

Exercice physique intense chez le diabétique de type 2

Mots clés : diabète non insulino-dépendant ; exercice physique [diabetes mellitus ; physical activity].

Cet essai danois randomisé [1], en aveugle pour l'évaluateur, avait pour objectif de déterminer si une intervention intensive sur le mode de vie de diabétiques de type 2 avait une influence sur leur taux d'hémoglobine A1c (HBA1c) et leur traitement médicamenteux.

Il a inclus 98 diabétiques de type 2 diagnostiqués depuis moins de 10 ans (âge moyen : 54,6 ans, écart type : 8,9 ; 48% de femmes, HBA1c de base : 6,7%), 34 dans un groupe témoin et 64 dans un groupe avec une intervention intensive sur le mode de vie. Le suivi a été de 12 mois, 93 participants ont terminé l'essai.

Tous les patients recevaient un traitement standard avec des conseils individualisés, un traitement médical déterminé par des algorithmes pour la prescription des hypoglycémiantes, des hypolipémiants et des antihypertenseurs. La cible pour l'HBA1c était de 6,5%. Le groupe intervention intensive (n=64) bénéficiait de 5 à 6 séances hebdomadaires d'entraînement physique aérobie (durée de 30 à 60 minutes) dont 2 à 3 associées à un exercice contre résistance.

Au terme de l'année de suivi, la moyenne de l'HBA1c était passée de 6,65% à 6,34% dans le groupe intervention et de 6,74% à 6,66% dans le groupe témoin. La différence moyenne était de -0,26% (IC à 95% : -0,52% à -0,01%). Deux experts parmi les auteurs avaient posé pour condition d'une différence significative entre les deux groupes une différence de $\pm 0,4\%$ qui n'a pas été atteinte.

Un second critère de jugement était la diminution des médicaments hypoglycémiantes. Cette diminution était plus importante dans le groupe intervention (73%) que dans le groupe contrôle (26%) soit une différence de 47,1% (28,6% à 65,3%) avec un nombre nécessaire à traiter de 2,1 (IC à 95% : 1,6 à 3,5).

Une analyse à posteriori a montré que plus de participants dans le groupe intervention arrêtaient les médicaments hypoglycémiantes (56,3%) que dans le groupe contrôle (14,7%). Au contraire dans le groupe contrôle 44,1% des patients ont augmenté l'emploi d'hypoglycémiantes contre 10,9% dans le groupe intervention soit une différence de 33,2% (51,5% à 14,8%).

Les effets indésirables ont été plus fréquents dans le groupe intervention (32) avec surtout des effets musculosquelettiques (14) que dans le groupe contrôle (5). Un patient du groupe intervention a souffert d'une fibrillation auriculaire.

Pour la pratique

Cet essai ne permet pas de savoir si un entraînement physique intensif a un effet sur le taux d'HBA1c chez des diabétiques de type 2 avec une HBA1c basale de 6,7%. Il pourrait permettre de diminuer la prise de médicaments hypoglycémiantes à condition que ces conditions expérimentales puissent être généralisées.

1. Johansen MY, MacDonald CS, Hansen KB, Karstoft K, Christensen R, Pedersen M, et al. Effect of an Intensive Lifestyle Intervention on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318(7):637-46.

Prednisolone dans l'infection respiratoire basse aiguë bénigne de l'adulte non asthmatique : inutile.

Mots clés : infections de l'appareil respiratoire ; asthme ; corticoïdes [respiratory tract infections ; asthma ; corticoids].

Cet essai anglais avait pour objectif d'évaluer les effets d'un corticoïde oral chez les adultes non asthmatiques souffrant d'une infection respiratoire basse [1].

L'essai randomisé, contrôlé, en double aveugle s'est déroulé chez 54 médecins généralistes ; 401 adultes ont été recrutés. Ces patients toussaient depuis moins de 28 jours et avaient au moins un des signes suivants : expectoration, douleur dans la poitrine, respiration sifflante ou essoufflement. Ils ne nécessitaient pas de traitement antibiotique immédiat, n'avaient pas antécédents d'asthme ni de maladie pulmonaire chronique.

Le groupe intervention (n=199) prenait 20 mg de prednisolone, le groupe contrôle (n=202) un placebo pendant 5 jours. Deux patients se sont retirés immédiatement après la randomisation et il y avait un doublon. Parmi les 398 patients restants : âge moyen 47 ans, 63% de femmes, 17% de fumeurs, 77% avec une expectoration, 70% avec un essoufflement, 47% avec un sifflement, 46% avec une douleur dans la poitrine, 42% avec un débit respiratoire de pointe anormal.

Les critères de jugement principaux étaient la durée de la toux et la sévérité des symptômes entre le deuxième et le quatrième jour d'évolution (score de 0 [pas de signe] à 6 [le pire possible]). Les critères secondaires étaient la durée et la sévérité des symptômes de l'infection respiratoire, la durée d'un débit expiratoire de pointe anormal, la prise d'antibiotique et les effets indésirables. La durée médiane de la toux a été de 5 jours (écart interquartile : 3-8 jours) dans le groupe prednisolone et de 5 jours (écart interquartile : 3-10 jours) dans le groupe placebo (rapport de hasard : 1,11 ; IC à 95% : 0,89-1,39).

La moyenne de sévérité des symptômes était de 1,99 dans le groupe prednisolone et de 2,16 dans le groupe placebo (différence -0,20 ; IC à 95% : -0,40 à 0,00).

Pour les critères de jugement secondaires, aucune différence n'a été observée. Aucun effet indésirable sérieux n'a été observé.

Pour la pratique

Cette étude en soins primaires n'est pas en faveur d'une prescription d'un corticoïde oral chez l'adulte non asthmatique souffrant d'une infection respiratoire basse aiguë bénigne. Vingt milligrammes de prednisolone pendant cinq jours ne modifient pas les symptômes de l'infection.

1. Hay AD, Little P, Harnden A, Thompson M, Wang K, Kendrick D, et al. Effect of Oral Prednisolone on Symptom Duration and Severity in Nonasthmatic Adults With Acute Lower Respiratory Tract Infection: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318(8):721-30.

La santé est-elle dans l'assiette ?

Mots clés : Régime alimentaire ; maladies cardiovasculaires ; mortalité [diet ; cardiovascular diseases ; mortality].

Cette vaste étude de cohorte prospective mondiale (Prospective Urban Rural Epidemiology [PURE]) avait pour objectif de connaître l'association entre consommation de fruits, légumes et légumineuses, risque de maladies cardio-vasculaires et mortalité [1].

Cette première publication concerne 135335 personnes âgées de 35 à 70 ans sans maladies cardio-vasculaire vivant dans 18 pays de différents niveaux de vie dans 7 régions (Amérique du Nord et Europe, Amérique du Sud, Moyen-Orient, Asie du Sud, Chine, Asie du Sud Est, Afrique). Un questionnaire de départ documentait leurs habitudes alimentaires. Des questionnaires collectaient les habitudes de vie (tabagisme, activité physique, consommation d'alcool), les facteurs démographiques, socio-économiques (niveau d'éducation, revenu, emploi), les antécédents médicaux personnels, la prise de médicaments et les antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire.

Les critères de jugement principaux étaient la survenue d'une maladie cardio-vasculaire majeure (mort d'origine cardio-vasculaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque), d'un infarctus du myocarde fatal ou non, d'un accident vasculaire cérébral fatal ou non, la mortalité d'origine cardio-vasculaire ou non, la mortalité globale.

Au cours d'un suivi médian de 7,4 ans (5,5 à 9,3) sont survenus 4784 maladies cardiaques majeures, 1649 morts d'origine cardiaque, 5796 décès de toutes causes.

En prenant en compte toutes les variables explicatives (âge, sexe, localisation, ration calorique, tabagisme, activité physique, habitat urbain ou rural, diabète, éducation, autres consommations alimentaires [viande blanche, viande rouge, pain, céréales] dans l'analyse statistique, le risque de mortalité globale et de mortalité d'origine non cardio-vasculaire est diminué pour une consommation de 3 à 4 portions de fruits, légumes ou légumineuses par jour par rapport à une consommation de moins d'une portion : rapport de hasard (RH) respectivement 0,78 (0,69-0,88) et 0,77 (0,66-0,89). Cette diminution de mortalité n'est pas plus importante, voire s'annule, pour des rations plus importantes.

Pour les autres critères de jugement, il n'y a pas de différence statistiquement significative.

Pour la pratique ?

Les bénéfices d'une consommation de fruits, légumes, légumineuses sont maximums pour une ration de 375 à 500 g par jour.

Cette étude de vaste ampleur a un recrutement mondial. Vu le faible nombre d'événements survenus en Europe, ces conclusions sont d'un faible niveau de preuve pour notre pratique. Il faudra attendre les analyses ultérieures pour plus de certitudes (l'essai a enrôlé à ce jour près de 200000 personnes).

1. Miller V, Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, Zhang X, Swaminathan S, et al. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet* 2017 ;390(10107) :2037-49.

Pression artérielle et maladie rénale chronique

Mots clés : pression sanguine ; insuffisance rénale chronique [Blood pressure ; renal insufficiency, chronic].

Cette méta-analyse avait pour objectif de savoir si un contrôle intensif de la pression artérielle chez les patients présentant une maladie rénale chronique de stade 3 à 5 (eDFG <60ml/mn/1,73 m²) était associé à une réduction de la mortalité [1].

Les données provenaient de 18 essais randomisés contrôlés. Ils comparaient soit un traitement antihypertenseur à un placebo (5 essais) soit un traitement intensif à un traitement qui l'était moins (13 essais).

Parmi les 15924 participants, il a eu 1293 décès. La moyenne de la pression systolique (PAS) était de 148 mm Hg (écart type 16 mmHg) au début des essais dans tous les groupes.

La PAS moyenne a chuté de 16 mmHg à 132 mmHg dans les groupes traités de la manière la plus intensive et de 8 mmHg dans les groupes traités de manière moins intensive.

Globalement la mortalité toute cause était diminuée de 14% (Rapport de cote : 0,86 ; IC à 95% : 0,76 - 0,97 ; p=0,01). Pour que cette diminution soit statistiquement significative il faut que la diminution de la PAS soit \geq 12 mmHG (Rapport de cote : 0,761 ; 0,621 - 0,931).

La diminution de la mortalité est également statistiquement significative dans les essais traitement vs placebo et lors des essais dont le suivi a été inférieur à 3 ans.

Pour la pratique ?

Un contrôle intensif de la PAS chez l'insuffisant rénal est associé à diminution de la mortalité. Des études sont nécessaires pour connaître les cibles de pression artérielle pour un bénéfice maximum et des effets indésirables minimum chez l'insuffisant rénal.

Il faut noter que pour 30 études éligibles à la méta-analyse, les données de mortalité de 12 d'entre elles n'ont pas été accessibles aux auteurs. Il n'a pas été possible d'évaluer la mortalité suivant la sévérité de la maladie rénale.

1. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, Mete M, Howard BV, Mant J, et al. Association Between More Intensive vs Less Intensive Blood Pressure Lowering and Risk of Mortality in Chronic Kidney Disease Stages 3 to 5: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017 ;177(10) :1498-505.

Médicaments anticancéreux, trop rentables ?

Mots clés : *antineoplasiques ; évaluation coûts [antineoplastic agents ; analyses, cost].*

Cette étude étasunienne avait pour objectif de fournir une estimation des dépenses de recherche et de développement des médicaments anticancéreux et les revenus qu'ils génèrent pour les compagnies pharmaceutiques [1].

Les auteurs ont analysé les documents fournis par les firmes à la US. Securities and Exchange Commission (organisme fédéral américain de réglementation et de contrôle des marchés financiers). Dix compagnies et médicaments* ont été inclus dans cette étude depuis la première année de développement à la mise sur le marché entre 2006 et 2015.

Le temps médian de développement du médicament a été de 7,3 ans (5,8 à 15,2 ans). Cinq médicaments ont reçu une autorisation de mise sur le marché accélérée, cinq une autorisation normale.

Le coût médian de recherche et développement par médicament a été de 648 millions de \$ (M\$) (157 à 1950,8 M\$). Le coût médian pour la firme en intégrant les coûts de renoncement en cas de non-commercialisation était de 757,4 M\$ à 793,6 M\$.

Le revenu total généré par ces dix médicaments pendant une durée médiane de 4 ans (0,8 à 8,8 ans) après la mise sur le marché a été de 67 milliards de \$ (G\$) pour un coût de développement de 7,2 G\$ (9,1 G\$ en coût total).

Cette étude ne concerne que 15% des médicaments anticancéreux commercialisés durant cette période (les auteurs se sont limités aux compagnies n'ayant pas de molécule sur le marché entre 2006 et 2015).

Pour la pratique ?

Cette analyse indépendante fournit une information importante en ces temps d'inflation des coûts des traitements contre les cancers. Quelques firmes engrangent en quelques années dix fois plus d'argent qu'elles en ont dépensé pour développer un médicament anticancéreux.

1. Prasad V, Mailankody S. Research and Development Spending to Bring a Single Cancer Drug to Market and Revenues After Approval. *JAMA Intern Med.* 2017;177(11):1569-75.

[**Eculizumab (Alexion Pharmaceuticals), Pralatrexate (Allos Therapeutics), Brentuximab vedotin (Seattle Genetics), Ruxolitinib (Incyte Corporation), Enzalutamide (Medivation), Vincristine liposome (Talon Therapeutics), Cabozantinib (Exelixis), Ponatinib (Ariad Pharmaceuticals), brutinib (Pharmacyclics), Irinotecan liposome (Merrimack Pharmaceuticals)*]

Par qui et comment est écrit Bibliomed ?

Bibliomed est une revue d'analyse critique de la SFDRMG et du Centre de Documentation de l'UNAFORMEC. Cette publication est disponible uniquement sur abonnement. La diffusion se fait par courrier électronique.

Comité de rédaction et Co-auteurs

Pour contacter les auteurs et pour toute suggestion : sfdrmg@unaformec.org

