

# Quelques nouveautés présentées au «46th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)»<sup>1</sup>

Laura Marino, Raphaël Stadelmann

Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

## Diabète et cancer

L'éventuelle relation entre diabète et cancer est un sujet d'intérêt de la communauté scientifique. L'incidence de certains cancer comme celui du sein, du foie, du pancréas, de la vessie, de l'endomètre, le cancer colo-rectal et le lymphome non hodgkinien semble être augmentée chez les patients souffrant d'un diabète. Toutefois l'incidence de ces néoplasies semble réduite chez les patients traités par metformine. Cet effet protecteur est de l'ordre de 40% par rapport à des patients sous un autre traitement hypoglycémiant et semble être dose-dépendant.

Lors du congrès, un accent particulier a été mis sur l'effet anti-néoplasique de la metformine et son potentiel à devenir un traitement anti-prolifératif, du moins chez les patients diabétiques. Dans le cancer du sein, la metformine permet de potentialiser la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante ce qui suggère un effet anti-tumoral *per se*. L'étude d'Hosono et al, parue en septembre 2010 a montré l'effet anti-prolifératif de la metformine au niveau colique [1].

Les mécanismes impliqués sont d'abord indirects, par la diminution de la résistance à l'insuline et donc diminution de la sécrétion de cette dernière et de l'IGF. Ceci qui inhibe les voies de signalisation propres à ces hormones au sein des tumeurs dépendant de l'insuline et par conséquent diminue la prolifération cellulaire. Le contrôle de l'hyperglycémie par le traitement a, certes, une moindre influence mais est tout de même relevant dans l'oncogénèse [2].

L'effet direct se produit par l'intermédiaire de l'activation de l'AMPK, une protéine kinase, qui stimule LKB1, protéine codée par un gène considéré comme *tumor suppressor gene* et qui diminue la synthèse protéique et la gluconéogenèse. L'activation de l'AMPK permet surtout l'inhibition de mTOR qui, outre son effet anti-prolifératif, est également une des clefs de la résistance à certains agents de chimiothérapie. Le traitement anti-diabétique peut donc avoir un rôle pronostique, comme le montre une étude annexe de DIGAMI2 qui s'est intéressée à la morbi-mortalité des patients diabétiques de type 2 ayant présenté un infarctus et traités par insuline en comparaison à la metformine. Cette dernière montre que les premiers ont une augmentation du risque de décès d'étiologie non cardiaque et notamment néoplasique.

En conclusion, la metformine semble être non seulement un excellent antidiabétique oral mais pourrait jouer un rôle protecteur dans la survenue de cancers chez le patient diabétique. Les mécanismes cellulaires

nécessitent d'être approfondis et l'impact anti-oncogène de la metformine chez les patients non diabétiques reste à démontrer.

La controverse concernant l'augmentation de la mortalité par cancer chez les patients traités par sulfonylurées et insuline analogue n'a pas été abordée durant le congrès.

## HbA1c comme critère diagnostique du diabète

Le diabète peut-il être diagnostiqué par la mesure de l'hémoglobine glyquée (HbA1c)? Les critères de l'OMS révisés en 2005 ne retiennent pas l'HbA1c comme critère diagnostique. Par contre, plusieurs sociétés nationales de diabétologie tel qu'aux Etats-Unis (*American Diabetes Association*), en Ecosse et en Allemagne ont proposé qu'une valeur d' HbA1c supérieure à 6,5% (mesurée à deux reprises) peut-être utilisée pour diagnostiquer un diabète.

Les critères diagnostique sont basés sur la présence d'une hyperglycémie pour laquelle il existe un risque de développer une micro- et/ou macroangiopathie. L'outil diagnostique (valeur de glycémie ou HbA1c) doit pouvoir prédire l'«outcome» clinique avec une sensibilité et spécificité adéquate en respectant les aspects analytiques (prélèvements, standardisation entre laboratoires etc.). Cet outil diagnostique doit être facile d'accès et peu coûteux. Les critères diagnostics actuels (glycémie à jeun et OGTT) ne sont malheureusement pas parfaits. La mesure du glucose pose des problèmes préanalytiques souvent négligés. Une mesure adéquate de glycémie à jeun dépend du respect formel de la période de jeûne par le patient, situation pas toujours respectée. Les médecins ne savent fréquemment pas si il s'agit d'une prise de sang capillaire ou veineuse, d'un échantillon de plasma ou de sang complet lorsqu'ils posent le diagnostic. Les résultats d'OGTT dépendent également de l'apport nutritionnel de la veille, de l'activité physique et d'autres facteurs. De plus la glycémie varie selon le temps jusqu'à la mesure (env. -0,5 mmol/l/h). Tous ces éléments peuvent biaiser la pose du diagnostic par les critères actuels.

L'HbA1c a l'avantage de ne pas présenter de biais au niveau de l'échantillonnage et de la prise en charge de l'échantillon. Elle ne nécessite pas de jeûne. Il y a néanmoins plusieurs facteurs systémiques (e.g. dyslipidémie, néoplasie, cirrhose hépatique, maladies rénales, grossesse) ainsi qu'hématologiques (e.g. persistance

<sup>1</sup> Stockholm, 20-24 septembre 2010.

d'hémoglobine fœtale, drépanocytose et autre hémoglobinopathies) qui peuvent altérer la mesure de l'HbA1c. De plus la standardisation de la mesure n'est pas encore uniforme selon les pays, la mesure est plus chère qu'une glycémie simple (néanmoins globalement moins chère qu'une OGTT) et non disponible dans de nombreux pays. Par ailleurs il existe une différence de l'HbA1c moyenne selon l'ethnicité (5,78% pour les Caucasiens vs 6% pour les Asiatiques). De plus des études actuellement présentées démontrent que le diagnostic par l'HbA1c semble sous-estimer le taux de diabétiques parmi les personnes à haut-risque [3–5]. Un panel d'experts mandatés par l'OMS propose de retenir un seuil d'HbA1c de 6,5% comme critère supplémentaire de diagnostic. Il doit néanmoins être validé par les comités nationaux selon les dispositions locales (e.g. standardisation de la mesure, prévalence d'hémoglobinopathies). Rappelons que le dépistage d'un diabète n'est pas un événement singulier mais un processus qui doit être adapté au profil de chaque patient. Le diagnostic de diabète basé sur les taux de l'HbA1c n'exclut pas les autres critères usuels pour diagnostiquer un diabète mais est un outil complémentaire, outil par ailleurs déjà largement utilisé pour le suivi des patients diabétiques.

## Autres curiosités

### Flore digestive et métabolisme

Un autre sujet d'actualité concerne la relation entre le tractus digestif, notamment la flore digestive, et le métabolisme. Ainsi des travaux ont cherché à étudier le rôle de la flore microbienne intestinale dans la modulation du métabolisme aussi bien glycémique que lipidique. Suite aux études ayant montré le rôle de la flore digestive dans le développement de l'obésité chez les souris ayant subi une «transplantation» fécale de souris obèses, une équipe néerlandaise a voulu reproduire ces données chez l'homme [6]. Dans une étude en double aveugle, randomisée et contrôlée, ils ont sélectionné 18 jeunes hommes chez qui un syndrome métabolique a été nouvellement diagnostiqué et ont effectué un lavement du tube digestif au polyéthylène-glycol. Par la suite la moitié du collectif a bénéficié d'une transplantation autologue versus allogénique de selles (provenant de donneurs avec un BMI <23 kg/m<sup>2</sup>). Les résultats montrent que les receveurs de selles allogéniques ont amélioré leur résistance à l'insuline aussi

bien hépatique que périphérique ainsi que le profil lipidique à jeun, ce qui permet de souligner l'importance de la flore digestive dans le métabolisme.

L'effet du régime alimentaire sur la composition de la flore microbienne intestinale est en cours d'étude, ainsi certaines bifidobactéries sont diminuées chez les sujets obèses et diabétiques. La composition de cette dernière élicite des changements au niveau de la barrière intestinale et des jonctions serrées ainsi que des cellules L qui produisent le GLP-1 entre autres. Il est encore difficile de déterminer si ces modifications sont une conséquence de ces pathologies ou en sont les précurseurs.

Concernant le même sujet, le groupe de Cani en Belgique a montré que le système endocannabinoïde périphérique (intestin et tissu adipeux) est dépendant de la flore digestive [7]. Ce système contrôle la fonction de barrière de l'intestin (par l'intermédiaire des protéines de la jonction) et l'adipogenèse. La flore microbienne fait donc partie intégrante de la physiologie du tissu adipeux notamment chez les sujets obèses.

### Rôle de la vitamine D et maladie coronarienne asymptomatique chez les diabétiques de type 2

Une équipe danoise a montré qu'un déficit sévère en vitamine D (<12,5 nmol/l) chez les patients diabétiques de type 2 avec une microalbuminurie est un facteur indépendant de maladie coronarienne asymptomatique.

---

#### Correspondance:

Dr Raphaël Stadelmann  
 Chef de clinique  
 Service de Médecine Interne  
 CHUV  
 CH-1011 Lausanne  
[raphael.stadelmann@chuv.ch](mailto:raphael.stadelmann@chuv.ch)

---

#### Références

- Hosono K. et al. Metformin suppresses colorectal aberrant crypt foci in a short-term clinical trial. *Cancer Prev Res.* 2010;3(9):1077–83.
- Jalving M, et al. Metformin: taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer.* 2010;46(13):2369–80.
- Cabre J. Moving to the new HbA1c criteria has a deep impact on prevalence of gluco-metabolic abnormalities among the high-risk Spanish population. *EASD 2010.*
- Midthjell K. Comparison of HbA1c and OGTT in the diagnosis of diabetes in a high-risk population. The HUNT-DE-PLAN Study, Norway. *EASD 2010.*
- Boavida JM. Hemoglobin A1c in a population with pre-diabetes, diagnosed and previously undiagnosed diabetes. *EASD 2010.*
- Vrieze A, et al. Metabolic effects of transplanting gut microbiota from lean donors to subjects with metabolic syndrome. *EASD 2010.*
- Cani PD, et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *EASD 2010.*