

# Et ailleurs ...?

Antoine de Torrenté

## Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO): progrès?

### La question

Les exacerbations en cas de BPCO accélèrent la dégradation des fonctions pulmonaires, péjorent la qualité de vie et conduisent souvent à des hospitalisations. Leur prévention est un but crucial dans le traitement de la BPCO. Les broncho dilatateurs, le plus souvent des  $\beta$ -agonistes de longue durée d'action ( $\beta$ -ALDA) associés à des stéroïdes en sont un composant essentiel. Mais les stéroïdes peuvent provoquer des pneumonies. Les antimuscariniques à longue durée d'action (AMLA) permettent aussi une réduction des exacerbations. Dans cette étude une combinaison d'un  $\beta$ -ALDA (indacatérol) et d'un AMLA (glycopyrronium) est comparé à un traitement «classique» de salmétérol + fluticasone dans la prévention des exacerbations lors de BPCO.

### La méthode

Cette étude (FLAME) de non infériorité est randomisée en double aveugle contre placebo. Elle s'est déroulée en 52 semaines dans 365 (!) centres de 43 pays. Après randomisation les patients recevaient soit la combinaison indaca-

térol 110  $\mu$ g + glycopyrronium 50  $\mu$ g en inhalation 1x/j ou le salmétérol 50  $\mu$ g + fluticasone 500  $\mu$ g 2x/j. Les patients étaient âgés de 40 ans ou plus avec une BPCO de grade 2 sur une échelle de 0 à 4 d'un score validé, un VEMS/CVF <0,7 après bronchodilatateur. Les patients devaient aussi avoir souffert d'une exacerbation au moins dans l'année avant l'inclusion ayant nécessité l'utilisation d'un antibiotique, de stéroïdes ou des deux. Le but primaire de l'étude était la démonstration de la non infériorité de l'association  $\beta$ -ALDA+AMLA comparé au traitement classique dans la prévention des exacerbations. L'issue primaire était le taux annuel d'exacerbations (peu grave, modérée ou sévère [hospitalisation] selon les critères d'Anthonisen).

### Les résultats

1400 du groupe  $\beta$ -ALDA+AMLA et 1360 patients du groupe «classique» ont terminé l'étude. Non seulement la combinaison  $\beta$ -ALDA+AMLA s'est montrée non inférieure au traitement classique mais encore supérieure: il s'est produit 3,59 exacerbations par patient dans l'année dans le groupe  $\beta$ -ALDA+AMLA et 4,03 dans le groupe «classique» p <0,003. Le laps de temps écoulé entre le début du traitement et la première exacerbation était aussi signifi-

cativement plus long dans le groupe  $\beta$ -ALDA+AMLA que dans le groupe «classique», 71 jours vs 51 jours, HR 0,8. Il y a eu plus de pneumonies dans le groupe «classique» (4,8% vs 3,2%).

### Les problèmes

L'administration du traitement «classique» 2x/j a peut-être été moins bien suivi ce qui a pu défavoriser le groupe par rapport au groupe  $\beta$ -ALDA+AMLA. L'étude a été sponsorisée par Novartis qui a développé le protocole et fourni aux auteurs une aide à la rédaction.

### Commentaires

Il est très probable que la combinaison  $\beta$ -ALDA+AMLA a un effet plus favorable que le traitement classique sans plus d'effets secondaires. L'utilisation 1x/j est aussi un avantage certain: moins de doses manquées. La diminution du nombre de pneumonies est aussi un avantage du traitement  $\beta$ -ALDA+AMLA. Faut-il pour autant changer un traitement «classique» bien supporté et auquel le patient est bien habitué? La question peut en tous cas se poser pour les patients qui font des exacerbations sévères avec hospitalisation. Une étude de plus longue durée pourra répondre à cette question.

Wedzicha JA, et al. *N Engl J Med.* 2016;374:2222–34.

## Obésité dans l'adolescence: conséquences

2,3 millions d'adolescents israéliens ont été inclus de 1967 à 2010. Le suivi s'est arrêté en 2011. L'obésité (BMI  $\geq$ 95 percentile) a des conséquences dramatiques: (1.) Mortalité cardiovasculaire: hazard ratio (HR) 3,5. (2.) Maladie coronaire: HR 4,9. (3.) AVC mortel: HR 2,6. (4.) Mort subite: HR 2,1. Le HR commence à monter déjà pour des BMI  $\geq$ 50 percentile tant pour les hommes que pour les femmes. Comment faire pour prévenir cette épidémie galopante?

Twig G, et al. *N Engl J Med.* 2016;374(25):2430–40.

## Faut-il baisser le cholestérol des personnes à risque mais sans maladie cardiovasculaire avérée?

Il n'est pas clair si abaisser le cholestérol par statines chez des personnes asymptomatiques avec un risque intermédiaire est bénéfique. Les personnes incluses avaient au moins un risque cardiovasculaire: rapport tour de taille/abdomen élevé, fumeurs, LDL-cholestérol bas, histoire familiale positive. L'âge moyen était

de 55 ans pour les hommes et 65 pour les femmes. Plus de 12 000 personnes ont reçu soit 10 mg de rosuvastatine (Crestor®) soit un placebo. L'issue primaire était un composite de décès cardiovasculaire, un AVC non fatal ou un infarctus du myocarde non fatal. Le suivi médian était de 5,6 ans. 3,7% du groupe rosuvastatine ont atteint l'issue primaire contre 4,8% du groupe placebo. Il y a eu plus de caractères et de symptômes musculaires dans le groupe rosuvastatine. La prévention primaire reste un choix personnel...

Yusuf S, et al. *N Engl J Med.* 2016;374:2021–31.

## Inhibiteur de la réabsorption rénale du glucose en cas de diabète: mise en garde de la FDA

Encore une pierre dans le jardin de ce type de molécules. La FDA a émis un avis de prudence. Le taux d'amputation à une année était de 7/1000 patients traités par la canagliflozine (Invokana®) contre 3/1000 pour le placebo. Existe-t-il un lien de cause à effet? Mais avec

les infections urinaires, les acido-cétoses cela commence à faire beaucoup...

U.S. Food & Drug Administration, posted 5/18/2016.

## Insuffisance cardiaque ischémique: une nouvelle voie?

Ixmyelocel-T est constitué de cellules mésenchymateuses CD 90 et de macrophages CD 45 et 14 tirés de la moëlle osseuse du patient lui-même. Ces patients avec une insuffisance cardiaque NYHA III et IV ont reçu soit l'ixmyelocel par voie intramyocardique directe (n = 66) ou un placebo (n = 60). L'issue primaire était une composite de décès, d'hospitalisation pour une cause cardiovasculaire ou une consultation non planifiée pour une insuffisance cardiaque aiguë. L'issue primaire est survenue chez 49% du groupe placebo contre 38% du groupe actif. Pas encore la panacée mais une nouvelle voie peut-être pour une affection grave...

Patel AN, et al. *Lancet.* 2016;387:2412–21.