soit, l'étude en question démontre que la molécule n'est pas inférieure au placebo, mais plus encore, elle démontre qu'elle lui est supérieure en permettant de réduire la mortalité totale et de réduire plusieurs événements cardiovasculaires ou réseaux cliniquement pertinents. Plus encore, plusieurs molécules de cette classe, évaluées elles aussi contre placebo, démontrent qu'elles apportent un même bénéfice clinique sur les mêmes critères et ce, bien que la mortalité totale ne soit pas toujours réduite dans tous les essais effectués pour les évaluer contre placebo.

Le laboratoire X demande donc une autorisation de mise sur le marché (en fait, une réévaluation de son dossier rendant compte de ce bénéfice clinique pertinent et important) avec prise en charge par la solidarité nationale de sa molécule Z auprès des autorités françaises. Le dossier passe donc devant la Commission de la Transparence. Et celle-ci lui répond *"du fait que l'étude SUGARFREE n'ait pas été conçue avec une démarche hypothético-déductive permettant de démontrer un bénéfice clinique sur la réduction des événements cardiovasculaires avec la molécule Z par rapport aux alternatives"*. Petite parenthèse, on remarquera une mauvaise utilisation des règles du français par les rédacteurs de ce texte, car le mot ou plutôt l'expression qu'il aurait fallu employé en place d'alternative est "autres options" voire "autres solutions". Une alternative n'est pas synonyme d'option, mais signifie un choix entre deux options. Seul un usage

inapproprié de ce terme a conduit à lui donner le sens implicite de "solution de remplacement".

Pour revenir à notre sujet, que signifie cet extrait de l'avis de la Commission de la Transparence qui donnera à la molécule Z un service médical rendu (SMR) "insuffisant" pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les indications de l'AMM et donc une amélioration du service médical rendu (ASMR) "sans objet" ? Tout simplement, qu'en étant d'une rigueur extrême dans l'analyse du dossier de la molécule Z, la Commission de la Transparence conclut que l'étude SUGARFREE a été faite pour démontrer la non-infériorité par rapport au placebo. Comme elle l'a démontré et que c'était l'hypothèse essentielle qu'elle évaluait, le fait qu'elle démontre aussi une supériorité ne concerne pas la Commission de la Transparence car cette hypothèse est secondaire dans l'étude. C'est bien de la pensée en simple boucle sans prise en compte de la réalité des multiples essais concordants conduits avec les molécules de cette classe thérapeutique dont il s'agit ici.

Pour la Commission de la Transparence, rejeter l'effet bénéfique constaté sur la mortalité dans un essai thérapeutique contrôlé conduit contre placebo lui permet ensuite de laisser place à des arguments censés justifier un refus de remboursement de la molécule Z. Ainsi, dans le même avis de la Commission de la Transparence, il est écrit *"des nouvelles données de tolérance issues d'une analyse des registres nationaux, suédois et danois, à savoir un signal d'amputation des membres inférieurs plus élevé chez des patients exposés aux gliflozines, principalement la molécule Y et la molécule W, que chez ceux traités par analogues du GLP-1, dans un contexte où ce signal n'avait pas été mis en évidence dans les essais cliniques versus placebo ou sulfamide hypoglycémiant"* et d'ajouter *"dans un contexte de besoin médical actuellement couvert par de nombreuses alternatives [sic]"*

I Billet du mois

médicamenteuses disponibles en France, dont certaines depuis plusieurs années (cf. paragraphe 06.1 Médicaments), la Commission de la Transparence considère qu'il y a une perte de chance potentielle pour les patients de recevoir la molécule Y en lieu et place des alternatives [resic] disponibles. En conséquence, la Commission de la Transparence estime que la molécule Z n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2".

2. Pas de chance pour les diabétiques de type 2

Là où les choses sont tristes, pour ceux qui ne suivent pas le dossier de près, c'est que les extraits de l'avis de la Commission de la Transparence paraphrasés dans ce billet sont ceux émis le 27 février 2019 concernant le dossier de l'empagliflozine. La molécule Y est l'empagliflozine, la molécule W est la dapagliflozine et l'étude SURGAFREE est l'étude EMPA-REG OUTCOME. L'empagliflozine a démontré qu'elle diminue la mortalité totale chez les diabétiques de type 2 dans l'étude EMPA-REG OUTCOME et améliore le pronostic de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. Pour sa part, la dapagliflozine diminue la mortalité totale dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite et dans l'insuffisance rénale, que les patients traités soient ou non diabétiques. Mais il semble que les données d'un registre qui indiquent un "signal" d'effets indésirables soient mieux recevables que celles d'un essai thérapeutique contrôlé...

Là où les choses sont tristes, c'est que l'empagliflozine a donc été la première molécule à avoir démontré, en octobre 2015, dans un essai thérapeutique contre placebo, qu'elle peut réduire la mortalité totale chez les diabétiques de type 2 alors que plusieurs essais antérieurs conduits chez ce type de patients avec d'autres molécules ou stratégies hypoglycémiantes avaient montré au mieux un effet neutre, au pire une

augmentation de la mortalité totale. Et l'empagliflozine n'est pas disponible en France, parce que la rigueur exigerait de ne pas reconnaître qu'elle réduit la mortalité totale dans un essai thérapeutique contrôlé, permettant donc de juger de son effet clinique à partir d'un registre... Et ainsi, l'empagliflozine n'est pas disponible en France car non remboursée par la solidarité nationale... Où est donc la solidarité?

Là où les choses sont tristes, c'est que les inhibiteurs de la DPP4 qui n'apportent aucun bénéfice clinique dans les essais thérapeutiques contre placebo et dont l'un augmente le risque d'insuffisance cardiaque sont disponibles, remboursés et largement prescrits: plus d'un tiers des diabétiques en France reçoit un inhibiteur des DPP-4. À fond perdu?

Là où les choses sont tristes, c'est que nous ne connaissons toujours pas l'effet qu'ont sur le pronostic des patients diabétiques les "*nombreuses alternatives médicamenteuses disponibles en France*" "*dans un contexte de besoin médical actuellement couvert*". C'est-à-dire que nous ne connaissons pas les effets de la metformine, des sulfamides et des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase sur le pronostic des diabétiques de type 2 faute d'évaluation dans un essai thérapeutique contre placebo. Concernant les glinides (étude NAVIGATOR), les iDDP-4 (études SAVOR, TECOS, EXAMINE, CARMELINA, CAROLINA) et l'insuline (étude ORIGIN), nous savons qu'ils n'apportent aucun bénéfice clinique, tant macrovasculaire que microvasculaire. Peut-on donc vraiment parler de "*besoin médical actuellement couvert*"?

Là où les choses sont tristes, c'est que les études de non-infériorité ont été tellement concordantes pour montrer que les gliflozines apportent un bénéfice en matière de prévention de l'insuffisance cardiaque et d'amélioration du pronostic rénal, qu'elles ont conduit à évaluer ces molécules dans l'insuffisance cardiaque et dans l'insuffisance

rénale chez des patients n'ayant pas de diabète et que deux études, DAPA-HF et DAPA-CKD ont démontré que les gliflozines réduisent la mortalité dans ces situations cliniques. Mais, pour le moment, si l'on en croit la Commission de la Transparence, les gliflozines n'ont démontré qu'une non-infériorité et il y a un signal d'augmentation du risque d'amputation...

Là où les choses sont tristes, c'est que plusieurs molécules d'une autre classe thérapeutique améliorent aussi le pronostic des diabétiques de type 2, les agonistes des récepteurs au GLP-1, mais qu'en France, ils ne sont prescrits que chez moins de 10 % des diabétiques de type 2 alors que les iDDP-4, sans bénéfice clinique démontré, le sont chez plus d'un tiers des diabétiques.

Là où les choses sont tristes, c'est que la première prescription de la seule gliflozine disponible en France doit être faite par un diabétologue, faute de quoi, une prescription par un autre spécialiste, notamment en médecine générale, n'est pas honorée par un pharmacien. Or, tous les patients qui justifient de ce traitement bénéfique pour leur santé ne peuvent pas voir de diabétologues, l'offre n'étant pas adaptée à la demande.

Là où les choses sont tristes, c'est que, s'il peut être reproché aux nouvelles classes thérapeutiques d'avoir un prix plus élevé que les classes plus anciennes, elles procurent un réel avantage clinique pour les diabétiques alors que le bénéfice clinique des autres classes n'a jamais été démontré, entraînant en quelque sorte "une dépense sans compensation".

Là où les choses sont tristes, c'est que, s'il peut être reproché aux nouvelles thérapeutiques d'avoir un prix plus élevé que les classes plus anciennes, faisant craindre une augmentation inconsidérée du coût du diabète, la réalité est tout autre. Le coût moyen du diabète tous postes confondus et par patient a diminué entre 2012 et 2017, passant de

2 183 € par an en 2012 à 2 160 € par an en 2017. Plus encore, dans ce coût, celui des médicaments a nettement diminué, passant de 772 € par an en 2012 à 648 € par an en 2017. En parallèle, les postes ayant le plus augmenté étaient les soins infirmiers, passant de 374 à 399 € par an, et les autres produits de santé que les médicaments, passant de 341 à 393 € par an entre 2012 et 2017. Ces chiffres sont issus du rapport de l'Assurance Maladie intitulé "*Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Propositions de l'Assurance Maladie pour 2020*" paru en juillet 2019. Doit-on penser qu'une administration est heureuse de contenir son budget en privant des patients d'un traitement enfin bénéfique pour la maladie dont ils sont affectés ?

■ En synthèse

Des essais thérapeutiques conduits contre placebo pour évaluer la sécurité cardiovasculaire des nouveaux traitements du diabète sont arrivés à des résultats concordants concernant trois classes thérapeutiques : les iDPP-4 sont bien tolérés mais n'apportent aucun bénéfice clinique, les gliflozines sont bien tolé-

rées et de façon concordante préviennent l'insuffisance cardiaque et améliorent la fonction rénale, et les analogues des récepteurs au GLP-1 sont bien tolérés et diminuent le risque d'événements athérothrombotiques et améliorent la fonction rénale.

Si un seul essai démontrait un tel effet, l'hypothèse d'un effet hasard pourrait être envisagée mais la concordance des résultats des essais démontre les effets respectifs spécifiques de ces différentes classes thérapeutiques et ce, même si un tel bénéfice, lorsqu'il a été constaté, ne faisait pas partie de l'hypothèse primaire principale de ces essais. Plus encore, l'effet bénéfique sur l'insuffisance cardiaque et la fonction rénale des gliflozines est apparu tellement concordant et puissant qu'il a conduit à évaluer spécifiquement l'apport de cette classe dans l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale chez des non-diabétiques et le bénéfice a été confirmé, conférant à ces molécules un statut unique en médecine. Statut dépassant dorénavant largement leur seule utilisation chez les diabétiques.

Combien de temps va-t-il encore falloir attendre pour que les modèles théo-

riques s'adaptent à la réalité afin que le bénéfice clinique des gliflozines et des analogues des récepteurs au GLP-1 soit "administrativement" reconnu ?

Combien de temps va-t-il encore falloir attendre pour que les médecins, quels qu'ils soient, puissent prescrire largement les traitements bénéfiques pour le plus grand bien de leurs patients, diabétiques ou non pour les gliflozines, diabétiques à risque athérothrombotique élevé pour les analogues des récepteurs au GLP-1 ?

Combien de temps va-t-il encore falloir attendre pour que les médecins qui voient régulièrement les patients qui justifient de recevoir ces traitements apprennent à les utiliser et se mettent à les prescrire, quelle que soit leur spécialité ?

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : honoraires pour conférences ou conseils ou défraiements pour congrès pour et par les laboratoires : Alliance BMS-Pfizer, Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Ménarini, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis France, Servier.