Et ailleurs …?

Antoine de Torrenté

Insuffisance cardiaque: un nouveau traitement innovant?

La question

Depuis une centaine d'années les chercheurs et les cliniciens tentent d'améliorer le sort des patients en insuffisance cardiaque en augmentant la contractilité myocardique (milrinone, dopamine, dobutamine et bien sûr la digitale). On espère ainsi diminuer le remodelage du cœur et la réponse neuro-humorale exagérée délétère (système sympathique et axe rénine-angiotensine-aldostérone). Mais toutes ces tentatives ont en commun d'augmenter la teneur en calcium des cardiomyocytes et peuvent augmenter la morbidité et la mortalité. L'omecamtiv mercarbil (OM) agit par une voie totalement différente, en augmentant le couplage actine-myosine sans augmenter le calcium intracellulaire. Ceci prolonge le temps d'éjection systolique. A des concentrations trop élevée toutefois il existe un risque de trop prolonger la systole et de diminuer la diastole ce qui risque de compromettre la perfusion coronaire. L'étude COSMIC-HF a deux objectifs: trouver une dose per os utile et d'examiner l'action de l'omecamtiv mercarbil sur certains paramètres de la fonction cardiaque.

La méthode

Cette étude randomisée en double aveugle s'est déroulée dans 87 sites de 13 pays. Elle comprend deux parties: (1.) administration d'une dose fixe d'OM; (2.) augmentation de la dose d'OM guidée par des dosages répétés de la concentration d'OM. L'issue primaire était la concentration maximale d'omecamtiv mercarbil à la 20e semaine. Les issues secondaires étaient plusieurs mesures de la fonction cardiaque soit le temps d'éjection systolique, le volume d'éjection, les diamètres systoliques et diastoliques du ventricule gauche.

Les résultats

A la fin de l'étude, 145 patients ont reçu un placebo, 145 ont reçu une dose fixe d'OM (25 mg 2×/j) et 137 ont reçu une dose qui a été augmentée progressivement jusqu'à 50 mg 2×/j. Les patients avaient entre 18 et 85 ans avec une insuffisance cardiaque NYHA II–III avec un taux de BNP d'au moins 200 pg/ml. Tous les patients recevaient un traitement «classique» de l'insuffisance cardiaque à dose maximale. Il était prévu de ne pas dépasser une concentration d'OM de 1000 ng/ml là où se situe le risque d'effets secondaires cardiaques. Dans les groupes 2 et 3 les taux d'omecamtiv mercarbil étaient tous <318 ng/ml. Toutes les mesures de la fonction cardiaque se sont améliorées significativement dans les groupes omecamtiv mercarbil (chiffres non donnés par souci de simplicité).

Problèmes et commentaires

L'étude est relativement courte. Cette étude en phase II n'était pas prévue pour examiner l'effet clinique de l'omecamtiv mercarbil mais cela ne change pas le message préliminaire à savoir que, sans différence entre les effets secondaires entre les trois groupes, on dispose ici peut-être d'une molécule totalement innovante pour le traitement de l'insuffisance cardiaque avec des effets significatifs sur la fonction cardiaque. Pourtant les auteurs dans leur grande prudence ne crient pas victoire trop tôt car il faudra évidemment des études avec un grand nombre de patients sur un temps prolongé pour voir si l'omecamtiv mercarbil tient ses promesses du point de vue clinique. Nul doute que ces études se feront, déjà à cause d'un potentiel clinique positif possible et aussi au vu de l'immensité du marché futur. Faut-il acheter des actions Amgen qui a sponsorisé l'étude?

Teerlink JR, et al. Lancet. 2016;388:2895–2903.

Otite moyenne chez le petit enfant: traitement long ou court?

L'otite moyenne est une des indications les plus fréquentes à un traitement antibiotique chez l'enfant. Devant la montée des résistances bactériennes se pose la question d'un traitement plus court que les 10 jours traditionnels recommandés. 520 enfants entre 10 et 23 mois avec une otite moyenne certifiée ont reçu de l'amoxicilline-clavunate pendant 5 ou 10 jours. Aux jours 12 et 14 de suivi le groupe de traitement long avait un score de symptômes significativement moins élevé que le groupe de traitement court. Il n'y a pas eu de résistances bactériennes plus fréquentes dans le groupe de traitement long. Pour les enfants plus âgés il n'y a pas de données. Dommage mais l'étude valait la peine d'être faite…

Hoberman A, et al. N Engl J Med. 2016; 375:2446–56.

AINS Cox 2 sélectif ou non sélectifs: risque cardiovasculaire?

On se souvient de l'énorme scandale du Vioxx® (rofécoxibe) dont l'utilisation a résulté en des milliers d'accidents cardiovasculaires (niés tous d'abord par firme). Un AINS sélectif anti Cox 2 existe sur le marché: le célécoxibe mais il persiste un doute quant à son innocuité cardiovasculaire. L'étude PRECISION a réuni près de 25 000 patients recevant les deux anti Cox non sélectifs ibuprofène et naproxène ou du célécoxibe. Après 20 mois d'utilisation il n'y a pas plus d'événements cardiovasculaires dans le groupe célécoxibe à une dose de 200 mg environ que dans les deux autres groupes. Il y a même moins de problèmes digestifs et rénaux avec le célécoxibe. Un problème: environ 40% des patients ont arrêté la prise des médicaments après une année. Mais c'est tout de même rassurant. Petit caveat: Pfizer (célécoxibe) a financé l'étude.

Nissen SE, et al. N Engl J Med. 2016;375:2519–29.

Alzheimer: inhibiteur de l'agrégation tau?

L'agrégation de la protéine tau (tubule associated unit) associée aux microtubules forme les plaques neurofibrillaires caractéristiques de la maladie. Le bleu de méthylène inhibe cette agrégation et semble logiquement devoir être essayé comme traitement chez les patients avec un Alzheimer modéré ou débutant. 375 patients ont reçu un placebo, 268 75 mg de bleu de méthylène et 266 125 mg de bleu de m. Utilisant des scores validés des fonctions cognitives pour juger de la progression de la maladie on voit malheureusement qu'il n'y a aucune différence entre les groupes après plus d'une année de traitement. C'est plus compliqué qu'on ne croit …

Gauthier S, et al. Lancet. 2016;388:2873–84.

Antipsychotiques chez les patients avec un délirium en soins palliatifs

247 patients en phase terminale de leur maladie (surtout des cancers) avec un délirium diagnostiqué selon des critère stricts ont reçu de la rispéridone, de l'haldol ou un placebo. Ils recevaient aussi du midazolam sous-cut. selon besoin. Après trois jours de traitement les scores de délirium étaient plus élevés chez les patients sous traitement actif que sous placebo. Peut-être que traiter l'isolement social et l'absence de stimulation sensorielle seraient plus efficaces avec moins d'effets secondaires…

Agar MR, et al. JAMA Intern Med. 2017;177:34–42.