

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 19 Mars 2024

Analogues du GLP-1, également pour la prévention du cancer colo-rectal ?

Dr Karim Gariani, diabétologie

L'article du jour est une [lettre](#) adressée au JAMA Oncology, dont la recherche a pour but de déterminer si la prise d'antagonistes du GLP-1, chez des patients diabétiques de type 2 (DT2), est associée à une diminution du risque de cancer colorectal, par rapport à d'autres anti-diabétiques.

Liens physiopathologiques

Le DT2 et l'obésité présentent des facteurs qui peuvent favoriser le développement d'un cancer: l'hyperinsulinisme, les cytokines inflammatoires produites par les tissus adipeux et la modification du microbiote intestinal créent un environnement favorable pour une tumeur.

[Cette méta-analyse](#) rassemble les différents cancers pour lesquels le risque est augmenté chez les personnes avec un diabète de type 2 (n= 32 millions, figure 1).

Pour le cancer colorectal, le risque relatif est de 1.3, devancé par les cancers du foie, pancréas, de l'endomètre, de la vésicule biliaire, du rein et du côlon.

Le risque de cancer de colon en cas d'obésité sans DT2 reste le même (RR: 1.6(H), 1.2(F))

Méthode

C'est une étude de cohorte rétrospective aux USA, qui se fait via une plateforme de dossiers médicaux TriNetX. Celle-ci rassemble 7.4 millions d'individus vivants avec un DT2, sur 50 États.

Inclusion: DT2 avec traitement anti-diabétique entre 2005 et 2019, sans anti-diabétique préalable, ni cancer colorectal.

Comparaison: antagonistes du GLP-1 et insuline, metformine, inhibiteur DPP-IV, sulfonylurées, inhibiteurs SGLT2, glitazones et inhibiteurs de l' α -glucosidase.

Un score de propension est mis en place avec appariement pour: données démographiques, atcd médicaux, atcd personnels et familiaux de cancer, atcd de polype colique, tabac, alcool, alimentation.

Critère de jugement: survenue de cancer colorectal

Caractéristiques de bases

Comme c'est une lettre, la taille de l'article est très limitée et il a peu d'informations.

- 1 221 218 patients avec un DT2 ont développé un cancer colorectal.
- présentation par groupes: 22 000 sous aGLP1 sans insuline, 990 000 sous insuline sans aGLP1, 18 000 sous aGLP1 sans metformine, 845 000 sous metformine sans GLP1
- âge médian ~57 ans, une majorité de femmes (56%F, 43%H, + hors genres binaires? 1% de genre pas recensé?)

Résultats

Le plus grande différence se retrouve entre les groupe aGLP1+/insuline- et insuline+/aGLP1-, avec une réduction du risque de 44% (HR 0.56)

La comparaison reste significative et en faveur des aGLP1 entre:

- aGLP1+/metformine - et metformine/aGLP1- → HR 0.75
- aGLP-1+/Sulfonylurées - et Sulf +/aGLP1 - → HR 0.82
- aGLP-1+/glitazones - et Sulf +/glitazones - → HR 0.82

D'autres comparaisons sont faites, sans significativité, probablement dû au petit nombre de patients sous certains traitements, comme les inhibiteurs de l' α -glucosidase.

Une deuxième figure montre les comparaisons chez les patients avec un BMI >30 et DT2. Elle montre des résultats similaires pour les comparaisons, avec un risque plus augmenté.

Limitations

- Etude rétrospective
- Persistance de facteurs confondants
- Peu de données, notamment pas d'information sur les différentes molécules aGLP-1, alors que celles-ci sont nombreuses: injectable, comprimé, hebdomadaire, quotidien...
- Nécessité d'études prospectives avec suivi prolongé pour confirmer ces données.
- Les études prospectives actuelles ne montrent pas de différences, mais présentent peu d'événements, car le suivi est court (2-3 ans). Durée courte pour le développement d'un CCR.

Perspectives

Deux molécules sont prochainement disponibles:

- Semaglutide à haute dose (2,4 mg soit 2,5x la dose habituelle).
L'étude [SELECT](#) sur >17 000 patients avec un BMI > 27 mais sans diabète et des antécédents de maladie cardiovasculaire, montre une diminution du risque cardiovasculaire avec ce traitement 1x/semaine.
Remboursé en Suisse dès le 1er mars, il est approuvé pour l'obésité sans diabète
- Tirzépatide: Validé pour remboursement pour les patients obèses avec diabète.
[Cette étude](#) montrait que des doses plus élevées de tirzépatide (15mg) permettent une bonne perte de poids (-12 kg en 40 semaines)...aspect cardiovasculaire et oncologique à voir.

Conclusions

- Dans cette étude de cohorte, les aGLP-1 sont associés à une réduction du risque de cancer colorectal chez les patients avec un DT2 naïfs de traitement avec et sans surpoids, avec plus d'effet en cas de surpoids.
- Suggère un effet protecteur potentiel des aGLP1, lié et non lié à la perte de poids.

Questions

- Effet protecteur pour Alzheimer?
- Oui c'est en recherche. Il y a une suggestion d'un effet protecteur. C'est un plus dans une indication pour surpoids ou diabète. S'applique aussi au parkinson.



Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch