

# Diabète et cancer: une relation énigmatique!



L'éventuelle relation entre la survenue d'un cancer et la présence d'un diabète suscite depuis des décennies un débat d'idées et de questions:

## Le diabète représente-t-il un risque de développer un cancer?

La présence d'une intolérance au glucose, d'un diabète de type 1 ou de type 2 est un facteur de risque indépendant de la survenue d'un cancer [1, 2]. Cette association est très proche du risque observé en présence d'un excès pondéral sans diabète. Le risque semble particulièrement marqué pour la survenue d'un cancer pancréatique, gynécologique, de l'estomac et colorectal. Le taux de glycémie et la valeur de l'HbA1c sont des facteurs de risque indépendants associés à une augmentation de l'incidence du cancer [1, 3].

## Par quels mécanismes physiopathologiques le diabète peut-il être associé à un risque oncologique?

L'hyperinsulinisme endogène observé en présence d'un excès pondéral ou d'un diabète est évoqué comme facteur de risque oncologique. En effet, les taux élevés d'insuline ont une affinité aux récepteurs IGF souvent bien exprimés dans les cellules tumorales. En outre, le glucose est un substrat requis aux cellules cancéreuses et le stress oxydatif induit par l'hyperglycémie pourrait participer au processus oncologique. L'affinité particulière du fluorodeoxyglucose pour les cellules cancéreuses lors d'un PET-scan illustre ce lien accru du glucose avec les cellules néoplasiques.

## Un contrôle glycémique optimal réduit-il ce risque oncologique?

Aucune étude n'a été menée spécifiquement pour répondre à cette question. Toutes les analyses ont été faites *a posteriori* parfois dans d'excellentes études randomisées. Ces analyses secondaires semblent *infirmer* la relation entre un contrôle glycémique et la réduction de la survenue d'un cancer. La difficulté réside dans la complexité des études avec de multiples facteurs confondants en particulier le type de traitement antidiabétique utilisé. A titre d'exemple, les études RECORD et PROActiv ont dévoilé une incidence similaire de cancers malgré de bons contrôles glycémiques et différentes stratégies de traitements hypoglycémisants utilisés [4–6].

## Existe-t-il une médication antidiabétique susceptible d'augmenter le risque oncologique?

Fut évoqué l'impact potentiellement négatif de certains analogues de l'insuline dans le risque de survenue d'un

cancer. Ce point a soulevé de vives controverses dans la littérature. Toutefois, l'analyse de toutes les études où fut utilisé un analogue de l'insuline ou de l'insuline NPH a raisonnablement exclu ce risque oncologique attribué au traitement d'insuline [5, 7, 8]. Les sulfonylurées ont été soupçonnées de représenter un risque oncologique accentué. A nouveau, ces études sont des analyses *post hoc* et ne peuvent certainement pas être considérées comme acquises sur le plan scientifique [9].

## A contrario, un traitement hypoglycémiant spécifique permet-il de réduire le risque oncologique observé en cas de diabète?

Une étude récente conduite par P. D. Home et al. a analysé l'éventuel impact d'une glitazone ou de la metformine dans la réduction du risque oncologique dans les études ADOPT et RECORD [6]. Dans cette analyse *post hoc*, les auteurs concluent que l'incidence de cancers dans ces études randomisées ne montrait aucun impact favorable ou négatif des glitazones ou de la metformine. Cette étude fut défiée par un éditorial de la même revue par J. A. Johnson et Y. Yasui [5]. Qui plus est, une cohorte de patients souffrant d'un diabète de type 2, qui bénéficiaient d'un traitement de metformine dans les années 1994–2003, fut étudiée quant à son risque de survenue d'un cancer [10]. En résumé, un cancer fut diagnostiqué parmi les 7,3% des 4085 patients sous traitement de metformine alors qu'une néoplasie fut identifiée chez 11,6% parmi les 4085 patients sous un autre traitement. Après ajustement de différentes variables, la réduction du risque de survenue d'un cancer par metformine était maintenue aux alentours de 37%. Ces résultats sont importants, même provenant d'une analyse *post hoc*. Les mécanismes cellulaires potentiels anti-oncologiques de la metformine comprennent la stimulation de l'AMP-kinase qui réduit la disponibilité de l'ATP pour une cellule, une réduction de la disponibilité de l'IGF-1 et potentiellement par un effet antiprolifératif. Ces données sont pour une fois encourageantes et touchent une médication bon marché et utilisée en première intention lors de diabète de type 2. Les 75 premières études randomisées ([www.clinicaltrials.gov/ct2/search](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search)) qui visent à utiliser la metformine dans un objectif de prévention ou de traitement du cancer sont planifiées.

Gérard Waeber

## Références

Vous trouverez la liste des références dans la version en ligne de cet article sous [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).