

Diabètes pancréatiques:
Cancer du Pancréas
Pancréatite chronique

V Rigalleau

9/12/2016

Conflits d'intérêts

- **1996: prix de recherche en nutrition CIDEF* (50000 FF) pour le projet "Rôle des interactions lipides-glucides ... »**
- **1999: prix de recherche en nutrition de l'Institut Appert (50000 FF) et subvention du conseil Régional d'Aquitaine (40000 FF) pour le projet "Effet des acides gras ... »**
- **2011: Président comité de Titration essai GALAPAGOS (Sanofi-Aventis)**
- Bourses : Servier, Roche, Merck-Lipha
- Partenariats : Bayer, GSK, Novo, Lilly, Pfizer, Takeda, Scherring-Plough, MSD, Novartis
- * CIDEF: Comité Interprofessionnel de la Dinde en France

Cancer du pancréas

① Diabète secondaire à un cancer du pancréas

Gonzalez C, Diabète & Obésité 2008

- Homme 61 ans
- Diabète découvert en 1964
 - Familial ++
 - BMI 31
 - Diététique, ADOs
- Été 1996: perte de poids
- Janvier 1997: sinusite, drainage chirurgical, TTT ADO accru
- Juin 1997: Hospitalisation -20kg, HbA1C 13%
- Pas de plainte, examen clinique normal
- CA 19-9: 1790 U/mL



Figure 1 - Scanner pancréatique : aspect moins lobulé et hypodense de la queue du pancréas.

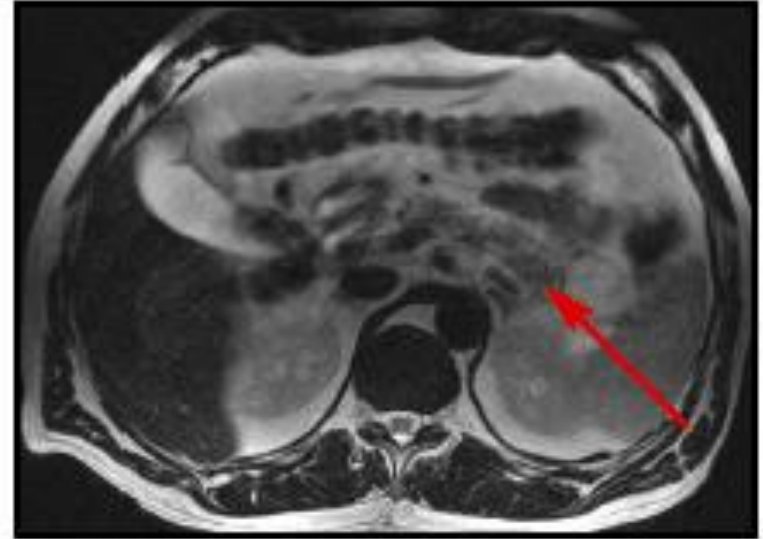


Figure 2 - IRM pancréatique : tumeur infiltrante de la queue du pancréas.

Un cancer redoutable

- Cause de décès par cancer n°4 aux USA
 - n°1 en 2050
- Survie à 5 ans < 5%
 - 85% non résecables: survie 4-6mois
 - 15% résecables: survie 20%
- *Pannala, Lancet Oncol 2009*

1 cancer pancréatique /2 est associé à un diabète

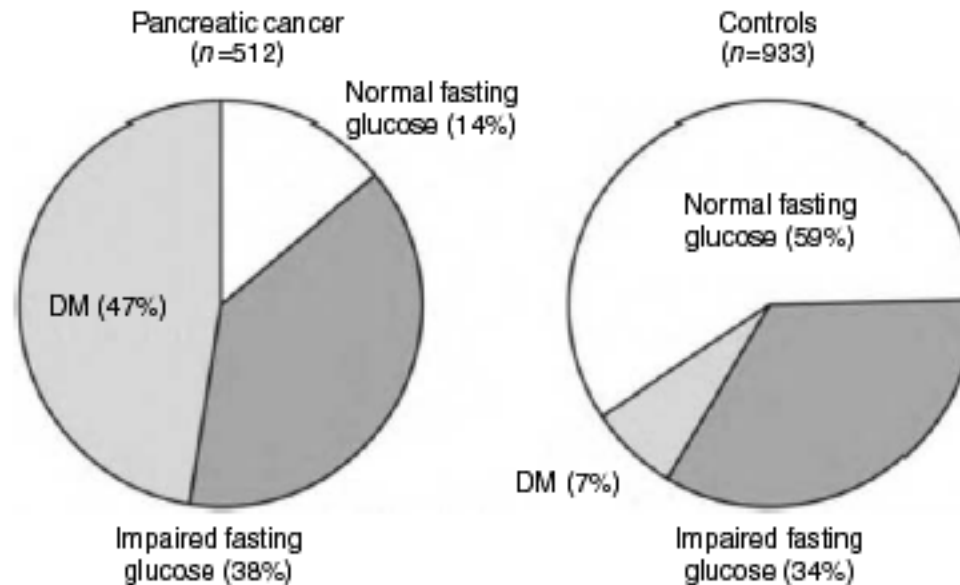


Figure 1 Distribution of fasting blood glucose among pancreatic cancer cases and controls. Normal fasting glucose, ≤ 99 mg/dl; impaired fasting glucose, 100–125 mg/dl; diabetes (DM), ≥ 126 mg/dl. Reproduced, with permission, from Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM & Chari ST 2008 Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* **134** 981–987. Copyright 2008 AGA Institute.

Le diabète expose au cancer du pancréas

- Epidémiologie

- Diabète = risque Kpancréas X2 (*Stevens, Br J Cancer 2007*)
- Risque ++ dans les années suivant le Δg de diabète (*Chari, Gastroenterology 2005*)

Table 4 – Summary relative risks for the association between diabetes and pancreatic cancer according to diabetes duration.

Diabetes duration, years	No. of studies	References	Relative risk	95% Confidence interval
<1	3	34,42,49	5.38	3.49–8.30
1–4	5	34,42,49–51	1.95	1.65–2.31
5–9	4	34,49–51	1.49	1.05–2.12
≥ 10	4	34,49–51	1.47	0.94–2.31
>1	14	12,15,30,32,34,35,37,40,46–51	1.96	1.60–2.40
>5	11	29,31,34,36,37,41,44,45,49–51	1.83	1.38–2.43

Ben Q, Eur J Cancer 2011

Un cancer diabétogène

- Physiopathologie
 - Les cellules de Kpancréas sont diabétogènes
 - Sur cellules β (*Wang 1997*), hépatocytes (*Valerio 1992*), myoblastes (*Basso 2004*)
- Chirurgie --> amélioration du diabète
 - (*Permert 1993*)
 - Malgré pancréatectomie sub-totales

Resectability of Presymptomatic Pancreatic Cancer and Its Relationship to Onset of Diabetes: A Retrospective Review of CT Scans and Fasting Glucose Values Prior to Diagnosis

Mario Pelaez-Luna, M.D.,¹ Naoki Takahashi, M.D.,² Joel G. Fletcher, M.D.,² and Suresh T. Chari, M.D.¹

¹*Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, and* ²*Department of Radiology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota*

- N=30 sujets avec K pancréas
- Révision de scanners abdominaux réalisés dans les mois/années précédant le diagnostic:
 - N= 12 dans les 1 à 6 mois
 - N= 8 dans les 6 à 12 mois
 - N=11 dans les 12 à 24 mois

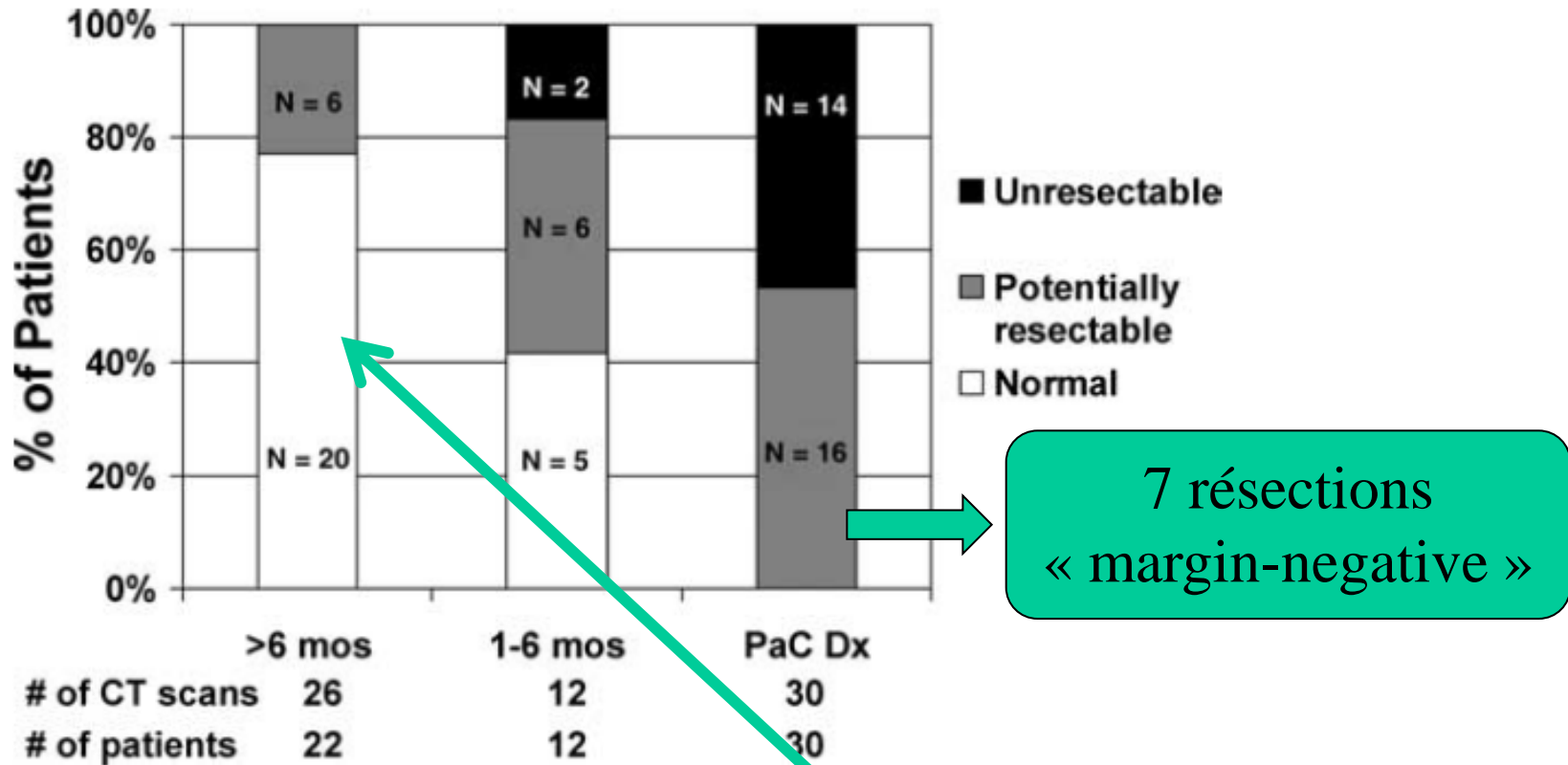


Figure 1. CT findings before and at diagnosis of pancreatic cancer.

7 résections
« margin-negative »

La résecabilité systématique
exigerait un Dg au moins 6
mois plus tôt

Se servir du diabète pour trouver le cancer plus tôt ? (1)

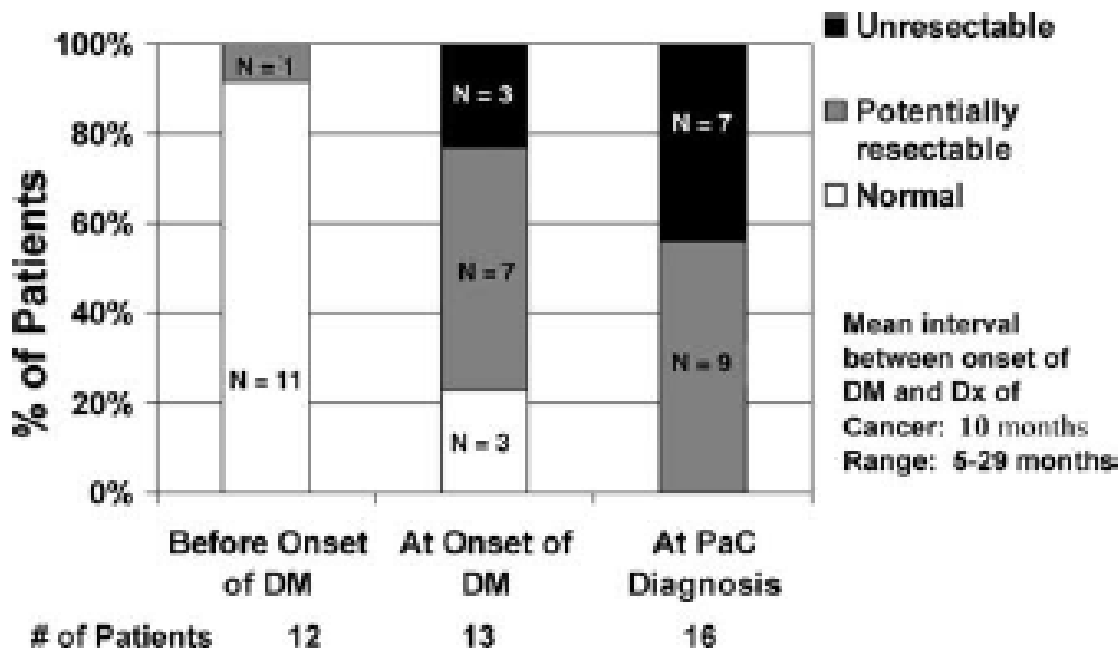


Figure 2. Resectability of pancreatic cancer in relation to onset of diabetes.

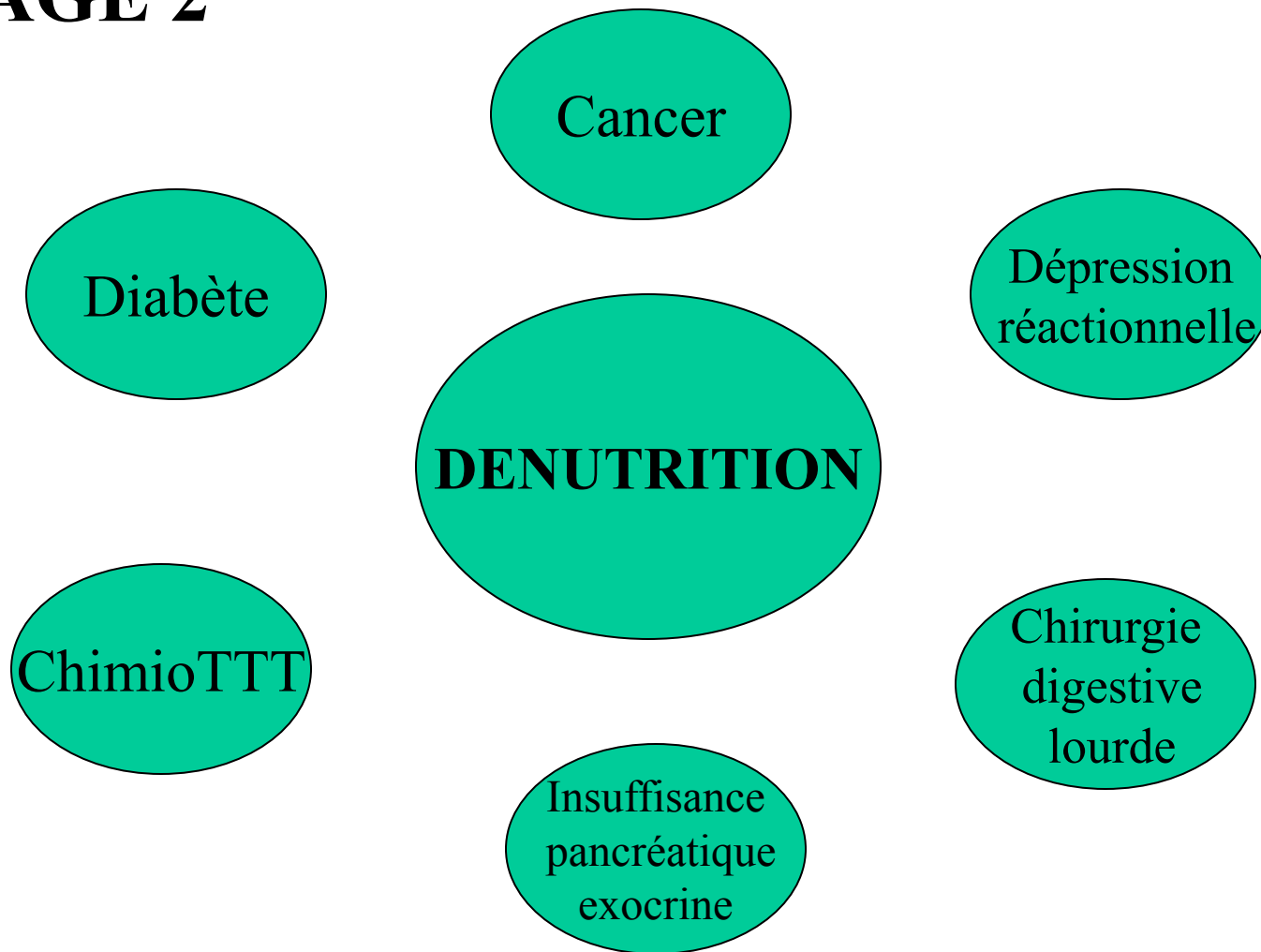
Se servir du diabète pour trouver le cancer plus tôt ? (2)

- 1-Le diabète est très fréquent:
 - Kpancréas dans les 3 ans suivant Δ g D après 50 ans: 0.85%
(*Chari, Gastroenterology 2005*)
- 2-Le Kpancréas est rare
 - Incidence après 50 ans: 38/100 000
 - Test sensible à 99%, spécifique à 99%
 - -->37/38 Δ g, 1000 faux +
- 3-Restreindre à un diabète particulier ? (*Damiano 2004*)
 - N=115 D apparus après 50 ans + insuline précoce
 - --> 6 K pancréatiques dont 1 « petit » (et 8 autres K)

Message 1

- Dans l 'attente d 'un marqueur,
 - CA 19-9, connexin 26, Vanin 1, métalloprotéase 9...
- ...et / ou d 'une stratégie,
 - Présélection de DT3c sur clinique, Polypeptide pancréatique postprandial, élastase...
- ...le cancer du pancréas est la **HANTISE** du diabétologue.

MESSAGE 2



Soutien nutritionnel - Extraits pancréatiques - TCM - Insuline



Figure 1 - Scanner pancréatique : aspect moins lobulé et hypodense de la queue du pancréas.

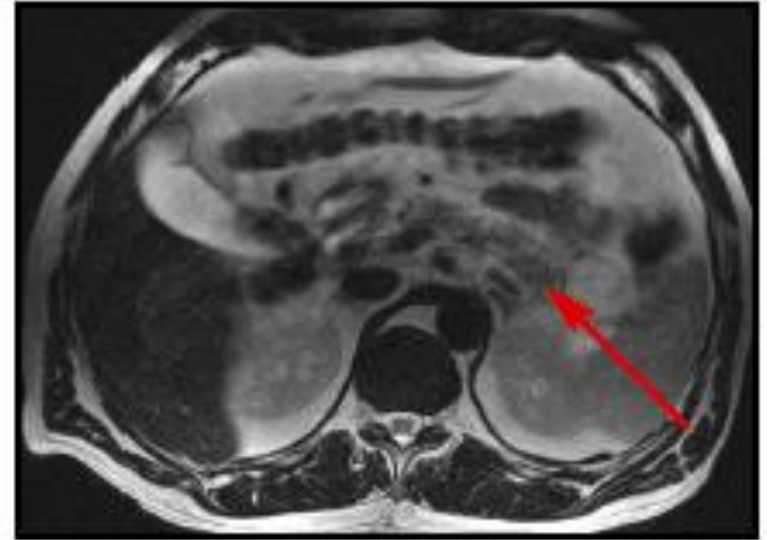


Figure 2 - IRM pancréatique : tumeur infiltrante de la queue du pancréas.

InsulinoTTT: --> +12 kg

6 semaines après l'admission: laparotomie

Carcinose péritonéale

ChimioTTT pendant un an, puis décès

Pancréatite chronique :
Diabète type 3c, « pancréatique »



*World Journal of
Gastroenterology*

Online Submissions: [http://www.wjgnet.com/esps/
bpgoffice@wjgnet.com](http://www.wjgnet.com/esps/bpgoffice@wjgnet.com)
doi:10.3748/wjg.v19.i42.7276

World J Gastroenterol 2013 November 14; 19(42): 7276-7281
ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)
© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

TOPIC HIGHLIGHT

Asbjørn Mohr Drewes, MD, PhD, DMSc, Professor, *Series Editor*

Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis

Nils Ewald, Philip D Hardt

Table 1 Current classification of diabetes mellitus

- I Type 1 Diabetes Mellitus (β -cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)
 - A: Immune mediated
 - B: Idiopathic
- II Type 2 Diabetes Mellitus (may range from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominantly secretory defect with insulin resistance)
- III Other Specific Types Of Diabetes Mellitus
 - A: Genetic defects of β -cell function
 - B: Genetic defects in insulin action
 - C: Diseases of the exocrine pancreas
 - 1: Pancreatitis
 - 2: Trauma/pancreatectomy
 - 3: Neoplasia
 - 4: Cystic fibrosis
 - 5: Hemochromatosis
 - 6: Fibrocalculous pancreatopathy
 - 7: Others
 - D: Endocrinopathies
 - E: Drug- or chemical-induced
 - F: Infections
 - G: Uncommon forms of immune-mediated diabetes
 - H: Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes
- IV Gestational Diabetes Mellitus

Mécanismes

- Destruction des îlots --> insulinodéficience
 - Mais aussi déficit en glucagon
- Maldigestion =
 - Baisse de sécrétion d 'incrétines
 - (*Ebert, diabetologia 1980*)
 - Baisse de sécrétion insulinique
 - Mais aussi malnutrition --> insulino-sensibilité préservée

Fréquence

- 1% ?
- 5-10% dans les CHU allemands
 - Souvent diagnostiqués DT2 par défaut
 - *Ewald, DMRR 2012*
- Dont 80% de pancréatites chroniques
- Sous-estimée
 - 15-20% des diabètes « tropicaux »
 - (*Abu-Bakare, Lancet 1986*)
 - La pancréatite chronique n'est pas que alcoolique

Critères diagnostics

Table 2 **Proposed** diagnostic criteria for type 3c diabetes mellitus

Major criteria (must be present)

Presence of exocrine pancreatic insufficiency (monoclonal fecal elastase-1 test or direct function tests)

Pathological pancreatic imaging (endoscopic ultrasound, MRI, CT)

Absence of type 1 diabetes mellitus associated autoimmune markers

Minor criteria

Absent pancreatic polypeptide secretion

Impaired incretin secretion (*e.g.*, GLP-1)

No excessive insulin resistance (*e.g.*, HOMA-IR)

Impaired beta cell function (*e.g.*, HOMA-B, C-Peptide/glucose-ratio)

Low serum levels of lipid soluble vitamins (A, D, E and K)

Traitements (1): pour les glycémies

- Metformin ?
 - Contre: effets digestifs et nutritionnels
 - Pour: associée à baisse de mortalité par cancer pancréatique (*Sadeghi, Clin Cancer Res 2012*)
- Incrétines: NON
- Sulfamides, glinides

- **INSULINE**

Traitements (2):pour la maldigestion

- Stéatorrhée: tardive
- Carences en vitamines liposolubles
 - 90% des PC sont carencés en vitamine D
 - Ostéomalacies possibles
- Le traitement par enzymes pancréatiques améliore la sécrétion d 'incrétines

Diabetologia. 1980 Sep;19(3):198-204.

Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme substitution.

Ebert R, Creutzfeldt W.

Abstract

The influence of impaired digestion on nutrient induced release of gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin have been investigated in patients with chronic pancreatitis. All patients had massive steatorrhea (> 25 g/24 h), and glucose intolerance. A standard liquid test meal comprising fat and glucose were ingested with or without pancreatic enzyme substitution (9.0 g pancreatin). In the presence of pancreatin the response of serum levels of GIP to the test meal was significantly enhanced (81.2 vs 194.5 microgram/l X 180 min). Concurrently, the insulin response was augmented (3.4 vs 6.4 U/l X 180 min), resulting in improved glucose tolerance. Addition of pancreatin also

Conclusions

- Cancer du pancréas = hantise
 - 0,85% des diabètes après 50 ans auront un K pancréas dans les 3 ans
 - Le dépistage ne peut pas être systématique
- Pancréatite chronique
 - Un patient différent, un pronostic différent
- Aussi: mucoviscidose
- Les diabètes pancréatiques posent un problème nutritionnel spécifique