



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Impact du diabète dans la prise en charge par chimiothérapie
des patients suivis pour un cancer au CHU de Lille :
Étude rétrospective monocentrique de mai 2013 à mai 2016**

Présentée et soutenue publiquement le 24 Juin 2020 à 18h
Au Pôle Recherche
Par Aurélie MAILLIEZ

JURY

Président :

Madame le Professeur Anne VAMBERGUE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Alain DUHAMEL

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Anthony TURPIN

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Abréviations

5FU	5-Fluorouracile
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AEG	Altération de l'État Général
AIT	Accident Ischémique Transitoire
AOMI	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BMI	Body Mass Index
C1	1ère cure
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EI	Évènement Indésirable
EI G3/4	Évènement Indésirable Grade 3/4
EP	Embolie Pulmonaire
EPO	Érythropoïétine
ESMO	European Society for Medical Oncology
G3/4 tox	Grade 3/4 toxicities
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
HbA1C	Hémoglobine glyquée
HTA	Hypertension artérielle
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
IGF-2	Insulin-like growth factor-2
IMC	Indice de Masse Corporelle
IQR	InterQuartileRange
IV	IntraVeineux
Kg	Kilogramme
LPS	LipoPolySaccharide
NK	Natural Killer
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
Q1	Premier Interquartile
Q3	Troisième Interquartile
RR	Risque Relatif
SG	Survie Globale
SSP	Survie Sans Progression
TVP	Thrombose Veineuse Profonde

Table des matières

I.	RESUME.....	8
II.	INTRODUCTION	9
	1. Diabète.....	9
	2. Diabète et Cancer	10
	3. Traitement médical du cancer par chimiothérapie.....	11
	4. Objectifs de l'étude.....	16
III.	MATERIELS ET METHODES.....	18
	1. Type d'étude	18
	2. Population d'étude.....	18
	a. Critères d'inclusion	18
	b. Critères d'exclusion	18
	3. Recueil de données	19
	4. Analyses statistiques.....	23
IV.	RESULTATS.....	27
	1. Étude descriptive.....	27
	a. Sélection de la population d'étude	27
	b. Caractéristiques démographiques et cliniques de la population d'étude.....	28
	2. Étude analytique.....	34
	a. Survenue d'événements indésirables de grade 3/4	34
	b. Risque d'hospitalisation	37
	c. Adaptations thérapeutiques oncologiques	38
	d. Survie globale et survie sans progression	41
V.	DISCUSSION.....	44
	1. Survenue d'évènements indésirables liés à la chimiothérapie et risque d'hospitalisation	44
	2. Survie globale et survie sans progression.....	48
	3. Soins de support	50
	4. Connaissance du diabète et de ses complications.....	51
	5. Forces de l'étude.....	52
	6. Limites de l'étude	52
	7. Perspectives.....	53
VI.	CONCLUSION	55
VII.	VALORISATION DE CE TRAVAIL.....	56
VIII.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	57

I. RÉSUMÉ

Contexte : Le diabète est une comorbidité fréquente chez les patients traités pour un cancer. Du fait des multiples complications potentielles associées, la fréquence de survenue d'évènements indésirables (EI) liés à la chimiothérapie pourrait être accrue dans cette population et impacter précocement leur prise en charge. L'objectif principal de notre travail était de comparer la survenue d'EI sévères de grade 3/4 (EI G3/4) dans les 90 jours suivants le début de la chimiothérapie entre les diabétiques et les non diabétiques. Les objectifs secondaires étaient de comparer la survenue d'hospitalisation dans l'année suivant le début de la chimiothérapie, les réductions de doses, les décalages de cures, la survie globale et sans progression.

Méthodes : Une étude rétrospective monocentrique a été réalisée dans le service d'oncologie médicale du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille. Les patients traités pour leur premier cycle de chimiothérapie entre Mai 2013 et Mai 2016 ont été inclus. Les critères d'exclusion étaient les sujets ayant un antécédent de néoplasie ou récidivant leur néoplasie durant la période d'étude.

Résultats : 609 patients ont été inclus, 490 (80.5%) étaient non diabétiques et 119 (19.5%) diabétiques. Dans les 90 jours suivant le début de la chimiothérapie, les diabétiques avaient une augmentation significative du risque de survenue d'EI G3/4 par rapport aux non-diabétiques (OR multivarié : 1.57 [1.02;2.42], $p=0.04$). Les EI G3/4 les plus fréquents chez les diabétiques étaient les infections (26%), les complications hématologiques (13%), endocrinologiques (13%) et l'altération de l'état général (13%). Dans l'année suivant le début de la chimiothérapie, les diabétiques avaient deux fois plus de risque d'être hospitalisés que les non diabétiques (OR univarié : 2.1 [1.40;3.15], $p=0.0003$). Après ajustement multivarié, le diabète n'était plus significativement associé au risque d'hospitalisation dans l'année ($p=0.051$). Il n'y avait pas de différence entre les diabétiques et non diabétiques concernant le risque de réduction de dose et de décalage de cures, respectivement $p=0.61$ et $p=0.30$ ni concernant la survie globale et la survie sans progression, respectivement $p=0.79$ et $p=0.34$.

Conclusion : Le diabète est responsable d'une augmentation du risque d'EI G3/4 survenant précocement sous chimiothérapie. Une prise en charge anticipée et ciblée est nécessaire pour améliorer la tolérance de la chimiothérapie et la qualité de vie de ces patients.

II. INTRODUCTION

1. Diabète

Le diabète est une pathologie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique en lien avec une carence totale ou relative en insuline. Il existe différents types de diabète en fonction de leurs étiologies, le plus fréquent est le diabète de type 2 correspondant à environ 90 % des cas et essentiellement favorisé par la présence de facteurs de risque métabolique. Il s'agit d'une comorbidité majeure dont la prévalence et l'incidence ont largement progressé ces dernières années. Dans son rapport mondial de 2016, l'OMS estime que 422 millions d'adultes étaient diabétiques en 2014 contre 108 millions en 1980 (1). En France, en 2016, 5% de la population générale soit 3.3 millions de personnes recevaient un traitement antidiabétique (2).

Cette hyperglycémie chronique est une source majeure de complications avec notamment la survenue de lésions vasculaires. Ces complications vasculaires peuvent atteindre les vaisseaux quel que soit leur calibre. On parle de complications micro-angiopathiques pour les vaisseaux de faible calibre et de complications macro-angiopathiques pour les vaisseaux de calibre important. Les complications micro-angiopathiques comprennent la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie diabétiques. Les complications macro-angiopathiques regroupent l'hypertension artérielle (HTA), les accidents vasculaires cérébraux (AVC), la coronaropathie, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) et l'artériopathie carotidienne. Ces complications potentielles exposent le patient diabétique à de lourdes comorbidités.

2. Diabète et cancer

La prévalence du diabète augmente avec l'âge. Le diabète de type 2 se manifeste généralement après 40 ans avec une incidence maximale entre 75 et 79 ans soit environ respectivement 20 % des hommes et 14 % des femmes de cette classe d'âge (2). De la même façon, un certain nombre d'autres pathologies dont les cancers augmentent avec l'âge (3). La prévalence des diabétiques parmi les patients suivis pour un cancer varie en fonction du type de néoplasie considérée. Une étude américaine de 2012 réalisée par Karlin et al. a mis en évidence 6.8% de patients diabétiques (n =1090) sur les 15 951 cas totaux de cancer identifiés entre 1999 et 2008 sur un registre institutionnel (4). Une revue de la littérature de Barone et al. publiée en 2010 notait que la prévalence du diabète chez les patients traités pour un cancer variait globalement de 5 à 29 % en fonction du type de cancer, du pays et de la période d'étude (5).

Le diabète est d'ailleurs suspecté d'être un facteur de risque potentiel de certains cancers. Dans une revue de la littérature incluant 18 méta-analyses, Tsilidis et al. ont mis en évidence une augmentation significative du risque relatif d'incidence de certains cancers gynécologiques et digestifs chez les sujets diabétiques (sein: Risque Relatif (RR)=1.20 Intervalle de confiance à 95 % (IC95%) [1.12;1.28], colorectal: RR=1.27 [1.21;1.34], cholangiocarcinome intra-hépatique: RR=1.97 [1.57;2.46], endomètre: RR=1.97 [1.71;2.27]) (6). En 2017, Chen et al ont analysé les résultats de 19 cohortes asiatiques regroupant plus de 700 000 individus. Ils ont également mis en évidence une association significative entre la présence d'un diabète et la mortalité par cancer quelle que soit la tumeur primitive (HR:1.26 IC95% [1.21;1.31]) (7).

La présence d'un diabète outre le fait de potentiellement favoriser certains cancers est également à considérer comme une comorbidité majeure dans la prise en charge du cancer. La région Hauts-de-France constitue un bon exemple d'étude de l'impact du diabète dans la prise en charge du cancer car la prévalence à la fois de diabète et de pathologie néoplasique y est l'une des plus élevées de France (8,9).

3. Traitement médical du cancer par chimiothérapie

Les chimiothérapies sont des thérapies systémiques utilisées dans de nombreux types de cancers. Il existe plusieurs classes de chimiothérapies résumées dans le tableau 1.

Différents Évènements Indésirables (EI) généraux et spécifiques aux molécules et doses administrées peuvent survenir lors de la chimiothérapie. On distingue les EI aigus survenant quelques heures à quelques jours suivant l'administration de la chimiothérapie et les EI retardés. En fonction de leur sévérité et de leurs conséquences pour le patient, les EI sont cotés par grade grâce à une classification internationale appelée *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (10) . Il existe 5 grades d'EI définis pour chaque système physiologique ou chaque localisation anatomique.

- **Grade 1 : Léger** ; patient asymptomatique ou présentant des symptômes légers ; le diagnostic est fait à l'examen clinique uniquement. Il n'y a pas de traitement nécessaire.
- **Grade 2 : Modéré** ; la symptomatologie interfère avec les activités instrumentales de la vie quotidienne (préparation des repas, réalisation des

courses, gestion des comptes, utilisation du téléphone, ...). Un traitement minimal ambulatoire est nécessaire.

- **Grade 3 : Sévère** ; la symptomatologie est invalidante et interfère avec les activités élémentaires de la vie quotidienne (se laver et s'habiller, manger, se rendre aux toilettes, ...) mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital. Une hospitalisation est nécessaire.
- **Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital** ; nécessitant une prise en charge en urgence.
- **Grade 5 : Décès** lié à l'EI.

Tableau 1 : Principales classes et molécules de chimiothérapies

Classes de chimiothérapie	Mode d'action	Noms des principales molécules
Agents alkylants et apparentés	Formation de liaisons covalentes avec les nucléotides de la chaîne d'ADN Inhibition de la réplication	Moutarde azotée : <ul style="list-style-type: none"> • CYCLOPHOSPHAMIDE • MELPHALAN
		Sels de Platine : <ul style="list-style-type: none"> • CISPLATINE • CARBOPLATINE • OXALIPLATINE
		Ethylène-imines : <ul style="list-style-type: none"> • MITOMYCINE C
Inhibiteurs de Topo isomérase	Blocage de la synthèse et de la réplication de l'ADN	Inhibiteur de Topo isomérase I : <ul style="list-style-type: none"> • IRINOTECAN Inhibiteur de Topo isomérase II : <ul style="list-style-type: none"> • ANTHRACYCLINES • ETOPOSIDE
Antimétabolites	Inhibition de la synthèse des bases nucléosidiques Incorporation dans l'ADN	Antagoniste purique : <ul style="list-style-type: none"> • FLUDARABINE • 6-MERCAPTOPURINE Antagoniste folique : <ul style="list-style-type: none"> • METHOTREXATE • PEMETREXED Antagoniste pyrimidique : <ul style="list-style-type: none"> • 5FU • GEMCITABINE
Poison du fuseau métabolique	Inhibition de la formation du fuseau chromatique Blocage des cellules au stade de la mitose inhibant la division cellulaire	Alcaloïde de la pervenche : <ul style="list-style-type: none"> • VINCRISTINE • VINBLASTINE Taxanes : <ul style="list-style-type: none"> • PACLITAXEL • DOCETAXEL

Les EI généraux liés à la chimiothérapie sont résumés dans le tableau 2. Ces effets sont communs aux différentes molécules de chimiothérapies. Cependant certaines molécules en sont plus pourvoyeuses que d'autres.

Tableau 2 : Toxicité générale des chimiothérapies

Toxicité digestive	Anorexie Nausées, Vomissements Diarrhées, Constipation Mucite
Toxicité hématologique	Cytopénie (anémie, neutropénie, thrombopénie) Risque Infectieux Risque hémorragique
Toxicité cutanéomuqueuse et des phanères	Alopécie Onycholyse
Toxicité métabolique	Perturbation du bilan lipidique Perturbation glycémique
Syndrome de lyse tumorale	Acidose métabolique Insuffisance rénale Hyperkaliémie Hyperphosphatémie Hypocalcémie Hyperuricémie
Toxicité gonadique	Trouble de la fertilité secondaire
Asthénie	
Réactions allergiques	
Risque de cancer secondaire chimio-induit	

Les EI retardés sont inconstants, potentiellement irréversibles, souvent spécifiques d'organe en lien avec la molécule de chimiothérapie administrée. Ils sont résumés dans le tableau 3.

La survenue d'EI expose à une augmentation du risque de mortalité et impacte la tolérance, le vécu et l'observance de la chimiothérapie pour le patient. Mais cela complexifie également la gestion des protocoles thérapeutiques occasionnant tantôt des reports ou des annulations de cures et justifiant souvent des réductions des doses administrées voire parfois des changements de molécules.

Tableau 3 : Toxicité spécifique des chimiothérapies

Molécule de chimiothérapie	Toxicité spécifique
CYCLOPHOSPHAMIDE	Cystite hémorragique
BLEOMYCINE	Toxicité pulmonaire (fibrose)
ANTHRACYCLINES	Toxicité cardiaque (insuffisance cardiaque)
ALCALOIDES DE LA PERVENCHE	Neuropathie périphérique
METHOTREXATE	Toxicité hépatique Toxicité rénale Pneumopathie d'hypersensibilité Hématotoxicité
CISPLATINE	Ototoxicité Néphrotoxicité Neuropathie périphérique
CARBOPLATINE	Hématotoxicité (thrombopénie)
OXALIPLATINE	Neuropathie périphérique
5FU	Toxicité cardiaque aiguë (Spasme coronarien) Syndrome main-pieds

Peu de données de la littérature évaluent la tolérance de la chimiothérapie chez les patients diabétiques. Pourtant l'enjeu est crucial. En effet, du fait de leurs potentielles comorbidités associées (cardiopathie, néphropathie, neuropathie préexistantes), la fréquence de survenue de ces évènements indésirables liés à la chimiothérapie pourrait être accrue et donc occasionner un nombre plus important de reports ou d'annulations de cure par rapport à la population non diabétique traitée pour un cancer. D'autre part, les doses de certaines chimiothérapies peuvent être diminuées soit d'emblée soit secondairement à l'apparition de toxicités pouvant finalement mener à un traitement sous-optimal et une perte de chance pour les patients diabétiques dans le traitement du cancer.

4. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de ce travail est donc de comparer le taux de survenue d'évènements indésirables sévères (grade 3 ou 4) (EI G3/4) survenant précocement (dans les 90 premiers jours suivant la première cure de chimiothérapie) chez les diabétiques par rapport aux non diabétiques.

Les objectifs secondaires sont de :

- comparer l'incidence de survenue d'EI G3/4 dans l'année suivant le début de la chimiothérapie entre les 2 groupes
- caractériser le type et la fréquence des évènements indésirables sévères survenus entre les 2 groupes
- comparer les taux d'hospitalisation dans l'année suivant le début de la chimiothérapie entre les 2 groupes et évaluer les motifs d'hospitalisation
- comparer la nécessité de report de cures entre les 2 groupes et en identifier le nombre et le motif
- comparer la nécessité de diminution de dose de la chimiothérapie entre les 2 groupes et en identifier le motif
- comparer la survie globale et la survie sans progression entre les 2 groupes
- comparer la fréquence de la mise en place des soins de support pendant les 4 premières cures chimiothérapie entre les diabétiques et les non diabétiques avec notamment :
 - l'usage d'une corticothérapie intraveineuse à visée antiémétique avant l'administration de la chimiothérapie
 - l'usage de facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF)

- l'usage de facteurs de croissance érythrocytaires (EPO : érythropoïétine)
- l'usage d'une supplémentation martiale
- l'usage d'un support nutritionnel (oral, entéral ou parentéral)

III. MATERIELS ET METHODE

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique réalisée au sein du service d'oncologie médicale du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille.

2. Population d'étude

a. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- tout patient consultant en hôpital de jour d'oncologie médicale du CHU de Lille pour administration d'une chimiothérapie dans le cadre d'une première néoplasie
- avec une première cure de chimiothérapie administrée entre le 1^{er} mai 2013 et le 1^{er} mai 2016
- quel que soit le type de cancer

b. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- tout patient ayant un antécédent d'autre néoplasie quel que soit le type de traitement réalisé antérieurement
- tout patient en récurrence d'une pathologie néoplasique durant la période d'étude
- tout patient dont le début de chimiothérapie a eu lieu en dehors du CHU de Lille

3. Recueil de données

Les données ont été recueillies grâce au dossier médical informatisé du patient via le logiciel Sillage et grâce aux courriers médicaux rédigés après chaque cure de chimiothérapie en hôpital de jour.

Nous avons défini 2 groupes de sujets : un groupe diabétique et un groupe non diabétique.

La présence d'un diabète était vérifiée :

- par la mention dans les antécédents médicaux du patient
- ou le cas échéant par la présence d'un traitement antidiabétique dans le traitement habituel du patient

Dans les 2 groupes, les caractéristiques cliniques et démographiques suivantes ont été recueillies :

- le sexe
- l'âge au diagnostic du cancer
- la localisation du cancer, la présence de métastases et leur localisation (poumon, foie, os, péritoine, autre site)
- la date de diagnostic définie comme la date de réalisation de la biopsie tumorale si la date était connue ou la date de première consultation avec un oncologue médical le cas échéant
- la date des dernières nouvelles ou la date de décès le cas échéant
- le poids de forme c'est-à-dire le poids habituel du patient, exprimé en kilogrammes (kg) avant le diagnostic du cancer ainsi que la taille exprimée en

mètre (m) permettant de définir l'Indice de Masse Corporelle (IMC) antérieur au cancer (exprimé en kg/m^2) ($\text{IMC} = \text{poids} / (\text{taille}^2)$)

- la présence d'une dyslipidémie, d'un antécédent de tabagisme (actif ou sevré)
- la présence d'une hypertension artérielle, d'un antécédent d'AVC ou d'Accident Ischémique Transitoire (AIT), d'AOMI, d'athéromatose carotidienne, d'une cardiopathie (en précisant le type : hypertensive, rythmique, valvulaire, ischémique ou mixte), d'une coronaropathie. Ces données étaient recueillies dans les 2 groupes de patients et constituaient pour les patients diabétiques une évaluation de la présence de complications macro-angiopathiques de leur diabète

Pour les patients diabétiques, ont été recueillies spécifiquement les données suivantes concernant :

- le type de diabète, la durée d'évolution du diabète, le type de traitement antidiabétique en place avant le début de la chimiothérapie en distinguant la présence de metformine et/ou d'insuline
- les complications macro-angiopathiques comme expliquées ci-dessus
- les complications micro-angiopathiques :
 - présence d'une néphropathie diabétique, présence d'une valeur de micro-albuminurie dans le dossier médical
 - présence d'une neuropathie diabétique
 - présence d'une rétinopathie diabétique
- la notion de modification du traitement antidiabétique dans l'année suivant le début de la chimiothérapie

- la présence d'une HbA1C (hémoglobine glyquée) et sa valeur avant le début de la chimiothérapie
- la présence d'une HbA1C après le début de la chimiothérapie et le délai de réalisation en nombre de jours par rapport au début de la chimiothérapie.

Concernant le déroulement des cures de chimiothérapies, nous avons recueilli :

- la valeur du score de Performans Status selon l'OMS reflétant l'état général du patient le jour de la première cure de chimiothérapie
- le poids de forme du patient ainsi que le poids le jour de la première cure de chimiothérapie permettant un calcul du pourcentage de perte de poids entre le poids de forme et le poids avant la première cure de chimiothérapie
- le nombre de molécules de chimiothérapie administrées : au vu de la grande diversité des protocoles réalisés en fonction du type de cancer, nous avons choisi de distinguer les monochimiothérapies (une seule molécule) des polychimiothérapies (au-delà de 2 molécules)
- la présence d'une réduction de dose entre la première et la quatrième cure de chimiothérapie et le motif de réduction de dose parmi les suivants (Altération de l'État Général (AEG)), hématotoxicité, toxicité digestive, toxicité cutanée, toxicité neurologique, toxicité rénale, autre motif)
- la présence de reports de cure entre la première et la quatrième cure de chimiothérapie, le nombre et le motif des reports de cure parmi les suivants (AEG, infection, hématotoxicité, toxicité digestive, autre motif)
- l'administration de G-CSF, d'EPO ou d'une supplémentation martiale orale ou intraveineuse entre la première et la quatrième cure de chimiothérapie

- l'administration d'une corticothérapie intraveineuse en prémédication de la cure de chimiothérapie avec le recueil de la dose administrée et de l'équivalence en mg/kg reçue pour le patient, la notion de réduction ou d'arrêt de cette corticothérapie intraveineuse entre la première et la quatrième cure de chimiothérapie
- la présence d'un support nutritionnel (oral, entéral ou parentéral) entre la première et la quatrième cure de chimiothérapie
- la survenue d'EI sévère, selon la classification *CTCAE*, dans l'année suivant le début de la chimiothérapie avec la date de constatation de l'EI permettant de calculer un délai de survenue (en jours) par rapport à la réalisation de la première cure de chimiothérapie
- la caractérisation du type d'EI parmi les suivants (AEG, toxicité cutanée, toxicité digestive, toxicité hématologique, toxicité endocrinologique, toxicité rénale, toxicité cardiologique, infection, évènement thromboembolique, toxicité neurologique)

Nous avons ensuite caractérisé par classe d'évènement indésirable le type d'évènement survenu :

- parmi les toxicités digestives : les nausées et vomissements, les diarrhées, les hémorragies digestives et les mucites
- parmi les toxicités hématologiques : la neutropénie, l'anémie et la thrombopénie
- parmi les toxicités cutanées : les syndromes mains-pieds, l'alopecie, la réaction allergique
- parmi les toxicités endocrinologiques : les hyperglycémies, les hypoglycémies, les insuffisances surrénaliennes, les hypertriglycémies

- parmi les infections : les chocs septiques, les neutropénies fébriles et les infections sans signe de gravité clinique ni biologique
- parmi les évènements thromboemboliques : les Thromboses Veineuses Profondes (TVP) et les Embolies Pulmonaires (EP)

Nous avons ensuite recueilli la nécessité d'une hospitalisation dans l'année suivant le début de la chimiothérapie, le délai avant survenue d'une hospitalisation correspondant au nombre de jours entre la date de la première cure de chimiothérapie et la date de début de l'hospitalisation et le motif d'hospitalisation parmi les suivants : AEG, motif cardiologique, digestif, infectieux, endocrinologique, neurologique ou autre motif.

Nous avons recueilli la date de progression si elle survenait et défini la valeur de la survie sans progression (nombre de mois entre la date de diagnostic du cancer et la date de progression) ainsi que la survie globale (nombre de mois entre la date de diagnostic du cancer et la date de décès ou des dernières nouvelles).

4. Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentages. Les variables quantitatives gaussiennes ont été décrites en termes de moyenne et d'écart-type et les variables quantitatives non gaussiennes en termes de médiane et d'intervalles interquartiles. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les comparaisons entre les caractéristiques des patients diabétiques et non diabétiques ont été étudiées à l'aide d'un test du Chi-deux pour les variables qualitatives, à l'aide d'un test t de Student pour la variable continue gaussienne, et à l'aide d'un test U de Mann-Whitney pour les variables continues non gaussiennes.

Les incidences cumulées de survenue d'événements indésirables (EI) de grade 3 ou 4 dans l'année ont été estimées par la méthode de Kalbfleisch et Prentice afin de tenir compte du décès comme événement concurrent. La survie globale et la survie sans progression, sur toute la durée du suivi, ont été estimées avec la méthode de Kaplan Meier.

Tous les modèles ont été effectués sans et avec ajustement sur des variables prédéfinies parmi les variables suivantes : âge au diagnostic, sexe, type de cancer (bon versus mauvais pronostic), présence de métastase au diagnostic, nombre de molécules de chimiothérapie, état général avant le début de la chimiothérapie selon le Performans Status de l'OMS (bon versus mauvais état général) et la perte de poids entre le poids de forme et le poids avant la première cure de chimiothérapie.

Nous avons choisi de regrouper pour l'ajustement les types de cancer en fonction de leur bon ou mauvais pronostic de survie moyenne globale. Nous avons défini les cancers de bon pronostic comme ayant une survie moyenne globale supérieure à 3 ans et les cancers de mauvais pronostic comme ayant une survie moyenne globale inférieure à 3 ans. Les cancers de mauvais pronostic incluent les cancers du pancréas, de l'œsophage, de l'estomac, des voies biliaires, du foie et de primitif inconnu. Les cancers de bon pronostic incluent les cancers du sein, de l'utérus, des ovaires et les cancers colorectaux.

L'état général avant le début de la chimiothérapie était défini comme bon lorsque le Performans Status de l'OMS était coté 0 ou 1 ; mauvais lorsque le Performans Status de l'OMS était coté 2, 3 ou 4.

L'impact du diabète sur les évènements suivants :

- survenue d'un événement indésirable de grade 3 ou 4 dans les 90 jours,
- nécessité d'une hospitalisation,
- nécessité de décalage de cures,
- nécessité de diminuer la dose de chimiothérapie administrée
- usage d'une corticothérapie Intraveineuse (IV), de G-CSF, d'EPO, d'un support nutritionnel et d'une supplémentation martiale

a été analysé à l'aide de modèles de régression logistique sans et avec ajustement.

Nous avons vérifié l'hypothèse de log-linéarité pour les variables d'ajustement continues à l'aide de fonctions splines cubiques restreintes. Les tailles d'effets associées au diabète ont été exprimées par les odds ratio et leur intervalle de confiance à 95%.

La comparaison de la survenue d'un événement indésirable de grade 3-4 dans l'année entre les patients diabétiques et non diabétiques a été effectuée sans et avec ajustement par des modèles de Fine and Gray.

Les comparaisons de la survie globale et de la survie sans progression entre les patients diabétiques et non diabétiques ont été effectuées avec des modèles de Cox sans et avec ajustement. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée pour chaque variable des modèles à l'aide des résidus de Schoenfeld et l'hypothèse de log-linéarité a été vérifiée pour chaque variable continue à l'aide des résidus cumulés de Martingale. Les tailles d'effets associées au diabète ont été exprimées par les sub-

hazards ratio (ou Hazard-ratio) et leur intervalle de confiance à 95% estimés à partir des modèles de Fine and Gray (ou des modèles de Cox). Les variables ne vérifiant pas l'hypothèse de log-linéarité ont été recodées en classes.

Avant de développer les modèles multivariés, nous avons vérifié l'absence de colinéarité entre les variables incluses dans l'analyse multivariée en calculant les facteurs d'inflation de la variance.

Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4). Les analyses statistiques ont été réalisées par l'Unité de Méthodologie - Biostatistique du CHU de Lille.

IV. RESULTATS

1. Étude descriptive

a. Sélection de la population d'étude

1133 patients ont consulté dans le service d'hôpital de jour d'oncologie médicale entre le 1^{er} mai 2013 et le 1^{er} mai 2016. Après vérification des critères d'inclusion, 609 patients étaient éligibles : 490 (80.5%) non diabétiques et 119 (19.5%) diabétiques. Le diagramme de flux est précisé dans la Figure 1.

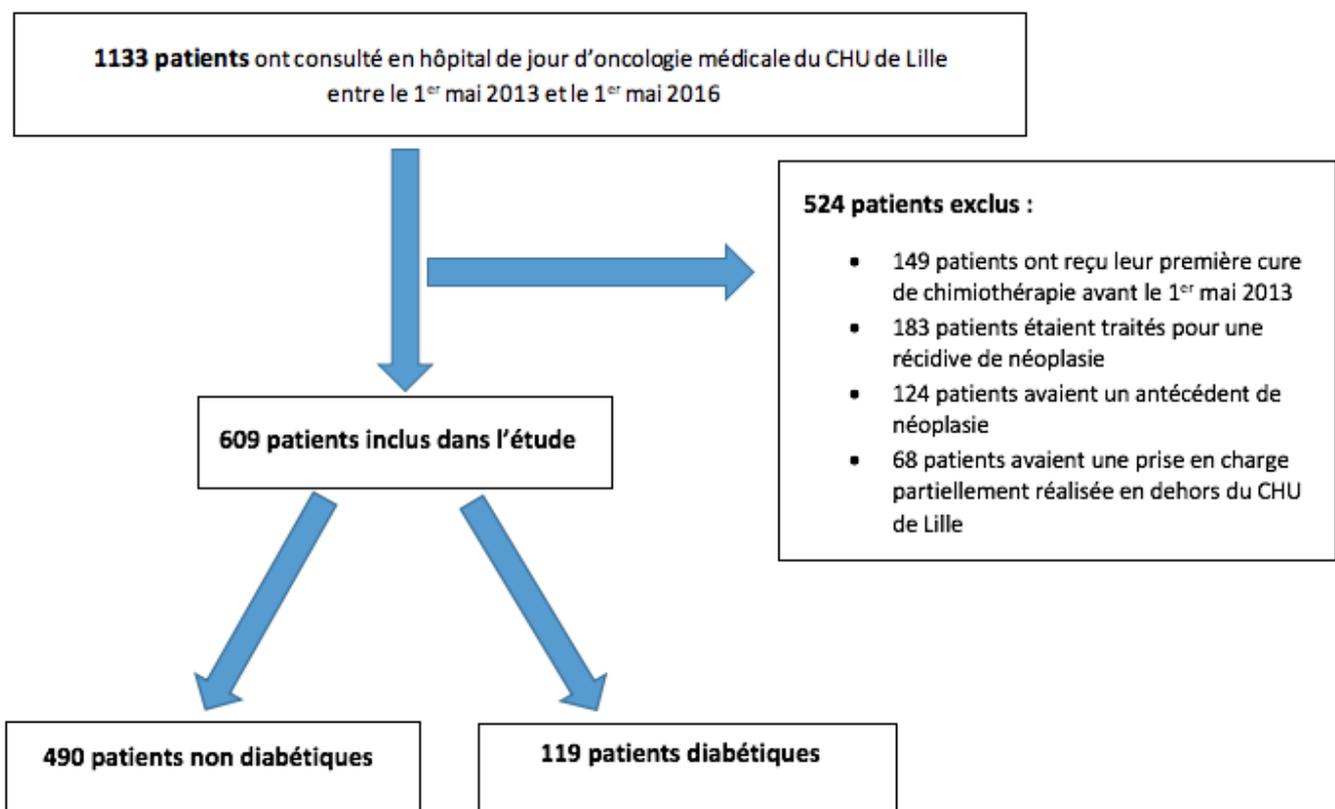


Figure 1 : Diagramme de flux

b. Caractéristiques démographiques et cliniques de la population d'étude

Parmi les 609 patients, il y avait 392 femmes (64.4%). Il y avait plus de femmes dans le groupe non diabétique (68.8%) que dans le groupe diabétique (46.2%) ($p < 0.001$). L'âge moyen au diagnostic était de 65.6 ± 8.6 ans chez les diabétiques et de 58.7 ± 12.6 ans chez les non diabétiques ($p < 0.001$). L'IMC médian antérieur à la maladie était de $30.3 [26.2 ; 34.5]$ kg/m^2 chez les diabétiques et de $24.9 [22.2 ; 28.6]$ kg/m^2 chez les non diabétiques ($p < 0.001$).

Dans la population totale, 263 patients sur 609 (43.2%) étaient métastatiques au moment du diagnostic : 49.1% des cancers du pancréas, 55% des cancers colorectaux, 14.7% des cancers du sein, 19.2% des cancers de l'utérus, 67.3% des cancers de l'ovaire.

Les caractéristiques démographiques et cliniques de la population d'étude sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques et cliniques de la population d'étude

	Non Diabétiques (N=490)	Diabétiques (N=119)	p-valeur
Caractéristiques démographiques			
Age au diagnostic * (années)	58.7 ± 12.6	65.6 ± 8.6	<0.001
Femme N (%)	337 (68.8)	55 (46.2)	<0.001
Caractéristiques oncologiques			
Cancers N (%)			<0.001
« Bon » pronostic	324 (66.1)	53 (44.5)	
« Mauvais » pronostic	166 (33.9)	66 (55.5)	
Présence de métastases au diagnostic	203 (41.4)	60 (50.4)	0.076
Comorbidités			
IMC antérieur au diagnostic (kg/m ²) ‡	24.9 [22.2;28.6]	30.3 [26.2;34.5]	<0.001
Néphropathie N (%)	22/490 (4.5)	18/119 (15.1)	
Cardiopathie N (%)			
Ischémique	12/64 (18.8)	18/34 (52.9)	
Hypertrophique	2/64 (3.1)	3/34 (8.8)	
Dilatée	1/64 (1.6)	6/34 (17.6)	
Rythmique	25/64 (39.1)	2/34 (5.9)	
Valvulaire	13/64 (20.3)	1/34 (2.9)	
Mixte	11/64 (17.2)	4/34 (11.8)	
HTA N (%)	155/490(31.6)	80/119 (67.2)	
AVC N (%)	17/490 (3.5)	6/119 (5.0)	
AIT N (%)	7/490 (1.4)	4/119 (3.7)	
AOMI N (%)	9/10 (90)	13/20 (65.0)	
Artériopathie carotidienne N (%)	9/11 (81.8)	11/19 (57.9)	
Coronaropathie N (%)	17/27 (63.0)	21/26 (80.8)	
Dyslipidémie N (%)	74/490 (15.1)	45/119(37.8)	
Tabac (actif ou sevré) N (%)	98/153 (64.1)	37/63 (58.7)	
Déroulement de la chimiothérapie			
OMS avant C1 (1 ^{ère} cure) N (%)			0.010
Bon état général (OMS=0 ou 1)	425 (86.7)	92 (77.3)	
Mauvais état général (OMS= 2,3 ou 4)	65 (13.3)	27 (22.7)	
Perte de poids entre Poids de forme et poids à C1 (1 ^{ère} cure) (%) ‡	3.2 [0.0;10.0]	8.7 [1.8;16.9]	<0.001
Chimiothérapie N (%)			<0.001
Monochimiothérapie	57 (11.6)	28 (23.5)	
Polychimiothérapie	433 (88.4)	91 (76.5)	

*Moyenne+/-déviation standard ; ‡Médiane [Q1 ; Q3], Q1 : premier interquartile, Q3 : troisième interquartile, Test du Chi-deux pour comparaison des variables qualitatives, Test t de Student pour comparaison des variables continues gaussiennes, Test U de Mann-Whitney pour comparaison des variables continues non gaussiennes.

La proportion de cancers de mauvais pronostic était significativement plus importante chez les diabétiques par rapport aux non diabétiques ($p < 0.001$). L'état général évalué par le score OMS avant la première cure était significativement plus altéré chez les diabétiques par rapport aux non diabétiques ($p = 0.01$). Le pourcentage de perte de poids entre le poids de forme et le poids avant la première cure de chimiothérapie était significativement plus important chez les diabétiques par rapport aux non diabétiques ($p < 0.001$). Les sujets non diabétiques recevaient significativement plus de polychimiothérapie que les sujets diabétiques ($p < 0.001$). (Tableau 4).

Les différents types de cancer représentés dans la population totale sont décrits dans le tableau 5.

Dans la population non diabétique, on notait 57.7 % de cancers digestifs dont 26.9 % cancers colorectaux et 13.5 % cancers du pancréas ; 39.2 % de cancers gynécologiques dont 25.5 % cancers du sein, 9.6% de cancers de l'ovaire ; 3.1 % de cancers de primitifs indéterminés.

Dans la population diabétique, on observait 76.5 % de cancers digestifs dont 23.5% cancers colorectaux et 33.6 % cancers du pancréas ; 21% de cancers gynécologiques dont 9.2 % cancers du sein et 6.7 % cancers de l'ovaire ; 2.5 % de cancers de primitifs indéterminés.

Tableau 5 : Résumé des types de cancer représentés dans la population totale

Type de cancer	Population totale (N=609) N (%)	Non diabétiques (N=490) N (%)	Diabétiques (N=119) N (%)
Cancers digestifs	374 (61.4%)	283 (57.7%)	91 (76.5%)
Colon-rectum	160 (26.3)	132/490 (26.9)	28/119 (23.5)
Pancréas	106 (17.4)	66/490 (13.5)	40/119 (33.6)
Estomac	50 (8.2)	37/490 (7.6)	13/119 (10.9)
Œsophage	34 (5.6)	30/490 (6.1)	4/119 (3.4)
Voies biliaires	20 (3.3)	17/490 (3.5)	3/119 (2.5)
Foie	4 (0.6)	1/490 (0.2)	3/119 (2.5)
Cancers gynécologiques	217 (35.6%)	192 (39.2%)	25 (21%)
Sein	136 (22.3)	125/490 (25.5)	11/119 (9.2)
Ovaire	55 (9)	47/490 (9.6)	8/119 (6.7)
Utérus	26 (4.3)	20/490 (4.1)	6/119 (5.0)
Autres			
Inconnu	18 (3)	15/490 (3.1)	3/119 (2.5)

Concernant le type de diabète, la majorité des patients : 117/119 (98.3%) présentaient un diabète de type 2. La durée médiane d'évolution du diabète au moment du diagnostic de cancer était de 3 ans [0 ;10].

Parmi les diabétiques présentant un cancer du pancréas :

- 21 (53.8%) avaient un diabète antérieur au diagnostic du cancer de plus d'un an
- 9 (23.1%) avaient un diabète diagnostiqué dans l'année précédant le diagnostic de cancer
- 9 (23.1%) avaient un diabète diagnostiqué dans l'année suivant le diagnostic de cancer

Les complications du diabète sont résumées dans le tableau 6. La présence ou l'absence des complications micro et macro-angiopathiques n'étaient pas connues pour tous les diabétiques.

Sur le plan micro-angiopathique :

- Une micro-albuminurie était mentionnée dans le dossier seulement pour 12 (10.1%) patients.
- Pour 89 patients sur 119 (74.8%), la présence ou l'absence de neuropathie diabétique n'était pas précisée.
- Pour 94 patients sur 119 (79%), la présence ou l'absence de rétinopathie diabétique n'était pas connue.

Sur le plan macro-angiopathique :

- 34 patients sur 59 (57.6%) présentaient une cardiopathie dont le détail est disponible dans le tableau 4. Une exploration cardiaque avait été réalisée chez 25 patients (42.4%) éliminant toute cardiopathie. Pour les 60 autres patients (50.4%), il n'y avait pas de notion d'évaluation cardiaque dans leur dossier médical. Leur fonction cardiaque n'était donc pas connue.
- Pour 93 patients diabétiques sur 119, leur statut coronarien n'était pas déterminé. Parmi les 26 autres patients, 21 (80.8%) présentaient une coronaropathie et 5 patients (19.2%) n'en présentaient pas.
- La présence ou l'absence d'une AOMI était non précisée pour 99 patients.
- Pour 100 patients, la présence ou l'absence d'une athéromatose carotidienne était non précisée.

Tableau 6 : Fréquence des complications micro et macro-angiopathiques chez les diabétiques

	Diabétiques (N=119)
Complications macro-angiopathiques	
HTA	80/119 (67.2)
AVC	6/119 (5.0)
AIT	4/119 (3.7)
Cardiopathie	34/59 (57.6)
Coronaropathie	21/26 (80.8)
AOMI	13/20 (65.0)
Athéromatose carotidienne	11/19 (57.9)
Complications micro-angiopathiques	
Néphropathie	18/119 (15.1)
Neuropathie	8/30 (26.7)
Rétinopathie diabétique	8/25 (32.0)
Antécédent de mal perforant plantaire	1/13 (7.7)

94 patients (79%) avaient un traitement antidiabétique avant le début de la chimiothérapie : 45 patients (47.9%) sous Metformine et 38 patients (34.9%) sous insulinothérapie.

46 patients diabétiques sur 119 (38.7%) avaient au moins un dosage d'HbA1C disponible dans leur dossier médical (Tableau 7). Parmi eux, 28 (61%) avaient une HbA1C réalisée uniquement avant le début de la chimiothérapie et 6 (13%) avaient une HbA1C avant et après le début de la chimiothérapie.

Le délai médian avant contrôle de l'HbA1C après le début de la chimiothérapie était de 106.5 jours [46 ; 191].

Au cours de la première année de chimiothérapie, une modification du traitement antidiabétique a été effectuée pour 37 patients diabétiques sur 119 (31.1%). Pour les 82 (68.9%), autres patients, il n'y avait pas d'informations relatives à une adaptation de leur traitement antidiabétique.

Tableau 7 : Surveillance de l'équilibre glycémique et adaptation thérapeutique chez les diabétiques

	Diabétiques (N=119)
Dosage d'HbA1C dans le dossier médical N (%)	46/119 (38.7%)
Dosage d'HbA1C uniquement avant le début de la chimiothérapie N (%)	28/46 (61%)
Dosage d'HbA1C uniquement après le début de la chimiothérapie N (%)	12/46 (26.1%)
Dosage d'HbA1C avant et après le début de la chimiothérapie N (%)	6/46 (13%)
Valeur moyenne d'HbA1C avant la chimiothérapie (%) *	7.8 +/- 2.7
Valeur moyenne d'HbA1C après la chimiothérapie (%) *	8 +/- 2.3
Délai médian de contrôle de l'HbA1C après la chimiothérapie (jours) \aleph	106.5 [46 ; 191]
Modification du traitement diabétique dans l'année suivant le début de la chimiothérapie N (%)	37/119 (31.1%)

* Moyenne +/- déviation standard ; \aleph Médiane [Q1 ; Q3], Q1 : premier interquartile, Q3 : troisième interquartile

2. Étude analytique

a. Survenue d'évènements indésirables de grade 3/4

Concernant le critère de jugement principal, les sujets diabétiques avaient une augmentation du risque d'EI G3/4 à 90 jours du début de la chimiothérapie par rapport aux non diabétiques (OR univarié : 1.75 [1.17 ; 2.63] ($p=0.0064$)).

Après ajustement multivarié sur l'âge au diagnostic, le sexe, l'état général avant la 1^{ère} cure de chimiothérapie, le pronostic du cancer, le nombre de molécules de chimiothérapie, la présence de métastases au diagnostic, le pourcentage de perte de poids entre le poids de forme et le poids à la 1^{ère} cure de chimiothérapie, il persistait une augmentation du risque d'EI G3/4 à 90 jours du début de la chimiothérapie chez les sujets diabétiques par rapport aux non diabétiques ($p=0.04$).

La courbe de survie de l'incidence cumulée d'EI G3/4 dans l'année suivant le début de la chimiothérapie entre les non diabétiques et les diabétiques est présentée avec la

figure 2. Le décès était considéré comme un évènement compétitif de survenue de l'EI. Après ajustement multivarié, il n'y avait pas de différence significative entre les non diabétiques et les diabétiques pour la survenue d'EI G3/4 dans l'année suivant le début de la chimiothérapie ($p=0.12$).

Figure 2 : Courbe d'incidence cumulée de la survenue d'EI G3/4 dans l'année suivant le début de la chimiothérapie entre les non diabétiques (courbe bleue) et les diabétiques (courbe rouge)

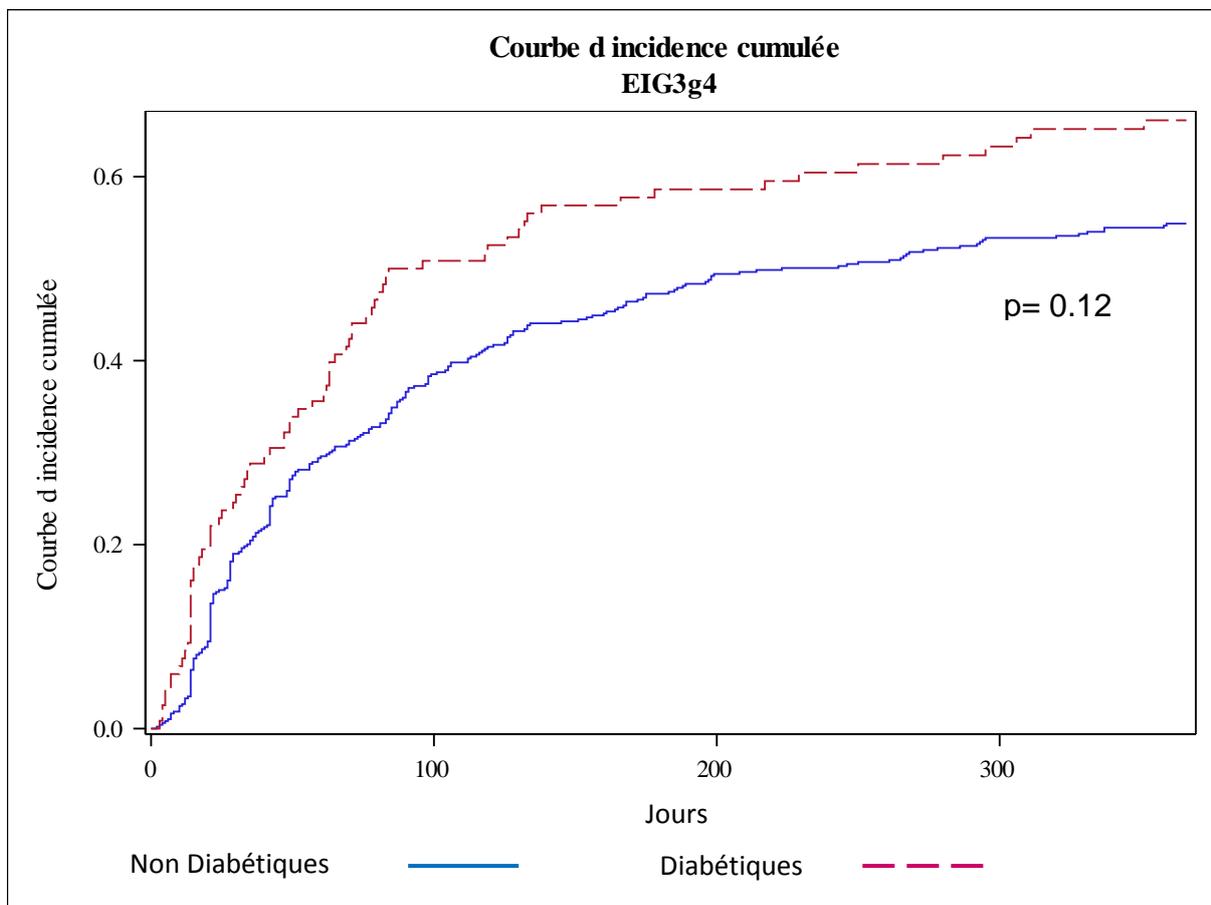


Tableau 8 : Résumé des classes d'EI G3/4 dans la population totale

	Non Diabétiques (N=490)	Diabétiques (N=119)
Altération de l'état général	31/261 (11.9)	10/77 (13.0)
Cutané	15/261 (5.7)	2/77 (2.6)
Digestif	24/261 (9.2)	9/77 (11.7)
Vomissements	8/24 (33.3)	2/9 (22.2)
Mucite	3/24 (12.5)	2/9 (22.2)
Diarrhées	11/24 (45.8)	4/9 (44.4)
Hémorragie digestive	2/24 (8.3)	1/9 (11.1)
Hématologique	70/261 (26.8)	10/77 (13.0)
Anémie	8/70 (11.4)	1/10 (10.0)
Neutropénie	58/70 (82.9)	7/10 (70.0)
Thrombopénie	4/70 (5.7)	2/10 (20.0)
Endocrinologique	0/261 (0.0)	10/77 (13.0)
Hyperglycémie		6/10 (60.0)
Hypoglycémie		2/10 (20.0)
Insuffisance surrénalienne		1/10 (10.0)
Hypertriglycéridémie		1/10 (10.0)
Rénal	5/261 (1.9)	1/77 (1.3)
Cardiologique	1/261 (0.4)	2/77 (2.6)
Infectieux	51/261 (19.5)	20/77 (26.0)
Choc septique	1/51 (2.0)	4/20 (20.0)
Neutropénie fébrile	14/51 (27.5)	4/20 (20.0)
Infection sans signe de gravité clinique ni biologique	36/51 (70.6)	13/20 (65.0)
Thromboembolique	49/261 (18.8)	9/77 (11.7)
Thrombose Veineuse Profonde	25/49 (51.0)	4/9 (44.4)
Embolie Pulmonaire	24/49 (49.0)	5/9 (55.6)
Neurologique	15/261 (5.7)	4/77 (5.2)

Chez les diabétiques, les principales toxicités de G3/4 sont représentées par les infections (26%), les complications hématologiques (13%), les complications endocrinologiques (13%) et l'AEG (13%). Parmi les complications endocrinologiques, 8 sur 10 (80%) étaient des déséquilibres glycémiques (hyperglycémies ou hypoglycémies).

Chez les non diabétiques, les principales toxicités de G3/4 sont représentées par les toxicités hématologiques (26.8%), les infections (19.5%), les complications thromboemboliques (18.8%) (Tableau 8).

b. Risque d'hospitalisation

Dans l'année qui suit le début de la chimiothérapie, les sujets diabétiques ont deux fois plus de risque d'être hospitalisés que les sujets non diabétiques (OR univarié : 2.1 [1.40 ; 3.15], $p=0.0003$). Après ajustement multivarié sur l'âge au diagnostic, le sexe, l'état général avant la 1ère cure de chimiothérapie, le pronostic du cancer, le nombre de molécules de chimiothérapie, la présence de métastases au diagnostic, le pourcentage de perte de poids entre le poids de forme et le poids à la 1ère cure de chimiothérapie, le diabète n'était plus significativement associé au risque d'hospitalisation dans l'année ($p=0.051$).

La survenue d'un évènement infectieux était le principal motif d'hospitalisation pour les diabétiques (25%). Parmi les autres motifs d'hospitalisation chez les diabétiques, 15% avaient un motif endocrinologique (dont 88.8% pour déséquilibre du diabète). Pour les sujets non diabétiques, la survenue d'un évènement infectieux (29.4%) ou digestif (29.4%) était équitablement les principaux motifs à l'origine d'une hospitalisation dans l'année suivant le début de la chimiothérapie (Tableau 9).

c. Adaptations thérapeutiques oncologiques

- Concernant le protocole de chimiothérapie :

Les motifs de réduction de dose et de décalage de cures sont résumés dans le tableau 9.

Le principal motif de réduction de dose était l'altération de l'état général pour 41% des non diabétiques et 33.3 % des diabétiques. La survenue de diarrhées était le principal motif de réduction de dose pour toxicité digestive pour 57.2% des non diabétiques et 57.1% des diabétiques. La principale toxicité hématologique occasionnant une réduction de dose de chimiothérapie était la neutropénie pour les non diabétiques (88.9%). Quatre patients diabétiques ont une réduction de dose pour hématotoxicité (2 pour anémie et 2 pour thrombopénie). Aucun motif de réduction de dose n'était lié à une cause endocrinologique.

Le principal motif de décalage de cures était l'hématotoxicité chez les diabétiques et les non diabétiques, respectivement 37.8% et 68.3% des cas.

Il n'y avait pas de différence entre les sujets diabétiques et non diabétiques concernant le risque de réduction de dose et de décalage de cures, respectivement $p=0.61$ et $p=0.30$.

- Concernant les soins de support associés :

453 non diabétiques (92.4%) et 97 diabétiques (81.5%) ont bénéficié de l'administration d'une corticothérapie intraveineuse en prémédication de la chimiothérapie durant les 4 premières cures de chimiothérapie avec respectivement une posologie médiane de 1.2 mg/kg [1.0 ; 1.5] pour les non diabétiques et 1 mg/kg [0.9 ; 1.2] pour les diabétiques. Au cours des 4 premières cures, la corticothérapie

intraveineuse était arrêtée pour 4 (4.1%) diabétiques et 3 non diabétiques (0.7%) ou réduite pour 1 diabétique (1%) et 9 non diabétiques (2%). Après ajustement multivarié sur l'âge au diagnostic, le nombre de molécules de chimiothérapie, le pronostic du cancer et l'état général avant la chimiothérapie, il n'y avait pas de différence significative de taux d'administration d'une corticothérapie IV entre les non diabétiques et les diabétiques ($p= 0.81$).

Concernant la fréquence de mise en place des autres soins de support : GCSF, EPO, supplémentation martiale et support nutritionnel, on ne notait pas de différence significative entre les diabétiques et les non diabétiques (Tableau 10).

Tableau 9 : Fréquences et motifs des réductions de dose, décalages de cures de chimiothérapie et hospitalisation dans l'année suivant le début de la chimiothérapie entre les non diabétiques et les diabétiques.

	Non diabétiques (N=490)	Diabétiques (N=119)
Réduction de dose de chimiothérapie N (%)	122/490 (24.9)	27/119 (22.7)
Motif de réduction de dose N (%) :		
Altération de l'état général	50/122 (41.0)	9/27 (33.3)
Toxicité cutanée	1/122 (0.8)	1/27 (3.7)
Toxicité digestive	14/122 (11.5)	7/27 (25.9)
Toxicité hématologique	18/122 (14.8)	4/27 (14.8)
Toxicité neurologique	34/122 (27.9)	5/27 (18.5)
Toxicité rénale	2/122 (1.6)	0/27 (0.0)
Autre motif	3/122 (2.5)	1/27 (3.7)
Toxicité digestive N (%) :		
Vomissements	3/14 (21.4)	1/7 (14.3)
Diarrhées	8/14 (57.2)	4/7 (57.1)
Nausées	0/14 (0.0)	1/7 (14.3)
Perturbations du bilan hépatique	3/14 (21.4)	1/7 (14.3)
Toxicité hématologique N (%) :		
Anémie	0/18 (0.0)	2/4 (50.0)
Thrombopénie	2/18 (11.1)	2/4 (50.0)
Neutropénie	16/18 (88.9)	0/4 (0.0)
Décalage de cures N (%)	161/490 (32.9)	45/119 (37.8)
Nombre de décalages		
1 décalage	124/161 (77.0)	32/45 (71.1)
≥ 2 décalages	37/161 (23.0)	13/45 (28.9)
Motif de décalage de cures N (%) :		
Infection	25/161 (15.5)	12/45 (26.7)
Toxicité hématologique	110/161 (68.3)	17/45 (37.8)
Toxicité digestive	8/161 (5.0)	8/45 (17.8)
Altération de l'état général	9/161 (5.6)	4/45 (8.9)
Autre motif	15/161 (9.3)	9/45 (20.0)
Hospitalisation dans l'année N (%)	160/490 (32.7)	60/119 (50.4)
Motif d'hospitalisation N (%)		
Altération de l'état général	27/160 (16.9)	10/60 (16.7)
Évènement cardiologique	2/160 (1.3)	6/60 (10.0)
Évènement digestif	47/160 (29.4)	10/60 (16.7)
Évènement infectieux	47/160 (29.4)	15/60 (25.0)
Évènement endocrinologique	0/160 (0.0)	9/60 (15.0)
Déséquilibre glycémique		8/9 (88.8%)
Insuffisance surrénalienne aigue		1/9 (11.1%)
Évènement neurologique	11/160 (6.9)	4/60 (6.7)
Autre motif	26/160 (16.3)	6/60 (10.0)

Tableau 10 : Fréquence de mise en place des soins de support entre les non diabétiques et les diabétiques

Soins de support de la chimiothérapie	Non diabétiques (N=490)	Diabétiques (N=119)	OR multivarié Diabétiques versus Non diabétiques [IC95%]	p-valeur
Apport de GCSF N (%)	166/490 (33.9)	27/119 (22.7)	0.84 [0.51 ; 1.39]	0.50
Apport d'EPO N (%)	11/490 (2.2)	6/119 (5.0)	1.40 [0.48 ; 4.06]	0.54
Apport de Fer (IV ou po) N (%)	71/490 (14.5)	30/119 (25.2)	1.64 [0.99 ; 2.73]	0.06
Corticothérapie IV N (%)	453/490 (92.4)	97/119 (81.5)	0.536 [0.22 ; 1.31]	0.17

d. Survie globale et survie sans progression

La médiane de survie globale était de 2137 jours [1365 ; DM] soit 71.2 mois [45.5 ; DM] chez les non diabétiques et 937 jours [701 ; 1593] soit 31.2 mois [23.4 ; 53.1] chez les diabétiques toutes tumeurs confondues. Après ajustement sur l'âge au diagnostic, le sexe, l'état général avant la 1^{ère} cure de chimiothérapie, le pronostic du cancer, la présence de métastases au diagnostic, le pourcentage de perte de poids entre le poids de forme et le poids à la 1^{ère} cure de chimiothérapie, il n'y avait pas de différence de survie globale entre les diabétiques et les non diabétiques (p=0.79) (Figure 3).

La médiane de survie sans progression était de 652 jours [528 ; 827] soit 21.7 mois [17.6 ; 27.6] chez les non diabétiques et 339 jours [228 ; 438] soit 11.3 mois [7.6 ; 14.6] chez les diabétiques. Après ajustement multivarié sur l'âge au diagnostic, le sexe, l'état général avant la 1^{ère} cure de chimiothérapie, le pronostic du cancer, la présence de métastases au diagnostic, le pourcentage de perte de poids entre le poids de forme et le poids à la 1^{ère} cure de chimiothérapie, il n'y avait pas de différence de survie sans progression entre les diabétiques et les non diabétiques (p=0.34) (Figure 4).

Figure 3 : Courbe de survie globale entre les non diabétiques (courbe bleue) et les diabétiques (courbe rouge)

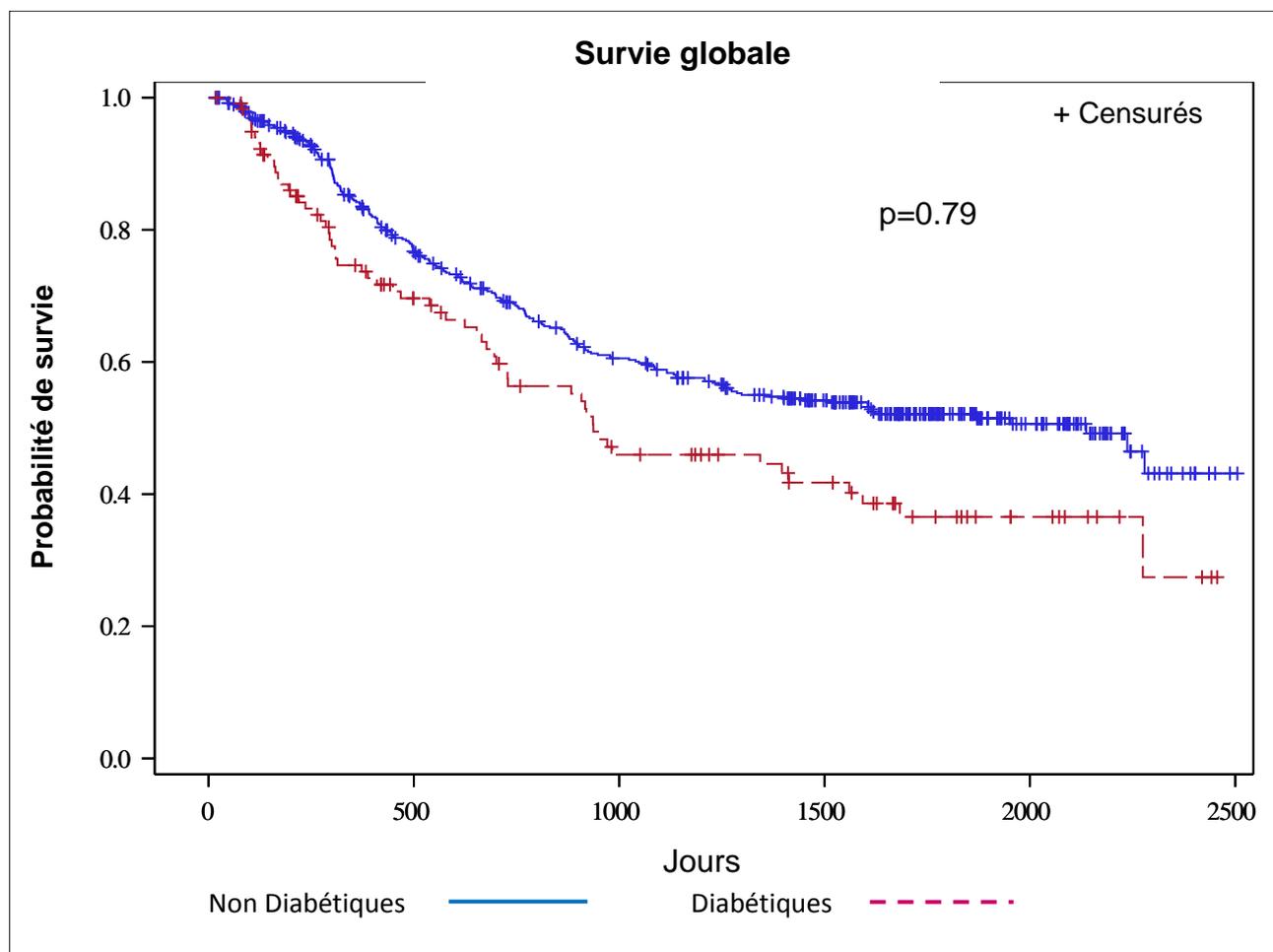
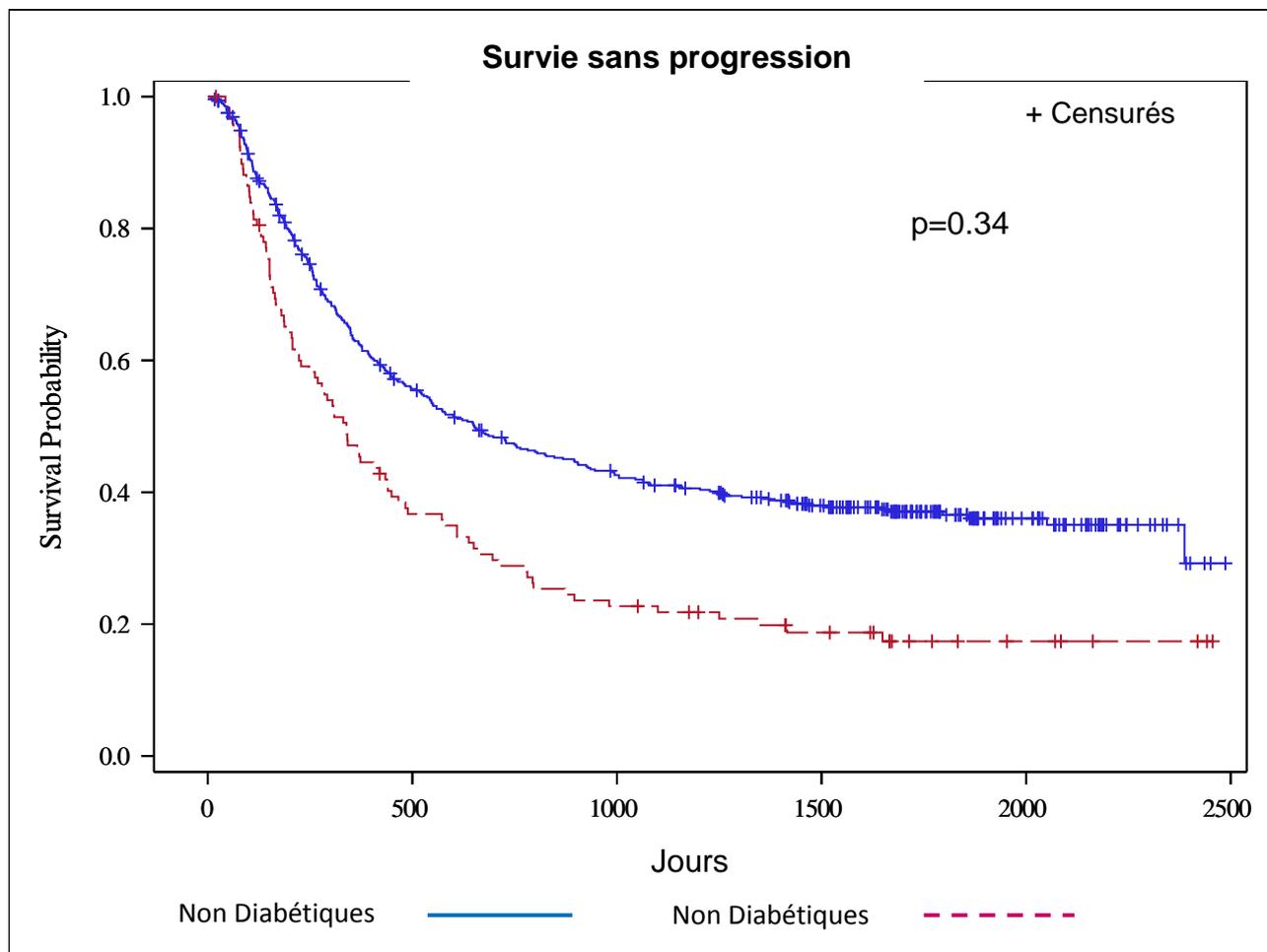


Figure 4 : Courbe de survie sans progression entre les non diabétiques (courbe bleue) et les diabétiques (courbe rouge)



V. DISCUSSION

Dans notre étude, parmi les patients suivis pour un cancer, un patient sur 5 est diabétique, ce qui est concordant avec les données de la littérature (5). Il est donc important pour l'ensemble des médecins et notamment les oncologues prenant en soin le patient de connaître l'impact potentiel du diabète sur les traitements carcinologiques, en particulier la chimiothérapie, ainsi que l'importance du contrôle glycémique (9).

Les principaux résultats de notre étude sont résumés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Analyse uni et multivariée concernant le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires

	OR univarié	p-valeur	OR multivarié	p-valeur
EI G3/4 à 90 jours	1.75 [1.17 ; 2.63]	p=0.0064	1.57 [1.02 ; 2.42]	p=0.04
Hospitalisation dans l'année	2.1 [1.40 ; 3.15]	p=0.0003	1.56 [0.99 ; 2.43]	p=0.051
Réduction de dose de chimiothérapie	0.88 [0.55 ; 1.42]	p=0.61	0.68 [0.41 ; 1.12]	p= 0.13
Décalage de cures de chimiothérapie	1.24 [0.82 ; 1.88]	p=0.30	1.25 [0.78 ; 2.00]	p=0.35

1. Survenue d'évènements indésirables liés à la chimiothérapie et risque d'hospitalisation

Dans notre étude, le risque de survenue d'EI G3/4 est significativement plus élevé chez les sujets diabétiques par rapport aux non diabétiques dans les 90 premiers jours suivant le début de la chimiothérapie c'est-à-dire très précocement dans leur prise en charge (OR multivarié : 1.57 [1.02;2.42], (p=0.04)). Chez les sujets diabétiques, les principaux EI G3/4 dans les 90 jours suivant le début de la chimiothérapie sont représentées par les infections (26%), les complications hématologiques (13%), les complications endocrinologiques (13%) et l'AEG (13%).

Dans l'année suivant le début de la chimiothérapie, il n'y a pas de différence dans l'incidence cumulée de survenue d'EI G3/4 entre les diabétiques et les non diabétiques ceci étant lié probablement au lissage de l'impact du diabète eu égard aux autres facteurs de risques de toxicité (comme la perte de poids, l'AEG, l'évolution de la maladie...).

Le risque d'hospitalisation dans l'année suivant le début de la chimiothérapie était significativement multiplié par 2 pour les sujets diabétiques en analyse univariée (OR : 2.1 [1.40 ; 3.15], $p=0.0003$) mais n'était plus significatif en analyse multivariée ($p=0.051$). 15 % des hospitalisations des sujets diabétiques survenaient pour un motif endocrinologique avec déséquilibre du diabète dans 88.8% des cas ce qui serait potentiellement évitable si une surveillance glycémique et une adaptation thérapeutique étaient mises en place. Le risque d'être hospitalisé précocement, dans les 90 jours du début d'une chimiothérapie, mériterait d'être précisé dans de futures analyses statistiques.

Du fait des complications du diabète, les sujets diabétiques sont plus à risque de cumuler les comorbidités (cardiaques, rénales...). Il s'agit d'une population plus « fragile » et plus à risque de décompenser ces comorbidités, donc d'avoir des EI et d'être hospitalisée (11,12).

Srokowski et al ont analysé les données de 11 826 femmes traitées par chimiothérapie adjuvante pour un cancer du sein et ont évalué la survenue de toxicités en lien avec la chimiothérapie et le risque d'hospitalisation (13). Ils ont mis en évidence que les diabétiques avaient une augmentation du risque d'être hospitalisées pour survenue d'un EI lié à la chimiothérapie quel qu'il soit (OR : 1.38 IC 95% [1.23 ; 1.56], pour fièvre ou infection (OR: 1.43 IC 95% [1.2 ; 1.7]), pour neutropénie (OR : 1.22 IC 95%

[1.03 ;1.45]), pour anémie (OR : 1.24 IC95% [1.05 ;1.47]) et pour toutes causes confondues (OR : 1.32 IC95% [1.19 ; 1.46]).

D'autres auteurs étudiant les toxicités de la chimiothérapie dans le cancer du côlon n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque chez les sujets diabétiques mais cela peut potentiellement être expliqué par le fait que la population était plus jeune et que les molécules de chimiothérapies administrées étaient moins cytotoxiques (14).

Park et al ont mis en évidence que les principaux facteurs de risque associés à la survenue d'une infection chez les sujets traités par chimiothérapie pour leur cancer étaient la présence d'un diabète sous-jacent (OR : 2.44 IC 95% [1.18 : 5.05], $p = 0.016$) ou l'utilisation de certaines molécules de chimiothérapie (vinca-alcaloïdes, agents alkylants) (15). Dans leur méta-analyse, Alenzi et al ont mis en évidence une augmentation de risque de 32% de neutropénie induite par la chimiothérapie chez les patients diabétiques (OR = 1.32, IC 95% [1.06 ;1.64]) (16). Le diabète a également été mis en évidence comme le seul facteur de risque de survenue de neutropénie fébrile en contexte de chimiothérapie pour leucémie aigüe myéloïde (17).

La survenue d'infection peut impacter le traitement du cancer en augmentant la durée du séjour à l'hôpital, en occasionnant des retards dans l'administration de la chimiothérapie. Cela peut affecter de façon importante le pronostic du patient et majorer le risque de décès. Sur le plan médico-économique, cela peut également entraîner une augmentation des coûts.

La prépondérance d'EI infectieux chez les diabétiques sous chimiothérapie peut également être expliquée par le fait que les infections sont des pathologies fréquentes dans cette population ainsi qu'une cause bien connue de leur morbi-mortalité (18). Certaines infections sont plus courantes chez les sujets diabétiques notamment les

infections respiratoires, urinaires, cutanéomuqueuses, mycotiques ainsi que les maux perforants plantaires et peuvent être d'une sévérité accrue dans cette population (19).

Par ailleurs, même si les résultats des études sont parfois discordants, plusieurs aspects du système immunitaire semblent être altérés chez les diabétiques : adhérence des leucocytes, chimiotactisme, phagocytose ainsi que le fonctionnement du système antioxydant (18,20).

Un bon contrôle glycémique au début de la chimiothérapie semble être un facteur important pour limiter la survenue d'EI. En effet, il a déjà été démontré que l'hyperglycémie réduisait la dégranulation des Polynucléaires Neutrophiles (PNN) même chez les sujets sains et régula négativement la voie d'activation induite par le LipoPolySaccharide (LPS), qui est un composant de la paroi bactérienne des bacilles Gram négatifs, ainsi que la production d'interleukine 1 alpha (21). Les leucocytes des sujets diabétiques produiraient plus de dérivés réactifs de l'oxygène notamment d'anions superoxydes potentiellement en réaction à l'hyperglycémie (22). Le stress du réticulum endoplasmique et la production de dérivés réactifs de l'oxygène induits par l'hyperglycémie pourraient impacter négativement la fonction des lymphocytes Natural Killer (NK) chez les sujets diabétiques (23). Or, les lymphocytes NK sont impliqués dans la reconnaissance des infections bactériennes et virales ainsi que des tumeurs.

Brunello et al ont mis en évidence que l'hyperglycémie augmentait le risque de toxicité non hématologique chez des patients traités par chimiothérapie pour un lymphome non hodgkinien ou un cancer de prostate (24). L'équilibre glycémique est également décrit comme ayant un impact sur la survenue d'EI quel qu'il soit, d'infection ou d'hospitalisation durant le traitement et le risque d'avoir une réduction de dose ou un arrêt prématuré de la chimiothérapie (25). Cependant, dans notre étude, nous n'avons

pas mis en évidence de différence de réduction de dose ou de décalage de cures entre les diabétiques et les non diabétiques. L'absence de différence de réduction de doses peut potentiellement être expliquée par le fait que les diabétiques reçoivent déjà plus souvent une monochimiothérapie par rapport aux non diabétiques dans notre étude.

Le sexe masculin, la présence d'une insulinothérapie seule ou combinée avec un antidiabétique oral, un diabète évoluant depuis plus de 5 ans et une HbA1C au début de la chimiothérapie > 7% ont été suggérés comme potentiels facteurs prédictifs de la survenue d'EI (24). De plus, certaines molécules de chimiothérapie et les corticoïdes (administrés en intraveineux en prémédication de la chimiothérapie ou par voie orale dans les jours suivants) exposent le patient diabétique au risque hyperglycémique (26). Par ailleurs, l'altération de l'état général, notamment l'asthénie, la douleur et la neuropathie, sont des symptômes qui peuvent être communément mis en évidence en cas de diabète déséquilibré et en cas de cancer. Le maintien d'un équilibre glycémique correct pourrait jouer un rôle dans l'intensité de cette symptomatologie (24).

2. Survie globale et survie sans progression

Nous n'avons pas mis en évidence de différence de survie globale (SG) ni de survie sans progression (SSP) chez les diabétiques par rapport aux non diabétiques après ajustement multivarié sur l'âge au diagnostic, le sexe, l'état général avant la 1^{ère} cure de chimiothérapie, le pronostic du cancer, la présence de métastases au diagnostic, le pourcentage de perte de poids entre le poids de forme et le poids à la 1^{ère} cure de chimiothérapie.

Dans la littérature, les résultats varient en fonction des études et du type de cancer. Certaines études ne mettent pas en évidence d'impact du diabète (27–48). D'autres,

en revanche, montrent que la présence d'un diabète impacte de façon péjorative la SG et la SSP des diabétiques par rapports aux non diabétiques (14,49–58).

Plusieurs méta-analyses suggèrent que les patients diabétiques traités par metformine auraient une survie globale augmentée par rapport aux diabétiques non traités par metformine (37,50,59–61). D'autres suggèrent que parmi les patients diabétiques, ceux ayant un mauvais équilibre glycémique (avec un seuil d'HbA1C défini comme supérieur à 7%), ont une survie globale, une survie spécifique au cancer et une survie sans progression diminuées par rapport aux patients avec un bon équilibre glycémique (51,62).

Plusieurs hypothèses ont été soulevées concernant l'impact sur la survie, parmi lesquelles l'imputabilité de l'hyperinsulinémie, de l'insulinorésistance et de l'hyperglycémie induite par le diabète de type 2. L'hyperinsulinémie est responsable d'une augmentation de l'expression d'Insulin-like growth factor-1 (IGF-1). Dans les études in vitro, in vivo chez l'animal et dans les études épidémiologiques chez l'Homme, la présence à taux élevés d'insuline, d'IGF-1 et d'IGF-2 favorise la croissance tumorale (63,64). L'hyperglycémie chronique serait également à l'origine d'un microenvironnement riche et favorable à la division des cellules cancéreuses qui ont des besoins métaboliques plus élevés et une consommation de glucose plus importante que les cellules saines (64).

3. Soins de support

Il n'y avait pas de différence concernant la fréquence de l'usage d'une corticothérapie IV, de G-CSF, d'EPO, de supplémentation martiale et de support nutritionnel entre les diabétiques et les non diabétiques. L'accès aux soins de support entre les 2 groupes était donc équivalent.

Les sujets diabétiques recevaient dans notre étude une corticothérapie intraveineuse avec une posologie similaire aux non-diabétiques dans le cadre de la prévention des nausées et vomissements avant administration de la chimiothérapie. En oncologie, les corticoïdes peuvent également être administrés à visée antalgique, ou encore à visée anti-inflammatoire par exemple en cas de syndrome occlusif induit par la carcinose péritonéale ou d'œdème sur métastases cérébrales. Dans notre étude, nous avons mis en évidence que les arrêts ou les réductions de doses des corticoïdes étaient peu réalisés en pratique clinique. Or l'administration de corticoïdes à forte dose peut être responsable d'une hyperglycémie en lien avec une élévation de la néoglucogenèse hépatique, une augmentation de l'insulinorésistance et une réduction de l'insulinosécrétion (11). La supplémentation nutritionnelle est également potentiellement pourvoyeuse d'hyperglycémie. Il est essentiel que les diabétiques en soient avertis pour qu'ils majorent leur surveillance glycémique suivant l'administration de corticoïdes et qu'une adaptation du traitement antidiabétique soit rapidement mise en place si nécessaire.

Du fait de l'importance de l'hématotoxicité dans les EI G3/4 précoces chez les diabétiques, un recours plus important et plus rapide aux G-CSF, à l'EPO et à la supplémentation martiale mériterait d'être discuté dans cette population.

4. Connaissance du diabète et de ses complications

Dans notre population d'étude, il y avait plus de femmes dans le groupe non-diabétiques du fait de la prévalence des cancers gynécologiques (39.2%) dans ce groupe. Comme fréquemment observés dans la population générale, les diabétiques étaient plus âgés et en surpoids par rapport aux non diabétiques.

Les complications micro et macro-angiopathiques étaient insuffisamment connues au sein des patients diabétiques avant le début de la chimiothérapie. Plus de la moitié des diabétiques n'avaient pas d'évaluation cardiaque connue avant le début de la chimiothérapie. Pour 74.8% des diabétiques, la présence ou l'absence d'une neuropathie n'était pas précisée dans leur dossier médical avant le début de la chimiothérapie. Or, certaines molécules de chimiothérapie étant pourvoyeuses de neuropathie secondaire, il semble important que l'état neurologique de base du patient soit déterminé.

L'équilibre glycémique était insuffisamment connu avec une valeur d'HbA1C disponible dans le dossier médical d'oncologie pour uniquement 46 patients (38.7%). Parmi ces patients, 28 (61%) ont eu un dosage d'HbA1C préthérapeutique mais n'ont pas eu de réévaluation ultérieure et 12 patients (26.1%) ont eu une HbA1C après le début de la chimiothérapie sans valeur préthérapeutique de référence. Seuls 6 patients (13%) avaient une surveillance correcte c'est-à-dire une HbA1C avant et après le début de la chimiothérapie. Cependant, du fait du caractère rétrospectif du recueil, il est possible que le dosage d'HbA1C ait été réalisé mais non communiqué dans le dossier médical du patient. Néanmoins, lorsque l'HbA1C était réalisée, les conditions de réalisations étaient correctes, car le délai médian de réalisation d'une HbA1C de contrôle après le début de la chimiothérapie était de 106.5 jours [46 ; 191] soit concordant avec les recommandations habituelles de réalisation tous les 3 mois.

5. Forces de l'étude

Notre étude est originale car elle évaluait la survenue d'évènements indésirables sévères liés à la chimiothérapie chez les patients diabétiques par rapport aux non diabétiques quel que soit le type de cancer ce qui constitue une donnée peu connue et peu décrite dans la littérature médicale.

Notre échantillon était de taille satisfaisante avec un recrutement de patients sur 3 années consécutives.

L'intérêt de notre travail était également de comparer avec des données de vie réelle la fréquence des différents EI sévères survenus entre les 2 groupes pour cibler les risques auxquels sont plus souvent exposés les diabétiques. Nous avons évalué les soins de support en place notamment ceux qui pourraient être ciblés chez les sujets diabétiques. Nous avons également déterminé la prévalence des sujets diabétiques consultant dans un service d'oncologie médicale générale (celui du CHU de Lille) ainsi que les différents types de cancers traités.

6. Limites de l'étude

Le caractère rétrospectif de notre étude a pu être responsable des données manquantes notamment dans la connaissance des complications du diabète.

L'étude étant monocentrique, la prévalence des différents types de cancers est le reflet de l'activité propre du service d'oncologie médicale du CHU de Lille. Cela a pu occasionner un biais de sélection de la population avec une prépondérance des cancers digestifs et gynécologiques.

Nous n'avons pas pu ajuster nos analyses sur la présence de comorbidités majeures comme la cardiopathie du fait du grand nombre de données manquantes concernant ce paramètre.

7. Perspectives

Grâce aux progrès oncologiques récents notamment sur l'amélioration des survies de patients, il est nécessaire que les complications micro et macro-angiopathiques ainsi que l'équilibre glycémique du diabète soient mieux connus de l'oncologue au vu de l'impact possible du diabète et de ses complications sur la prise en charge et la qualité de vie des patients. En effet, les patients diabétiques atteints de cancer et les oncologues ont tendance à prioriser le traitement oncologique plutôt que le suivi du diabète, les complications du diabète étant souvent perçues comme tardives donc non menaçantes par rapport aux complications plus précoces de la maladie cancéreuse (65). Or l'équilibre glycémique est décrit comme ayant un impact potentiel en terme de survie globale et de survie sans progression (66,67).

Notre étude a montré que le diabète ne doit pas être négligé car générateur d'EI précoces et sévères. Une adaptation du traitement carcinologique et des soins de support associés, avec notamment éventuelle adaptation des corticoïdes (arrêt ou réduction de dose), doit à l'avenir se discuter afin d'obtenir un équilibre glycémique satisfaisant et potentiellement moins de complications.

Une implication du patient dans la gestion et la surveillance de son diabète est également essentielle. Il a déjà été démontré que les patients diabétiques traités pour un cancer chez qui une éducation thérapeutique concernant leur diabète a été instaurée ont un suivi médical et une surveillance de leur HbA1C plus réguliers ainsi

qu'un nombre d'hospitalisation et de consultations aux urgences moindres que ceux n'en ayant pas bénéficié (68).

Suite aux résultats de ce travail, l'intérêt de la mise en place d'un suivi diabétologique précoce des patients débutant leur chimiothérapie pourrait être évaluée de façon prospective et faire l'objet à l'avenir d'une plus grande interaction entre services d'oncologie médicale et d'endocrino-diabétologie.

Enfin, une vigilance accrue est nécessaire chez les sujets diabétiques notamment vis-à-vis du risque infectieux et de l'hématotoxicité. Un recours plus fréquent à la prophylaxie de la neutropénie par GCSF et au traitement de l'anémie par EPO ou supplémentation martiale si nécessaire pourrait se discuter et être évalué de façon prospective chez les sujets diabétiques.

VI. CONCLUSION

La présence d'un diabète impacte négativement et précocement la prise en charge des patients atteints d'un cancer sous chimiothérapie avec une augmentation du risque d'EI sévère dans les 90 jours suivant le début de la chimiothérapie.

La gestion du diabète est souvent perçue comme non prioritaire par les oncologues, les médecins traitants mais également les patients eux-mêmes face à la nécessité de la prise en charge du cancer. Or l'équilibre glycémique est un enjeu majeur afin d'améliorer l'efficacité des traitements carcinologiques et la qualité de vie des patients diabétiques en cours de chimiothérapie.

Des études prospectives sont souhaitables afin d'évaluer l'intérêt d'une prise en charge anticipée et ciblée des patients diabétiques à l'initiation d'une chimiothérapie, via l'intervention précoce de professionnels de la diabétologie (médecins, infirmiers de pratiques avancées).

VII. VALORISATION DE CE TRAVAIL

Soumission d'un abstract au congrès ESMO 2020

Abstract 3675

Impact of diabetes mellitus in cancer patients treated by chemotherapy: a real-life study

Type: Abstract

Category: Supportive care

Authors: A. Mailliez¹, C. Ternynck², A. Duhamel², A. Ploquin³, C. Desauw³, N. Bertrand³, A. Vambergue¹, A. Turpin³; ¹Endocrinology, Hopital Claude Huriez, Lille, France, ²Univ. Lille, EA 2694, Santé Publique, épidémiologie et Qualité des Soins, F-59000, Lille, France., CHU de Lille, Lille, France, ³Medical Oncology, Hopital Claude Huriez, Lille, France

Background

Diabetes mellitus is an important comorbidity to consider in cancer patients management because of its potentials multiples complications. Our objective was to evaluate the impact of diabetes mellitus in patient's outcomes.

Methods

We performed a monocentric retrospective study. Patients treated for a first cycle of chemotherapy for cancer in Lille University Hospital Oncology Unit between May 2013 and May 2016 were included. Exclusion criteria were pts > 1 line of chemotherapy or with history of other cancer. A descriptive study was done.

Results

609 patients were included, 490 (80.5%) non diabetics and 119 (19.5%) diabetics. Tumour locations were digestive (106 pancreatic, 160 colorectal, 108 other); gynecological (136 breast, 55 ovarian, 20 uterus) and 18 primary unknown. Diabetics patients were older (median age at diagnosis [IQR]: 65.8 [59.9; 70.7] years in diabetics vs 59.9 [49.8; 67.4] years in non-diabetics), had more cardiac (57.6% vs 33.2%) and renal (15.1% vs 4.5%) comorbidities and had a higher BMI (median BMI: 30.3 [26.2; 34.5] kg / m² in diabetics and 24.9 [22.2; 28.6] kg / m² in non-diabetics).

In the first 3 months of chemotherapy, grade 3/4 toxicities (G3/4 tox) occurred in 59 (49.6%) diabetics and 176 (35.9%) non diabetics patients. The most frequent G3/4 tox were infection and hematotoxicity, respectively 26% vs 19.5% and 13% vs 26.7% in diabetics and non-diabetics.

Hospitalization during the first year of treatment occurred in 60 (50.4%) diabetics and 160 (32.6 %) non diabetics patients. During first chemotherapy cycle, 45 (37.8%) diabetics patients had a cure delay versus 161 (32.9%) non diabetics and dose reduction was needed in 27 (22.7%) diabetics patients vs 122 (24.9%) non diabetics.

Conclusions

Diabetes mellitus is frequent in cancer patients with a severe impact in terms of grade 3/4 toxicities and hospitalization rate during chemotherapy. Updated and detailed data on diabetes related toxicity and impact in cancer management will be presented.

VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. OMS | Rapport mondial sur le diabète [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 12 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/diabetes/global-report/fr/>
2. SPF. Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique [Internet]. [cité 12 mai 2020]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/diabete/le-poids-du-diabete-en-france-en-2016.-synthese-epidemiologique>
3. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. juill 2010;33(7):1674-85.
4. Karlin NJ, Dueck AC, Cook CB. Cancer with diabetes: prevalence, metabolic control, and survival in an academic oncology practice. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. déc 2012;18(6):898-905.
5. Barone BB, Yeh H-C, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, et al. Postoperative Mortality in Cancer Patients With Preexisting Diabetes. *Diabetes Care*. avr 2010;33(4):931-9.
6. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JPA. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. 2015;11.
7. Chen Y, Wu F, Saito E, Lin Y, Song M, Luu HN, et al. Association between type 2 diabetes and risk of cancer mortality: a pooled analysis of over 771,000 individuals in the Asia Cohort Consortium. *Diabetologia*. 2017;60(6):1022-32.
8. SPF. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. Synthèse épidémiologique [Internet]. [cité 13 mai 2020]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/diabete/prevalence-et-incidence-du-diabete-et-mortalite-liee-au-diabete-en-france.-synthese-epidemiologique>
9. Incidence et mortalité par cancers dans les Hauts-de-France Une nouvelle étude conforte la politique régionale de lutte contre les cancers [Internet]. [cité 13 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.hauts-de-france.ars.sante.fr/incidence-et-mortalite-par-cancers-dans-les-hauts-de-france-une-nouvelle-etude-conforte-la>
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;155.
11. Chowdhury TA, Jacob P. Challenges in the management of people with diabetes and cancer. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2019;36(7):795-802.
12. Zanders MMJ, Haak HR, van Herk-Sukel MPP, van de Poll-Franse LV, Johnson JA. Impact of cancer on adherence to glucose-lowering drug treatment in individuals with diabetes. *Diabetologia*. mai 2015;58(5):951-60.
13. Srokowski TP, Fang S, Hortobagyi GN, Giordano SH. Impact of diabetes mellitus on complications and outcomes of adjuvant chemotherapy in older patients with breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2009;27(13):2170-6.

14. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, Mayer RJ, Macdonald JS, III ABB, et al. Impact of Diabetes Mellitus on Outcomes in Patients With Colon Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 21 sept 2016 [cité 7 juin 2020]; Disponible sur: <https://ascopubs-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/pdf/10.1200/JCO.2003.07.125>
15. Park JH, Kim H-Y, Lee H, Yun EK. A retrospective analysis to identify the factors affecting infection in patients undergoing chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs*. 1 déc 2015;19(6):597-603.
16. Alenzi EO, Kelley GA. The association of hyperglycemia and diabetes mellitus and the risk of chemotherapy-induced neutropenia among cancer patients: A systematic review with meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2017;31(1):267-72.
17. Kubo H, Imataki O, Kubo YH, Uemura M, Kadowaki N. c-D-index is a risk factor for prolonged febrile neutropenia during chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia. *Int J Clin Oncol*. mai 2019;24(5):590-5.
18. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in Patients with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 16 déc 1999;341(25):1906-12.
19. Muller LM a. J, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AIM, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 août 2005;41(3):281-8.
20. Alba-Loureiro TC, Munhoz CD, Martins JO, Cerchiaro GA, Scavone C, Curi R, et al. Neutrophil function and metabolism in individuals with diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol*. août 2007;40(8):1037-44.
21. Stegenga ME, van der Crabben SN, Dessing MC, Pater JM, van den Pangaart PS, de Vos AF, et al. Effect of acute hyperglycaemia and/or hyperinsulinaemia on proinflammatory gene expression, cytokine production and neutrophil function in humans. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. févr 2008;25(2):157-64.
22. Hand WL, Hand DL, Vasquez Y. Increased polymorphonuclear leukocyte respiratory burst function in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 1 avr 2007;76(1):44-50.
23. Berrou J, Fougeray S, Venot M, Chardiny V, Gautier J-F, Dulphy N, et al. Natural killer cell function, an important target for infection and tumor protection, is impaired in type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013;8(4):e62418.
24. Brunello A, Kapoor R, Extermann M. Hyperglycemia during chemotherapy for hematologic and solid tumors is correlated with increased toxicity. *Am J Clin Oncol*. juin 2011;34(3):292-6.
25. Hershey DS, Hession S. Chemotherapy and Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes and Cancer: A Comparative Case Analysis. *Asia-Pac J Oncol Nurs*. sept 2017;4(3):224-32.

26. Hershey DS, Bryant AL, Olausson J, Davis ED, Brady VJ, Hammer M. Hyperglycemic-inducing neoadjuvant agents used in treatment of solid tumors: a review of the literature. *Oncol Nurs Forum*. 1 nov 2014;41(6):E343-354.
27. Karlin NJ, Amin SB, Kosiorek HE, Buras MR, Verona PM, Cook CB. Survival and glycemic control in patients with colorectal cancer and diabetes mellitus. *Future Sci OA*. oct 2018;4(9):FSO335.
28. Abdel-Rahman O. Impact of Diabetes on the Outcomes of Patients With Castration-resistant Prostate Cancer Treated With Docetaxel: A Pooled Analysis of Three Phase III Studies. *Clin Genitourin Cancer*. févr 2019;17(1):e104-12.
29. Abdel-Rahman O. Impact of diabetes comorbidity on the efficacy and safety of FOLFOX first-line chemotherapy among patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of two phase-III studies. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. avr 2019;21(4):512-8.
30. Yao W, Meng Y, Lu M, Fan W, Huang J, Li J, et al. Impact of type 2 diabetes mellitus on short-term and long-term outcomes of patients with esophageal squamous cell cancer undergoing resection: a propensity score analysis. *Cancer Commun Lond Engl*. 27 2018;38(1):14.
31. Karlin NJ, Amin SB, Buras MR, Kosiorek HE, Verona PM, Cook CB. Patient outcomes from lung cancer and diabetes mellitus: a matched case-control study. *Future Sci OA*. janv 2018;4(1):FSO248.
32. Behrouzi B, Mohagheghi MA, Sadighi S. Demographic Characteristics, Survival and Prognostic Factors of Early Breast Cancer Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Hospital-Based Cohort Study. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 27 2017;18(9):2485-91.
33. Foreman A, Lee DJ, McMullen C, de Almeida J, Muhanna N, Gama RR, et al. Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Survival in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2017;157(4):657-63.
34. Karlin NJ, Amin SB, Verona PM, Kosiorek HE, Cook CB. CO-EXISTING PROSTATE CANCER AND DIABETES MELLITUS: IMPLICATIONS FOR PATIENT OUTCOMES AND CARE. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. juill 2017;23(7):816-21.
35. Miao Z-F, Xu H, Xu Y-Y, Wang Z-N, Zhao T-T, Song Y-X, et al. Diabetes mellitus and the risk of gastric cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Oncotarget*. 4 juill 2017;8(27):44881-92.
36. García-Esquinas E, Guinó E, Castaño-Vinyals G, Pérez-Gómez B, Llorca J, Altzibar JM, et al. Association of diabetes and diabetes treatment with incidence of breast cancer. *Acta Diabetol*. févr 2016;53(1):99-107.
37. Choi Y, Kim T-Y, Oh D-Y, Lee K-H, Han S-W, Im S-A, et al. The Impact of Diabetes Mellitus and Metformin Treatment on Survival of Patients with Advanced

- Pancreatic Cancer Undergoing Chemotherapy. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc.* janv 2016;48(1):171-9.
38. Masood MA, Zafar W, Yusuf MA. Is diabetes mellitus a poor prognostic factor for hepatocellular carcinoma? *J Gastrointest Cancer.* déc 2014;45(4):448-51.
 39. Beg MS, Dwivedi AK, Ahmad SA, Ali S, Olowokure O. Impact of diabetes mellitus on the outcome of pancreatic cancer. *PloS One.* 2014;9(5):e98511.
 40. Kiderlen M, de Glas NA, Bastiaannet E, Engels CC, van de Water W, de Craen AJM, et al. Diabetes in relation to breast cancer relapse and all-cause mortality in elderly breast cancer patients: a FOCUS study analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* déc 2013;24(12):3011-6.
 41. Villarreal-Garza C, Shaw-Dulin R, Lara-Medina F, Bacon L, Rivera D, Urzua L, et al. Impact of diabetes and hyperglycemia on survival in advanced breast cancer patients. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:732027.
 42. Huang C-W, Sun L-C, Shih Y-L, Tsai H-L, Chen C-W, Yeh Y-S, et al. The impact on clinical outcome of high prevalence of diabetes mellitus in Taiwanese patients with colorectal cancer. *World J Surg Oncol.* 3 mai 2012;10:76.
 43. Antonelli A, Arrighi N, Corti S, Zanotelli T, Cozzoli A, Cosciani Cunico S, et al. Pre-existing type-2 diabetes is not an adverse prognostic factor in patients with renal cell carcinoma: a single-center retrospective study. *Urol Oncol.* oct 2013;31(7):1310-5.
 44. Howell J, Yiu M, Gibson R, Thomson B, Stella D, Gorelik A, et al. Type 2 diabetes does not worsen prognosis in hepatocellular carcinoma. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* mars 2011;35(3):214-20.
 45. Dehayem YM, Phelip J-M, Kengne A-P, Choukem S-P, Benhamou P-Y, Halimi S. Impact of diabetes mellitus on clinical presentation and prognosis of pancreatic cancer. *Ann Endocrinol.* févr 2011;72(1):24-9.
 46. Chiao EY, Nambi PV, Naik AD. The impact of diabetes process and outcome quality measures on overall survival in patients with co-morbid colorectal cancer. *J Cancer Surviv Res Pract.* déc 2010;4(4):381-7.
 47. Toyoda H, Kumada T, Nakano S, Takeda I, Sugiyama K, Kiriya S, et al. Impact of diabetes mellitus on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1 mars 2001;91(5):957-63.
 48. Vernieri C, Galli F, Ferrari L, Marchetti P, Lonardi S, Maiello E, et al. Impact of Metformin Use and Diabetic Status During Adjuvant Fluoropyrimidine-Oxaliplatin Chemotherapy on the Outcome of Patients with Resected Colon Cancer: A TOSCA Study Subanalysis. *The Oncologist.* mars 2019;24(3):385-93.
 49. Akhavan S, Ghahghaei-Nezamabadi A, Modaresgilani M, Mousavi AS, Sepidarkish M, Tehranian A, et al. Impact of diabetes mellitus on epithelial ovarian cancer survival. *BMC Cancer.* 12 déc 2018;18(1):1246.

50. Sonnenblick A, Agbor-Tarh D, Bradbury I, Di Cosimo S, Azim HA, Fumagalli D, et al. Impact of Diabetes, Insulin, and Metformin Use on the Outcome of Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Primary Breast Cancer: Analysis From the ALTTO Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2017;35(13):1421-9.
51. Ahn JH, Jung SI, Yim SU, Kim SW, Hwang EC, Kwon DD. Impact of Glycemic Control and Metformin Use on the Recurrence and Progression of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer in Patients with Diabetes Mellitus. *J Korean Med Sci*. sept 2016;31(9):1464-71.
52. Paulus JK, Williams CD, Cossor FI, Kelley MJ, Martell RE. Metformin, Diabetes, and Survival among U.S. Veterans with Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2016;25(10):1418-25.
53. Chen L, Li H, Gu L, Ma X, Li X, Gao Y, et al. The Impact of Diabetes Mellitus on Renal Cell Carcinoma Prognosis: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Medicine (Baltimore)*. juill 2015;94(26):e1055.
54. Ma F-J, Liu Z-B, Qu L, Hao S, Liu G-Y, Wu J, et al. Impact of type 2 diabetes mellitus on the prognosis of early stage triple-negative breast cancer in People's Republic of China. *OncoTargets Ther*. 2014;7:2147-54.
55. Jeon JY, Jeong DH, Park MG, Lee J-W, Chu SH, Park J-H, et al. Impact of diabetes on oncologic outcome of colorectal cancer patients: colon vs. rectal cancer. *PloS One*. 2013;8(2):e55196.
56. Hwang EC, Kim YJ, Hwang IS, Hwang JE, Jung SI, Kwon DD, et al. Impact of diabetes mellitus on recurrence and progression in patients with non-muscle invasive bladder carcinoma: a retrospective cohort study. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*. nov 2011;18(11):769-76.
57. Huang Y-C, Lin J-K, Chen W-S, Lin T-C, Yang S-H, Jiang J-K, et al. Diabetes mellitus negatively impacts survival of patients with colon cancer, particularly in stage II disease. *J Cancer Res Clin Oncol*. févr 2011;137(2):211-20.
58. Wu C-H, Wu T-Y, Li C-C, Lui M-T, Chang K-W, Kao S-Y. Impact of diabetes mellitus on the prognosis of patients with oral squamous cell carcinoma: a retrospective cohort study. *Ann Surg Oncol*. août 2010;17(8):2175-83.
59. Zhou P-T, Li B, Liu F-R, Zhang M-C, Wang Q, Li Y-Y, et al. Metformin is associated with survival benefit in pancreatic cancer patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 11 avr 2017;8(15):25242-50.
60. Yin M, Zhou J, Gorak EJ, Quddus F. Metformin is associated with survival benefit in cancer patients with concurrent type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Oncologist*. 2013;18(12):1248-55.

61. Xu T, Liang G, Yang L, Zhang F. Prognosis of small cell lung cancer patients with diabetes treated with metformin. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* oct 2015;17(10):819-24.
62. Li J, Ning N-Y, Rao Q-X, Chen R, Wang L-J, Lin Z-Q. Pretreatment glycemic control status is an independent prognostic factor for cervical cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced disease. *BMC Cancer.* 3 août 2017;17(1):517.
63. Gallagher EJ, LeRoith D. The Proliferating Role of Insulin and Insulin-Like Growth Factors in Cancer. *Trends Endocrinol Metab TEM.* oct 2010;21(10):610-8.
64. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer.* déc 2008;8(12):915-28.
65. Hershey DS, Tipton J, Given B, Davis E. Perceived impact of cancer treatment on diabetes self-management. *Diabetes Educ.* déc 2012;38(6):779-90.
66. Shi H-J, Jin C, Fu D-L. Impact of postoperative glycemic control and nutritional status on clinical outcomes after total pancreatectomy. *World J Gastroenterol.* 14 janv 2017;23(2):265-74.
67. Lee H, Kuk H, Byun S-S, Lee SE, Hong SK. Preoperative glycemic control status as a significant predictor of biochemical recurrence in prostate cancer patients after radical prostatectomy. *PloS One.* 2015;10(4):e0124761.
68. Irizarry L, Li QE, Duncan I, Thurston AL, Fitzner KA, Edwards BJ, et al. Effects of cancer comorbidity on disease management: making the case for diabetes education (a report from the SOAR program). *Popul Health Manag.* févr 2013;16(1):53-7.

AUTEUR : Nom : MAILLIEZ

Prénom : Aurélie

Date de soutenance : 24/06/2020

**Titre de la thèse : Impact du diabète dans la prise en charge par chimiothérapie des patients suivis pour un cancer au CHU de Lille :
Étude rétrospective monocentrique de mai 2013 à mai 2016**

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Diabétologie, Oncologie

DES + spécialité : Endocrinologie, Diabétologie et Maladies métaboliques

Mots-clés : « évènements indésirables » ; « chimiothérapie » ; « cancer » ; « diabète »

Résumé :

Contexte : Le diabète est une comorbidité fréquente chez les patients traités pour un cancer. Du fait des multiples complications potentielles associées, la fréquence de survenue d'évènements indésirables (EI) liés à la chimiothérapie pourrait être accrue dans cette population et impacter précocement leur prise en charge. L'objectif principal de notre travail était de comparer la survenue d'EI sévères de grade 3/4 (EI G3/4) dans les 90 jours suivants le début de la chimiothérapie entre les diabétiques et les non diabétiques. Les objectifs secondaires étaient de comparer la survenue d'hospitalisation dans l'année suivant le début de la chimiothérapie, les réductions de doses, les décalages de cures, la survie globale et sans progression.

Méthodes : Une étude rétrospective monocentrique a été réalisée dans le service d'oncologie médicale du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille. Les patients traités pour leur premier cycle de chimiothérapie entre Mai 2013 et Mai 2016 ont été inclus. Les critères d'exclusion étaient les sujets ayant un antécédent de néoplasie ou récidivant leur néoplasie durant la période d'étude.

Résultats : 609 patients ont été inclus, 490 (80.5%) étaient non diabétiques et 119 (19.5%) diabétiques. Dans les 90 jours suivant le début de la chimiothérapie, les diabétiques avaient une augmentation significative du risque de survenue d'EI G3/4 par rapport aux non-diabétiques (OR multivarié : 1.57 [1.02;2.42], $p=0.04$). Les EI G3/4 les plus fréquents chez les diabétiques étaient les infections (26%), les complications hématologiques (13%), endocrinologiques (13%) et l'altération de l'état général (13%). Dans l'année suivant le début de la chimiothérapie, les diabétiques avaient deux fois plus de risque d'être hospitalisés que les non diabétiques (OR univarié : 2.1 [1.40;3.15], $p=0.0003$). Après ajustement multivarié, le diabète n'était plus significativement associé au risque d'hospitalisation dans l'année ($p=0.051$). Il n'y avait pas de différence entre les diabétiques et non diabétiques concernant le risque de réduction de dose et de décalage de cures, respectivement $p=0.61$ et $p=0.30$ ni concernant la survie globale et la survie sans progression, respectivement $p=0.79$ et $p=0.34$.

Conclusion : Le diabète est responsable d'une augmentation du risque d'EI G3/4 survenant précocement sous chimiothérapie. Une prise en charge anticipée et ciblée est nécessaire pour améliorer la tolérance de la chimiothérapie et la qualité de vie de ces patients.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Anne Vambergue

Assesseurs : Monsieur le Professeur Alain Duhamel, Monsieur le Professeur Nicolas Penel

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Anthony Turpin