

# Cancers du pancréas et sécurité des incrétines : état des lieux en 2014

## *Pancreatic cancers and safety of incretins: Status in 2014*

S. Halimi

Clinique d'endocrinologie-diabète-nutrition,  
CHU de Grenoble ; Université Joseph-Fourier,  
Grenoble.

### Résumé

Les diabétiques, en particulier de type 2 (DT2), ont un risque accru de développer un cancer, en particulier du pancréas. La classe des médicaments agissant sur les hormones incrétines (« incrétines »), inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase IV (DPP4-i) et agonistes du récepteur du *glucagon-like peptide-1* (GLP1-ar), a été soupçonnée d'accroître le risque de complications pancréatiques graves, pancréatites et cancers du pancréas, d'abord sur la base d'effets trophiques du GLP-1 sur le pancréas exocrine et endocrine laissant craindre un possible risque carcinogène. Des études menées sur des modèles animaux ont renforcé cette inquiétude, quoique des travaux récents aient mis en doute ces conclusions. Des conclusions tirées de données issues de grands registres, de la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis, en particulier, ont fait l'effet d'un coup de tonnerre, puis, des données histologiques publiées par la même équipe, ont affirmé un sur-risque très élevé de modifications tissulaires du pancréas. Tous ces travaux ont été remis en question par d'autres analyses des mêmes données, des méta-analyses, de larges études menées avec deux DPP4-i (*Saxagliptin assessment of vascular outcomes recorded in patients with diabetes mellitus-thrombolysis in myocardial infarction* [SAVOR-TIMI 53] et *Examination of cardiovascular outcomes: Alogliptin vs. standard of care in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome* [EXAMINE]) afin d'évaluer leur sécurité cardiovasculaire, et ont conduit les autorités de santé (FDA, *European medicine agency* [EMA], Haute Autorité de Santé et Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [HAS-Ansm]) et des sociétés savantes (*American diabetes association* [ADA], *European association for the study of diabetes* [EASD], *International diabetes federation* [IDF]) à conclure à l'absence de sur-risque de cancer du pancréas et thyroïdiens, chez les patients DT2 sous incrétines. De nombreux patients (> 80 000) sont aujourd'hui suivis dans des études visant à évaluer la sécurité cardiovasculaire de la classe des incrétines, où l'incidence des cancers est examinée avec soin. Des études conçues spécifiquement pour étudier les risques encourus sous incrétines sont en cours (SAFEGUARD). À l'heure actuelle, il n'existe pas d'argument formel en faveur d'un tel risque. Toutefois, exprimant une opinion personnelle, et ne serait-ce que par prudence en cas de problème médico-légal, nous recommandons d'éviter de prescrire ces médicaments à des sujets ayant présenté précédemment une pancréatite, ou aux antécédents familiaux de pancréatite ou de cancer pancréatique, et médullaire de la thyroïde.

**Mots-clés :** Diabète – incrétines – inhibiteurs de la DPP4 – agonistes du récepteur du GLP-1 – cancer du pancréas – cancer thyroïdien – controverse.

### Correspondance

Serge Halimi

Clinique d'endocrinologie-diabète-nutrition  
Pavillon les Écrins  
CHU de Grenoble  
38043 Grenoble cedex  
mmmshal@gmail.com

### Summary

*Patients with diabetes, in particular those with type 2 diabetes (T2DM), have an increased risk of developing cancer, particularly pancreatic cancer. The class of incretins, DPP4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists, has been suspected to increase the risk of serious pancreatic complications, pancreatitis and pancreatic cancer, first on the basis of proved GLP-1 trophic effects on the exocrine pancreas raising fears*

of a possible carcinogenic risk. Studies in animal models have reinforced this concern although recent data have questioned these works. Conclusions drawn from data from large registries, FDA in particular, have made the effect of a thunderclap, and histological data published by the same group have found a significant excess risk of pancreatic cancer and precancerous lesions. All findings have been questioned by other analyses of the same data. Large studies with two DPP4 inhibitors (SAVOR-TIMI 53 and EXAMINE) to which today led authorities (FDA, EMA, HAS/Ansm) and scientific societies (ADA, EASD, IDF) to conclude the absence of excess risk of cancer of the pancreas and thyroid in T2DM patients treated with incretin. A huge number of T2DM patients ( $n > 80,000$ ) are now followed to assess cardiovascular safety of the incretin class. No doubt that cancer will be carefully considered. Prospective studies specifically designed to measure the risk of unwanted effects of incretins have been initiated (SAFEGUARD). At the present time, there is no formal argument in favour of such a risk. However, in my personal opinion, at least by forensic caution, I recommend not to prescribe these drugs in subjects with prior pancreatitis or a family history of pancreatitis, or pancreatic cancer or thyroid medullary carcinoma.

**Keywords:** Diabetes – incretins – DPP4 inhibitors – GLP-1 receptor agonists – pancreatic cancer – thyroid cancer – controversy.

## Introduction

Toute nouvelle classe thérapeutique, ou spécialité dans une classe, est aujourd'hui soumise à une vigilance stricte quant à ses effets indésirables, graves ou plus modestes, faisant discuter la balance bénéfices/risques selon un principe de précaution bien légitime et aujourd'hui codifié, plus particulièrement lorsqu'il s'agit de traitements de longue durée, puisque s'adressant à des maladies chroniques à très faible risque de mortalité à court terme. Ainsi, quelques années après leur introduction sur le marché, les médicaments (dits « classe des incrétines ») agissant sur les hormones incrétines, inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase IV (DPP4-i) et agonistes du récepteur du *glucagon-like peptide-1* (GLP1-ar) ont fait l'objet d'une surveillance stricte de la part des instances régulatrices de santé (*Food and drug administration* [FDA] et *European medicine agency* [EMA]), d'autant que, dès 2009, certains cas de pancréatites étaient rapportés à la FDA et publiés dans des revues sérieuses, mais uniquement comme des « case report » sans argumentaire statistique [1, 2]. Cette question a rapidement fait aussi l'objet de fortes mises en garde, principalement d'un groupe de recherche clinique et

fondamentale [3] au travers de quelques publications médicales et d'une avalanche d'articles alarmistes ciblant toutes les incrétines [4-15], jusqu'à alerter les patients au travers d'émissions télévisuelles grand public. Ils incitaient donc à en proscrire l'usage devant, selon eux, des risques principalement pancréatiques exocrines (pancréatites aiguës et cancers du pancréas) et, plus ponctuellement, de cancers thyroïdiens. Une controverse assez vigoureuse, et parfois passionnée, agite aujourd'hui encore le monde médical autour de ce sujet. Même si les incrétines ne sont pas de si nouvelles thérapeutiques du diabète de type 2 (DT2), la FDA ayant approuvé l'exénatide en 2005 [16] et la sitagliptine en 2007 [17], elles demeurent donc aux yeux de certains des molécules « nouvelles et suspectes » exposant à des risques disproportionnés en regard de la maladie traitée, le DT2, d'autant que d'anciens médicaments antidiabétiques existent, oraux comme injectables. En France, après l'« affaire Mediator » [18] et le retrait de la pioglitazone [19], les remous importants autour de l'établissement de nouvelles recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), la question concernant la sécurité d'emploi des incrétines a pris une tournure parfois polémique [14,

15]. Néanmoins, ce débat est loin d'être limité à notre pays, et il a fait l'objet de nombreux échanges entre experts, certains d'entre eux très alarmistes [6, 9, 10], de publications fracassantes, tant cliniques que plus fondamentales, et ont fait se questionner, à juste titre, tout médecin soucieux de ne pas nuire à son patient.

Dans cet article, nous ferons en sorte de rapporter aussi objectivement que possible les faits en défaveur et en faveur de cette classe thérapeutique, les « incrétines », principalement quant à son risque de cancer du pancréas.

## Les arguments physiologiques

À l'origine de ces craintes il était logique de tenir compte d'un fait établi, le tropisme pancréatique du principe commun à l'action des incrétines, l'élévation des taux de GLP-1 endogène comme exogène. L'idée à l'origine de cette prudence, est donc qu'une surstimulation chronique de cet organe, à la fois endocrine et exocrine, peut laisser craindre de possibles effets délétères sur l'ensemble du pancréas par le biais de remaniements tissulaires et/ou de proliférations, exocrines, voire endocrines. Ces phénomènes pourraient favoriser ainsi les pancréatites et conséquemment, quoique plus rarement, des cancers pancréatiques. La difficulté tient à la nécessité de disposer de modèles animaux fiables pour étudier ces phénomènes, ainsi que d'études anatomopathologiques humaines nécessairement très rares et d'études de registres véritablement fiables et d'assez longue durée d'observation. À ces difficultés, il convient d'ajouter que, en soi, le DT2 expose à un sur-risque de pancréatite aiguë et de cancer du pancréas. Plusieurs études précliniques ont envisagé la possibilité d'un effet d'accroissement de la masse  $\beta$ -cellulaire, par le GLP-1, à partir de précurseurs des cellules canalaire exocrines [20]. Cette affirmation n'est pas confirmée par plusieurs études sérieuses [21], et la protection par le GLP-1 du déclin de la fonction  $\beta$ -cellulaire chez l'homme (*i.e.* chez les patients atteint de DT2),

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3274408>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3274408>

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