

Le diabète associé au cancer du pancréas est un diabète paranéoplasique

Diabetes in pancreatic cancer is paraneoplastic

A.-C. Paepegaey¹, B. Fève^{1,2,3}

¹ Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Antoine, Service d'endocrinologie, Paris, France.

² Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie Curie Paris 6, UMR_S938,

Centre de Recherche Saint-Antoine, Paris, France.

³ Institut Hospitalo-Universitaire ICAN, Paris, France.

Résumé

Définir une population à risque de cancer pancréatique permettrait de réaliser un dépistage ciblé et d'améliorer le pronostic en posant un diagnostic précoce. Le lien entre diabète et cancer pancréatique est bien connu, mais les mécanismes de cette association restent à préciser. Plusieurs arguments montrent que le diabète associé au cancer du pancréas est paranéoplasique et non secondaire à l'invasion tumorale du parenchyme pancréatique. En effet, le diabète précède de plusieurs mois l'apparition radiologique de la tumeur et sa fréquence est la même quelle que soit la taille tumorale. L'amélioration du profil glycémique après résection tumorale via une diminution de l'insulinorésistance renforce cette idée. Par ailleurs, des modèles expérimentaux ont montré que la dysrégulation glycémique survenait précocement dans la carcinogenèse pancréatique. Il paraît donc nécessaire d'identifier les singularités de ce diabète afin de les différencier des caractéristiques du diabète de type 2 (DT2). L'absence de syndrome métabolique associée et l'absence d'antécédent familial de DT2 sont des premiers éléments en faveur d'un diabète paranéoplasique. Une autre spécificité de ce type de diabète est la perte pondérale précédant le diagnostic de diabète, réduction de poids qui pour autant ne correspond pas à la cachexie cancéreuse. Les mécanismes physiopathologiques impliqués sont d'une part une dysfonction de la cellule β , secondaire à la sécrétion par les cellules cancéreuses de médiateurs paranéoplasiques comme l'adrénomédulline, et d'autre part l'existence d'une insulinorésistance des tissus périphériques. L'identification précise des mécanismes du diabète paranéoplasique et des patients à risque permettra de cibler les diabétiques chez lesquels la surveillance de l'imagerie pancréatique, au moment et à distance du diagnostic de diabète, paraît nécessaire.

Mots-clés : Diabète paranéoplasique – cancer du pancréas – adrénomédulline – insulinorésistance – dysfonction β -insulaire.

Summary

Identification of patients with increased risk of pancreatic cancer will improve their screening and prognosis by performing an early diagnosis. The link between diabetes and pancreatic cancer is well known, but the mechanisms at the basis of this relationship remain to be investigated. Several arguments show that diabetes in pancreatic cancer is paraneoplastic but not due to the destruction of pancreas. Indeed, diabetes occurs several months before the tumor is radiologically detectable, and its prevalence is the same regardless of the size of the tumor. Improvement of glycemia after tumoral surgery via decrease of insulin resistance also supports this concept. Moreover, experimental models show that glycemic dysregulation appears early during pancreatic carcinogenesis. It seems required to identify the specificities of a pancreatic cancer-induced diabetes that differ from the general features of a typical type 2 diabetes. The absence of metabolic syndrome and the absence of family history of diabetes are in favor of a paraneoplastic diabetes. Another specificity of this type of diabetes is weight loss that occurs before the diagnosis of diabetes, and which is different from cachexia. The pathophysiological mechanisms involve both a β -cell dysfunction secondary to secretion by cancer cells of paraneoplastic mediators as adrenomedullin, and an insulin resistance in peripheral tissues. Characterization of the mechanisms of paraneoplastic

Correspondance

Bruno Fève

Service d'endocrinologie
Hôpital Saint-Antoine
184, rue du Faubourg Saint-Antoine
75012 Paris
bfeve@free.fr

diabetes and identification of patients with increased cancer risk represent major challenges to select diabetic patients in whom pancreatic imaging monitoring could be helpful at diagnosis and during the follow-up.

Key-words: Paraneoplastic diabetes – pancreatic cancer – adrenomedullin – insulin resistance – β -cell dysfunction.

Introduction

La découverte d'un cancer pancréatique se fait souvent à un stade tardif : dans 85 % des cas cela correspond à un stade où la tumeur n'est plus résecable chirurgicalement. En conséquence, l'incidence et le taux de mortalité du cancer pancréatique sont presque similaires [1]. C'est pourquoi, il paraît nécessaire d'identifier les populations à risque de cancer pancréatique afin de réaliser un dépistage ciblé [2]. La population diabétique apparaît comme une population à risque car le lien entre cancer pancréatique et diabète est bien connu. Une étude a ainsi montrée qu'une $HbA_{1c} > 6,5\%$ (*versus* $< 5,4\%$) majore d'un facteur 2,4 le risque de développer un cancer pancréatique exocrine [3]. Ce risque est surtout majeur peu de temps après la découverte du diabète, souvent dans les 2 à 3 ans [4]. Une étude a retrouvé une majoration de 8 fois du risque de cancer pancréatique dans les 3 ans suivant la découverte d'un diabète [5]. Cependant les mécanismes qui associent diabète et cancer pancréatique restent à préciser. Dans cette brève synthèse, nous aborderons

successivement les différents arguments qui plaident en faveur d'une origine paranéoplasique du diabète associé au cancer pancréatique, puis les éléments cliniques qui seront plus volontiers associés à ce type de diabète. Enfin, nous évoquerons les mécanismes potentiellement impliqués dans la survenue d'un diabète paranéoplasique.

Arguments en faveur d'une origine paranéoplasique du diabète dans le cancer du pancréas

Arguments chronologiques et morphologiques

Dans le cancer pancréatique, le diabète précède de quelques mois le diagnostic de cancer et l'apparition du syndrome cachexique. Une étude sur 512 patients ayant un cancer pancréatique a retrouvé 243 patients diabétiques et 177 de ces patients étaient diabétiques depuis moins de 2 ans [4]. Une petite étude sur 18 patients a montré que l'intervalle moyen entre le diagnostic de diabète

et le diagnostic de cancer était de 5 à 20 mois, avec une médiane à 10 mois [6] (figure 1). Le diabète survient avant même que la tumeur pancréatique ne soit visible radiologiquement [7]. Il existe également une prévalence importante de diabète chez les patients ayant un cancer pancréatique de petite taille. Une étude évaluant les caractéristiques de carcinomes pancréatiques de moins de 2 cm a retrouvé des tests d'hyperglycémie orale provoquée anormaux chez 48 sujets sur 79, soit dans 61 % des cas [8]. Ces arguments chronologiques et morphologiques montrent bien que le diabète lié au cancer du pancréas n'est pas dû à une destruction tumorale du parenchyme pancréatique, mais est probablement paranéoplasique par sécrétion de médiateurs entraînant des troubles de l'homéostasie glucidique.

Un autre argument en faveur d'une origine paranéoplasique est l'amélioration du diabète après une chirurgie tumorale. La résection de la tumeur entraîne une amélioration glycémique chez les patients ayant un diabète nouvellement diagnostiqué, donc probablement paranéoplasique, alors qu'elle n'entraîne pas d'amélioration glycémique chez les patients ayant un diabète ancien et donc probablement de type 2 [4]. Cette amélioration a lieu malgré la réduction du volume pancréatique et donc de la masse β -insulaire. Ceci pourrait s'expliquer par une amélioration de l'insulinosensibilité secondaire à la chirurgie tumorale [9]. Ces constatations renforcent l'idée que le diabète secondaire au cancer pancréatique est en lien avec un mécanisme paranéoplasique plutôt qu'à une insulino-pénie secondaire à une invasion pancréatique tumorale.

Modèles expérimentaux

Plusieurs données expérimentales tant *in vitro* qu'*in vivo* viennent également appuyer la notion de l'origine paranéoplasique de la dysglycémie secondaire au cancer pancréatique.

– *In vitro*, l'ajout de milieux conditionnés de lignées cellulaires humaines de cancer pancréatique sur des hépatocytes isolés de rat altère leur sensibilité à l'insuline [10]. De façon similaire, la culture conjointe d'îlots pancréatiques de rats avec des lignées cellulaires humaines

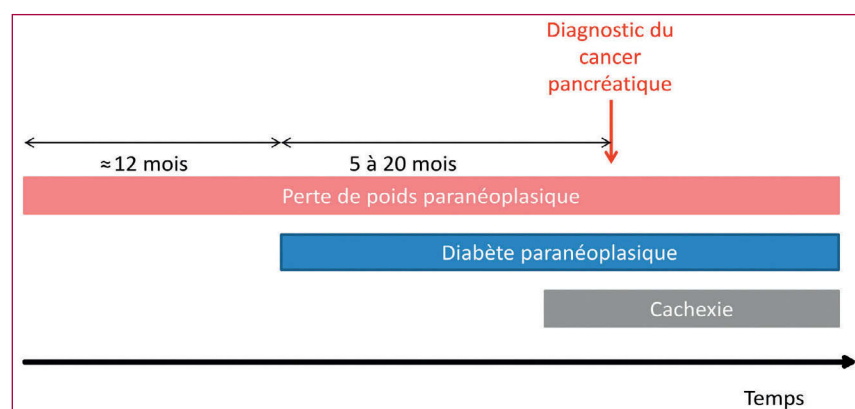


Figure 1. Chronologie de l'apparition du diabète paranéoplasique par rapport au diagnostic de cancer. Une perte de poids paranéoplasique, à différencier de la cachexie cancéreuse, précède d'environ 12 mois le diagnostic de diabète paranéoplasique. Ce diagnostic de diabète se fait 5 à 20 mois avant le diagnostic de cancer.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3274110>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3274110>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)