

Coordination : Dr Bertrand Duvillié (Orsay)

Traitement par alirocumab et résultats cardiovasculaires après syndrome coronarien aigu

Les patients ayant des antécédents de syndrome coronarien aigu ont un risque élevé de récurrence d'événements ischémiques. Les auteurs ont étudié les effets de l'alirocumab, un anticorps monoclonal humain dirigé contre la proprotéine convertase subtilisine-kexine de type 9 (PCSK9), en association à une statine à haute dose ou à dose maximale tolérée, dans les 12 mois suivant un syndrome coronarien aigu.

L'essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contre placebo, a inclus 18 924 patients. Le taux de cholestérol LDL était $\geq 0,7$ g/l, le non-HDL ≥ 1 g/l, le taux d'apolipoprotéine B était $\geq 0,8$ g/l. Au cours de l'étude, 9 462 patients ont reçu l'alirocumab administré par voie sous-cutanée à une dose de 75 mg toutes les 2 semaines et 9 462 ont reçu le placebo. La dose d'alirocumab a été ajustée en aveugle pour cibler un taux de cholestérol LDL entre 0,25 et 0,5 g/l.

Le critère principal était composite : décès par cardiopathie coronarienne, infarctus du myocarde (IDM) non mortel, décès ou accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ou angor instable nécessitant une hospitalisation. La durée médiane de suivi était de 2,8 ans. Parmi les patients sous alirocumab, 9,5 % contre 11,1 % des patients du groupe placebo (IC₉₅ : 0,78-0,93 ; $p < 0,001$) ont présenté un événement du critère principal, 3,5 % contre 4,1 % sont décédés (RR = 0,85 ; IC₉₅ : 0,73-0,98), et 10,3 % contre 11 % ($p < 0,001$) ont présenté le critère composite incluant les décès toutes causes, IDM et AVC non fatals. Le bénéfice absolu d'alirocumab par rapport au critère composite principal était plus élevé chez les patients ayant un taux de cholestérol LDL ≥ 1 g/l que pour ceux ayant un taux entre 0,7 et 1 g/l. L'incidence des événements indésirables était similaire dans les 2 groupes, à l'exception des réactions locales au site d'injection (3,8 % dans le groupe alirocumab contre 2,1 % dans le groupe placebo).

En conclusion, l'alirocumab en adjonction aux statines a un effet supplémentaire sur la morbidité. Il faut cependant rappeler qu'en France, fin janvier 2019, l'alirocumab n'est remboursé que chez les patients en prévention secondaire ayant une hypercholestérolémie familiale et des taux indiquant une LDL-aphérese (soit < 2 g/l) sous traitement maximal supporté.

Rachel Desailoud,
service d'endocrinologie, diabète et nutrition, CHU d'Amiens.

• Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107.

Niveaux de testostérone pendant la grossesse chez des femmes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques : étude "Odense Child Cohort"

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) s'accompagne le plus souvent d'une hyperandrogénie biologique. Pendant la grossesse, l'effet de la testostérone est limité par l'augmentation de la TeBG (*Testosterone-estradiol Binding Globulin*) liée à l'hyperestrogénie. L'objectif de l'étude danoise Odense Child Cohort était de comparer les taux de testostérone totale (TT), de testostérone libre (FT) et de TeBG ou SHBG (*Sex Hormone-Binding Globulin*) de femmes enceintes atteintes du SOPK à ceux de témoins au troisième trimestre de grossesse afin d'établir des normes pour les SOPK et les contrôles. Des échantillons de sang à jeun ont été prélevés à la 28^e semaine de gestation. Les taux plasmatiques ont été mesurés par chromatographie en phase liquide-spectrométrie de masse chez 145 femmes présentant un SOPK et 1 341 témoins. Le SOPK était diagnostiqué par le biais d'un questionnaire et/ou au vu du dossier. Les taux de TT (2,4 versus 2,0 nmol/l) et de FT (0,005 versus 0,004 nmol/l) étaient plus élevés, et les taux de TeBG ou SHBG étaient plus bas chez les femmes atteintes de SOPK que chez les témoins (447 versus 477 nmol/l ; $p = 0,001$).

Les intervalles chez les femmes atteintes de SOPK et les témoins se chevauchaient, rendant difficile la décision de normes ; cela s'explique possiblement par la méthode de diagnostic du SOPK qui était peu spécifique. En régression multiple, les niveaux de testostérone étaient positivement associés au diagnostic de SOPK et à l'indice de masse corporelle (IMC) et inversement associés à l'âge et à la parité. Le sexe foetal n'était pas prédictif des taux de TT et de FT chez la mère, rendant l'hypothèse d'une association de la sécrétion foetale liée non plausible.

En conclusion, il y a une hyperandrogénie relative foetale au troisième trimestre chez les enfants de mère ayant un SOPK. Cette hyperandrogénie relative confère un risque de syndrome métabolique et d'hyperandrogénie future par programmation foetale chez l'enfant à naître et peut poser la question de la "transmission épigénétique" du SOPK. La relation positive avec l'IMC doit nous encourager à maîtriser le poids avant et pendant la grossesse.

Rachel Desailoud,
service d'endocrinologie, diabète et nutrition, CHU d'Amiens.

• Glintborg D, Jensen RC, Bentsen K et al. Testosterone levels in third trimester in polycystic ovary syndrome: Odense Child Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:3819-27.

Traitement par alirocumab et résultats cardiovasculaires après syndrome coronarien aigu

Niveaux de testostérone pendant la grossesse chez des femmes atteintes du syndrome de l'ovaire polykystique : étude "Odense Child Cohort"

Substituts du bisphénol A et glande mammaire : pas si... inoffensifs ?

Réponse cérébrale au sucre et adolescents à risque d'obésité

La stéatose hépatique non alcoolique pendant le premier trimestre de la grossesse et ses conséquences sur le développement du diabète gestationnel

Substituts du bisphénol A et glande mammaire : pas si... inoffensifs ?

Le bisphénol A (BPA) a fait l'objet de nombreux travaux qui ont conduit à sa restriction d'utilisation dans la vie quotidienne pour certains usages présentant un danger pour la santé. L'un des risques de cette molécule œstrogénomimétique est celui d'une possible tumeur de la glande mammaire chez l'animal. L'industrie a développé des substituts du BPA dont l'impact pour la santé humaine reste à préciser. Cette étude a évalué l'effet de 2 de ces substituts (le bisphénol AF [BPAF] et le bisphénol S [BPS]) chez des souris CD-1 exposées in utero (10^e au 17^e jour de gestation; exposition par gavage) à différentes doses de BPAF ou de BPS. Les animaux ont été suivis jusqu'à l'âge de 14 mois, et une évaluation régulière des paramètres hormonaux et du développement gonadique et mammaire a été réalisée.

Les auteurs ont ainsi pu montrer que les animaux exposés avaient un développement mammaire plus précoce, avec des sécrétions d'œstrogène significativement plus élevées en début de puberté, en particulier avec le BPAF. À l'âge adulte, tous les animaux exposés avaient des lésions des glandes mammaires, majoritairement à type d'inflammation péri-vasculaire (14/22 pour le BPAF et 13/18 pour le BPS versus 3/13 dans le groupe témoin; $p < 0,01$), mais aussi à type d'hyperplasie lobulo-alvéolaire (10/22 pour le BPAF versus 0 dans le groupe témoin); 3 adénocarcinomes ont été décrits dans le groupe exposé au BPS mais aucun dans le groupe témoin. Ces lésions étaient observées également pour des doses faibles (0,5 mg/kg de poids).

Bien que ces données ne soient pas directement extrapolables à l'espèce humaine, et même si les souris CD-1 peuvent présenter spontanément des tumeurs mammaires à l'âge adulte, il n'en demeure pas moins que le BPAF et le BPS sont capables d'induire des modifications hormonales en début de puberté et une très nette augmentation des lésions mammaires inflammatoires. Des travaux complémentaires sont bien entendu nécessaires pour mieux comprendre ces effets et leurs risques potentiels pour la santé humaine. Finalement, la substitution

n'est peut-être pas forcément la meilleure solution...

Nicolas Chevalier,
département d'endocrinologie et de diabétologie,
médecine de la reproduction, hôpital de l'Archet,
CHU de Nice.

• Tucker DR, Hayes Bouknight S, Brar SS, Kissling GE, Fenton SE. Evaluation of prenatal exposure to bisphenol analogues on development and long-term health of the mammary gland in female mice. *Environ Health Perspect* 2018;126:087003.

Réponse cérébrale au sucre et adolescents à risque d'obésité

Avoir un apport en calories plus important que ce que l'on dépense, de façon prolongée, va positiver la balance énergétique et faire prendre du poids. Les aliments plaisants, hyperpalatables, sont à risque élevé de surconsommation. Les aliments gras et sucrés sont hyperpalatables. Pourquoi sont-ils surconsommés? Sont-ils davantage consommés par les enfants et les adolescents à risque d'obésité? Cela pourrait rendre compte d'un des mécanismes de la transmission de l'obésité via l'attirance pour le goût sucré en raison de ses effets hédoniques. Le statut pondéral ne modifierait-il pas également la réponse cérébrale à des stimuli alimentaires (visuels ou gustatifs)?

Cette étude a inclus 108 adolescents de poids normal, ayant un indice de masse corporelle (IMC) de $20,9 \pm 1,9$ kg/m²; 53 étaient à risque d'obésité en raison du statut parental (les 2 parents en surpoids ou obèses) et 55 présentaient un risque moindre d'obésité (1 ou les 2 parents de poids normal). L'imagerie fonctionnelle par résonance anagénétique a été utilisée avec la mesure de la réponse à des stimuli alimentaires. Les stimuli comportaient: 4 milk-shakes ayant des teneurs variables en sucre et en graisses – comparés à une solution neutre, fade, pauvre en calories – des images d'aliments appétissants et des verres d'eau. Comparativement aux adolescents présentant un moindre risque d'obésité, les adolescents à risque d'obésité avaient une plus grande réponse en imagerie fonctionnelle dans les zones corticales somatosensorielles du goût et de l'oralité avec les milk-shakes qu'avec des solutions neutres, ce qui avait

déjà été mis en évidence. En particulier, les adolescents à risque d'obésité (mais pas en surpoids) montraient de plus fortes réponses somatosensorielles avec les milk-shakes riches en sucre, comparativement aux solutions neutres et fades. Cependant, il n'y avait pas d'effet du statut avec risque d'obésité pour les milk-shakes riches en lipides.

En revanche, les réponses en imagerie fonctionnelle à la suite des stimuli d'images d'aliments appétissants n'étaient pas du tout influencées par le statut du risque d'obésité. Ainsi, cette étude confirme que l'hérédité pondérale pourrait déterminer la préférence puis l'attirance et la consommation d'aliments riches en sucre, en activant plus fortement certaines zones du cortex cérébral, ce qui pourrait participer à la transmission de l'obésité. Dans les familles à risque d'obésité, il faut à la fois limiter l'exposition à ce type d'aliments et apprendre à les manger avec modération plutôt que les interdire.

Jean-Michel Lecerf,
service de nutrition, institut Pasteur de Lille.

• Shearrer GE, Stice E, Burger KS. Adolescents at high risk of obesity show greater striatal response to increased sugar content in milkshakes. *Am J Clin Nutr* 2018;107:859-66.

La stéatose hépatique non alcoolique pendant le premier trimestre de la grossesse et ses conséquences sur le développement du diabète gestationnel

On sait qu'il existe des liens entre la maladie du foie gras non alcoolique ou stéatose hépatique non alcoolique (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease* [NAFLD]) et l'homéostasie glucidique, mais aucune étude clinique n'avait été réalisée pendant la grossesse. L'objectif de ce travail était de rechercher un lien de causalité entre la NAFLD pendant le premier trimestre de la grossesse et l'apparition d'un diabète gestationnel. Il s'agissait d'une étude prospective multicentrique, incluant des femmes coréennes entre 10 et 14 semaines de grossesse. La NAFLD était détectée grâce à une analyse par ultrasons. L'index graisseux du foie (*Fatty Liver Index* [FLI]) et l'index de stéatose hépatique (*Hepatic Steatosis Index* [HSI])

ont été déterminés. De plus, les concentrations d'adiponectine et de sélénoprotéine P ont été mesurées. On a ensuite évalué si les patientes développaient un diabète gestationnel à 28 semaines de grossesse. Sur les 608 femmes incluses dans l'analyse finale, 18,4 % étaient atteintes de NAFLD, et 5,9 % ont développé un diabète gestationnel. Parmi l'ensemble des patientes ayant un diabète gestationnel, 55,6 contre 16,1 % ($p < 0,001$) avaient une plus forte prévalence de stéatose (détectée par analyse radiologique), et des scores FLI et HSI plus élevés (respectivement, 40 versus 17 % ; $p < 0,001$

et 35,5 versus 29 % ; $p < 0,001$). Le risque de développer un diabète gestationnel était significativement augmenté chez les participantes ayant une NAFLD et était positivement corrélé à la sévérité de la stéatose. Lorsqu'un ajustement en relation avec les risques métaboliques, dont la résistance à l'insuline, était réalisé, la relation entre NAFLD et diabète gestationnel restait significative. De plus, les niveaux d'adiponectine et de sélénoprotéine P dans le plasma de la mère étaient aussi corrélés à la NAFLD et au risque de développer un diabète gestationnel.

Il résulte de cette étude que la NAFLD représente un risque de diabète gestationnel. L'adiponectine semble être un bon marqueur pour prédire l'apparition de diabète gestationnel chez les femmes enceintes.

*Bertrand Duvillié,
institut Curie, Inserm U1021, Orsay.*

• Lee SM, Kwak SH, Koo JN et al. Non-alcoholic fatty liver disease in the first trimester and subsequent development of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 2018 [Epub ahead of print].

R. Desailoud, N. Chevalier, J.M. Lecerf et B. Duvillié déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

AGENDA

Comité d'organisation

Pr R. Reynaud, Présidente de la SFEDP
Dr I. Oliver-Petit, Secrétaire de la SFEDP

Organisation logistique et inscriptions :

Agence Tangerine & Co – Véronique Bigot
e-mail : Rencontres.sfedp@gmail.com
ou tangerineandco@gmail.com
Tél. : 01 43 67 65 99

9^e Rencontres de la SFEDP

Société française d'endocrinologie
et diabétologie pédiatrique

Les Salons de l'Aveyron, 17 rue de l'Aubrac
75012 Paris

Jeudi 27 et **ven**dredi 28 juin 2019

