VEILLE BIBLIOGRAPHIQUE AJI : SEPTEMBRE 2017

GRENOBLE

**VASCULARITE**

**TAKAYASU ARTERITIS AND PREGNANCY: A POPULATION-BASED STUDY ON OUTCOMES AND MOTHER/CHILD-RELATED CONCERNS**

Birgir Gudbrandsson, et al. Arthritis Care & Research Vol. 69, No. 9, September 2017, pp 1384–1390

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=TAKAYASU+ARTERITIS+AND+PREGNANCY%3A+A+POPULATION-BASED+STUDY+ON+OUTCOMES+AND+MOTHER%2FCHILD-RELATED+CONCERNS>

La maladie de Takayasu (TAK) est une maladie rare (1 cas/million/an en moyenne et une prévalence scandinave de 25/millions) et dont les données au cours de la grossesse sont peu importantes alors que cette pathologie touche avec prédilection la femme jeune en âge de procréer. Si les données actuelles sont rassurantes (pas de modification de l’activité de la maladie au cours de la grossesse), de nombreuses complications ont été rapportées (HTA, prééclampsie, mort fœtale in utero, prématurité…).

Cette étude rétrospective norvégienne a inclus 58 patientes sur 13 ans (1999-2012) ; il s’agit d’une étude déclarative avec envoi d’un questionnaire à l’ensemble des patientes screenées sur cette période. 44 patientes rapportent au moins une grossesse (76%) pour un total de 110 grossesses. L’intérêt de cette étude est aussi de comparer les grossesses réalisées avant le diagnostic (73) et après (37 grossesses).

Le pourcentage de **naissance à terme** était comparable dans les deux groupes (68 et 70%) ; les complications étaient identiques (fausse-couches spontanées précoces, avortement, complications maternelles) en dehors d’un taux plus élevé de césarienne en cas de diagnostic de TAK. En comparaison avec la population générale, le taux de **complication obstétricale** était identique en cas de TAK (HTA, prééclampsie, prématurité…) bien qu’on note cependant **plus de césarienne et un âge gestationnel plus précoce à 37.5 SA** (d’où un poids de naissance plus faible de 3.011 kg).

En terme **d’activité maternelle de la maladie**, 74% des patientes ayant présenté une grossesse se déclaraient en rémission, contre 53% chez les patientes n’ayant pas présenté de grossesse (p=0.12).

En terme de traitement, 47% des patientes enceintes étaient traités par corticoïdes, une patiente par azathioprine, une par infliximab.

Le plus inquiétant était que 33% des patientes rapportaient une contre-indication à la grossesse d’après leurs médecins alors que 48% de ces patientes étaient en rémission de la maladie ; 60% des patientes craignent une transmission mère-enfant de la maladie.

**A retenir :**

**La maladie de Takayasu bien contrôlée ne doit pas constituer une contre-indication à une grossesse du fait du pronostic obstétrical proche de la population générale. Bien évidemment et comme toute maladie systémique, cette grossesse doit être encadrée par une équipe pluridisciplinaire et planifiée**

**SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND LYMPHOPENIA: CLINICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL FEATURES**

Martin M et al. Rev Med Interne. 2017 Sep;38(9):603–13.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=SYSTEMIC+LUPUS+ERYTHEMATOSUS+AND+LYMPHOPENIA%3A+CLINICAL+AND+PATHOPHYSIOLOGICAL+FEATURES>

Cette mise au point parue dans la Revue de Médecine Interne réalisée par l’équipe strasbourgeoise fait un excellent état de lieu des connaissances sur la lymphopénie au cours du LES qui serait présente dans 15 à 82% des cas selon les études, et serait inférieure à 0.5 G/l dans 10% des cas.

La physiopathologie est complexe et multifactorielle, faisant intervenir :

* des anticorps lymphocytotoxiques (par ADCC),
* un excès d’apoptose des lymphocytes T par hyperexpression de Fas, par déficit d’expression de CD28 et/ou mort cellulaire passive (*neglect-apoptosis*)
* déficit en protéines du complément
* déficit de la lymphopoïèse
* séquestration lymphocytaire dans les organes lymphoïdes secondaires avec lymphopénie périphérique relative.

Plus intéressant en pratique clinique courante, il est mis en évidence une **corrélation positive entre la lymphopénie et la sévérité de la maladie** (avec notamment l’atteinte rénale et les sérites) et entre cette lymphopénie et l’auto-immunité sérique (anti-ADN, anti-SSA). De même, **la** **lymphopénie est associée à l’activité du LES** (risque de poussée et score SLEDAI) avec une corrélation négative entre l’importance de la lymphopénie et l’activité lupique. **Le seul facteur protecteur de survenue de la lymphopénie connue semble être l’hydroxychloroquine.**

Le risque infectieux est la première complication évoquée devant toute lymphopénie, indépendamment de la prise d’immunosuppresseurs ; la lymphopénie est associée à un risque plus élevé d’infection majeure chez les lupiques (OR 5.14) de même qu’une corticothérapie au long cours, alors que les immunosuppresseurs n’étaient pas associés à un tel risque. **L’hydroxychloroquine par contre diminuerait le risque infectieux.** Les infections sont essentiellement bactériennes (sepsis uro-génitaux, peau et tissus mous, pneumopathies), beaucoup plus rarement virales et opportunistes (pneumocystoses, infections fongiques). *La prise en charge repose essentiellement sur la vaccination et la surveillance de ces patients, alors que la prophylaxie antibiotique ne bénéficie pas de recommandation et reste à la libre appréciation du prescripteur (prescription si seuil inférieur à 200/mm3 de CD4 ou en prévention secondaire).*

**A retenir :**

**La lymphopénie est un biomarqueur d’activité du lupus érythémateux systémique et prédictif de poussée lupique. Le risque infectieux est bien présent mais il n’existe pas de recommandation sur sa prise en charge. L’hydroxychloroquine est le seul traitement connu pour limiter sa survenue.**

**SEVERE INFECTION IN ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODY-ASSOCIATED VASCULITIS.**

Mohammad, A. J. et al. *The Journal of Rheumatology*,2017 Aug 1

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28765251>

**Matériels et méthodes :**

1) La cohorte : Base de données regroupant les informations issues des professionnels de santé du sud de la suède.186 vascularites à ANCA diagnostiquées entre 1998 et 2010. Les patients ont été séparés en une cohorte précoce (1998 à 2003) et une cohorte tardive (2003 à 2010).

2) Les témoins : 4 témoins appareillés pour le sexe, l’âge, et lieu de vie étaient choisis aléatoirement dans la base de donnée pour chaque patient atteint de vascularite.

3) Le traitement : Corticoïdes 1mg/kg+/- précédées de bolus + Cyclophosphamide(CYC) (plutôt oral pour la cohorte précoce et IV pour la cohorte tardive). Les atteintes sévères rénales (créatinine>500µmol/L) ou pulmonaires bénéficiaient d'échanges plasmatiques. A partir de 2007, certains patients ont reçu du rituximab (RTX) en induction (1g à J0 et J15). Le traitement d'entretien était de l'azathioprine pour au moins 24 mois.

**Résultats :**

Il y a eu 186 patients atteints de vascularite à ANCA sur la période de l'étude (95 femmes). 49.5% avaient un diagnostic de GPA, 44.6% de MPA, 5.9% d'EGPA. La durée médiane de suivi était 4.8 années (vs 6 pour les témoins)

86(46%) patients ont présenté au moins un épisode d'infection sévère(nécessitant hospitalisation). (11.6 pour 100 patient-années)L'intervalle médian entre le diagnostic de vascularite et l'infection était de 8.3 mois. La survie sans infection à 1, 5 et 10 ans était de 71%, 57% et 42%. Les patients qui ont présenté une infection sévère étaient plus âgés au diagnostic (68.8 vs 60.8 ans) et avaient une créatinine plus élevée au diagnostic (238 vs 117). Les épisodes infectieux étaient constitués de 46 infections respiratoires, 19 bactériémies, 15 infections urinaires,12 sepsis non spécifiques, 8 infections cutanées, et 7 colites à clostridium. (*Ce qui fait > 86 infections j'en conviens, ceci n'étant pas détaillé dans l'article*). 118 témoins (16%) ont présenté une infection sévère. Le Risque relatif d'infection sévère chez la cohorte de patients atteint de vascularite était de 4.53(IC95 3.39-6; p <0.001)La survie à 1,5 et 10 ans était de 86%, 64% et 37% dans le groupe ayant présenté une infection sévère contre 87%, 83% et 73.5%Il n'y avait pas de différence significative dans le taux d'infection entre les cohortes précoce et tardive de patient avec vascularite.

**Conclusion** : 46% de patients des patients avec vascularite ont présenté une infection sévère, avec un RR à 4.53 comparé à une population témoin de patients appareillés pour l'age et le sexe. La mortalité (toutes causes confondues) était significativement augmentée dans le groupe ayant présenté un épisode infectieux sévère.

**Limites** : Sous-estimation probable du RR : les témoins ne sont pas une population générale mais une population ayant consulté un professionnel de santé au moins une fois sur la période de l'étude.

Seul le premier épisode d'infection sévère était pris en compte.

Pas d'information sur le taux de rechutes (et la ré introduction de CTC, CYC..)

Le traitement d'entretien de référence devient le rituximab, qui est aussi utilisé en induction actuellement, contrairement aux pratiques lors de la période d'étude. On peut noter que Les données du registre AIR-PR (PR sous RTX) et AIR (autres maladies auto immunes sous RTX) rapportent des incidences d'infections sévère variable, 5.2 pour 100 personne-années pour les PR, 6 pour les LES.

**Conclusion :** Cette étude conforte la notion que les patients avec une vascularite à ANCA décèdent désormais plus des effets indésirables de leurs traitements que de leur maladie, ce qui était déjà bien documenté.

Du fait de l'hétérogénéité des malades, maladies et traitements pré et per - étude, il est difficile d'affirmer que tel ou tel immunosuppresseur est plus à risque d'infection sévère, la seule chose qui semble sure étant qu'il existe un sur risque infectieux nécessitant l'éducation des patients, la vaccination et de ne pas oublier le Bactrim.

Les résultats de MAINRITSAN 2 et 3 aideront peut être les cliniciens à limiter l'utilisation de rituximab dans le traitement d'entretien (même si la plupart des épisodes infectieux ont lieux précocement après le diagnostic !)

# SAFETY AND IMMUNOGENICITY OF INACTIVATED VARICELLA ZOSTER VIRUS VACCINE IN ADULTS WITH AUTOIMMUNE DISEASE: A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL TRIAL.

Michael Eberhardson et al. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 65, Issue 7, 1 October 2017.

<https://academic.oup.com/cid/article-abstract/65/7/1174/4067376/Safety-and-Immunogenicity-of-Inactivated-Varicella?redirectedFrom=fulltext>

**Matériels et méthodes:**

Il s’agit d’une étude de phase 2, randomisée (par boite vocale) en double aveugle contrôlée contre placebo multicentrique internationale.

340 patients ont été randomisés et 335 analysés.

Il existait 3 groupes :

1. Groupe recevant le vaccin inactivé

2. Groupe recevant le vaccin inactivé avec quantité antigénique plus importante

3. Groupe placebo

Une stratification au sein de chaque groupe selon que le TTT IS (traitement immunosuppresseur) soit une biothérapie ou non.

Les patients inclus avaient un ATCD de varicelle, une MAI stable et un TTT IS en cours (des minimum de dose était requis).

Les Populations étaient comparables entre les groupes mais sur toute l’étude il existait une prédominance de femme, de caucasiens.

4 doses de vaccin étaient administrées et des prises de sang étaient réalisées avant et après chacune, la dernière au 28ème jour après la dernière injection (*end point*).

L’immunogénéicité était mesurée à chaque étape par 2 techniques ELISA et ELISPOT, afin de transcrire 2 aspects de la réponse immune, humorale et lymphocytaire T respectivement. La mesure d’intérêt pour les auteurs était au *end point*.

**Résultats :**

Immunogénicité : le ratio d’augmentation en ELISA et ELISPOT attendu en analyse primaire est atteint dans les groupes vaccins à l’*end point* 1,6 (1,4, 1,7) vs 1,6 (1,5, 1,7) en technique ELISA et 2 (1,6, 2,6) vs 2 (1,7, 2,7) en ELISPOT. Il n’existe pas de ratio plus important dans le groupe vaccin avec quantité Ag plus importante. Pas de différence non plus entre les 2 strates biothérapies et autres TTT IS.

 *Rq : Outil mathématique utilisé = GMFR (geometric mean fold ratio) coefficient moyen d’augmentation du titre d’Ac.*

Tolérance : il existe d’avantage d’EI avec le vaccin (75,1% contre 53,2%) et en détail pas de différence pour les effets indésirables (EI) non sévères (céphalées, fébricule ou rhinopharyngite) (51,6% vs 46,8%) mais il existait des réactions au point d’injection (rougeur, gonflement, douleur) avec le vaccin et quelques EI sévère (11) quasi seulement dans les groupes vaccin (8 patients vs 1) dont 2 attribuables selon les auteurs au vaccin (kératite avec surinfection bactérienne et amnésie).

Durant l’étude 10 patients ont présenté une varicelle ou un zona et sur les 6 prélèvements qui ont pus être réalisé aucun ne correspondait à la souche du vaccin.

**Discussion et points importants :**

Pour l’immunogénéicité les auteurs observent qu’il n’y a pas d’augmentation du titre d’Ac après 3ème injection, ce qui peut conduire à revoir schéma vaccinal.

Pas d’intérêt immunologique à supplémenter en Ag le vaccin.

 Il existe de façon notable des EI sérieux attribuables au vaccin, en plus d’effets indésirables peu sévères attendus au point d’injection.

Etude de phase 2 : réponses immunes ne préjuge pas de l’efficacité clinique, on attend phase 3.

**Conclusion :**

Le risque de développer un ZONA chez les patients ID est augmenté de 50% et peu varier en fonction du degré d’immunosuppression. La sévérité de l’atteinte, les complications, le recours aux hospitalisations et les séquelles d’un ZONA (algies post zoosteriennes) sont plus importantes chez le patient ID.

Cette étude de phase 2 montre qu’une alternative au vaccin vivant atténué existerait, avec une immunogénicité et une relative bonne tolérance chez les personnes ID, sous réserve qu’il fasse ses preuves en réduisant le risque de développer un ZONA et ses complications.

# EFFECT OF METHOTREXATE DISCONTINUATION ON EFFICACY OF SEASONAL INFLUENZA VACCINATION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: A RANDOMISED CLINICAL TRIAL

Park et al. Ann Rheum Dis. 2017 Sept ;76(9) :1559-1565

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=EFFECT%C2%A0OF%C2%A0METHOTREXATE%C2%A0DISCONTINUATION%C2%A0ON%C2%A0EFFICACY%C2%A0OF%C2%A0SEASONAL%C2%A0INFLUENZA+VACCINATION+IN+PATIENTS+WITH+RHEUMATOID+ARTHRITIS%3A+A+RANDOMISED+CLINICAL+TRIAL>

Introduction :

Les patients avec une polyarthrite rhumatoïde (PR) sont plus susceptibles aux infections. C’est pourquoi une vaccination annuelle contre la grippe est recommandée. Mais le methotrexate (MTX) diminue significativement la réponse vaccinale des patients ayant une PR.

Matériels et méthodes :

Il s’agit d’une étude monocentrique prospective randomisée en simple aveugle avec groupe parallèle ayant pour but d’évaluer l’effet d’un arrêt temporaire de MTX sur la réponse vaccinale au vaccin saisonnier antigrippal chez les patients avec PR.

Critères d’inclusion : patients de 18 ans ou plus avec une PR défini par les critères ACR et avec la même dose de MTX depuis 6 semaines ou plus.

Critères d’exclusion : femme enceinte, patients avec réaction anaphylactique au vaccin, infection en cours, ATCD de Guillain Barre, vaccination contre un vaccin vivant dans les 4 semaines ou inactivé dans les 2 semaines avant randomisation, patients avec une haute activité de la maladie ou avec une autre maladie rhumatologique associé.

Randomisation et visite selon le schéma suivant :



Vaccin saisonnier : vaccin trivalent avec H1N1, H3N2 et B-Yamagate

Traitement durant la période d’arrêt du MTX : aucun changement ou addition d’un ttt IS n’était permis durant la période d’arrêt par contre des AINS ou prednisolone jusqu’à 10mg était permis pour les rechutes.

Objectif primaire : fréquence d’une réponse vaccinale satisfaisante à 4 semaines de la vaccination défini par une augmentation par 4 du titre d’anticorps à la visite 3 versus pré-vaccination.

Résultats :

277 patients randomisé dont 199 analysés en analyse per protocole (53 dans le groupe 1 ; 43 dans le groupe 2 ; 47 dans le groupe 3 et 50 dans le groupe 4)

Population comparable, notamment en terme de traitement (GC, anti TNF…) et de leur titre d’Ac à la baseline.

Il n’y a pas de différence significative entre les groupe pour la réponse vaccinale à un seul antigène grippal (figure A). Par contre différence significative entre le groupe 1 et 3 pour la réponse vaccinale à 2 ou 3 antigènes grippaux (figure B et C).



Egalement différence significative en ce qui concerne l’augmentation du titre d’Ac selon les groupes et selon les souches de vaccin (cf figure ci dessous, figure A : tous les patients et figure B : patients avec moins de 1 :40 titre d’Ac à baseline)



Aucun effet indésirable grave n’a été rapporté. Les rechutes de la maladie avaient tendance à être plus fréquentes dans le groupe 2 et 3 mais sans que cette différence soit significative.

Conclusion :

L’arrêt temporaire du MTX (2 semaines avant 2 semaines après la vaccination) est associé à une amélioration de la réponse vaccinale du vaccin saisonnier antigrippal chez les patients avec une PR stable.

Limites :

- Nombre de sujets prédits non atteints donc manque de puissance ; notamment pour les EI et les rechutes de la maladie sous jacente.

- Etude monocentrique

- Inclusion de patients stables sur le plan de leur maladie donc ce sont ceux souvent ceux qui ont moins de corticoïdes et d’autres IS associés qui sont des FDR d’infection et de grippe.

- On ne connaît pas l’observance du MTX

- Absence de suivi clinique des patients pour savoir si la protection vaccinale a été efficace et différente selon les groupes.

Discussion :

**Beaucoup de patients ayant une MAI décèdent d’infections plutôt que de leur maladie. A l’heure actuelle nous nous posons donc beaucoup de questions sur les préventions de ces infections. Cette étude est donc très intéressante et nous fait poser la question de l’arrêt des IS chez les patients avec une maladie stabilisé pour avoir une efficacité vaccinale. D’autres études doivent être réalisé à l’avenir dans ce sens**.

**DIABETOLOGIE**

|  |
| --- |
| [**LIRAGLUTIDE AND RENAL OUTCOMES IN TYPE 2 DIABETES**](http://www.nejm.org/action/doSecureKeyLogin?uuid=11521308&dateTime=201709141615&key=jeEoXYKyMsjwCYZdX0lAPPOXgkOZEF4UwUpJHums1Ys%3D&uri=/doi/full/10.1056/NEJMoa1616011?query=endocrinology) |
| J.F.E. Mann and Others |
| N Engl J Med 377:839, August 31, 2017<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=LIRAGLUTIDE+AND+RENAL+OUTCOMES+IN+TYPE+2+DIABETES>  |

Introduction :

Un analogue GLP-1, le liraglutide a prouvé son efficacité sur contrôle glycémique, la réduction excrétion d’ albumine et , and de sodium urinaire chez diabétique de type 2.

Objectif : vérifier l’efficacité à long terme sur fonction rénale du liraglutide.

Méthode :

Etude randomisée contrôlée chez diabétique de type 2 comparant le Liraglutide ( de 0.6 à 1.8 mg/j) à du placebo associé aux thérapeutiques habituelles. Critère inclusion HbA1C≥ 7%, haut risque cardiovasc ( âge ≥50 et ≥1 critère : AVC/AIT ; IDM, > 50% sténose coronaire, revascularisation coronarienne /carotidienne/ artère périphérique ; ischémie myocardique documentée à test effort, IC avec NYHA classe II-III, Insuffisance Rénale chronique) ou non haut risque mais Age ≥60 ans + ≥1 critère : microalbuminurie/protéinurie ; HTA et HVG, IVG systolique ou diastolique, indice de pression systolique ( cheville/bras)<0.9. Critère exclusion : prise auparavant analogue GLP 1 ou DDP4, calcitonine > 50 ng/l, utilisation insuline lente/semi lente/mixte les trois mois précédents, décompensation aigue glycémique récente, AVC/IDM de moins de 14 h, revascularisation planifiée, Insuffisance cardiaque terminale (NYHA classe IV), cancer, NEM 2 ou CMT personnel ou familial *Critère jugement composite :* macroalbuminurie nouvelle et persistante, doublement de la créatininémie et/ou DFG < 45/ml/1.73 m2, nécessité suppléance chronique rénale, mort par maladie rénale. *Suivi* 45 à 60 mois.

Résultats :

9340 patients randomisés (4668 groupe liraglutide, 4672 groupe placebo) : score composite en faveur Liraglutine (268 vs 337, p : 0.02). Efficacité aussi retrouvée sur macroalbuminurie (161 vs 215, P=0.004), microalbuminurie à 36 mois (gain de 1.8 mg vs 6.3 mg/g créat à 36 mois, p ), et DFG avec diminution moins rapide DFG de quelques millilitres.. ( 7.44 ml vs 7.82 ml à 36 mois de perte de DFG, p : 0.01), pas d’efficacité sur pop avec doublement créatinine. NB : diminution HBA1C de 0.2 à 0.4 points avec Liraglutine.

Limites :

Il existe d nombreux critères d’exclusions (voir plus haut), se faisant se poser la question de la population pouvant bénéficier de ce traitement. Par ailleurs, il existe certes une amélioration de la fonction rénale mais de seulement quelques millilitres ce qui fait soulever le problème de la pertinence d’ajouter une nouvelle thérapeutique pour une faible efficacité.

Conclusion : *efficacité Liraglutine sur critère composite rénal vs placebo (mais différence faible..) à 36 mois chez diabétique type 2 avec traitement anti diabétique usuel associé*

[**EFFECTS OF SOTAGLIFLOZIN ADDED TO INSULIN IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES**](http://response.nejm.org/t?r=3962&c=12802&l=2&ctl=2AAE0:3D01FB3A6181836791FB1230EABD270A961CAA5EB78719DF&uuid=11521308&dateTime=201709230000&key=IPb%2F7F2IsLqSO6QF0ojcAP%2FEvRwrnB0nIuBp49bxFOY%3D)

S.K. Garg and Others | September 13, 2017 | NEJM

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=EFFECTS+OF+SOTAGLIFLOZIN+ADDED+TO+INSULIN+IN+PATIENTS+WITH+TYPE+1+DIABETES

Introduction :

Le Sotagliflozin (LX4211) est un nouvel inhibiteur oral des cotransporteurs 1 et 2 de sodium–glucose (SGLT1 et SGLT2). SGLTde type 1 joue un rôle sur l’absorption intestinale proximale et le 2, sur la réabsorption rénale du glucose. Les études préliminaires de phase 2 chez les diabétiques de types 1 et 2 ont montré une efficacité sur la perte de poids et le contrôle glycémique.

Objectif :Vérifier l’ efficacité du Sotagliflozin chez le diabétique type 1 sous insuline sur la diminution déséquilibre glycémique en étude de phase 3.

Méthode :

Etude randomisée, prospective, multicentrique, comparant le Sitaglifozin ( 400 mg/j PO) au placebo chez les diabétiques de type 1 ayant une HbA1C> 7% malgré insulinothérapie (sur 133 sites dans 19 pays sur 24 semaines) . Critère inclusion : diabète type 1 > 1 an avec HbA1C entre 7 et 11%, et IMC > 18.5. Critère exclusion : sévère hypoglycémie ou acidocétose le mois précédent l’étude, ≥ 2 épisodes d’acidocétose dans les 6 derniers mois, DFG < 45 ml/min/1.73 m2. *Critères jugements:* Critère principal : diminution de l’HbA1C< 7% à 24 semaines sans épisodes d’hypoglycémie sévère ou d’acidocétose. Critères secondaires : Perte de poids, diminution des posologies des bolus insuline, de l’insuline basale, diminution de la PAS < 130 mmHg à 16 semaines chez patients avec HTA préexistante. Critère composite : HbA1C < 7% ou diminution > 5% + absence de prise de poids ou diminution de plus de 5% + aucun épisode d’hyper ou hypoglycémie sévères.

Résultats :

D’octobre 2015 à septembre 2016 : 1402 patients inclus (699 dans le groupe sotagliflozin vs 703 groupe placebo). Le critère de jugement principal, HbA1C < 7 % était atteint de façon plus fréquente dans le groupe Sotaglifozin que dans le groupe placebo (200 vs. 107, P<0.001, diminution de 0.46 points d’HbA1C dans le groupe sotaglifozin). De même, le critère composite était aussi plus souvent atteint avec un traitement par Sotaglifozin (171 vs 53) qu’avec le placebo. Les autres objectifs secondaires étaient aussi atteints avec une diminution plus importante de poids (−2.98 kg; P<0.001), de la dose d’insuline totale, bolus ou basale (−5.3 ui /j (−9.7%), −2.8 (−12.3%), et−2.6 (−9.9%), respectivement, P<0.001pour tout) à 24 semaines et enfin une diminution plus importante de la pression artérielle à 16 semaines (chez les patients initialement hypertendus, différence −3.5 mm Hg; P=0.002) dans le groupe Sotaglifozin. Il n’existait par contre pas de différence significative entre les deux groupes à 24 semaines du taux de créatinine, du DFG ou de l’albuminurie. *Effet indésirable grave :* Il existait une tendance à l’hypoglycémie plus fréquente (69.8 personne/année vs 77.9 personne-année) dans le groupe Sotaglifozin et il existait un sur risque réel d’acidocétose dans groupe Sitaglifozin lorsque l’HbA1C restait > 7% ( 18 vs 4 dans groupe placebo, p : 0.03). Dans ce même groupe, où l’objectif principal n’était pas atteint, il semblait exister plus d’épisode d’hypoglycémie sévère ( 21 vs 17, 3% vs 2.1 %). En prenant toute la population étudiée, il existait plus d’effet indésirable grave dans le groupe Sotaglifozin (48 patients [6.9%] vs. 23 [3.3%]) (1 infarctus du myocarde, 1 revascularisation coronarienne, et plus d’épisode hypoglycémie sévère ou d’acidocétose).

Limites :

La population avec insuffisance rénale n’est pas prise en compte. De même, les patients ayant des déséquilibres glycémiques sévères ne sont inclus dans cette étude ( cf critères d’inclusion), population normalement la plus visée ici du fait des objectifs de l’étude. Enfin, du fait des effets indésirables, il se pose la question de la population que l’on pourra traiter avec ce traitement, d’autant que la durée de suivi fut courte ( 24 semaines), pouvant faire suspecter l’apparition d’effets indésirables plus sévères à long terme.

Conclusion : Il existe une e*fficacité du sitaglofizin chez les Diabétiques type 1 mal contrôlé par une insulinothérapie ( HbA1C> 7%). Un problème majeur est par contre la présence d’effets indésirables graves. Ceux-ci apparaissent si l’objectif (HbA1C< 7%) n’est pas atteint avec plus d’épisode d’acidocétose etune tendance à plus d’épisode d’hypoglycémie sévère.*

**CARDIOVASCULAIRE**

[**Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease**](http://response.nejm.org/t?r=3962&c=12802&l=2&ctl=2AAD9:3D01FB3A6181836791FB1230EABD270A961CAA5EB78719DF&uuid=11521308&dateTime=201709230000&key=IPb%2F7F2IsLqSO6QF0ojcAP%2FEvRwrnB0nIuBp49bxFOY%3D)

The HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group, N Engl J Med, August 28, 2017

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28847206>

#### Introduction

#### Le risqué cardiovasculaire est élevé chez les patients présentant une athérosclérose. L’inhibition par l’Anacetrapib de la proteine CETP (cholesteryl ester transfer protein) réduit le niveau de cholestérol LDL et augmente le cholestérol HDL.

#### Objectif

#### Vérifier sir l’Anacetrapib permet une diminution du risque de présenter un accident cardiovasculaire chez les patients déjà sous haute dose d’atorvastatine.

#### Methode

#### Etude randomisée, contrôlée contre placebo en double aveugle, mondiale (Chine, Amérique du Nord, Europe). 30 449 patients furent inclut avec maladie athéromateuse vasculaire (homme ou femme> 50 ans, avec ATCD IDM, AVC, AOMI, diabète associé à maladie coronarienne symptomatique). Les critères d’exclusions étaient : AVC/IDM de moins de 3 mois, insuffisance rénale/hépatocellulaire sévères, maladie musculaire inflammatoire, utilisation d’un fibrate/niacine/atorvastatine ou tout autre médicament avec possédant une interaction médicamenteuse avec l’Anacetrapib, mauvaise observance thérapeutique suspectée.

Le taux de LDL avant étude, sous atorvastatine était de 61 mg/dl, le HDL de 40 mg/dl.

Les patients recevaient 100mg de Anacetrapib une fois par jour ( 15225 patients) ou du placebo ( 15224 patients).

Le critère principal de jugement était le délai d’apparition du premier évènement coronarien (critère composite comprenant : mort d’origine coronarienne, IDM ou revascularisation coronarienne).

Résultats

La durée de suivi médiane était de 4 ans.

L’âge médian moyen était de 67 ans. Une histoire coronarienne était rapportée dans 88% des cas, cérébrovasculaire dans 22%, artérielle périphérique dans 8% des cas et un diabète dans 37%.

Pendant la période de suivi de 4.1 ans, le critère principal de jugement était moins souvent atteint dans le groupe Anacetrapib que dans le groupe placebo ( 1640 de 15225 patients ( 10.8%) vs 1803 des 15224 patients ( 11.8%), RR 0.91, p : 004). La tendance était la même si l’on regardait les différents critères du critère composite). Le niveau de cholestérol HDL était augmenté de 43 mg/dl dans le groupe anacetrapib versus groupe placebo, et le non HDL diminué de 17 mg/dl ( différence relative de -18%). Il n’existait pas de différence quant au nombre de déces, de cancer ou d’effets indésirables graves.

Conclusion

Parmi les patients avec une pathologie cardiovasculaire recevant une thérapie à base de statine, l’utilisation de l’anacetrapib permettait une diminution du risque d’accident coronarien versus placebo.

**Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke**

J.-L. Mas and Others | N Engl J Med 2017;377:1011-1021

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28902593>

Introduction

La fermeture du foramen oval pour diminuer le risque n’est pas à l’heure actuelle démontrée.

L’article se propose d’étudier chez les patients présentant un AVC cryptogénique et des images échographiques de FOP l’efficacité de la fermeture de celui ci quant à la récidive d’AVC.

Méthode

Etude multicentrique (32 sites français, 2 allemands), randomisée, en double aveugle, effectuée chez des patients âgés de 16 à 60 ans, présentant comme antécédent récent un AVC considéré comme secondaire à un FOP. Le FOP devait être associé à un anévrysme septal (sortie de plus de 10 mm) ou un shunt inter-atrial large (> 30 micro bulles dans oreillette gauche). Trois groupes furent comparés : fermeture du FOP associée à une anti aggrégation plaquettaire, anti aggrégation efficace seule, contre indication à une anti coagulation efficace et/ou un intervention chirurgicale. Le troisieme groupe comprenant les patients contre indiqués à l’intervention chirurgical ou à l’anticoagulation efficace étaient secondairement randomisés en deux sous groupes. L’un recevant un anti aggrégant plaquettaire l’autre une anti coagulation efficace.

Le critère de jugement principal était la survenue d’un nouvel AVC.

Résultats

Au total, 663 patients furent randomisés (sur le principe 1 :1 :1) et suivi sur une durée médiane de 5.3 ans +/- 2 ans. Aucun AVC ne survint dans le groupe fermeture de FOP durant le suivi. Dans le groupe anti aggrégation plaquettaire seule, 14 (sur les 235 ) patients présentèrent un AVC durant le suivi ( HR 0.03, p< 0.001). Des complications chirurgicales survenaient chez 14 patients traités par fermeture de FOP ( 5.9%). Le taux de FA durant le suivi était proportionnellement plus important dans le groupe fermeture de FOP que le groupe traitement anti plaquettaire ( 4.6% vs 0.9 %, p : 0.02). Le nombre d’effet indésirable ne différait pas entre les deux groupes (p : 0.56). L’analyse comparent la survenue d’un AVC dans les groupes anti aggrégations et anti coagulation ne montrait pas de différence significative (7 des 174 patients groupe anti aggrégant versus 3 sur 187 patients anti coagulés).

Conclusion

Parmi les patients présentant un AVC cyptogénique secondaire à un FOP associé à un anévrysme atrioseptal ou un large shunt inter atrial, le taux de récurrence d’AVC est plus faible si le FOP est opéré. Néanmoins, après intervention, le risque de FA est majoré.

**Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease**

P.M. Ridker

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28845751>

Introduction

Des études cliniques et expérimentales suggèrent que la réduction de l’inflammation permettrait de réduire le risque cardiovasculaire. Cependant l’hypothèse d’une origine inflammatoire à la maladie athéromateuse n’est pas encore démontrée.

Objectif de l’étude : prouver l’efficacié du Canakinumab comme traitement de l’athérosclérose.

Méthode

Etude multicentrique (> 30 pays), contrôlée, randomisée en 1 :1 :1 :1, en double aveugle du canakinumab, anticorps anti Il1β, chez 10,061 patients présentant un antécédent d’IDM et une CRP > 2 mg/l. Les critères d’exclusion étaient un antécédent d’infection chronique, un antécédent de cancer autre que cancer cutané, une immunodépression, un antécédent de tuberculose, une prise de traitement anti inflammatoire au long cours. Trois doses de Canakinumab furent données (50 mg, 150 mg, and 300 mg, administrée en sous cutanée tous les trois mois) et comparées à un traitement placebo. Le critère jugement principal était l’apparition d’un évènement vasculaire que ce soit un IDM, un AVC ou une mort d’origine CV.

Résultats

A 48 mois, une réduction médiane de la CRP haute sensibilité était retrouvée de 26% dans le groupe recevant 50-mg/injection, 37 % dans le groupe recevant 150mg/injection et 41% dans le groupe recevant 300 mg/injection versus placebo. Le Canakinumab ne réduisait pas le taux de cholestérol. Après une durée de suivi médiane de 3.7 ans, l’incidence du critère composite était de 4.5 évènements pour 100 personnes année dans le groupe placebo, 4.11 pour le groupe 50 mg, 3.86 pour le groupe 10 mg et 3.90 pour le groupe 300 mg (HR 0.93, P=0.30; HR 0.85, P=0.021; HR 0.86, P=0.031 respectivement). La dose de 150mg/dose permettait donc d’obtenir une réduction significative de l’incidence des accidents cardiovasculaires. Elle permettait aussi de diminuer le nombre d’hospitalisation pour angor instable et de geste de revasccularisation en urgence ( HR versus placebo 0.83; P=0.005). Par contre, le Canakinumab était associé à une incidence plus forte d’infection fatale que le placebo (taux d’incidence 0.31 vs. 0.18 évènement pour 100 personnes-années, P=0.02).

Conclusion

Le canakinumab à 150 mg/3 mois permet de diminuer le risque d’évènements cardiovasculaires. Il entraine par contre une majoration du risque cardiovasculaire.

**INFECTIEUX**

[**EVALUATION OF A RAPID MOLECULAR DRUG-SUSCEPTIBILITY TEST FOR TUBERCULOSIS**](http://response.nejm.org/t?r=3962&c=12802&l=2&ctl=2AAD9:3D01FB3A6181836791FB1230EABD270A961CAA5EB78719DF&uuid=11521308&dateTime=201709230000&key=IPb%2F7F2IsLqSO6QF0ojcAP%2FEvRwrnB0nIuBp49bxFOY%3D)

Y.L. Xie and Others | N Engl J Med 2017;377:1043-1054

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=EVALUATION+OF+A+RAPID+MOLECULAR+DRUG-SUSCEPTIBILITY+TEST+FOR+TUBERCULOSIS>

Introduction :

Tuberculose (TBK) multi-résistante (à RFP + INH) 🡪 soit TTT long 18-24 mois, soit TTT court 9-12 mois comprenant alors FQ, aminosides, Capreomycine. Identification précoce des résistances nécessaire. Test de biologie moléculaire pour identifier TBK rstt à RFP existe déjà  (=test Xpert MTB/RIF). Nouveau test de biomol pour rstc à INH, FQ, aminosides = test investigué.

Objectif :

Evaluer les caractéristiques de ce test = ssb et sp pour les rstc à INH, moxifloxacine, ofloxacine, amikacine et kanamycine.

Méthodes :

Etude prospective, double-aveugle, multicentrique. 2 gold-standards (GS) : ATBgramme sur culture / séquencage ADN. Inclusion : adultes à Séoul et Zhengzou de 06/2014 à 06/2015, avec symptômes pulm de TBK. 405 screenés 🡪 401 éligibles 🡪 308 inclus (93 exclus car gold-standards non réalisables : cultures neg, ADN insuffisant..). Réalisation pour chacun : test investigué (+ Xpert MTB/RIF) et les 2 GS.

Résultats :

Test investigué : 4 échecs du test (sur 308), 18 résultats indéterminés (sur 1824 gènes testés). Détection des résistances avec ATBgramme comme GS : ssb 83.3% pour INH, 88.4% pour Ofloxacine, 87.6% pour Moxifloxacine, 71.4% pour Kanamycine, 70.4% pour Amikacine, et Sp 94.3% ou plus. Avec séquencage ADN comme GS : ssb 98.1% pour INH, 95.8% pour FQ, 92.7% pour Kanamycine, 96.8% pour Amikacine, et Sp 99.6% ou plus. Conséquence pratique sur le TTT : étude de la résistance aux FQ et aux aminosides parmi les TBK multi-rstt : VPP (= résistance 🡪patients non éligibles au TTT court) = 94.2% [CI95 87.0-98.1], VPN (= sensibilité🡪patients éligibles au TTT court) = 81.4% [CI95 69.1-90.3].

Discussion :

Objectifs de l’OMS pour les tests de biomol (avec séquencage ADN comme GS) : ssb 95% et sp 98%. Donc objectifs de ssb ici obtenus pour INH, FQ et amikacine (raté pour Kanamycine), et sp pour tous. Ce test de biomol ne prend que 2h. Test déjà existant = Genotype MTBDR, recommandé par l’OMS pour élire à un TTT court 🡪 + long et - ssb. Limites : participants très bacillifères / origine géographique étroite / capréomycine non testée / ATBgrammes testés à hautes [C].

Conclusion : après le test Xpert MTB/RIF pour détecter les TBK rsst à RFP, ce test de biomol rapide pourrait servir de guide pour la décision thérapeutique de TTT court ou long.

**C-Reactive Protein Predicts Early Readmission After Bacterial Infection in Patients with Cirrhosis**

Piano S et al. Am J Gastroenterol 2017 Aug 29.

Introduction

Les patients présentant une cirrhose, spécifiquement ceux présentant une décompensation hépatique, présentent un risqué élevé d’hospitalisation. Les infections bactériennes se révèlent être une cause courante de mortalité hospitalière mais aussi d’hospitalisation itérative.

Objectif

L’objectif de l’étude est de trouver des prédicteurs à un taux de réadmission à 30 jours et de mortalité à 6 mois chez les patients cirrhotiques hospitalisés pour une infection bactérienne.

Méthodes

Il s’agit d’une étude prospective effectuée à Padoue, en Italie, de 2010 à 2016. Les critères d’inclusion étaient : (i) diagnostic de cirrhose confirmée par biopsie hépatique ou marqueurs clinicoradiobiologiques, (ii) age >18 ans; et (iii) diagnostic d’infection bactérienne et/ou fongique à la premier hospitalisation. Les critères d’exclusion étaient : (i) une insuffisance hépato cellulaire sans cirrhose sous jacente; (ii)la présence d’un cancer sous jacent ( sauf hépato cacinome).

Résultats

Un total de 199 patients avec une cirrhose furent inclus. Pendant le suivi, 69 patients (35%) ont été réadmis à 30 jours. La valeur de la CRP à la sortie d’hospitalisation (OR : 1, 99, p = 0.022), le diagnostic d’insuffisance hépatique aigue sur chronique pendant l’hospitalisation (OR = 2.48, p < 0.01) et l’hospitalisation dans les 30 derniers jours précédanst l’inclusion du patient (OR=1.50; P=0.042) étaient retrouvés comme prédicteurs indépendants de la réadmission. Pendant la période de suivi de 6 mois, 47 patients (23%) sont morts. Les patients âgés (hazard ratio (HR)=1.05; P=0.001), et avec un score MELD (HR=1.13; P<0.001), avec une CRP> 10 mg/L, (HR=1.85; P=0.001), un ascite réfractaire (HR=2.22; P=0.007), et un diabète (HR=2.41; P=0.010) étaient plus à risque de décéder à 6 mois. Les patients présentant une CRP >10 mg à la sortie avaient une probabilité plus importante d’être ré hospitalisés dans les 30 jours (44% vs. 24%; P=0.007) et un taux de survie plus faible à 6 mois (62% vs. 88%; P<0.001).

Conclusion

La CRP > 10mg/l (à la sortie d’hospitalisation) serait un bon marqueur chez les patients cirrhotiques, hospitalisés pour une infection aigue bactérienne ou fongique pour évaluer le risqué de ré hospitalisation précoce et le risqué de mortalité à 6 mois.

**ONCOLOGIE**

**Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer**

S.J. Antonia, NEJM

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=DURVALUMAB+AFTER+CHEMORADIOTHERAPY+IN+STAGE+III+NON–SMALL-CELL+LUNG+CANCER>

Introduction

Les cancers non à petites cellules, localisés, non réséquables ( NSCLC) ont un pronostic sombre malgré la mise sous radiochimiothérapie. Cet article se propose d’étudier l’efficacité d’un anti PDL1, le Durvalumab, comme traitement de consolidation avec un NSCLC stade III après traitement par radiochimiothérapie (Cisplatine ).

Méthode

Etude internationale de phase 3, randomisée, contrôlée, effectuée chez des patients avec cancer du poumon NSCLC stade 3, non réséquables. Critères inclusion : patients recevant au moins deux cycles de chimiothérapie par sels de platine (etoposide, vinblastine, vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, pemetrexed) associé à une radiothérapie concomitante (54 à 66 Gy) avec dose inférieure au poumon à 20 Gy. Mais aussi : absence de progression de la maladie après traitement induction, score Performance status OMS entre 0 et 1, espérance de vie attendue de plus de 12 semaines. Les critères d’exclusions : Exposition antérieure à un anti PD1 ou PDL1, exposition antérieure à une immunothérapie ou un traitement en cours d’investigation les 4 (voire 6 si immunothérapie) semaines précédant l’inclusion, présence d’une maladie auto immune, d’une déficience immunitaire, d’une infection incontrôlée, d’effets indésirables graves toxiques sous chimioradiothérapie.

Les patients étaient randomisés selon un ratio 2:1. Ils recevaient soit Durvalumab ( 10mg/kg IV) soit placebo toutes les deux semaines pendant 12 mois. Le traitement était débuté dans les 42 jours suivant la radiothérapie.

Les 2 critères de jugement principaux était la survie sans récidive et la survie globale. Les Critères secondaires de jugement étaient la survie à 12 mois et 18 mois sans récidive, le taux de réponse, la durée de la réponse et la durée avant décès ou apparition d’une métastase.

Résultats

Sur 713 patients randomisés, 709 ont reçu une thérapie de consolidation (413 Durvalumab et 236 placebo).

La survie médiane sans récidive était de 16.8 mois avec Durvalumab vs 5.6 avec placebo (HR 0.52, P< 0.001). A 12 mois, la survie moyenne sans récidive était de 55.9% chez les patients traités versus 35% chez les contrôles et à 18 mois de 44 vs 22% (p< 0.001). Le taux de réponse était meilleur avec Durvalumab (28.4% vs. 16.0%; P<0.001), la durée médiane de réponse plus longue (72.8% vs. 46.8%). Le temps médian avant décès ou apparition d’une métastase était plus important chez les patients sous thérapie ciblée que sous placebo (23.2 mois vs. 14.6 mois; P<0.001). Il n’y avait pas de différence significative quant au nombre d’effet indésirable (29.9% de grade 3 et 4 chez traités vs 26.1% chez contrôles, l’effet le plus fréquent étant la pneumonie). Le pourcentage d’arrêt du Durvalumab durant l’étaude était de 15.4% versus 9.8 % pour le placebo.

Conclusion

Le durvalumab en traitement de consolidation chez les patients présentant un cancer du poumon non à petite cellules stade 3 non réséquable, après radiochimiothérapie, permet d’améliorer la survie des patients (avec un profil de tolérance bon).

**Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma**

J. Weber, NEJM DOI: 10.1056/NEJMoa1709030

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28891423>

Introduction

Le Nivolumab et l’ipilimumab sont des checkpoint inhibiteurs qui sont approuvés comme traitement du mélanome de stade avancé. Aux USA, l’Ipilimumab a aussi obtenu l’autorisation comme traitement adjuvant du mélanome réséquable stable avancé. L’article se propose de comparer l’efficacité du nivolumab et de l’ipimumab chez ces derniers cas.

Objectif : Comparer Ipilimumab versus Nivolumab chez les patients présentant des mélanomes de stade avancés, réséquables.

Méthodes

Etude contrôlée, randomisée, en double aveugle, de phase 3, multicentrique (25 pays) ayant lieu en 2015.

Critères inclusion: patient de plus de 15 ans, avec mélanome stade IIIB, IIIC ou IV (reco AJCC 2009), avec métastase locale ou distante réséquables et réséquées. Une lymphadénectomie et une résection des métastases devait avoir lieu dans les 12 semaines précédant l’inclusion dans l’étude (dont cérébrale). Les critères d’exclusion étaient: un mélanome uvéale ou oculaire, la présence d’un autre cancer (non en rémission) depuis moins de 3 ans, une maladie auto immune concomitante, une utilisation de glucocorticoïde systémique, la prise d’un traitement systémique pour le mélanome.

906 patients au total furent randomisés (après résection mélanome et métastase). 453 reçurent Nivolumab (3mg/kg/2 semaines) et 453 Ipilimumab (10 mg/kg/3 semaines 4 cures puis 10 mg/kg/12 semaines). Les patients furent traités pour une durée d’un an ou jusqu’à récurrence du mélanome/ EI graves.

Le critère de jugement principal était le taux de survie sans récidive (en analyse intention de traiter).

Résultats

Le taux de survie sans récidive à 12 mois était de 70.5% avec Nivolumab versus 60.8% avec l’ ipilimumab (P<0.001). Les Effets indésirables graves ( 3 et 4) étaient retrouvés chez 14.4% des patients traités par Nivolumab versus 45.9% des patients recevant de l’ipilimumab. Le traitement était arrêté pour cause d’effet indésirable chez 9.7% dans le groupe Nivolumab versus 42.6% chez le groupe Ipilimumab ( dont 2 décès rapportés dans ce groupe).

Conclusion

Le Nivolumab permet d’augmenter de facon significative la duree de vie sans récidive versus Ipilimumab chez les patients avec un mélanome stade IIIB, IIIC ou IV résécable.

**Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma**

G.V. Long, NEJM

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ADJUVANT+DABRAFENIB+PLUS+TRAMETINIB+IN+STAGE+III+BRAF-MUTATED+MELANOMA>

Introduction

Une thérapie combiné associant un inhibiteur de BRAF, le dabrafenib, à un inhibiteur de MEK, le trametinib, est connue pour améliorer la survie des patients présentant un mélanome avancé avec mutation BRAF V600. L’objectif de cet article est de déterminer si ce traitement combiné, pourrait être utilisé chez les patients présentant un mélanome de stade III BRAF muté en association à une résection chirurgicale.

Méthodes

Etude multicentrique (26 pays), internationale, randomisée, contrôlée, en double aveugle de phase 3, effectuée de 2013 à 2014 enrôlant 169 sites. Critères d’inclusion : patient âgé de plus de 18 ans présentant un mélanome BRAF V600 muté de stade IIIA, B ou C, avec résection chirurgicale possible et réalisée. Une résection et une lymphadenectomie devait avoir lieu dans les 12 semaines précédant l’inclusion. Aucune fixation ne devait être présente suite au traitement chirurgicale sur imagerie scintigraphie. Les patients devaient un score Performance statue OMS à 0 ou 1. Les critères d’exclusions étaient : antécédent de prise d’un traitement anti cancer type chimiothérapie/immunothérapie/radiothérapie.

870 patients furent inclus. 438 reçurent une association Dabrafenib (150 mg deux fois par jour) associé à Trametinib (2mg) une fois par jour et 432 un placebo.

Le Critère de jugement principal était le taux de survie sans rechute. Les critères de jugement secondaires étaient la survie globale, le temps médian avant apparition d’une métastase, le temps médian avant récidive cancéreuse.

Résultats

Après une durée médiane de survie de 2.8 ans, le taux de survie sans rechute à 3 ans était estimé à 58 % lorsque le traitement combiné était donné (vs 39%dans le groupe placebo, P<0.001). Le taux de survie globale à 3 ans était de 86 % sous traitement combiné versus 77 % chez les contrôles (HR 0.57; P=0.0006). Le taux de récidive était de 37 % dans le groupe traitement combiné versus 57 % dans le groupe placebo (diminution du risque de récidive de 53%, HR 0.47, p< 0.001). Le taux de survie globale était de 97% à & an, 91% à 2 ans et 86% à 3 ans dans le groupe traitement combiné et de 94%, 83%, and 77%, respectivement dans le groupe placebo (HR : 0.57, P=0.0006). Le taux de survie dans récidive était 88% à 1 ans, 67% à 2 ans, and 58% à 3 ans dans le groupe thérapie combine versus 56%, 44%, and 39%, respectivement, dans le groupe placebo. Le taux de récidive métastatique était aussi statistiquement moins fréquent dans le groupe traité que dans le groupe contrôle. Il n’existait par ailleurs, pas plus d’effet indésirable dans le groupe traité (1 effet indésirable grave : 1 pneumonie).

Conclusion

L’utilisation d’une bithérapie associant dabrafenib plus trametinib chez les patients présentant un mélanome avec BRAF V600 muté stade III en adjuvant d’un traitement chirurgical.

**Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma**

J.D. Wolchok, NEJM

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28889792>

Introduction

Le Nivolumab associé à l’ipilimumab permet d’améliorer la survie globale par rapport à un traitement par Ipilimumab seul chez les patients présentant un mélanome avancé. Cet article vise à vérifier la poursuite de l’efficacité de cette thérapie pendant un suivi de 3 ans.

Objectif : Vérifier l’efficacité de l’association Ipilimumab et nivolumab dans le mélanome avancé.

Méthode

Etude randomisée, contrôlée de phase 3, multicentrique (21 pays) réalisée chez 1296 patients. Critères inclusion : Patients avec un mélanome de stade III non réséquable ou IV, avec une mutation BRAF V600 et avec score performance statue OMS 0 ou 1. Les patients sont randomisés en 1 :1 :1 : nivolumab(1 mg/kg/3 sem, 4 doses puis 3mg/kg/2sem)-plus-ipilimumab(3mg/kg/3sem 4 doses), nivolumab seul (3 mg/kg/2 sem) versus ipilimumab seul(3mg/kg/3sem 4 doses).

La randomisation fut stratifiée selon le statue BRAF, le stade métastatique, et le statue PD-L1. Le traitement était poursuivi jusque progression de la maladie/EI graves.

Les deux critères de jugements principaux étaient : la survie sans récidive et la survie globale. Les critères de jugement secondaires étaient : le taux de réponse, la durée de survie dans récidive, le taux de réponse entre monothérapie nivolumab et bithérapie nivolumab + ipilimumab, le taux d’expression de PDL1 comme biomarqueur de survie sans progression et de survie globale.

Résultats

Une survie minimum de 36 mois était demandée. Cette durée médiane n’était pas atteinte lors de l’association nivolumab-plus-ipilimumab. Elle était de 37.6 mois pour le groupe Nivolumab, et de 19.9 mois dans le groupe ipilimumab (HR 0.55, et 0 .65 respectivement, P<0.001). Le taux de survie globale à 3 ans était de 58% dans le groupe nivolumab-plus-ipilimumab, 52% dans le groupe nivolumab, 34% dans le groupe ipilimumab ( OR 6.46 et 3.57 respectivement, p <0.001). Concernant les EI : il existait 59 % d’EI de grade 3 ou 4 dans le groupe nivolumab-plus-ipilimumab, 21% dans le groupe nivolumab et 28% dans le groupe ipilimumab. Lorsque l’on regardait spécifiquement les patients avec mutation BRAF, la médiane de survie globale n’était pas atteinte que ce soit dans le groupe Nivolumab + ipilumab ou le groupe nivolumab seul ( avec une survie à 3 ans de 68% dans groupe nivolumab-plus-ipilimumab et 56% dans groupe nivolumab).

Le Nivolumab semblait plus efficace s’il existait un niveau faible d’expression de PDL1 dans la tumeur.

Conclusion

Chez les patients avec un mélanome avancé, la survie globale était plus importante lors d’une thérapie par Nivolumab + Ipilumab ou Nivolumab seul que Ipilumab.

**RHUMATOLOGIE**

**Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis**

K.G. Saag, NEJM

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28892457>

Introduction

Le Romosozumab est un anticorps monoclonal qui lie et inhibe la sclerostine, augmente la formation osseuse et diminue la résorption osseuse.

L’objectif de l’étude : Vérifier l’efficacité du Romosozumab comme traitement prophylactique des fractures osseuses chez les patients présentant une ostéoporose.

Méthode

Etude randomisée, en double aveugle, de phase 3 contrôlée contre Alendronate, multicentrique, internationale. Au total, 4093 femme ménopausées furent inclues, présentant de l’ostéoporose et une fracture secondaire. Les patientes étaient randomisées en 1 :1 et recevaient soit du Romozumab SC (210 mg) une fois par mois, soit de l’alendronate (70 mg) toutes les semaines pendant 12 mois. Un traitement par Alendronate était ensuite donné quelque soit le groupe. Critères inclusion : femme ménopausée de 55 à 90 ans avec T score à moins de -2.5 au niveau cervical ou vertébral et avec une fracture modérée ou sévère vertébrale/ 2 minimes vertébrales, ou, un T score entre -2 et -2.5 et > 2 fractures vertébrales sévères/modérées et/ou fracture du col avec immobilisation de plus de 3 mois. Critères exclusion : traitement par alendronate les 5 dernières années, DFG < 35ml/min/1.73m2. Les critères de jugement principaux étaient l’incidence cumulée de fracture vertébrale à 24 mois et l’incidence cumulée de fracture clinique (non vertébrale et vertébrale symptomatique). Les critères secondaires de jugement étaient l’incidence de fracture de hanche et vertébrale.

Résultats

Sur une période de 24 mois, une diminution du risque de fracture de 48 % était observé dans le groupe romosozumab-puis-alendronate (6.2% [127 des 2046 patients]) versus

11.9% [243 of 2047 patients]) dans le groupe Alendronate seul (P<0.001). Des fractures symptomatiques étaient retrouvées chez 198 des 2046 patients (9.7%) dans le groupe romosozumab-suivi de-alendronate versus 266 des 2047 patients (13.0%) dans le groupe alendronate, soit une diminution de 27 % du risque avec Romosozumab (P<0.001). Le risque de fracture non vertébrale était diminué de 19% dans le groupe romosozumab-suivi de-alendronate par rapport au groupe alendronate seul (178 des 2046 patients [8.7%] vs. 217

des 2047 patients [10.6%]; P=0.04), et le risque de fracture cervicale de 38% (41 des 2046 patients [2.0%] vs. 66 des 2047 patients [3.2%]; P=0.02). Les effets indésirables étaient comparables dans les deux groups. Pendant la première année, le risqué cardiovasculaire était plus important dans le groupe Romosozumab que dans le groupe Alendronate (50 des 2040 patients [2.5%] vs. 38 des 2014 patients [1.9%] avec une majoration du nombre d’IDM et d’AVC et de mort d’origine CV). Pendant la seconde phase (alendronate quelque soit le groupe), le risque d’ostéonécrose de hanche (1 dans chaque groupe d’origine) et de fracture atypique de hanche (2 dans groupe d’origine romosozumab et un dans groupe d’origine Alendronate) fut observée.

Conclusion

Le traitement par Romosozumab introduit pendant une durée de 1 an suivi par un traitement par Alendronate chez les femme ménopausée atteinte d’ostéoporose symptomatique permet de diminuer le risqué de récidive d’évènement fracturaire.

**PNEUMOLOGIE**

**Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease**

I.D. Pavord, NEJM

[**https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28893134**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28893134)

Introduction

Jusqu’à 40% des patients BPCO présentent un phénotype dit éosinophilique, qui se caractérise par la présence d’au moins 2% d’éosinophiles dans le sang périphérique, soit 150 à 200 par mm 3. Ce taux élevé semble être un marqueur d’activité de la maladie (associée à un risque plus élevé d’exacerbation).

L’IL-5 étant impliquée dans l’activation des éosinophiles, le mépolizumab (anticorps monoclonal anti-IL5), déjà indiqué dans le traitement de l’asthme sévère réfractaire à éosinophiles (avec une efficacité en réduisant les exacerbations de 75% par rapport au placebo), pourrait avoir une efficacité sur l’activité de la maladie.

Les études METREX (Mepolizumab vs. Placebo as Add-on Treatment for Frequently Exacerbating COPD Patients) et METREO (Mepolizumab vs. Placebo as Add-on Treatment for Frequently Exacerbating COPD Patients Characterized by Eosinophil Level), ont cherché à déterminer si le mépolizumab pouvait réduire le taux d’exacerbation chez des patients avec phénotype éosinophilique.

Methode

METREX et METREO : études randomisées multicentriques, menées entre avril 2014 et novembre 2015, de phase 3, randomisées, contrôlées par placebo, en double aveugle et en parallèle.

Populations : sujets de 40 ans ou plus, souffrant de BPCO depuis au moins 1 an. Les patients avaient connu au moins deux épisodes d’exacerbation modérée (corticothérapie systémique et/ou antibiothérapie) ou un épisode sévère (hospitalisation) dans l’année écoulée, alors qu’ils étaient traités par trithérapie inhalée (corticoïde inhalé, β2 agoniste à longue durée d’action, anticholinergique à longue durée d’action).

METREX est une étude d’efficacité et de sécurité : 836 patients, dont 462 présentaient > 150 éosinophiles/mm3 à l’inclusion, ou avaient présenté au moins une fois > 300 éosinophiles/mm3 dans l’année passée. Stratification des patients sur la base du taux d’éosinophiles sanguins (≥150/mm3 ou ≥300/mm3).

METREO est une étude de doses : 674 patients, qui présentaient tous une BPCO à éosinophiles (> 150 éosinophiles/mm3 à l’inclusion).

Dans les deux études, le mepolizumab (versus placebo) était administré en SC, 1 fois toutes les 4 semaines durant, 52 semaines, à la dose de 100 mg dans METREX (randomisation 1 :1), et aux doses de 100 ou 300 mg dans METREO (randomisation 1 :1 :1), , avec un suivi prolongé sur les 8 semaines suivant la fin du traitement.

Le critère principal d’évaluation était le taux annuel d’exacerbations modérées à sévères. De nombreux critères secondaires ont été définis, parmi lesquels le délai jusqu’à la première exacerbation. Ces analyses ont été conduites à partir de la population en intention de traiter modifiée (tous les patients ayant reçu au moins une dose). . La sécurité a également été évaluée.

Résultats

Dans METREX, chez les 462 patients présentant une BPCO à éosinophiles, le taux annuel d’exacerbations moyen était de 1,40 parmi les patients à profil éosinophile traités, contre 1,71 de ceux du groupe placebo (RR=0,82 ; IC95%[0,68-0,98] ; p ajusté =0,04). Dans la population globale (n=836), les taux d’exacerbations sont de 1,49 vs. 1,52/an, écart non significatif. (taux de 0,98, IC à 95%, 0,85 à 1,12, P> 0,99 ajusté).

Parallèlement, le délai jusqu’à la première exacerbation était amélioré chez les sujets à profil éosinophile sous traitement (192 vs 141 jours sous placebo).

Dans METREO, le taux annuel d’exacerbations moyen était de 1,19 et de 1,27 parmi les patients traités par 100 et 300 mg de mépolizumab respectivement, contre 1,49 dans le groupe placebo. Les tendances sont en faveur du traitement (RR = 0,80 (IC 95%, 0,65 à 0,98, ajusté P = 0,07) et 0,86 (IC 95%, 0,70 à 1,05, 0,14)), respectivement, donc résultats non significatifs. Un effet plus important du mepolizumab, comparé au placebo, sur le taux annuel d'exacerbations modérées ou sévères a été observé chez les patients présentant un taux élevé d'éosinophiles sanguins lors du dépistage.

Aucune différence n’a été identifiée entre les groupes sous traitement ou sous placebo en termes de sécurité.

Discussion

L’aspect que mettent en avant les auteurs est la réponse apparemment meilleure en présence d’un taux élevé d’éosinophiles. Dans une méta-analyse couplant les patients de METREX à phénotype éosinophiliques et les patients de METREO : chez les patients présentant entre 300 et 500 éosinophiles/mm3 à l’inclusion, le risque relatif d’exacerbation est de 0,75 [0,55-1,00] ; chez les patients présentant plus de 500 éosinophiles/mm3, le RR est de 0,72 [0,48-1,09].

Ces résultats suggèrent que l’inflammation éosinophilique des voies aériennes contribue aux exacerbations de la BPCO, et que le dosage des eosinophiles pourrait constituer un biomarqueur potentiel afin de déterminer la population pouvant tirer un bénéfice thérapeutique du mepolizumab.

Limites :

L’inclusion a sans doute potentialisé l’observance à la trithérapie initiale et a ainsi probablement réduit le taux annuel d’exacerbations par rapport à ce qui est observé en vraie vie.

Le faible taux d’évènements n’a pas permis d’analyser le bénéfice thérapeutique en termes d’exacerbations sévères ou de mortalité.

La démonstration reste à faire dans la BPCO. En France le mepolizumab dispose d’une AMM dans l’asthme sévère, mais n’a pas à ce jour, obtenu de remboursement.

Conclusion

Le mepolizumab à la dose de 100 mg a été associé à un taux annuel plus faible d'exacerbations modérées ou sévères que le placebo, et pourrait retarder celles-ci chez les patients BPCO avec phénotype éosinophile. La posologie de 300 mg n’apporte pas d’avantages par rapport à celle de 100 mg.