

LA DIABÉTOLOGIE EN MÉDECINE GÉNÉRALE

Sécurité CV des antidiabétiques
En 2016, une page est tournée

Les complications cardiovasculaires restent la première cause de mortalité chez les patients diabétiques, et les dernières études épidémiologiques confirment le dogme selon lequel le diabète confère une valeur pronostique similaire à celle d'un antécédent d'IDM ou d'AVC chez un sujet non diabétique (1).

● Longtemps controversé, du fait des résultats négatifs des grands essais d'intervention (DCCT dans le DT1 ; UKPDS, ACCORD, ADVANCE et VADT dans le DT2) et de l'excès de mortalité totale et cardiovasculaire (CV) observé dans le groupe contrôle glycémique intensif de l'étude ACCORD, le bénéfice d'un contrôle intensif de la glycémie sur la réduction des événements cardiovasculaires est aujourd'hui fortement suggéré par leur suivi observationnel à long terme, que ce soit dans le DT1 - DCCT/EDIC - ou le DT2 - suivi post-UKPDS et post-VADT (2). Se pose désormais la question d'un effet spécifique (neutre, délétère ou favorable) sur le risque CV des différents antidiabétiques.

De nombreuses études d'observation plaident pour un effet CV favorable de la metformine mais celui-ci n'a réellement été démontré que dans un sous-groupe de 342 patients avec surpoids ou obésité dans UKPDS. Par ailleurs, si ORIGIN a permis en 2012 de lever les doutes concernant la sécurité CV de l'insuline (en l'occurrence la glargine), une ombre plane toujours sur les sulfamides hypoglycémisants, depuis la vieille étude UGDP, à la méthodologie imparfaite; ombre accentuée par la publication régulière d'études d'observation, en particulier avec les molécules les moins spécifiques des canaux potassiques ATP-dépendants pancréatiques (principalement le glibenclamide), qui pourraient altérer le préconditionnement ischémique du myocarde.

Depuis 2008 et les mésaventures de la rosiglitazone, accusée d'augmenter le risque d'infarctus du myocarde (et « blanchie » depuis par l'étude RECORD), la FDA impose à tout nouvel antidiabétique de démontrer son innocuité CV. De grandes études prospectives, randomisées, contrôlées ont donc été initiées, visant à démontrer chez des patients diabétiques à haut risque la non-infériorité de ces nouvelles molécules vs placebo, à équilibre glycémique comparable, sur le risque de complications CV - la supériorité étant testée dans un second temps le cas échéant.

Les deux premières, publiées en 2013, concernaient des iDPP4 : alogliptine (non commercialisée en France) dans EXAMINE, portant sur plus de 5 000 patients DT2 inclus 15 à 90 jours après un syndrome coronarien aigu (3), et saxagliptine, dans SAVOR-TIMI 53, incluant plus de 16 000 patients DT2 à haut risque CV et/ou en prévention secondaire (4). Ces études courtes (suivi médian 18 mois dans EXAMINE, 25 dans SAVOR) mais rigoureuses, ont démontré une non-infériorité CV; seule ombre au tableau, une augmentation de 27 % du risque relatif d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC) sous saxagliptine dans SAVOR, conduisant à s'interroger sur un possible effet délétère de la molécule ou de la classe sur ce paramètre précis.

Deux ans plus tard, l'étude TECOS, incluant près de 15 000 DT2 en prévention secondaire, a permis

de rassurer les cliniciens sur la classe, en démontrant après un suivi médian de 3 ans une parfaite neutralité de la sitagliptine sur le risque CV global, comme sur le risque d'hospitalisation pour IC (5).

Concernant les aGLP1, nous disposons des résultats de l'étude ELIXA présentée en juin 2015 : menée selon un protocole comparable aux précédents, cet essai, portant sur plus de 6 000 patients DT2 inclus dans les 6 mois suivant un syndrome coronarien aigu (SCA), a démontré la parfaite neutralité CV du lixisenatide vs placebo (6). Pour cette classe thérapeutique, les résultats de LEADER avec le liraglutide sont attendus en juin 2016, ceux de EXSCEL avec l'exénatide retard au mieux en 2018.

Il faut bien reconnaître que ces études n'avaient pas jusque là réussi à soulever l'enthousiasme de la communauté médicale. Bien qu'elles aient répondu à leur fonction première, l'absence de bénéfice CV propre à ces incréto-mimétiques, non lié à la baisse de la glycémie, a déçu la plupart des cliniciens. C'est sans doute la raison pour laquelle les mêmes se sont enflammés en septembre dernier devant la publication des résultats de l'étude EMPA-REG OUTCOME, première étude de sécurité CV relative à un iSGLT2 (l'empagliflozine) menée chez plus de 7 000 patients DT2 en prévention secondaire (7). **Pour la première fois, un antidiabétique fait la preuve de sa supériorité sur le placebo, à équilibre glycémique quasiment identique, pour réduire le risque CV, avec une baisse significative de 14 % du critère composite primaire (mort CV, IDM non fatals, AVC non fatals), et surtout de 32 % de la mortalité globale et de 38 % de la mortalité cardiovasculaire, en plus d'une réduction de 35 % du risque d'hospitalisation pour IC. L'ampleur du bénéfice comme la rapidité avec laquelle les courbes divergent, restent encore inexplicables : baisse (minime) de la pression artérielle ? effet diurétique ? effet anti-arythmique ? ... On attendra, dans les années à venir, la présentation des études menées avec les autres produits de la classe (CANVAS avec la canagliflozine, DECLARE-TIMI 58 avec la dapagliflozine) pour se faire une idée plus précise, dans des populations un peu différentes. Mais, en l'état, les cliniciens attendent d'ores et déjà avec impatience que les inhibiteurs de SGLT2 soient enfin mis à leur disposition en France.**

Pr Patrice Darmon

Hôpital la Conception (Marseille)
(1) Di Angelantonio E et al. JAMA 2015; 314:52-60
(2) Hayward RA et al. N Engl J Med 2015; 372:2197-2206
(3) White BW et al. N Engl J Med 2013; 369:1327-1335
(4) Scirica BM et al. N Engl J Med 2013; 369:1317-26
(5) Green JB et al. N Engl J Med 2015; 373: 232-42
(6) Pfeffer MA et al. N Engl J Med 2015; 373:2247-57
(7) Zinman B et al. N Engl J Med 2015; 373: 2117-28

Société
francophone
du
diabète

Dépistage du cancer du col de l'utérus
40 % des femmes de 45 à 65 ans échappent
au frottis

D'après une enquête menée par l'Institut national du cancer (INCa), 40 % des femmes de 45 à 65 ans n'ont pas fait de frottis ces 4 dernières années. Les investigateurs ont identifié les facteurs de risques, à commencer par un mauvais suivi médical : 91 % des femmes qui n'ont pas consulté de médecin généraliste et 58 % qui n'ont pas consulté de gynécologue n'ont pas réalisé de frottis.

● L'âge et le statut social jouent également un rôle important. Au-delà de 55 ans, les femmes ont moins tendance à faire un frottis, et 49 % des femmes bénéficiaires de la CMU-C ne font pas de frottis régulièrement. Enfin, les femmes souffrant d'affection longue durée sont également moins dépistées, puisque 59 % des femmes diabétiques et 44 % des femmes séropositives ne font pas de frottis régulièrement.

Cette enquête a été publiée à l'occasion de la semaine européenne de prévention et de dépistage du cancer du col de l'utérus, lancée le 24 jusqu'au 30 janvier. L'INCa et le ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes ont lancé une campagne d'information avec pour slogan « Pour détecter le cancer du col de l'utérus, il n'y a qu'une seule solution : un frottis tous les 3 ans ».

L'efficacité des relances

Les auteurs ont également procédé à une revue de la littérature en vue d'évaluer les différentes modalités d'organisation du dépistage du cancer de l'utérus. « Dans la littérature, il a été observé que des lettres d'invitation et de relance adressées à toutes les femmes non participantes permettaient d'améliorer sensiblement la participation au dépistage », expliquent les auteurs. Dans les expérimentations françaises de stratégies de lutte contre le cancer du col de l'utérus, les incitations initiales adressées aux femmes non dépistées



L'INCa recommande un frottis tous les trois ans

au cours des 3 dernières années et les relances ont conduit à une augmentation du taux de couverture de 13,2 %.

Kits d'autoprélèvement

Les tests d'autoprélèvement HPV, vaginaux ou urinaires ont également été identifiés comme des alternatives efficaces chez les femmes qui ne se font pas dépister malgré les rappels. Lorsque les lettres de relance sont accompagnées d'un kit d'autoprélèvement, le taux de participation se situe entre 18 à 26 % selon les études contre 2 à 10 % avec une lettre de relance seule.

L'intérêt de ces lettres et des kits d'autoprélèvement a été confirmé par une enquête menée par l'INCa auprès de 1 000 femmes.

90%

C'est la proportion de cancers du col de l'utérus qui pourraient être évités grâce au frottis

Cette étude médicoéconomique constitue la première phase d'une analyse permettant de caractériser les femmes ne réalisant pas de dépistage et les populations les plus vulnérables. Le but de cette première phase est de caractériser de façon fine les populations ciblées par le Plan cancer 2014-2019 et à évaluer au plan budgétaire l'impact à court terme de la mise en place du programme national de dépistage organisé dans le cadre fixé par cette action.

La phase 2 de l'étude doit permettre d'anticiper les évolutions attendues du contexte de ce dépistage, de façon à en intégrer ou prévoir d'en intégrer les conséquences potentielles dès la mise en place du programme national de dépistage organisé.

Selon les chiffres de l'INCa, plus de 3 000 cas de cancers invasifs de l'utérus sont diagnostiqués chaque année et environ 1 100 patientes en décèdent. L'institut estime que 90 % des cancers du col de l'utérus pourraient être évités grâce au dépistage par frottis. Des lésions précancéreuses ou cancéreuses sont identifiées chez plus de 31 000 femmes chaque année.

Damien Coulomb

Forum bioéthique 2016
Le festival de Cannes de la pensée bioéthique

Centré cette année sur la réflexion autour du « normal et du pathologique », le 6e Forum européen de bioéthique, qui se tiendra à Strasbourg du 25 au 30 janvier abordera aussi des questions d'actualité comme la sédation profonde, la gestation pour autrui, le droit de la filiation ou l'officialisation d'un « troisième sexe ».

● Le forum est né en 2010 de la volonté des Prs Jean-Louis Mandel et Israël Nisand de créer une structure de débat éthique associant le grand public aux chercheurs et aux scientifiques. Selon ce dernier, il est devenu, au fil des éditions, un véritable « festival de Cannes de la pensée bioéthique », rendez-vous incontournable de tous les acteurs de ce domaine.

Depuis sa première édition, en 2011, le Forum a accueilli 900 conférenciers et 67 500 personnes venues les écouter sur place, tandis que sa diffusion en direct sur le Web, lancée

en 2014, a été suivie par près de 120 000 personnes. Structure unique en France voire en Europe, il organise aussi, toute l'année, une « veille » sur les questions de bioéthique, et a noué de nombreux partenariats au niveau régional, notamment avec des lycées. Les grandes conférences débats, particulièrement suivies, seront complétées cette année par des débats plus « intimistes », mettant deux spécialistes en vis-à-vis, ainsi que par des rencontres plus courtes entre un penseur et le public.

Frontière mouvante

Comme le rappelle le Pr Mandel, la notion même de normal et de pathologique est souvent une frontière mouvante en médecine, ne serait-ce qu'avec l'évolution des normes et des valeurs limites, parfois très arbitraires. La question de la « fabrique des maladies et des malades » sera donc elle aussi traitée lors des rencontres, qui explorent plusieurs exemples concrets. « La demande de la reconnaissance

du troisième sexe pour les personnes sexuellement ambiguës pose elle aussi la question du normal et du pathologique, et nous allons lui consacrer un débat, tout en sachant qu'il n'y a bien sûr pas de réponse définitive », relève le Pr Nisand, pour qui l'important est surtout de présenter les arguments et de dialoguer dans la clarté. De même, poursuit-il, alors que les diagnostics de « bipolarité » ont été multipliés par quatre ou cinq en quelques années, est-on pour autant capable de savoir réellement où se situe la limite entre le normal et le pathologique ? Plusieurs débats porteront justement sur ces concepts de « normalité » en santé mentale, avec, là aussi, des grandes conférences « plénières » et des rencontres dans un cadre plus réduit, favorisant les échanges directs.

Denis Durand de Bousingen

Le programme complet du forum, par ailleurs diffusé intégralement sur Internet, peut être téléchargé à l'adresse : www.forumeuropeendebioethique.eu