

ASSOCIATION DE BRONCHODILATATEURS A LONGUE DUREE D'ACTION ET DE CORTICOSTEROIDES DANS LA BPCO : NOUVELLES DONNEES

Deux études récentes sur l'association de bronchodilatateurs à longue durée d'action et de corticostéroïdes à inhaler chez des patients atteints de BPCO n'apportent pas d'arguments en faveur d'un traitement immédiat systématique par plusieurs bronchodilatateurs à longue durée d'action ou par une association d'un bronchodilatateur à longue durée d'action et d'un corticostéroïde à inhaler. Comme mentionné dans les recommandations de GOLD, les corticostéroïdes à inhaler sont à réserver pour les patients atteints d'une BPCO de gravité sévère à très sévère (VEMS < 50%) et présentant des exacerbations fréquentes (définies selon NICE comme au moins 2 exacerbations par an).

Dans les Folia de janvier 2007, l'attention a été attirée sur la BPCO, en particulier les recommandations révisées de GOLD. Les effets à long terme du traitement médicamenteux de la BPCO, certainement en ce qui concerne la mortalité, ne sont pas bien connus. Deux études récentes sur l'association de bronchodilatateurs à longue durée d'action (il s'agissait du β_2 -mimétique à longue durée d'action salmétérol et de l'anticholinergique à longue durée d'action tiotropium) et de corticostéroïdes à inhaler chez des patients atteints de BPCO apportent des informations complémentaires à ce sujet.

Association salmétérol + fluticasone à inhaler [étude TORCH: *New Engl J Med* 2007; 356: 775-89, avec un éditorial 2007; 356:851-4] L'étude TORCH est une étude à large échelle randomisée contrôlée par placebo en double aveugle, portant sur 6.112 patients atteints d'une BPCO (le VEMS après bronchodilatation dans l'étude était en moyenne de 44 % de la valeur prédictive), dans laquelle les traitements suivants ont été comparés pendant 3 ans.

- Placebo
 - Salmétérol : 50 μ g 2 x p.j.
 - Fluticasone : 500 μ g 2 x p.j.
 - Salmétérol (50 μ g) + fluticasone (500 μ g) : 2 x p.j.
- Le critère d'évaluation primaire était la mor-

talité quelle qu'en soit la cause: la mortalité ne différait pas entre les groupes.

- Les critères d'évaluation secondaires étaient le nombre d'exacerbations modérément sévères à sévères (définies comme une aggravation symptomatique nécessitant des antibiotiques et/ou des corticostéroïdes par voie systémique et/ou une hospitalisation), la qualité de vie et la fonction pulmonaire (VEMS). Pour la plupart des critères d'évaluation secondaires, les résultats étaient meilleurs dans les trois groupes traités que dans le groupe placebo. Les résultats étaient aussi le plus souvent meilleurs dans le groupe traité par l'association salmétérol + fluticasone, que dans les groupes traités par un seul de ces médicaments.

- En ce qui concerne les effets indésirables, une pneumonie a été plus fréquemment rapportée dans les deux groupes traités par la fluticasone, par rapport aux autres groupes; ce qui était inattendu. L'incidence de fractures, d'effets indésirables cardiaques et de cataracte ne différait pas entre les différents groupes.

- Le pourcentage d'abandons dans l'étude (« drop-out ») était élevé: 34 à 44 % (pas de différence entre les groupes d'un point de vue statistique).

Association tiotropium + salmétérol + fluticasone à inhaler [*Annals of Internal Medicine*, early on-line le 20 février 2007]

Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle portant sur 449 patients atteints de BPCO (le VEMS après bronchodilatation dans cette étude était en moyenne de 41 à 42 % de la valeur prédictive), dans laquelle les traitements suivants ont été comparés pendant un an.

- Tiotropium (18 µg 1 x p.j.).
 - Tiotropium (18 µg 1 x p.j.) + salmétérol (50 µg 2 x p.j.).
 - Tiotropium (18 µg 1 x p.j.) + salmétérol (50 µg 2 x p.j.) + fluticasone (500 µg 2 x p.j.).
- Le critère d'évaluation primaire était le nombre de patients qui avaient eu au moins une exacerbation nécessitant des corticostéroïdes par voie systémique ou des antibiotiques: il n'y avait pas de différence entre les groupes.
- Les critères d'évaluation secondaires étaient le nombre d'exacerbations par patient et par année, le nombre d'exacerbations nécessitant une hospitalisation, le nombre d'hospitalisations quelle qu'en soit la cause, la qualité de vie, la dyspnée, la fonction pulmonaire (VEMS). Pour les critères d'évaluation exacerbations nécessitant une hospitalisation, hospitalisations quelle qu'en soit la cause, qualité de vie et VEMS, les résultats étaient meilleurs dans le groupe sous tiotropium + salmétérol + fluticasone que dans le groupe sous tiotropium; pour le groupe sous tiotropium + salmétérol, seule la qualité de vie était meilleure que dans le groupe sous tiotropium.
- Le pourcentage d'abandons était élevé dans tous les groupes, mais était de manière statistiquement significative plus faible dans le groupe sous tiotropium + salmétérol + fluticasone : 26 % versus 43 et 47 %.

Quelques commentaires

- L'étude sur l'association salmétérol + fluticasone (l'étude TORCH) est une étude à large échelle annoncée depuis longtemps sur les effets à long terme d'un corticostéroïde à inhaler en

association à un bronchodilatateur à longue durée d'action chez des patients atteints de BPCO. Aucun effet sur le critère d'évaluation primaire, la mortalité, n'a été constaté par rapport au placebo, contrairement à ce qui avait été suggéré sur base de données rétrospectives. Un traitement par un bronchodilatateur à longue durée d'action seul n'a pas eu non plus d'influence sur la mortalité.

- L'étude sur le tiotropium + salmétérol + fluticasone n'a pu montrer, par rapport à un traitement par un seul bronchodilatateur à longue durée d'action, aucun bénéfice d'un traitement par deux bronchodilatateurs à longue durée d'action ou d'une association de deux bronchodilatateurs et d'un corticostéroïde sur le critère d'évaluation primaire (le nombre de patients ayant présenté au moins une exacerbation nécessitant des corticostéroïdes par voie systémique ou des antibiotiques).

- Aucune des deux études n'a montré d'effets sur le critère d'évaluation primaire, mais bien sur un certain nombre de critères d'évaluation secondaires. Des différences statistiquement significatives concernant des critères d'évaluation secondaires ne permettent cependant pas de tirer des conclusions définitives, et permettent tout au plus d'émettre des hypothèses: le hasard a en effet un rôle plus important et les résultats sont moins fiables [voir aussi à ce sujet *Minerva* 2006;5:81].

- Ces deux études n'apportent pas d'arguments en faveur d'un traitement immédiat systématique des patients atteints de BPCO par plusieurs bronchodilatateurs à longue durée d'action ou par une association d'un bronchodilatateur à longue durée d'action et d'un corticostéroïde à inhaler. Comme mentionné dans les recommandations de GOLD, les corticostéroïdes à inhaler sont à réserver pour les patients atteints d'une BPCO de gravité sévère à très sévère (VEMS < 50%) et présentant des exacerbations fréquentes (définies selon NICE comme au moins 2

exacerbations par an). De plus, les risques doivent toujours être mis en balance; l'observation dans l'étude TORCH d'une incidence accrue de pneumonie dans le groupe traité par des corticostéroïdes à inhaler nécessite une attention particulière et des études complémentaires.

Note

Alors que l'article était en cours d'impression, une analyse groupée de 7 études randomisées contrôlées par placebo (toutes d'une durée d'au moins 12 mois; les résultats de l'étude TORCH n'étaient pas encore disponibles)

sur l'effet des corticostéroïdes à inhaler sur l'évolution du VEMS chez des patients atteints de BPCO a été publiée dans *Chest* [2007;131:682-9, avec un éditorial 648-9]. Au cours des 6 premiers mois de traitement, une augmentation du VEMS a été observée avec les corticostéroïdes à inhaler par rapport au placebo (surtout chez les femmes et les non-fumeurs), mais le VEMS diminuait ensuite aussi vite que sous placebo. Un argument de plus pour ne pas utiliser les corticostéroïdes à inhaler en dehors des recommandations de GOLD.

TRAITEMENT INITIAL DU DIABÈTE DE TYPE 2 ET GLITAZONES

Dans le traitement initial du diabète de type 2, la metformine reste le médicament de premier choix, et la place des glitazones est limitée en raison de leurs effets indésirables et des incertitudes quant à leurs effets à long terme.

Il ressort d'une étude randomisée contrôlée récente, l'étude ADOPT [New Engl J Med 2006; 355:2427-43], qu'un traitement initial du diabète de type 2 par la rosiglitazone serait plus efficace que la metformine ou que le glyburide (synonyme glibenclamide, un sulfamidé hypoglycémiant) sur le contrôle de la glycémie à long terme (critère d'évaluation primaire: glycémie à jeun > 180 mg/dl). Comme le souligne l'auteur d'un éditorial s'y rapportant [New Engl J Med 2006; 355: 2477-80], les résultats de cette étude (financée par le producteur de la rosiglitazone) doivent toutefois être interprétés avec prudence entre autres en raison du taux élevé d'abandons et du choix du critère d'évaluation.

Tenant compte en outre des effets indésirables des glitazones (entre autres prise de poids, rétention hydrosodée et risque d'insuffisance cardiaque), ainsi que des incertitudes quant à leurs effets à long terme sur la mortalité, la morbidité et les complications du diabète et de leur coût,

la metformine reste le médicament de premier choix dans le traitement du diabète de type 2. Les glitazones en monothérapie ne sont à envisager que chez les patients chez qui la metformine est contre-indiquée ou pas supportée, mais sans oublier qu'on ne connaît pas leurs effets sur la mortalité, la morbidité et les complications du diabète. En Belgique, les glitazones ne sont actuellement pas remboursées en monothérapie. [Voir aussi Folia d'avril 2003 et la Fiche de transparence « Prise de charge du diabète de type 2 » (mise à jour).]

Par ailleurs, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine et les firmes responsables ont émis récemment des avertissements quant à un risque accru de fractures (principalement au niveau des extrémités des membres) observé dans plusieurs études - dont l'étude ADOPT - chez des femmes traitées par la rosiglitazone ou par la pioglitazone [www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm].