

DIABÈTE ET CANCER

Docteur T. CREA

Le diabète : maladie chronique qui se complique

- Complications micro- et macro vasculaires
- Une des complications moins connues :
 - survenue de cancers :
 - la fréquence est plus importante que dans la population générale.
 - de nombreuses études et méta-analyses récentes : association entre le diabète et la survenue de plusieurs types de cancers en lien notamment avec l'hyperinsulinisme et l'hyperglycémie.

Relation diabète et cancer

- La fréquence de certains cancers est plus élevée en cas de diabète :
 - le pancréas,
 - le foie,
 - le côlon,
 - les seins,
 - les voies urinaires
 - et l'endomètre surviennent plus fréquemment chez les patients diabétiques
- Travaux concernent dans leur grande majorité des patients diabétiques de type 2.

Relation diabète/cancer démontrée

- Chez les patients diabétiques :
 - une augmentation de survenue de différents types de cancer :
 - pancréas
 - foie
 - colon et rectum
 - sein
 - voies urinaires
 - endomètre.
 - le diabète semble exercer un effet protecteur sur la survenue du carcinome de la prostate

En ce qui concerne le foie

- Méta-analyse « El-serag »
 - 13 études cas témoins : RR = 2,50 (IC 95% : 1,8-3,5)
 - 7 études de cohorte : RR = 2,51 (IC 95% : 1,9-3,2)
- Le carcinome hépatocellulaire est augmenté d'un facteur de deux à trois :
 - concentration d'insuline plus élevée au niveau hépatique en raison de la circulation portale et,
 - également, par un risque accru de stéatose hépatique non alcoolique chez les diabétiques qui peut conduire à la stéato-hépatite, à la cirrhose et au carcinome hépatocellulaire

En ce qui concerne le pancréas

- Méta-analyse « Huxley »
 - 17 études cas témoins : RR = 1,93 (IC 95% : 1,53-2,46)
 - 19 études de cohorte : RR = 1,73 (IC 95% : 1,59-1,88)

En ce qui concerne l'endomètre

- Méta-analyse « Friberg »
 - 13 études cas témoins : RR = 2,22 (IC 95% : 1,8-2,74)
 - 3 études de cohorte : RR = 1,62 (IC 95% : 1,21-2,16)

En ce qui concerne le sein

- Méta-analyse « Larsson »
 - 5 études cas témoins : RR = 1,18 (IC 95% : 1,05-1,32)
 - 15 études de cohorte : RR = 1,2 (IC 95% : 1,11-1,3)

En ce qui concerne le tube digestif (colon et rectum)

- Méta-analyse « Larsson »
 - 6 études cas témoins : RR = 1,36 (IC 95% : 1,23-1,5)
 - 9 études de cohorte : RR = 1,29 (IC 95% : 1,16-1,43)

En ce qui concerne le lymphome non hodgkinien

- Méta-analyse « Mitri »
 - 11 études cas témoins : RR = 1,12 (IC 95% : 0.95-1,31)
 - 5 études de cohorte : RR = 1,41 (IC 95% : 1,07-1,88)

En ce qui concerne la vessie

- Méta-analyse « Larsson »
 - 7 études cas témoins : RR = 1,37 (IC 95% : 1,04-1,8)
 - 3 études de cohorte : RR = 1,43 (IC 95% : 1,18-1,74)

En ce qui concerne la prostate

- Méta-analyse « Kasper »
 - 5 études cas témoins : RR = 0.81 (IC 95% : 0.71-0,92)
 - 10 études de cohorte : RR =0,89 (IC 95% : 0,72-1,11)

Quels sont les mécanismes en cause ?

- Plusieurs mécanismes pourraient être impliqués dans l'apparition et/ou la prolifération des cellules cancéreuses dans le diabète
- L'insuline semble avoir un rôle primordial tout comme une autre hormone : l'insulin-like growth factor 1 (IGF-1)

Quels sont les mécanismes en cause ?

- L'hyperglycémie :
 - favoriserait la progression tumorale en raison de son activité métabolique intracellulaire
 - et d'un transport membranaire de glucose plus important dans les cellules cancéreuses
 - et d'une activité métabolique augmentée

Quels sont les mécanismes en cause ?

- Le diabète correspond à un état pro-inflammatoire, il pourrait :
 - diminuer l'efficacité des agents antioxydants intracellulaires
 - et participer aussi à la carcinogénèse
 - certaines cytokines, tel le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α), favorisent la prolifération tumorale en activant notamment le facteur nucléaire NF- κ B (*pour nuclear factor-kappa B, est une protéine de la super-famille des facteurs de transcription impliquée dans la réponse immunitaire et la réponse au stress cellulaire. Cette dernière est associée aux facteurs anti-apoptotiques. En effet son activation par la libération de sa protéine inhibitrice (IKB) déclenche la transcription de gènes anti-apoptotiques dans le noyau. Elle effectue donc un rétrocontrôle négatif de l'apoptose*)
 - un autre mécanisme en lien avec l'état pro-inflammatoire serait la dysfonction mitochondriale présente dans le diabète entraînant une diminution de l'énergie disponible pour la réparation de l'ADN

La théorie de Warburg (Nobel 1931)

- Ayant démontré que les cellules cancéreuses changent leur métabolisme pour passer à un métabolisme anaérobie, il a formulé l'hypothèse non confirmée que le cancer n'a pas besoin d'un milieu riche en oxygène pour se développer
- Il constata lors de ses observations sur des cellules cancéreuses une concentration anormalement élevée d'ions lactates, l'un des sels de l'acide lactique. Or cet acide est typiquement le résultat d'une fermentation

- En 1924, Warburg en tira une hypothèse sur la formation de cellules cancéreuses : celles-ci tireraient principalement leur énergie de la fermentation anaérobie du glucose (glycolyse anaérobie) et par conséquent la présence d'oxygène ne serait pas nécessaire à leur développement
- L'apparition du cancer serait due à un dysfonctionnement des mitochondries des cellules cancéreuses ; au lieu de le consommer, elles fermenteraient le glucose

- Selon Warburg, l'induction d'un état d'acidification dans l'organisme est incompatible avec le métabolisme des cellules cancéreuses
- Causes ou conséquences ?

- Boston College et ses collègues biologistes à Washington University School of Medicine ont trouvé de nouvelles preuves à l'appui la théorie de Warburg, en examinant les lipides des mitochondries dans un groupe diversifié de tumeurs du cerveau de souris, plus précisément un lipide complexe appelé cardiolipine (CL)
- On pourrait faire un lien entre la fonction bioénergétique mitochondriale et la dépendance accrue de glycolyse dans les cellules tumorales humaines

Rôle de l'obésité et du surpoids

- Ils participent également au risque accru de survenue de cancer :
 - en provoquant un hyperinsulinisme
 - et une augmentation des taux circulants d'IGF-1
 - et une élévation d'œstradiol qui possèdent des propriétés mitogéniques
 - forte conversion des précurseurs androgéniques en œstradiol en raison d'une augmentation de l'activité enzymatique de l'aromatase dans le tissu adipeux.

Rôle de l'obésité et du surpoids

- Le tissu adipeux : importante source d'activité métabolique
- Pour mémoire : il y a plus de 50 hormones dérivées des adipocytes nommées « adipokines »
- Dont 2 auraient un lien dans le développement du cancer :
 - la leptine
 - l'adiponectine

La leptine

- Aurait une activité mitogénique sur plusieurs types cellulaires
- Mais les études épidémiologiques confrontant les taux sanguins de leptine avec le risque de cancer ne permettent pas de conclure dans l'obésité

L'adiponectine

- Voit sa sécrétion diminuée dans l'obésité
- Et augmentée en cas de perte de poids
- Une relation inverse entre les taux circulants de cette hormone et la survenue de certains cancers (données épidémiologiques)
- L'effet protecteur de l'adiponectine :
 - propriétés anti-prolifératives
 - propriétés pro-apoptiques
 - propriétés anti-angiogéniques

- Rôle critique de l'obésité
- Mais les études épidémiologiques montrent en cas de diabète de type 2 un excès de risque indépendamment du BMI
- Rôle des traitements

Déséquilibre alimentaire ?

- Facteur environnemental
- Relation entre la nutrition et la survenue de cancer dans la population générale
- Une prise importante d'hydrates de carbone : augmenterait le risque de certaines néoplasies, notamment de l'endomètre
- La graisse animale ainsi que la nourriture salée augmenteraient la survenue de néoplasie du côlon et de l'estomac.
- A l'opposé, une consommation régulière de fruits et de légumes aurait un rôle protecteur sur l'apparition de certains cancers

Résultats en fonction de l'IMC du risque relatif de cancer

Néoplasie	IMC > 30 Kg/m ²	25 < IMC < 30 Kg/m ²
Œsophage	1,21 chez l'homme 1,20 chez la femme	1,13 chez homme 1,15 chez la femme
Rein	1,82 chez l'homme 2,64 chez la femme	1,4 chez l'homme 1,82 chez la femme
Colon rectum	1,95 chez l'homme 1,66 chez la femme	1,51 chez l'homme 1,45 chez la femme
Foie	1,89	1,17
Pancréas	2,29 chez l'homme 1,6 chez la femme	1,28 chez l'homme 1,24 chez la femme
Ovaire	1,28	1,18
Sein	1,13	1,08
Endomètre	3,22	1,53