THÈSE

Pour l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE POITIERS
UFR de médecine et de pharmacie
Centre d'investigation clinique - CIC (Poitiers)
(Diplôme National - Arrêté du 25 mai 2016)

École doctorale : Sciences Biologiques et Santé (Limoges)
Secteur de recherche : Recherche clinique, innovation technologique, sante? publique

Présentée par :
Evelyne Liuu

Cancer, diabète et complications vasculaires : approche épidémiologique de cohortes oncogériatrique et diabétique

Directeur(s) de Thèse :
Samy Hadjadj, Marc Paccalin

Soutenue le 15 décembre 2020 devant le jury

Jury :

Président	**Virginie Migeot**	Professeur et praticien hospitalier, Université de Poitiers
Rapporteur	**Claire Falandry**	Professeur, HCL, Université de Lyon
Rapporteur	**Isabelle Bourdel-Marchasson**	Professeur, Université de Bordeaux
Membre	**Samy Hadjadj**	Professeur et praticien hospitalier, Université de Poitiers
Membre	**Marc Paccalin**	Professeur et praticien hospitalier, Université de Poitiers
Membre	**Éléna Paillaud**	Professeur, Université de Paris-Est, Créteil
Membre	**Florence Canoui-Poitrine**	Professeur, Université de Paris-Est, Créteil
Membre	**Pierre-Jean Saulnier**	Professeur, Université de Poitiers

Pour citer cette thèse :
Evelyne Liuu. *Cancer, diabète et complications vasculaires : approche épidémiologique de cohortes oncogériatrique et diabétique* [En ligne]. Thèse Recherche clinique, innovation technologique, sante? publique. Poitiers : Université de Poitiers, 2020. Disponible sur Internet <http://theses.univ-poitiers.fr>

THESE

Pour l'obtention du Grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE POITIERS
(Diplôme National - Arrêté du 25 mai 2016)
Ecole Doctorale « *Sciences Biologiques & Santé* »

Secteur de Recherche : Recherche clinique, innovation technologique, santé publique

Présentée par
Madame Evelyne Liuu épouse de Commines de Marsilly

****

CANCER, DIABETE ET COMPLICATIONS VASCULAIRES : APPROCHE EPIDEMIOLOGIQUE DE COHORTES ONCOGERIATRIQUE ET DIABETIQUE

****

Directeurs de Thèse :
Monsieur le Professeur Samy Hadjadj
Monsieur le Professeur Marc Paccalin

Soutenue le 15 décembre 2020
devant la Commission d'Examen

****

JURY

Madame Isabelle Bourdel-Marchasson, professeur des universités, Université de Bordeaux
Madame Florence Canouï-Poitrine, professeur des universités, Université de Paris-est Créteil
Madame Claire Falandry, professeur des universités, Université de Lyon
Madame Elena Paillaud, professeur des universités, Université de Paris-est Créteil
Madame Virginie Migeot, professeur des universités, Université de Poitiers
Monsieur Pierre-Jean Saulnier, professeur des universités, Université de Poitiers

.....

REMERCIEMENTS

A mes directeurs de thèse,
Au Professeur Paccalin, pour tout ce qu'il m'apporte sur le plan humain, médical, pédagogique et scientifique, pour son soutien au cours de ces années d'internat, de thèse d'université, et pour les nombreux projets à venir,
Au Professeur Hadjadj, pour son encadrement et son soutien tout au long de ces quatre années de thèse d'université, pour sa disponibilité malgré la distance jusqu'à l'aboutissement de ce travail de longue haleine,

Aux rapporteurs,
Aux Professeurs Claire Falandry et Isabelle Bourdel-Marchasson, pour l'intêret porté à mon travail en acceptant d'en être les rapporteurs, en dépit de cette période mouvementée de crise sanitaire,

Aux membres du jury,
Au Professeur Paillaud, pour avoir cru en moi et guidé mes premiers pas dans la recherche en onco-gériatrie, et pour m'avoir permis de rencontrer la formidable équipe du Professeur Laurent-Puig pendant mes stages de Master,
Au Professeur Canouï-Poitrine, qui a été la première à réussir à me convaincre que l'épidémiologie, ça pouvait être cool …
Au Professeur Migeot, pour son regard bienveillant sur les projets poitevins en onco-gériatrie,
Au Professeur Saulnier, pour sa disponibilité, son enthousiasme, et son clavier QWERTY,

A toutes les personnes sans qui ce travail n'aurait jamais pu voir le jour :
Tous les participants inclus et suivis dans les cohortes
Leurs médecins généralistes
Les membres du CIC1402, qui m'ont accueilli dans cette unité de recherche : S. Hadjadj, R. Robert, E. Gand (à qui j'adresse mes plus amicales remerciements pour son expertise en biostatistiques, sa pédagogie pour l'utilisation des logiciels de stat, et pour ces heures de bureau commun sans fenêtre dans une ambiance studieuse et joyeuse), P-J. Saulnier, E. Migault, S. Joubert, M. Grosdenier, S. Brishoual (Biobanque de l'hôpital de Poitiers, CRB BB-0033-00068, Poitiers)
Y. Demeocq (Réseau Onco-Poitou-Charentes, Poitiers), J. Guignet, A. Pavy et M-C. Pasquier (service informatique, CHU de Poitiers) et A. Neveu (service d'information médicale, CHU de Poitiers)
Les experts médicaux : P. Auxire, P. Barbieux, F. Bellarbre, B. Gellen, J. Gellen-Dautremer, S. Hadjadj, A. Jamet, M. Paccalin, A. Pétard, M. Priner, P-J. Saulnier, F. Schneider, F. Seité, M. Soudany
M. Wargny (Centre d'Investigation Clinique CIC-EC 1413 Clinique des Données, INSERM, CHU de Nantes, que je remercie chaleureusement de m'avoir montré la fonction « trier et filtrer » dans Excel, je serai encore en train de compter les effectifs à la main sans ce précieux conseil !)
J. Arsham (CHU de Poitiers, Poitiers, France)
G. Defossez, P. Ingrand, et toute l'équipe du Registre Général des Cancers du Poitou-Charentes (Unité d'Epidémiologie et Biostatistique, Registre Général des Cancers Poitou-Charentes, Université de Poitiers, Poitiers)
Les membres poitevins de l'UCOG Poitou-Charentes : S. Valéro, A. Jamet, C. Tran, E. Favard, S. Noel, S. Bertin, C. Morin-Porchet, M. Bouisset, qui m'ont accueilli et permis de travailler sur la base de données ANCRAGE, un grand merci pour leur bonne humeur et pour leur expertise auprès des patients âgés atteints de cancer ; une pensée amicale à tous les membres picto-charentais de l'UCOG, qui œuvrent jour après jour à améliorer la prise en charge en onco-gériatrie dans toute l'ex-région Poitou-Charentes,
L'équipe de gériatrie du CHU de Poitiers, pour leur soutien et leur enthousiasme,
L'équipe de gériatrie du GHU Henri Mondor-Albert Chenevier, pour ces quatre années qui ont forgé le médecin que je suis,

Big Up pour Ph. Caillet, mon binôme/trinôme cristollien qui m'a tout appris en onco-gériatrie, discipline « en trait d'union entre la gériatrie et l'oncologie », pour sa psychorigidité qui a déteint sur ma façon de travailler,

COHORTES MPI et ANCRAGE
Médecins recruteurs : S. Valéro, A. Jamet, E. Liuu
Secrétariat et assistance technique : M. Bercier, B. Terrasson, S. Goujon, C. Tran, E. Favard, S. Noel, S. Bertin
Contrôle qualité : E. Favard

COHORTE SURDIAGENE
Médecins recruteurs : S. Hadjadj (Coordonnateur), F. Duengler, L. Labbé, A. Miot, X. Piguel, S. Laugier-Robiole, F. Torremocha, P-J. Saulnier, R. Maréchaud.

Secrétariat et assistance technique : C. Demer et tout le personnel du service d'endocrinologie, diabétologie (recrutement), S. Brishoual et le personnel de l'INSERM CIC1402 (gestion des données) et du Centre de Ressources Biologiques de Poitiers (CRB 0033-00068) (biobanque). G. Mauco (Département de biochimie, CHU Poitiers) et T. Hauet (INSERM U1082, CHU Poitiers)

Comités de validation et d'adjudication
D. Herpin & Ph. Sosner (Cardiologie), F. Bridoux (Néphrologie), H. Manic (Ophtalmologie), S. Hadjadj (Diabétologie), A. Jamet et E. Liuu (Oncologie)

Procédure d'arbitrage : S. Hadjadj, S. Brishoual, C. Divoy, C. Demer, A. Miot, X. Piguel, F. Torremocha, N. Fauvergue, S. Carasson, P-J. Saulnier, Ph. Sosner
Coordination locale: S. Ragot (coordinatrice & biostatisticienne), F. Lebel (Data manager), E. Gand (Data management et biostatistique)

Comité d'arbitrage :
2009 à 2013 : J-M. Halimi (Président, Tours), G. Ducrocq (Paris Bichat), Ch. Hulin (Poitiers), P. Llatty (Poitiers), D. Montaigne (Lille), V. Rigalleau (Bordeaux), R. Roussel (Paris Bichat), Ph. Zaoui (Grenoble).
2015 : J-M. Halimi (Président Tours), B. Gellen (Poitiers), Ph. Gatault (Tours), V. Javaugue (Poitiers), D. Montaigne (Lille), X. Piguel (Poitiers), Y. Pucheu (Bordeaux), V. Rigalleau (Bordeaux), R. Roussel (Paris Bichat), A. Jamet (Poitiers), E. Liuu (Poitiers).

Contrôle qualité (INSERM CIC 1402): P-J. Saulnier, A. de Hautecloque, F. Limousi, N. Fauvergue, S. Hermann, S. Brishoual

Les membres du groupe d'étude SURDIAGENE comprennent S. Hadjadj, L'Institut du thorax, Nantes ; R. Marechaud, CHU de Poitiers ; S. Ragot, CHU de Poitiers ; X. Piguel, CHU Poitiers ; P-J Saulnier, CHU de Poitiers ; V. Javaugue, CHU Poitiers ; E. Gand, CHU Poitiers ; C. Hulin-Delmotte ; P. Llatty ; G. Ducrocq, Assistance publique-Hôpitaux de Paris ; R. Roussel, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris; V. Rigalleau, CHU Bordeaux ; Y. Pucheu, CHU de Bordeaux ; P. Zaoui, CHU Grenoble; D. Montaigne, CHU Lille; J-M. Halimi, CHU Tours ; Ph. Gatault, CHU Tours ; Ph. Sosner, Laboratoire MOVE EA6314; B. Gellen, Polyclinique de Poitiers.

LE FINANCEMENT
La cohorte SURDIAGENE a été soutenue par des subventions du Ministère de la Santé (PHRC-Poitiers 2004; PHRC-IR 2008), de l'Association Française des Diabétiques (Bourse de Recherche 2003) et du Groupement pour l'Etude des Maladies Métaboliques et Systémiques (GEMMS Poitiers, France).

« Quoi ? Je n'avais pas compris que c'était si important. Promis, la prochaine, je serai là ».

Catherine Liuu, le 10/07/2011,
le soir de ma soutenance de thèse d'exercice.

Je dédie ce travail à ma sœur, qui est la première à m'avoir suggéré l'idée de passer une 2e thèse. La crise sanitaire l'empêche d'honorer sa promesse … Il n'y aura pas de troisième thèse !

Je dédie également ce travail de thèse à ma famille, mes amis, mes collègues.
Merci pour votre soutien

Xavier, Edward,

Adélaide, Adina, Adrien, Agnès, Alexandre, Alexia, Alice, Amaury, Amélie, Anne, Anne-Laure, Anne-Sophie, Ariane, Arnaud, Arthur, As**m**aa, Audrey, Aurélie, Aurore, Barnabas, Benjamin, Bertrand, Blandine, Carolina, Caroline, Catherine, Caticat, Céline, Charlotte, Cheu-Mien, Christine, Christophe, Claire, Coline, Corinne, Deborah, Delphine, Diane, Dominique, Elena, Eleonore, Elias, Elise, Elisia, Elodie, Emmanuelle, Eugénie, Fabienne, Fabrice, Flore, Florence, Florent, François, François-Xavier, Fri**e**da, Gabinou, Guillaume, Gwenaelle, Hélène, Henry, Iléana, Isabelle, Jad, Jean-Claude, Jean-Louis, Jérémy, Julia, Julie, Julien, Justine, Karim, Karla, Laura, Laure, Léna, Léontine, Lesya, Lola, Lily, Lise, Lucie, Lucile, Maelle, Malika, Marc, Marie, Marie-Ange, Marie-Laure, Marie-Noelle, Marine, Marion, Mathieu, Mathilde, Matthieu, Maxime, Mélanie, Mieke, Mireille, Morgan, Myka, Narges, Nicoletta, Océane, Odile, Olivier, Ony, Pascal, Pauline, Pierre, Pierre-Jean, Philippe, René, **R**odger, Sabine, Samy, Sébastien, Simon, Sodara, Sonia, Sophie, Soy, Stéphane, Stéphanie, Suzanno, Sybile, Sylvain, Sylvie, Tan**c**rède, Tania, Thierry, Thomas, Valérie, Véronique, Victor, Virginie, Will**i**am, Yaurik, Yves.

CANCER, DIABETE ET COMPLICATIONS VASCULAIRES :
APPROCHE EPIDEMIOLOGIQUE DE COHORTES ONCOGERIATRIQUE ET DIABETIQUE

L'augmentation de l'incidence des cancers et la mortalité qui en résulte sont un enjeu de santé publique, accentuées par le vieillissement de la population. Parmi les comorbidités liées au vieillissement, nous avons souhaité préciser le poids du diabète de type 2 (DT2) en raison, comme pour le cancer, de sa forte prévalence en population âgée et de ses conséquences multi-systémiques. Ce travail explore la relation entre le diabète, ses complications vasculaires (CV) et le cancer, avec un intérêt particulier pour la situation gériatrique. Cette thèse s'appuie sur plusieurs publications finalisées et en cours.

Article 1 : *Comprehensive geriatric assessment in older patients with cancer: an external validation of the multidimensional prognostic index in a French prospective cohort study. BMC Geriatr. 2020;20:295. doi: 10.1186/s12877-020-01692-8*

L'hétérogénéité de l'état de santé des personnes âgées appelle à l'identification des facteurs de fragilité influençant l'espérance de vie lors du diagnostic oncologique et du suivi. L'évaluation onco-gériatrique permet d'identifier la fragilité du patient âgé cancéreux. Nous nous sommes interrogés sur l'impact des comorbidités sur l'espérance de vie. Cette étude onco-gériatrique portait sur 433 patients inclus pendant deux ans (femmes 42% ; âge moyen 83±5 ans). Elle a mis en exergue une association entre le score de comorbidités (exploré par le Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics dans le cadre de l'index gériatrique MPI Multidimensional Prognostic Index) et la mortalité à 12 mois. Par rapport au groupe 1, les sujets des groupes MPI 2 et 3 (aux index les plus élevés) avaient un risque de mortalité plus élevé (HR ajusté 1,56, IC à 95% 1,70–2,09 et aHR 1,72, IC 95% 1,33–2,22, respectivement).

Article 2 : *Frailty and diabetes status in older patients with cancer: impact on mortality in the ANCRAGE cohort. Aging Clin Exp Res. 2020;32:1809-1819. doi: 10.1007/s40520-019-01362-9.*

Quelle est la relation entre diabète, fragilité onco-gériatrique et mortalité chez des patients âgés atteints de cancer ? Dans la cohorte monocentrique ANCRAGE, nous avons analysé les facteurs associés au pronostic chez 1092 sujets âgés atteints de cancer (47% femmes, âge moyen 82±5 ans) dont 20 % étaient diabétiques. La prévalence de la fragilité est élevée dans cette cohorte onco-gériatrique (84 %). Au cours du suivi (médiane 15 mois, IC 95% 6-29, 60% décès), le risque de mortalité était plus élevé chez les patients diabétiques présentant des complications vasculaires (aHR 1,75, IC 95% 1,15-2,66), en comparaison avec les sujets non diabétiques et diabétiques sans complication vasculaire.

Article 3 : *Diabetes phenotypic characteristics and incident cancer: A cohort approach in French patients with type 2 diabetes - The SURDIAGENE study (manuscrit en cours de finalisation)*

Les complications vasculaires (CV) sont associées à l'évolution de la maladie cancéreuse et à la mortalité. Pourtant la relation entre le décès et les CV du DT2 n'a jamais été explorée dans un contexte oncologique. Nous nous sommes focalisés sur la relation entre CV du DT2 et cancer, en termes d'incidence, de progression et de décès. Cette étude de la cohorte locale SURDIAGENE incluait 1468 patients diabétiques (42% femmes, âge moyen 65±11 ans, 8% cancer prévalent, 14% cancer incident au cours du suivi moyen de 7±4 ans). Nos résultats confirmaient le sur-risque de mortalité globale chez les patients diabétiques avec une histoire ancienne ou actuelle de cancer (n=313), d'autant plus marqué en présence de CV (HR 1,73, IC 95% 1,25-2,38). Nos analyses n'identifiaient pas d'association entre les CV du DT2 et cancer (prévalent et incident), la progression ganglionnaire et/ou métastatique, et le décès lié au cancer. Il n'existait pas non plus de relation entre le cancer et plusieurs biomarqueurs plasmatiques de voies métaboliques impliquées dans l'apparition des CV : le stress oxydant et l'inflammation systémique.

Au total, nos résultats indiquant chez les patients cancéreux l'association du DT2 avec la mortalité globale, en présence de CV, soulignent l'importance de diagnostiquer les CV pour optimiser la prise en charge oncologique des personnes âgées diabétiques. Néanmoins, nous ne trouvons pas de lien direct avec l'incidence, la progression ou la mortalité spécifique du cancer. Nous envisageons d'explorer d'autres voies de recherche pour mieux identifier la relation antre ces deux maladies chroniques.

Mots-clefs : cancer, diabète de type 2, complications vasculaires, âge, onco-gériatre

CANCER, DIABETES AND VASCULAR COMPLICATIONS:
AN EPIDEMIOLOGICAL COHORT APPROACH

Increases of cancer incidence and mortality are a major public health issue, accentuated by population aging. Among the age-related comorbidities, we wanted to specify the burden of diabetes, in particular type 2 (T2D) due to, like cancer, its high prevalence in older population and its multi-system consequences. This work explores the relationship between diabetes, its vascular complications (VC) and cancer, with a particular interest in the geriatric setting. This thesis is based on several finalized and ongoing publications:

Article 1: *Comprehensive geriatric assessment in older patients with cancer: an external validation of the multidimensional prognostic index in a French prospective cohort study. BMC Geriatr. 2020; 20: 295. doi: 10.1186 / s12877-020-01692-8*

Heterogeneity of health status in older age claims for the identification of frailty factors influencing life expectancy during oncological diagnosis and follow-up. The geriatric oncology assessment identifies frailty of older patient with cancer. We evaluated the impact of co-morbidities on life expectancy. This geriatric oncology study involved 433 patients included for two years (42% women; mean age 83 ± 5 years). It highlighted a significant association between comorbidities score (assessed by the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics as part of the MPI Multidimensional Prognostic Index) and 12-month mortality. Compared to group 1, MPI groups 2 and 3 individuals have a higher risk of death (adjusted HR 1.56 [95% CI 1.70–2.09] and 1.72 [1.33–2.22], respectively).

Article 2: *Frailty and diabetes status in older patients with cancer: impact on mortality in the ANCRAGE cohort. Aging Clin Exp Res. 2020;32:1809-1819. doi: 10.1007/s40520-019-01362-9.*

What is the relationship between diabetes, geriatric oncology frailty and mortality in older cancer patients? In the single-center ANCRAGE cohort, we analyzed the prognostic factors in 1092 elderly subjects with cancer (47% women, mean age 82 ± 5 years), with 20% of diabetic. Frailty prevalence was high in this cohort (84%). During follow-up (median: 15 months [6-29], death in 60%), risk of mortality was higher in patients with diabetes vascular complications (aHR 1.75 [1.15-2.66]), compared to non-diabetic counterparts and whose with diabetes but no VC.

Article 3: *Diabetes phenotypic characteristics and incident cancer: A cohort approach in French patients with type 2 diabetes - The SURDIAGENE study (manuscript in finalization).*

Vascular complications are associated with the progression of cancer and with mortality. Yet the relationship between death and diabetes VC has never been explored before in an oncological setting. We focused on the relationship between diabetes VC and cancer: incidence, progression, death. This study in the local SURDIAGENE cohort included 1468 diabetes patients (42% women, mean age 65 ± 11 years, 8% prevalent cancer, 14% incident cancer during the mean follow-up of 7 ± 4 years). Our results confirmed the increased risk of overall mortality in diabetes patients with a past or current history of cancer (n = 313), which was all the more marked in presence of VC (HR 1.73 [1.25-2.38]). Our analyses did not reveal any association between diabetes VC and cancer (prevalent and incident), lymph node and / or metastatic progression, and cancer-related death. There was no relationship between cancer and several plasma biomarkers of metabolic pathways involved in the development of CV: oxidative stress and systemic inflammation.

Our findings pave the way for improving cancer care in older people with diabetes. These results highlight the need to assess CV to optimize the oncological management in older patients with diabetes. However, we did not establish a direct link with specific incidence, progression or cancer-related mortality. This work paves the way for further research to better identify the relationship between these two chronic diseases.

Keywords: neoplasm, type 2 diabetes, vascular complications, aged, geriatric oncology.

SOMMAIRE

Préambule 1

I. Le cancer, un enjeu de santé publique 2

I.A. Augmentation de l'incidence des cancers et la mortalité par cancer en France..... 2

I.B. Cancer et vieillissement de la population générale 3

I.C. L'onco-gériatrie, une discipline à la croisée de l'oncologie et la gériatrie 6

I.C.1. Qu'est-ce que l'onco-gériatrie ?..... 6

I.C.2. Onco-gériatrie, évaluation gériatrique systématisée et plan personnalisé de soins..... 7

I.C.3. Intérêt de l'évaluation gériatrique standardisée chez le sujet âgé atteint de cancer.... 12

I.C.4. Poids des comorbidités..... 12

I.C.5. Échelles de comorbidités : Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G), Charlson modifié..... 13

I.C.6. Intérêt du Multidimensional Prognostic Index en onco-gériatrie 16

I.C.7. Article 1 : *Comprehensive geriatric assessment in older patients with cancer: an external validation of the multidimensional prognostic index in a French prospective cohort study.* 17

II. Diabète de type 2 et cancer, quelles relations ?..... 20

II.A. Cancer et diabète : quelles relations épidémiologiques ?..... 21

II.A.1. Données sur l'incidence des cancers..... 21

II.A.2. Données sur la mortalité liée aux cancers..... 22

II.A.3. Diabète et cancer, relation épidémiologique et facteurs de confusion 23

II.A.4. Diabète en onco-gériatrie..... 23

II.A.5. Le diabète dans l'évaluation onco-gériatrique 25

II.A.6. Diabète et fragilité en oncogériatrie 31

II.A.7. Article 2 : *Frailty and diabetes status in older patients with cancer: impact on mortality in the ANCRAGE cohort*. 31

II.A.8. Complications vasculaires et histoire de la maladie oncologique chez le patient diabétique. Article 3 : *Diabetes phenotypic characteristics and incident cancer: A cohort approach in French patients with type 2 diabetes - The SURDIAGENE study.* 34

II.A.9. Données complémentaires : *la progression ganglionnaire et/ou métastatique n'est pas associée aux complications vasculaires chez le patient diabétique atteint de cancer*..... 52

II.A.10. Données complémentaires : *Mortalité et causes de décès chez les patients diabétiques atteints de cancer* 55

II.B. Cancer et diabète : quelles relations physio-pathologiques ? 60

II.B.1. Bref rappel sur l'oncogénèse 60

II.B.2. Hyperglycémie et dérégulation du métabolisme énergétique 62

II.B.3. Hyperinsulinisme 64

II.B.4. Stress oxydant 65

II.B.5. Inflammation systémique 66

II.B.6. Rôles de ces quatre mécanismes physiopathologiques dans l'apparition des complications vasculaires du diabète 67

II.B.7. Données complémentaires : *Incidence du cancer chez les patients diabétiques : existe-t-il une association avec les biomarqueurs plasmatiques de l'inflammation systématique et du stress oxydant ?* 69

III. Discussion et perspectives 75

III.A. Rappel des principaux résultats 75

III.B. Perspectives : pistes à explorer et données de la littérature 76

III.B.1. Cancer et diabète : de la nosologie historique des diabètes de type 1 et 2 aux phénotypages du diabète par clusters 76

III.B.2. Cancer et diabète : interactions avec les traitements 77

III.B.3. Cancer et diabète : relations avec l'activité physique 84

IV. Conclusion 88

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Evolution du nombre de nouveaux cas (tous cancers) entre 1990 et 2018 : part attribuable aux évolutions des facteurs démographiques et du risque, selon le sexe. 3

Tableau 2 - Domaines et outils utilisés lors de l'évaluation gériatrique standardisée en onco-gériatrie9

Tableau 3 - Effets de l'évaluation gériatrique standardisée sur les indicateurs de santé chez les patients âgés hospitalisés..... 10

Tableau 4 - Domaines gériatriques et outils du G-CODE, proposé par le comité d'experts de la Société Francophone d'OncoGériatrie SOFOG..... 11

Tableau 5 - Scores de Charlson historique (1987) et version modifiée (2011)..... 14

Tableau 6 - Score de Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G)..... 15

Tableau 7 - Domaines explorés et outils du multidimensional prognostic index MPI 17

Tableau 8 - Complications vasculaires du diabète en population âgée : données de la cohorte GERODIAB (n=987 patients) 21

Tableau 9 - Score de Lee : tableau des variables prises en compte et cotation, et tableau d'analyse du score pour estimer le risque de mortalité à quatre ans chez le sujet âgé..... 27

Tableau 10 - Score de Gagne prédictif de la survie à un an après une hospitalisation, et corrélation entre le score total et la mortalité prédite. 28

Tableau 11 - Variables prises en compte par le calculateur de risque péri-opératoire..... 30

Tableau 12 - Critères d'inclusion et de non inclusion des patients dans la cohorte SURDIAGENE 37

Tableau 13 - Variables cliniques, biologiques et anamnestiques associées à l'existence d'un cancer prévalent à l'inclusion dans la cohorte SURDIAGENE, analyse univariée..... 45

Tableau 14 - Variables cliniques, biologiques et anamnestiques associées à l'existence d'un cancer prévalent à l'inclusion dans la cohorte SURDIAGENE, analyse multivariée 46

Tableau 15 - Variables cliniques, biologiques et anamnestiques associées à l'apparition d'un cancer incident au cours du suivi de la cohorte SURDIAGENE, analyse univariée..... 47

Tableau 16 - Variables cliniques, biologiques et anamnestiques associées à l'apparition d'un cancer incident au cours du suivi de la cohorte SURDIAGENE, analyses multivariées avec deux modèles maximaux (fonction rénale exprimée par l'existence d'une néphropathie ou selon la valeur de l'eGFR avec la formule du CKD-Epi) 51

Tableau 17 - Variables cliniques, biologiques et anamnestiques associées à l'extension ganglionnaire et/ou métastatique au cours du suivi de la cohorte SURDIAGENE, analyse univariée 54

Tableau 18 - Variables cliniques, biologiques et anamnestiques associées à la mortalité toutes causes, la mortalité liée au cancer, et la mortalité liée aux pathologies cardio-vasculaires, au cours du suivi de la cohorte SURDIAGENE, analyse univariée 59

Tableau 19 - Biomarqueurs plasmatiques de l'inflammation systémique et du stress oxydant étudiés dans la cohorte SURDIAGENE 70

Tableau 20 - Variables associées à l'existence d'un cancer prévalent à l'inclusion dans la cohorte SURDIAGENE, analyse univariée : relation avec les biomarqueurs plasmatiques de l'hyperglycémie, l'inflammation systémique et du stress oxydant 72

Tableau 21 - Variables associées à l'apparition d'un cancer incident au cours du suivi de la cohorte SURDIAGENE, analyse univariée relation avec les biomarqueurs plasmatiques de l'inflammation systémique et du stress oxydant 73

Tableau 22 - Variables associées à l'apparition d'un cancer incident au cours du suivi de la cohorte SURDIAGENE, analyse multivariée : relation avec les biomarqueurs plasmatiques de l'inflammation systémique et du stress oxydant. 74

Tableau 23 - Mécanismes des traitements du diabète, et effets potentiels chez les patients atteints de cancer 80

SOMMAIRE DES FIGURES

Figure 1 - Taux d'incidence des cancers et mortalité par cancer selon la classe d'âge en France en 2018. 4

Figure 2 - Taux d'incidence des cancers et mortalité par cancer selon la classe d'âge et l'année entre 1990 et 2018 en France. 5

Figure 3 - Espérance de vie en fonction de l'âge et de l'état de santé de l'individu 8

Figure 4 - Prévalence du diabète traité selon l'âge et le sexe, en 2009. 24

Figure 5 - Diagramme de flux des cas de cancers prévalents et cancer incidents dans la cohorte SURDIAGENE 42

Figure 6 - Courbes d'occurrence des cancers incidents selon Kaplan Meier, en fonction du sexe (A), de l'âge (B), du statut tabagique (C), de la valeur d'HbA1c (D) et de l'existence d'un cancer prévalent (E) 48

Figure 7 - Les trois grandes étapes de l'oncogénèse 61

Figure 8 - Les dix piliers de l'oncogénèse 62

Figure 9 - Association entre la metformine, l'incidence des cancers et la mortalité par cancer 82

Figure 10 - Exemples d'activités physiques classées en fonction de leur intensité, pour un adulte moyen (homme ou femme de 30-40 ans de poids normal, pratiquant une activité physique au moins modérée, 5 jours par semaine ou plus). 86

TABLE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide Désoxyribo Nucléique
AGE	Produits finaux de la glycation avancée (Advanced Glycation End products)
AMPK	Adénosine Mono Phosphate Kinase
ANCRAGE	ANalyse CanceR et AGE
ANGPTL2	Angiopoietin-like 2
ANOVA	Analyse de la variance (ANalysis Of Variance)
ANSES	Agence Nationale de SEcurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ATP	Adénosine Tri Phosphate
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CAPADOGE	Conseils en Activité physique pour la Prévention de la perte d'Autonomie Des patients d'Onco-GEriatrie
CARG	Cancer and Aging Research Group
CCPPRB	Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale
CEPIDC	Centre d'EPIdémiologie sur les causes médicales de DéCès
CIM	Classification Internationale des Maladies
CKD-Epi	Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIRS-G	Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics
COVID-19	COronaVIrus Disease 2019
CRASH	Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients
CV	Complications Vasculaires
DPP4	Di Peptidyl Peptidase 4
DT2	Diabète de Type 2
EGA	Evaluation Gériatrique Approfondie
EGS	Evaluation Gériatrique Standardisée

ESS	Exton-Smith Score
FDG	Fluoro-Désoxy-Glucose
G-8	Geriatric 8
G-CODE	Geriatric COre Dataset
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HDL	Lipoprotéines de densité haute (High Density Lipoproteins)
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalle de Confiance
IGF	Insulin-like Growth Factor
Il	Interleukine
IMC	Indice de Masse Corporelle
INCa	Institut National du Cancer
LDL	Lipoprotéines de densité basse (Low Density Lipoproteins)
MARD	Mild Age-Related Diabetes
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MET	Dépense énergétique de repos (Metabolic Equivalent of Task)
MNA	Mini-Nutritional Assessment
MOD	Mild Obesity-related Diabetes
MPI	Multidimensional Prognosis Index
NASH	Stéatohépatite non alcoolique (Non Alcoholic Steatosis hepatitis)
NFKB	Nuclear Factor-Kappa B
NK	Natural Killer
NO	Oxyde nitrique (Nitric Oxide)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odd-Ratio
PI1	Programmed cell Death 1
PI3	Phospho Inositide 3

RGCPC	Registre Général des Cancers du Poitou-Charentes
ROS	Espèces réactives à l'oxygène (Reactive Oxygen Species)
RR	Risque Relatif
SAID	Severe Auto Immune Diabetes
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SFD	Société Francophone du Diabète
SFGG	Société Française de Gériatrie et Gérontologie
SHBG	Sex-Hormon Binding Globulin
SIDD	Severe Insulin Deficient Diabetes
SIOG	Société Internationale d'onco-Gériatrie
SIRD	Severe Insulin Resistant Diabetes
SOFOG	Société Francophone d'onco-Gériatrie
SNDS	Système National des Données de Santé
SPMSQ	Short Portable Mental Status Questionnaire
SURDIAGENE	SUivi Rénal, DIAbète de type 2 et GENEtique
TEP	Tomographie par Emission de Positons
TGFb	Transforming Growth Factor Beta
TKI	Inhibiteur de tyrosine kinase (Tyrosine Kinase Inhibitor)
TLR	Toll-like Receptor
TNFa	Tumor Necrosis Factor alpha
TNFR1	Récepteur de TNFa de type 1
TNM	Tumour Node Metastasis
UCOG	Unité de Coordination en Onco-Gériatrie

Partout dans le monde, on vit plus longtemps.

La population âgée de 60 ans et plus devrait atteindre le chiffre de deux milliards d'individus à travers le monde en 2050, contre 900 millions en 2015. La France assiste également au vieillissement de sa population (1). Pourtant, si l'espérance de vie après 50 ans est plus élevée en France par rapport au reste de l'Europe (37,4 ans vs 34,9 ans en 2014 dans l'union européenne ; gain de 2 ans en 10 ans), le nombre d'années vécues en bonne santé reste inférieur à celui de plusieurs pays, invitant à lutter contre les maladies et le handicap dans le grand âge (2). La récente crise sanitaire liée à la pandémie de la COVID-19 met sur le devant de la scène sanitaire et médiatique la priorité à accorder à la santé des aînés.

Le cancer nous concerne tous.

I. Le cancer, un enjeu de santé publique

Chaque année, en France, près de 380 000 personnes font l'objet d'un diagnostic de cancer et près de 160 000 personnes décèdent de cette maladie (3). Au cours des 30 dernières années, le nombre de nouveaux cas a doublé, et le cancer reste l'une des deux principales causes de mortalité, avec les maladies cardio-vasculaires.

I.A. Augmentation de l'incidence des cancers et la mortalité par cancer en France

Les chiffres du cancer montrent selon les dernières estimations de 2018 le nombre de 382 000 nouveaux cas de cancer en France métropolitaine, avec une prédominance masculine (54 %) (3).

Sur la période 1990-2018, cette incidence a augmenté de 65 % chez l'homme et 93 % chez la femme (Tableau 1), avec un pic entre 85 et 89 ans pour les deux sexes. L'augmentation de la population, son vieillissement, et la part attribuable au risque de cancer lui-même sont les trois principales causes de cette augmentation de l'incidence, avec un retentissement différent en fonction du sexe.

Le nombre de décès liés au cancer est quant à lui estimé à 157 400 pour la même année, avec des chiffres qui restent en défaveur des hommes (89 600, soit 57 % pour 67 800 femmes), avec une augmentation de 6% pour les hommes et de 26 % pour les femmes sur la période 1990-2018.

Tableau 1 - Evolution du nombre de nouveaux cas (tous cancers) entre 1990 et 2018 : part attribuable aux évolutions des facteurs démographiques et du risque, selon le sexe.

Part attribuable (%)	Hommes N= 124 000 en 1990 N=204 600 en 2018	Femmes N= 91 822 en 1990 N=177 400 en 2018
A l'augmentation de la population	20%	25%
A la structure de l'âge	39%	23%
Au risque du cancer lui-même	6%	45%

Adapté de « Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 », Santé Publique France, Juillet 2019 (3).

I.B. Cancer et vieillissement de la population générale

L'incidence des cancers et la mortalité par cancer augmentent avec l'âge, avec une multiplication du nombre des nouveaux cas par 11 après 65 ans (Figures 1 et 2) (3). On estime que d'ici 2050, un cancer sur deux sera diagnostiqué chez les individus de 75 ans et plus contre près d'un tiers des cas actuellement. La part attribuable au vieillissement de la population est estimée à 32 % pour les chiffres d'incidence des cancers et 42 % pour la mortalité par cancer.

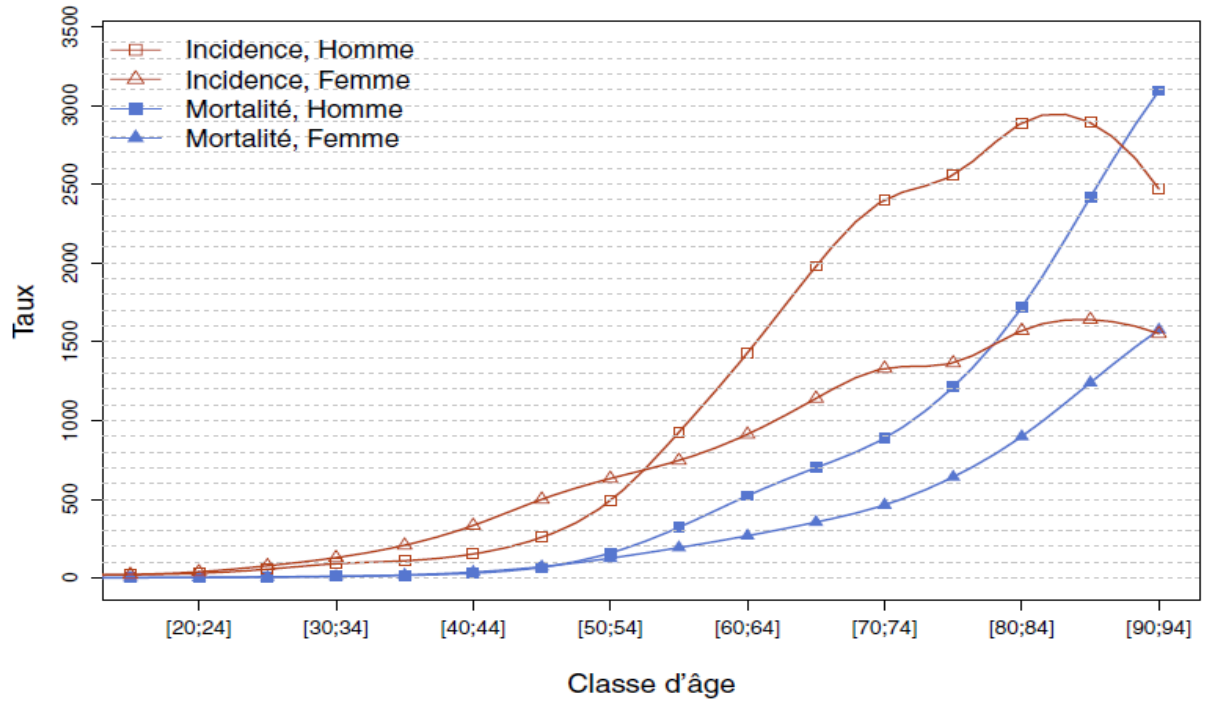


Figure 1 - Taux d'incidence des cancers et mortalité par cancer selon la classe d'âge en France en 2018.

Extraite de « Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 », Santé Publique France, Juillet 2019 (3).

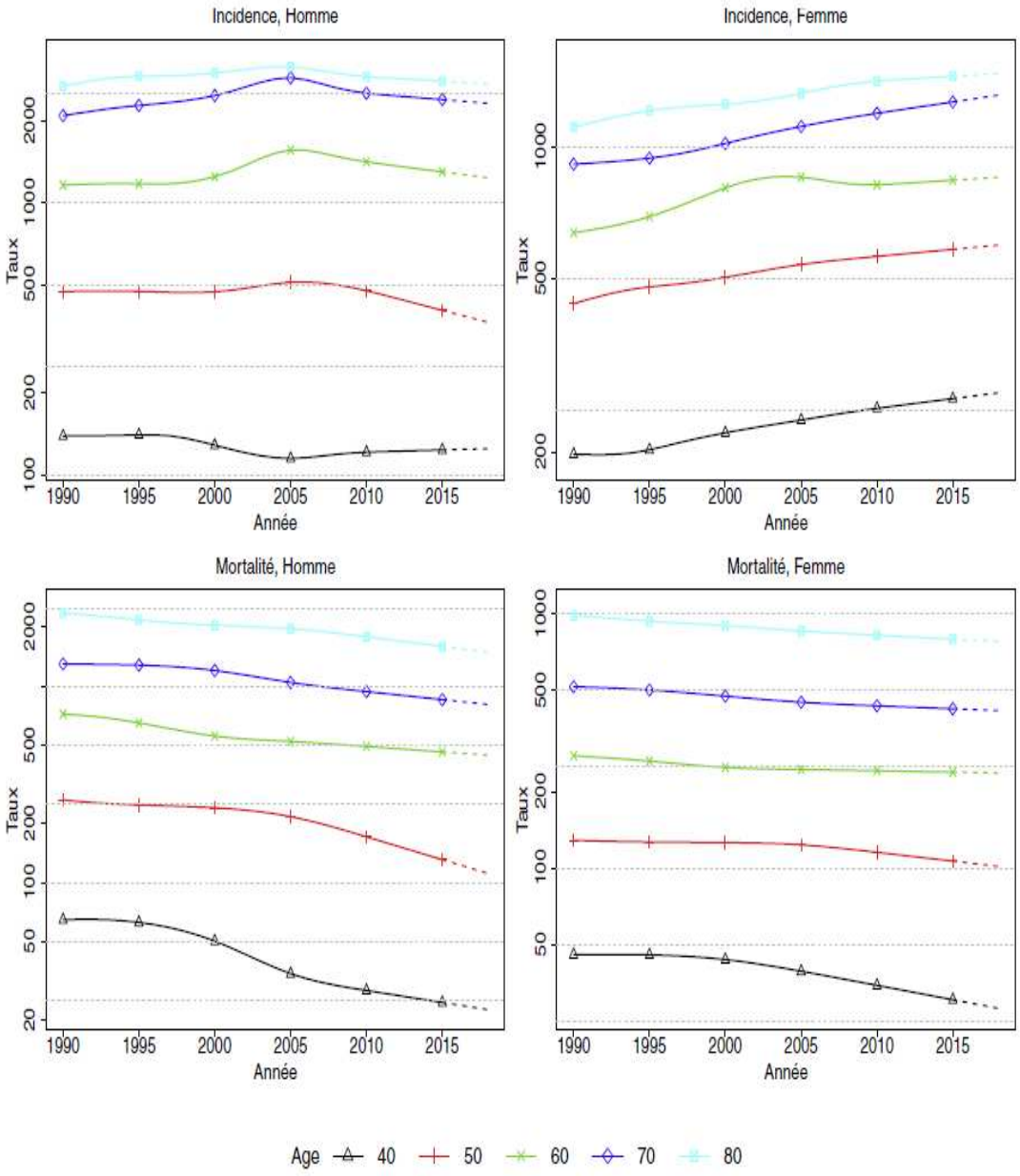


Figure 2 - Taux d'incidence des cancers et mortalité par cancer selon la classe d'âge et l'année entre 1990 et 2018 en France.

Extraite de « Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 », Santé Publique France, Juillet 2019 (3).

Cette augmentation du décès aux âges avancés pourrait avoir différentes explications : la mortalité liée à l'âge lui-même, les décès liés aux pathologies associées (les comorbidités), un cancer diagnostiqué plus tardivement que chez les patients plus jeunes à un stade plus évolué, donc impactant plus lourdement sur l'état général du patient, et une prise en charge sous-optimale. Un dépistage insuffisant, des explorations diagnostiques incomplètes, et la crainte de la toxicité liée aux traitements du cancer peuvent être à l'origine d'une perte de chance en termes de survie et d'autonomie chez les personnes âgées.

Afin de coordonner les actions à l'échelle nationale pour lutter contre le cancer et ses conséquences, plusieurs plans Cancers ont été élaborés depuis 2006. Le troisième plan Cancer 2014-2019 (récemment étendu à l'année 2020 en raison de la situation sanitaire liée à la crise COVID) s'intitule « Guérir et prévenir les cancers : donnons les mêmes chances à tous, partout en France » et axe la priorité nationale sur la réduction des inégalités face aux cancers, aussi bien dans la prévention, le dépistage, le diagnostic, la prise en charge, et le suivi (4).

L'onco-gériatrie s'y inscrit comme une thématique forte, dans les actions 2.16 à 2.18, pour promouvoir la santé des plus âgés face aux maladies cancéreuses.

I.C. L'onco-gériatrie, une discipline à la croisée de l'oncologie et la gériatrie

I.C.1. Qu'est-ce que l'onco-gériatrie ?

L'onco-gériatrie est le rapprochement de deux spécialités, l'oncologie et la gériatrie, autour du patient âgé atteint de cancer (5). Cette pratique vise à garantir à tout patient âgé atteint de cancer un traitement adapté et personnalisé grâce à une approche multi-disciplinaire et pluri-dimensionnelle.

Dans le cadre du premier plan Cancer 2003-2008, l'organisation des soins en onco-gériatrie en France repose sur les UCOG (unités de coordination en onco-gériatrie) depuis 2006 (4). Cette organisation spécifique a été renforcée et étendue lors du deuxième Plan cancer de 2009-2013, permettant le déploiement de 24 unités et quatre antennes d'onco-gériatrie sur tout le territoire français, pour réduire les inégalités de santé.

Les principales missions de ces unités sont de (5,6) :

- « Mieux adapter les traitements des patients âgés atteints de cancer par des décisions conjointes oncologues-gériatres ;
- Promouvoir la prise en charge de ces patients dans la région afin de la rendre accessible à tous ;
- Contribuer au développement de la recherche en onco-gériatrie, notamment en impulsant des collaborations interrégionales ;
- Soutenir la formation et l'information en onco-gériatrie. »

I.C.2. Onco-gériatrie, évaluation gériatrique systématisée et plan personnalisé de soins

L'oncologie dispose d'un arsenal thérapeutique de plus en plus large, dont l'efficacité accrue doit être mise en balance avec des effets indésirables parfois graves. Ces avancées thérapeutiques profitent insuffisamment au grand âge, en raison des craintes de toxicité et de la sous-représentation des malades âgés dans les essais thérapeutiques en oncologie.

La balance bénéfice/risque du traitement anti-cancéreux doit prendre en compte les particularités du patient, dans le cadre d'une prise en charge globale et personnalisée. Or, l'âge chronologique ne permet pas à lui seul d'estimer l'état physiologique et fonctionnel du sujet âgé. Il ne doit pas être le principal facteur à guider la stratégie thérapeutique en oncologie (7).

En effet, le vieillissement est caractérisé par une grande hétérogénéité des individus au regard de leur état fonctionnel et de leurs comorbidités, impactant sur l'espérance de vie attendue à un âge donné (Figure 3) (8,9).

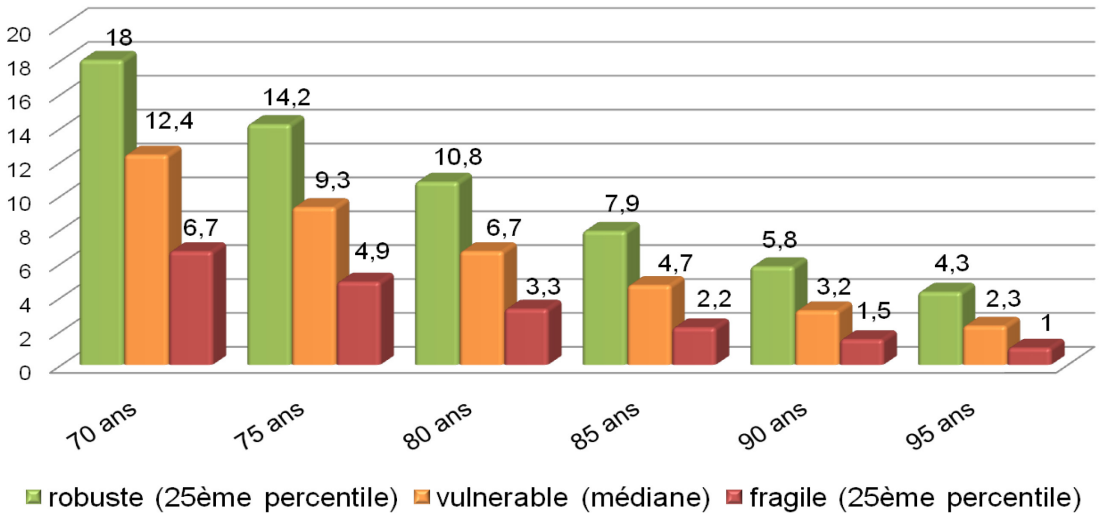


Figure 3 - Espérance de vie en fonction de l'âge et de l'état de santé de l'individu

Adapté de Walter and Covinski. JAMA 2001 (8).

La caractérisation du déclin fonctionnel et le poids des comorbidités sont importants en onco-gériatrie pour prendre en compte le rapport bénéfice-risque d'un traitement anti-tumoral et envisager une éventuelle adaptation sur une décision conjointe du gériatre et de l'oncologue. La modulation du traitement anti-cancéreux doit prendre en compte l'espérance de vie attendue du patient, sans oublier son souhait et ses attentes.

Conçue par les gériatres, l'évaluation gériatrique standardisée (EGS) ou approfondie (EGA) est définie par la société française de gériatrie et gérontologie (SFGG) comme étant une « procédure diagnostique multidimensionnelle et interdisciplinaire cherchant à évaluer la personne âgée dans sa globalité, en prenant en considération les dimensions médicale, psychologique, fonctionnelle et sociale en vue de développer un plan coordonné et intégré de traitement et de suivi au long cours » (5,6). Cette EGS repose sur l'utilisation de plusieurs échelles validées pour mettre en évidence de façon exhaustive et quantitative les problèmes de santé du patient, parfois méconnus ou insuffisamment pris en charge (Tableau 2). L'identification d'anomalies des « domaines gériatriques » (autonomie, nutrition, motricité, cognition, thymie, environnement social, comorbidités et médication) permet la mise en place d'un plan personnalisé de soins et son suivi. Cette expertise s'impose actuellement comme un guide d'interventions en santé chez le patient âgé, montrant son efficacité pour améliorer la qualité de vie, limiter l'entrée en institution, et pourrait impacter sur la survie et le maintien de l'indépendance (Tableau 3) (10).

Tableau 2 - Domaines et outils utilisés lors de l'évaluation gériatrique standardisée en onco-gériatrie

Domaines gériatriques	**Outils correspondants**
Statut social	Lieu de vie, statut marital, niveau socio-éducatif, ressources financières, entourage MOS (medical outcomes study) social activity survey MOS social support survey
Comorbidités	Score de Charlson CIRS (cumulative illness rating scale) CIRS-G (for geriatrics) Nombre et détails des comorbidités HCT-CI (hematopoeitic cell transplantation comorbidity index)
Statut fonctionnel	ADL (activities of daily livings) IADL (instrumental ADL) en 4 items Performance status Echelle de Karnofsky Index de Barthel Echelle de Lawton-Brody
Motricité	Troubles moteurs (nécessité d'aide humaine ou matérielle) Timed Get Up and Go Force de préhension SPPB (short physical performance battery) Appui monopodal Vitesse de marche
Cognition	Mini-mental score exam (MMSE) Test de l'horloge
Dépression	Existence d'une dépression parmi les comorbidités Geriatric Depression Scale Hospital Anxiety and Depression scale
Nutrition	Indice de masse corporelle, poids et taille Perte de poids involontaire sur les 3 ou 6 derniers mois Mini Nutritional Assessment
Asthénie	MOB-T (Mobility Tiredness Test)
Polymédication	Critères de Beers Critères de STOPP and START
Syndromes gériatriques	Maladies neuro-cognitives Confusion Incontinence urinaire et/ou fécale Constipation Ostéoporose Escarres Sarcopénie Chutes à répétition Polymédication Maltraitance

Adapté de Wildiers et al. J Clin Oncol 2014 (11).

Tableau 3 - Effets de l'évaluation gériatrique standardisée sur les indicateurs de santé chez les patients âgés hospitalisés

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with usual care	Risk with CGA			
Living at home (end of follow-up 3 to 12 months)	Study population		RR 1.06 (1.01 to 1.10)	6799 (16 RTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
	561 per 1000	595 per 1000 (567 to 617)			
Mortality (end of follow-up 3 to 12 months)	Study population		RR 1.00 (0.93 to 1.07)	10,023 (21 RTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
	230 per 1000	230 per 1000 (214 to 247)			
Admission to a nursing home (end of follow-up 3 to 12 months)	Study population		RR 0.80 (0.72 to 0.89)	6285 (14 RTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
	186 per 1000	151 per 1000 (136 to 169)			
Dependence	Study population		RR 0.97 (0.89 to 1.04)	6551 (14 RTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
	291 per 1000	282 per 1000 (259 to 302)			
Cognitive function		Standardised mean difference ranged from -0.22 to 0.35.	-	3534 (5 RTs)	⊕⊕◯◯ LOW[a,]
Length of stay	Not estimable Mean length of stay in the control group ranged from 1.8 days to 42.8 days	Mean length of stay in the intervention group ranged from 1.63 days to 40.7 days	-	5303 (17 RTs)	⊕⊕◯◯ LOW[a,]
Cost and cost-effectiveness	Healthcare costs per participant in the CGA group were on average GBP 234 (95% CI GBP -144 to GBP 605) higher than in the usual care group (17 trials); CGA led to 0.012 (95% CI -0.024 to 0.048) more QALYs (3 trials), 0.037 (95% CI 0.001 to 0.073) more LYs (4 trials), and 0.019 (95% CI -0.019 to 0.155) more LYLAH (2 trials) per participant. Costs per QALYs gained was GBP 19,802, per LY gained was GBP 6305, and per LYLAH gained was GBP 12,568. CGA was more costly in 89% of 10,000 generated ICERs and led to QALY gains in 66% of cases, LY gains in 87% of cases, and LYLAH gains in 74% of cases. The probability that CGA would be cost-effective at a GBP 20,000 ceiling ratio for QALY, LY, and LYLAH was 0.50, 0.89, and 0.47, respectively			5303 (17 RTs)	⊕⊕◯◯ LOW[a,]

Extrait de Ellis et al. Cochrane Database Syst Rev 2017 (10).

Depuis les années 1990, oncologues et gériatres ont progressivement intégré l'EGS dans la prise en charge globale du patient âgé atteint de cancer (12,13). Celle-ci comprend une expertise gériatrique initiale s'intégrant au bilan oncologique, et la mise en place d'actions correctives en fonction des domaines altérés, et parfois un suivi gériatrique adapté, afin d'anticiper et de limiter les complications au cours du traitement du cancer, telles que la survie globale réduite, les complications périopératoires, la toxicité chimio-induite, et la décompensation de comorbidités (12–15).

Actuellement, les autorités sanitaires et les sociétés savantes recommandent la réalisation d'une EGS chez des patients âgés de 70 ans et plus atteints de cancer (6). Plusieurs études ont montré l'utilité de l'EGS pour adapter la stratégie thérapeutique oncologique, prédire la tolérance des traitements et la

mortalité (16). Faire profiter les patients âgés des progrès thérapeutiques en oncologie est une priorité, en visant une amélioration de la quantité et la qualité de vie (11,17).

La société internationale d'onco-gériatrie (SIOG) s'est positionnée en 2015 sur un avis d'experts pour l'exploration nécessaire des domaines suivants : l'état fonctionnel, la fatigue, les comorbidités, la cognition, l'état de santé neuro-psychologique, l'environnement social, la nutrition et les syndromes gériatriques (démence, confusion, chutes, incontinence, ostéoporose, constipation, polypharmacie, escarres et sarcopénie) (17). Différents outils sont disponibles pour explorer ces domaines, mais aucune échelle n'a prouvé sa supériorité (Tableau 2).

En réponse à cette absence de consensus, un comité d'experts sous l'égide de la SOFOG (société francophone d'onco-gériatrie) a proposé un kit d'outils gériatriques à collecter pour uniformiser les pratiques, notamment dans le cadre des essais cliniques et thérapeutiques ciblant le cancer chez les patients plus âgés (tableau 4) (18).

Tableau 4 - Domaines gériatriques et outils du G-CODE, proposé par le comité d'experts de la Société Francophone d'Onco-Gériatrie SOFOG

Domaines gériatriques	**Outils correspondants**
Statut social	Vivre seul Présence d'aidants
Autonomie	ADL (activities of daily livings) IADL (instrumental ADL) en 4 items
Motricité	Test Timed Up and Go
Nutrition	Perte de poids sur les 6 derniers mois Indice de masse corporelle
Etat cognitif	Rappel des 3 mots et test de l'horloge
Etat thymique	Mini-Geriatric Depression Scale
Comorbidités	Score de Charlson modifié

Extrait de Paillaud et al. Eur J Cancer 2018 (18).

I.C.3. Intérêt de l'évaluation gériatrique standardisée chez le sujet âgé atteint de cancer

Les données de la littérature restent disparates à ce jour quant à la valeur pronostique de l'EGS en onco-gériatrie (11). Plusieurs études ont mis en évidence une relation entre la survie globale et les paramètres évalués au cours de l'EGS, au premier rang desquels figurent l'altération fonctionnelle, les troubles de la marche, la dénutrition et l'existence de comorbidités.

Dans son approche personnalisée et systématique, l'EGS en onco-gériatrie permet d'identifier des problèmes de santé jusqu'alors méconnus, ou insuffisamment pris en charge (19). Ainsi, dans plus d'un tiers des cas, l'EGS permet de mettre en lumière des altérations fonctionnelles (40%), une asthénie (37%) ou une dénutrition (38%) (11). Il peut s'agir de comorbidités, qui vont interférer avec la prise en charge oncologique, en raison de la gravité pronostique ou fonctionnelle de cette pathologie, ou encore un risque de toxicité accrue.

La valeur prédictive de l'EGS pour les complications liées au traitement anti-cancéreux a été validée pour les complications post-opératoires (11). Les données concernant la toxicité chimio-induite sont plus controversées : si l'intérêt de l'EGS semble confirmé pour des complications sévères, notamment au regard des scores de calcul de risque CRASH (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients) et CARG (Cancer and Aging Research Group) qui ont été établis à partir de grandes études prospectives, sa pertinence pour prédire le risque de chimio-toxicité reste encore à valider à l'échelle individuelle, en fonction du site tumoral et des modalités de traitements choisis (11,13,20,21).

I.C.4. Poids des comorbidités

Les comorbidités pèsent lourdement sur l'état de santé de la personne âgée, qui voit décliner au fil des années ses réserves fonctionnelles dans le cadre du vieillissement physiologique (22,23). Ce phénomène de déclin rend l'individu plus vulnérable au stress, ce qui peut déclencher des évènements adverses tels que l'apparition de maladies, la perte d'autonomie, l'institutionnalisation et le décès.

Ce phénomène de vulnérabilité face au stress est formalisé sous le concept de fragilité (24–27). La fragilité reflète une diminution des capacités physiologiques de réserve qui altère les mécanismes

d'adaptation au stress. Elle est influencée par l'âge, les comorbidités et des facteurs psychologiques, sociaux, économiques et comportementaux (28–30).

Avec l'âge, les maladies chroniques peuvent majorer cette fragilité. Les cancers, les maladies et facteurs de risque cardio-vasculaires sont fréquents chez la personne âgée, avec un effet cumulatif au cours du temps (31,32). La prise en charge de ces comorbidités vise en outre la réversibilité partielle de la fragilité, avec un retentissement attendu sur la mortalité, la perte d'autonomie, les hospitalisations et l'institutionnalisation (33).

Or, le « fardeau » des comorbidités est important à évaluer dans le cadre de la prise en charge du sujet âgé atteint de cancer en raison de leur impact potentiel sur le cancer et son traitement (17,34–37). A l'inverse, le cancer et l'arsenal thérapeutique anti-cancéreux peut être à l'origine d'une décompensation de la comorbidité (38).

I.C.5. Échelles de comorbidités : Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G), Charlson modifié

Lors de l'évaluation onco-gériatrique, plusieurs échelles peuvent être utilisées pour identifier les comorbidités, les quantifier et les classer. Les deux échelles les plus fréquemment utilisées sont l'échelle de Charlson (notamment dans sa forme modifiée, à la suite d'une actualisation en 2011) et l'échelle de Cumulative Illness rating scale for geriatrics CIRS-G (39–41). Leurs valeurs pronostiques et prédictives (au regard de la tolérance et de la toxicité des traitements anti-cancéreux) ont été validées dans la littérature (42).

Tableau 5 - Scores de Charlson historique (1987) et version modifiée (2011)

Table 2. Risk-Adjusted Hazard Ratio for Mortality Within 1 Year After Hospital Discharge Among 55,929 Patients Aged ≥18 Years, Calgary, Alberta, Canada, 2004

Variable	Hazard Ratio	Updated Weight	Charlson Weight
Male sex	1.28		
Age ≥65 years	4.40		
Charlson comorbidity[a]			
Myocardial infarction	0.99*	0	1
Congestive heart failure	1.91	2	1
Peripheral vascular disease	1.10*	0	1
Cerebrovascular disease	1.10*	0	1
Dementia	2.39	2	1
Chronic pulmonary disease	1.28	1	1
Rheumatologic disease	1.30	1	1
Peptic ulcer disease	1.08*	0	1
Mild liver disease	1.94	2	1
Diabetes without chronic complications	1.12*	0	1
Diabetes with chronic complications	1.22	1	2
Hemiplegia or paraplegia	2.26	2	2
Renal disease	1.43	1	2
Any malignancy, including leukemia and lymphoma	2.28	2	2
Moderate or severe liver disease	3.83	4	3
Metastatic solid tumor	6.01	6	6
AIDS/HIV	3.69	4	6
Maximum comorbidity score		24	29

Abbreviations: AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; HIV, human immunodeficiency virus.

* $P > 0.05$.

[a] The following comorbid conditions were mutually exclusive: diabetes with chronic complications and diabetes without chronic complications; mild liver disease and moderate or severe liver disease; and any malignancy and metastatic solid tumor.

Extrait de Quan et al. Am J Epidemiol 2011 (40).

Tableau 6 - Score de Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G)

CIRS-G : échelle gériatrique cumulative			
Liste des comorbidités (si plusieurs maladies dans le même système, côter la plus grave)	**Cotation**		**Résultat**
	Absent 0	Pas de trouble de l'organe ou du système	
	Léger 1	Trouble n'affectant pas l'activité normale, pronostic excellent	
	Modéré 2	Trouble affectant l'activité normale, traitement nécessaire	
	Sévère 3	Trouble invalidant, ttt urgent, pronostic sévère	
	Très sévère 4	Trouble menaçant la vie, ttt urgent, pronostic grave	
Cardiaque (cœur seulement)			
Hypertension artérielle (cotation fondée sur la sévérité, organes touchés côtés séparément)			
Hématologie (sang, cellules sanguines, moelle sanguine, rate, ganglions)			
Appareil respiratoire (sous le larynx)			
Tête et cou (yeux, oreilles, nez, pharynx, larynx)			
Appareil digestif supérieur (œsophage, estomac, duodénum, voies bilio pancréatiques)			
Appareil digestif bas (intestins, hernies)			
Hépatique (foie seulement)			
Rénale (reins seulement)			
Appareil uro-génital (uretères, vessie, urètre, prostate, appareil génital)			
Dermatologique et ostéo-articulaire (muscles, os, peau)			
Neurologique (cerveau, moelle épinière, nerfs, hors démence)			
Endocrino-métabolique (diabète, infections diffuses, intoxication)			
Psychiatrique / comportemental (démence, dépression, anxiété, agitation, psychose)			
CIRS-G TOTAL			
CIRS composite => indiquer le nbre de cotations ≥ 2			

Traduit de Linn et al. J Am Geriatr Soc 1968 (41).

I.C.6. Intérêt du Multidimensional Prognostic Index en onco-gériatrie

Bien que l'utilité de l'EGS soit communément admise, l'application en pratique de routine pour tous les individus âgés atteints d'un cancer semble utopique. Le nombre croissant de patients à évaluer, la durée de réalisation (estimée entre une heure à une heure et demie par consultation par patient) et le manque de médecins formés sont les principaux obstacles (43).
Pour faire face à cette difficulté, la société internationale d'onco-gériatrie recommande une évaluation en deux temps, avec un premier temps de dépistage pour identifier les patients vulnérables qui pourraient tirer un bénéfice d'une EGS dans son intégralité (14).

Une autre stratégie serait de proposer une évaluation plus courte, ciblant les interrogations prioritaires de l'oncologue. Parmi elles, l'évaluation du risque de décès reste une question essentielle, pour juger la pertinence d'un traitement anti-cancéreux.

Le MPI (multidimensional prognosis index) pourrait être un outil intéressant.
Cet index a été développé et validé pour prédire la mortalité chez les patients âgés hospitalisés (44). Le MPI est dérivé de l'EGS, et utilise un algorithme mathématique intégrant les informations sur huit domaines validés et largement utilisés en pratique clinique (Tableau). Le temps de passation des tests est estimé à une vingtaine de minutes.

Pour chaque domaine, une cotation tripartite a été utilisée (0 point, aucun problème, 0,5 point, problèmes mineurs, 1 point, problèmes majeurs) en considérant les seuils usuels pour chacun des outils. La somme des scores des huit domaines est ensuite divisée par 8 pour obtenir le score de risque MPI final allant de 0 (absence de risque) à 1 (risque de mortalité plus élevé). Trois niveaux de risque de mortalité sont habituellement retenus, pour les valeurs de MPI-1 ≤ 0,33 (risque faible), MPI-2 entre 0,34 et 0,66 (risque modéré) et MPI-3 > 0,66 (risque élevé).

Tableau 7 - Domaines explorés et outils du multidimensional prognostic index MPI

Domaines gériatriques	**Outils correspondants**
Environnement social	Lieu et condition de vie
Autonomie	ADL (activities of daily livings) IADL (instrumental ADL) en 8 items
Motricité et risque d'escarres	Score d'Exton-Smith
Nutrition	Mini-Nutritional Assessment, version courte
Etat cognitif	Short Portable Mental Status Questionnaire
Comorbidités	Cumulative Illness Rating Scale
Polymédication	Nombre de médicaments

Traduit de Pilotto et al. Rejuvenation Res 2008 (44).

Or, en population onco-gériatrique, cette validation repose sur une étude italienne, dont le faible effectif (n=160) limite l'extrapolation des résultats pour tous les patients évalués en consultations onco-gériatriques (45).

I.C.7. Article 1 : *Comprehensive geriatric assessment in older patients with cancer: an external validation of the multidimensional prognostic index in a French prospective cohort study.*

Evelyne Liuu, Chunyun Hu, Simon Valero, Thomas Brunet, Amelie Jamet, Marie-Laure Bureau, Alberto Pilotto, Pierre-Jean Saulnier, Marc Paccalin.
BMC Geriatr. 2020 Aug 18;20(1):295. doi: 10.1186/s12877-020-01692-8 (46).

Question de recherche : La vulnérabilité gériatrique mise en exergue par l'évaluation multidimensionnelle est-elle associée au pronostic vital des patients cancéreux ?

Comme cela a été abordé précédemment, l'identification de la fragilité gériatrique et des comorbidités au cours de l'EGS chez les patients âgés atteints de cancers permet de proposer des interventions gériatriques en cas de fragilité modifiable, d'apprécier la balance bénéfice/risque du traitement anti-cancéreux, et d'évaluer le risque de décès. Le score multidimensionnel MPI a montré un intérêt pronostique à 6 et 12 mois dans des cohortes italiennes de sujets âgés. Son intérêt dans le cadre du projet personnalisé de soins oncologiques reste à valider.

Dans cette première étude, nous nous sommes intéressés à une cohorte onco-gériatrique prospective monocentrique française, pour étudier la question de la valeur pronostique du MPI en pratique quotidienne.
Notre étude a inclus de façon consécutive tous les patients atteints de cancer, âgés de 75 ans et plus, pris en charge en consultations onco-gériatriques au CHU de Poitiers, entre mars 2015 et mars 2017. Le risque de mortalité à 12 mois était évalué selon le modèle de risques proportionnels de Cox, ajusté aux critères pronostiques habituellement pris en compte par les oncologues à savoir l'âge, le sexe, le site tumoral et le statut métastatique.
Les principaux résultats montraient que le taux de mortalité à un an était de 32% (23% dans MPI-1, 41% dans MPI-2 et 53% dans MPI-3, p = 0,024). Un MPI plus élevé était associé à un risque de mortalité plus élevé (HR ajusté 2,06, IC 95% 1,42–2,98 et aHR 4,34, IC 95% 2,41-7,82 respectivement pour les groupes MPI 2 et 3 par rapport au groupe 1; p <0,0001). Chaque domaine exploré dans le score MPI, et en particulier le score de comorbiditré CIRS-G (HR 1,09, IC 95% 1,05-1,13) était significativement associé à la mortalité à un an, à l'exception dela cognition et l'environnement social.

Ce travail a été valorisé par une publication dans la revue BMC Geriatrics (46).

Discussion et perspectives

Cette étude onco-gériatrique qui portait sur 433 patients inclus pendant deux ans (femmes 42% ; âge moyen 82,8 ± 4,8 ans) permettait de valider la valeur pronostique du MPI chez les patients âgés atteints de cancer. Les groupes MPI-2 et MPI-3 avaient un risque de décès multiplié par 2 et par 4 respectivement, en comparaison avec le groupe à faible risque. Nos résultats permettaient ainsi d'améliorer la prédiction de cette mortalité, en comparaison avec les critères cliniques habituellement pris en compte en oncologie.

Ce travail ouvre des perspectives de travail sur plusieurs points. Tout d'abord, il appelle à réfléchir sur l'amélioration de cet index. Le modèle actuel utilise le même coefficient pour chaque domaine

exploré, ce qui attribue la même valeur pronostique pour chaque variable. Or nos résultats mettent en lumière l'absence d'association entre la mortalité à un an et l'état cognitif (mesuré par le SPMSQ, *short portable mental status questionnaire*) et l'environnement social (47). On pourrait alors identifier les composants les plus informatifs pour prédire le risque de décès, proposer des facteurs de pondération pour mieux les prendre en compte afin estimer l'espérance de vie attendue.

D'autre part, il est à signaler que certaines échelles utilisées pour calculer le score MPI sont des outils composites. La version courte du Mini-Nutritional Assessment MNA et l'Exton-Smith Score ESS ne se contentent pas d'explorer l'état nutritionnel et le risque d'escarres, puisque ces scores prennent également en compte l'état général, la motricité et l'état neuro-psychologique (48,49). A ce titre, certains items sont redondants entre les tests, ce qui peut rallonger inutilement la passation du MPI. Il est à noter que les données de la littérature soulignent l'intérêt du MNA, pour plusieurs raisons : outre la capacité à identifier la dénutrition, facteur de risque majeur de mortalité précoce chez le sujet âgé atteint de cancer, cet outil a également une forte valeur pronostique dans sa globalité et par items (50,51). Certains de ces items ont d'ailleurs été sélectionnés pour l'élaboration de l'outil G-8, qui sert à dépister la vulnérabilité chez les patients âgés cancéreux, tel que le recommandent la SIOG et l'Institut National du Cancer (INCa) (14,52).

L'utilisation de l'échelle de comorbidités CIRS-G attire notre attention (41). Cette échelle cote les comorbidités en les classant selon 14 systèmes, selon le stade de sévérité, de 0 (absent) à 4 (très sévère avec risque vital engagé). Pour le calcul du score MPI, seuls étaient considérés les systèmes indexés d'un score ≥ 2 (modéré à sévère). Bien que notre étude valide l'association entre le CIRS et la mortalité à un an, on peut s'interroger sur la précision de cette échelle, qui ne comptabilise pas les pathologies au stade léger et qui peut minorer l'impact de plusieurs pathologies pourtant sévères mais regroupées dans le même système (54). Cette échelle ne permet donc pas à elle seule de refléter le poids réel des comorbidités chez un individu âgé, notamment au regard de maladies systémiques telles que le diabète.

II. Diabète de type 2 et cancer, quelles relations ?

Le diabète est une maladie chronique de dérégulation de la glycémie, résultant d'anomalies de la sécrétion d'insuline, de l'action de l'insuline ou des deux (53). En raison de sa large incidence qui augmente au fil des années atteignant un niveau épidémique à travers le monde, de ses conséquences en termes de mortalité, d'évènements cardio-vasculaires et de handicap, il s'agit de l'une des maladies prioritaires ciblées par l'organisation mondiale de la santé (1).

À l'échelle mondiale, on estime à 422 millions le nombre des adultes qui vivaient avec le diabète en 2014, contre 108 millions en 1980, et près de 200 millions d'individus seraient diabétiques sans le savoir (1). La prévalence mondiale du diabète a presque doublé au cours des 40 dernières années, passant de 4,7 à 8,5% en population adulte. A cette prévalence forte est corrélé un chiffre élevé de mortalité, puisque 1,5 million de morts était attribué au diabète en 2012. Ces chiffres reflètent l'augmentation des facteurs de risque associés tels que l'âge, la surcharge pondérale, la sédentarité et les changements des habitudes alimentaires.

Le diabète de type 2, caractérisé par un déficit relatif en insuline et une insulino-résistance des organes-cibles, représente plus de 90% des patients diabétiques (54). Il se complique de maladies vasculaires, affectant plusieurs organes et multiplie par deux le risque global de décès prématuré (55,56). Au nombre des complications possibles figurent le syndrome coronarien aigu, l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance rénale, l'artérite des membres inférieurs pouvant mener à l'amputation, la cécité et aux atteintes nerveuses périphériques. Ces complications sont habituellement classées en deux catégories : les atteintes micro-angiopathiques (atteintes ophtalmique, rénale et neuropathie périphérique) et les atteintes macro-angiopathiques (atteintes cardiaques, cérébrales et vasculaires des membres inférieurs) (55).

Chez les sujets âgés, ces complications vasculaires sont fréquentes (Tableau 8).

Tableau 8 - Complications vasculaires du diabète en population âgée : données de la cohorte GERODIAB (n=987 patients)

Complications du diabète à l'inclusion	
Coronaropathie	31%
Insuffisance cardiaque	10%
Atteinte cérébro-vasculaire	16%
Artérite des membres inférieurs	26%
Rétinopathie	26%
Insuffisance rénale modérée (MDRD 30-60 mL/min/1,73 m²)	34%
Insuffisance rénale sévère (MDRD < 30 mL/min/1,73 m²)	4%
Neuropathie périphérique	28%
Plaie du pied	5%
Amputation	2%

Adapté de Doucet et al. Diabetes Metab 2012 (56).
MDRD : modification of diet in renal disease.

Outre les complications classiques vasculaires décrites précédemment, le diabète est également associé à la survenue plus fréquente de certains cancers.

II.A. Cancer et diabète : quelles relations épidémiologiques ?

II.A.1. Données sur l'incidence des cancers

L'incidence du cancer est augmentée chez les patients atteints d'un diabète de type 2. Une méta-analyse englobant plus de 250 000 patients provenant d'études prospectives de grande échelle, a montré que l'existence d'un diabète est associée à une augmentation de 10% du risque relatif de développer un cancer (RR 1,10, IC 95% 1,04-1,17) (57,58). Les données de prévalences de diabète et des cancers obtenues à partir de méta-analyses montrent que 280 100 cas de cancer (soit 2,0%) dans le monde en 2012 était attribuable au diabète à lui seul (59).

Selon une étude menée sur plus de 2 millions d'individus, ce risque est accru dans l'année qui suit le diagnostic du diabète, portant à la fois sur le risque global de cancer, et le risque par site tumoral,

mais ce sur-risque peut s'expliquer par une surveillance médicale accrue au moment du diagnostic du diabète (60).

Plusieurs types de cancer semblent être associés au diabète de type 2 (61). Tsilidis et associés validaient l'association entre le diabète de type 2 et les cancers du sein, colorectal, hépatique, de l'endomètre et de la vésicule biliaire, selon une méta-analyse à la méthodologie minutieuse qui excluait les études dont l'effectif était inférieur à 1000 sujets et celles dont la population étudiée était jugée trop hétérogène (62). Aucune association claire n'est établie pour les cancers du poumon, du rein et pour les lymphomes, avec des données divergentes dans la littérature. La situation du cancer du pancréas est évidemment à considérer à part, en raison du possible biais de causalité inversée (le diabète peut être provoqué par le cancer pancréatique). Toutefois, cette association entre le diabète et le cancer du pancréas semble validée par des études prenant en compte des cas de diabète dont le diagnostic a été porté bien avant celui du cancer, avec un intervalle de cinq ans (63).

La seule exception concerne le cancer de la prostate, qui semble moins fréquent chez les hommes diabétiques, les causes évoquées dans la littérature étant une testostéronémie plus faible chez les patients diabétiques et le biais de mesure induit par le dosage du PSA dans le cadre du dépistage systématique, notamment aux Etats-Unis.
Il a été démontré que le diabète était associé à une maladie à un stade plus avancé, en particulier pour le cancer du sein, du colon et de l'ovaire (64–66). Plusieurs explications ont été évoquées : une maladie cancéreuse plus agressive, l'existence de comorbidités compétitives dont la prise en charge est priorisée par le patient et son médecin, et des freins socio-économiques impactant sur un défaut de dépistage, puisque les patientes diabétiques ont moins recours au dépistage du cancer du sein et de l'endomètre que les individus non diabétiques (66,67). Les données pour les cancers de prostate et colorectal sont discordantes (68).

II.A.2. Données sur la mortalité liée aux cancers

Le diabète serait également un facteur de risque indépendant de mortalité par cancer, notamment pour le côlon, le pancréas et le sein chez les femmes, et pour le foie et l'intestin chez les hommes (37,68–70). Une méta-analyse recensant les données de 97 études prospectives (soit plus de 800 000 personnes) montrait un hazard ratio de 1,25 de décès par cancer chez les diabétiques, en comparaison avec des personnes non diabétiques (71).

II.A.3. Diabète et cancer, relation épidémiologique et facteurs de confusion

Parmi les facteurs pouvant fausser la relation de cause à effet entre le diabète et le cancer, la surcharge pondérale est clairement associée au diabète et à la survenue des cancers. La part attribuable du surpoids (défini par un IMC > 25 kg/m²) sur le risque de cancer était de 3,9%, soit 544 300 individus à l'échelle mondiale en 2012 (59). Les données de la littérature confortent l'hypothèse émergente selon laquelle le syndrome métabolique (défini par l'association du diabète, de l'obésité androïde, la dyslipidémie avec un taux élevé de triglycérides et les faibles taux de HDL-cholestérol, et une hypertension artérielle) pourrait être un facteur de risque important pour le développement et la progression de certains types de cancer, et également pour la mortalité par cancer (72). Une méta-analyse retrouvait une association significative entre le syndrome métabolique et la survenue d'un cancer du foie (RR 1,43, P < 0,0001), colorectal (RR 1,25, P = 0,001) et de la vessie (RR 1,10, P = 0,013) chez les hommes. Les cancers associés au syndrome métabolique chez les femmes étaient à localisation endométriale (RR 1,61, P = 0,001), pancréatique (RR 1,58, P = 0,0001), mammaire (RR 1,56, P = 0,017) et colorectale (RR 1,34, P = 0,006).

La sédentarité et les habitudes alimentaires sont également pointées du doigt, comme de potentiels facteurs confondants. Pourtant, rares sont les études épidémiologiques à les prendre en considération comme variables d'ajustement dans la relation entre le diabète et le cancer.

II.A.4. Diabète en onco-gériatrie

L'âge aussi peut être un facteur de confusion dans la relation entre le diabète et le cancer. Le diabète et le cancer sont tous les deux des maladies du vieillissement, comme en témoignent leurs incidences et prévalences croissantes avec l'avancée en âge (1,5,73).

En France, 26% des patients diabétiques ont plus de 75 ans. La prévalence du diabète augmentait fortement avec l'âge, jusqu'à un pourcentage culminant de 19,7 % pour la tranche d'âge de 75-79 ans chez les hommes, et de 14,2 % pour les femmes du même âge (Figure 6) (74).



Figure 4 - Prévalence du diabète traité selon l'âge et le sexe, en 2009.

D'après Fagot-Campagna A et al. Institut de veille sanitaire 2010 (75).

Chez le sujet atteint de cancer, la prévalence des comorbidités est élevée. La polypathologie peut impacter sur le pronostic et la balance bénéfice/risque des traitements anti-cancéreux (36,76). Le diabète fait partie des comorbidités significatives, en raison de sa prévalence qui peut atteindre 35% dans des cohortes de patients âgés atteints de cancer, et 28% dans des études de phase précoce pourtant très sélectives au regard des comorbidités (77). Une étude observationnelle montrait dans une cohorte de 2 418 patientes diabétiques prises en charge pour un cancer du sein, que le diagnostic de diabète était méconnu jusqu'alors dans 26 % des cas, avec une association significative avec un âge avancé ≥ 80 ans (78).

Le poids du diabète sur la prise en charge du cancer est encore plus marqué en population âgée, avec un retentissement sur la survie globale et la survie sans progression (13,79–81). Il est à signaler qu'une étude n'identifiait pas de relation entre le diabète et la survie sans progression, à partir d'une grande base de données regroupant 15 essais cliniques de phase 3 (6422 patients ≥ 65 ans, dont 30% présentaient un diabète (82). Dans une autre étude incluant des femmes âgées de 66 ans et plus atteintes de cancers du sein, les patientes diabétiques avaient un taux plus important d'hospitalisations pour toxicité liée à la chimiothérapie et un risque majoré de mortalité toutes causes (66). Dans une étude monocentrique incluant des patients opérés pour un cancer colorectal stades 2 et 3 (dont 35% de personnes diabétiques), le risque d'hospitalisations non programmées était très augmenté chez les patients diabétiques (OR 3,70, IC 95% 1,3–10,2) (83).

La « double peine » de l'âge et du diabète était démontrée à toutes les étapes de la prise en charge d'un cancer du sein : les résultats de Luo et collaborateurs montraient des diagnostics plus tardifs en

raison de retard de dépistage par mammographie et des cancers diagnostiqués à des stades plus avancés, un moindre recours à la radiothérapie, impactant sur la mortalité globale accrue (HR 1,57, IC 95% 1,23-2,01) (80).

Dans une cohorte onco-gériatrique incluant des patientes de 70 ans et plus traitées par chimiothérapie par anthracyclines pour un cancer du sein métastatique, la neutropénie induite par la doxorubicine liposomale pégylée était associée de façon significative à un diabète prévalent ($p<0,0001$) (84).

II.A.5. Le diabète dans l'évaluation onco-gériatrique

Le patient âgé atteint de diabète a un risque accru de dégradation fonctionnelle et de comorbidités, altérant sa qualité de vie (74,85). L'identification de la fragilité chez les patients âgés diabétiques est essentielle lors de l'évaluation onco-gériatrique (86,87). Outre le poids des complications vasculaires et de la polymédication, inhérents à la maladie diabétique elle-même, les patients diabétiques ont plus fréquemment des troubles de la marche et une tendance à la sédentarité, une dénutrition, des atteintes neuro-cognitives, des syndromes dépressifs (88–91). L'existence de la fragilité gériatrique chez le patient diabétique a été soulignée par un comité international d'experts (73).

Cette maladie métabolique et ses complications vasculaires peuvent avoir une place importante dans les échelles de comorbidités et les scores pronostiques, utilisés lors de l'évaluation gériatrique.
Dans l'échelle de Charlson historique de 1987, un patient diabétique peut se voir attribuer un score de 1 (diabète non compliqué) ou 2 points (diabète avec complications chroniques) sur un total maximal de 29, sans comptabiliser toutes les complications angiopathiques : 1 point pour l'infarctus du myocarde, pour l'insuffisance cardiaque congestive, la maladie vasculaire périphérique, et la maladie cérébro-vasculaire, 2 points pour l'atteinte rénale et pour une hémiplégie (39). La mise à jour de cette échelle en 2011 d'après Quan et collaborateurs modifie la répartition des points sur un total maximal de 24 points, avec 1 point pour le diabète compliqué, l'atteinte rénale, et 2 points pour l'insuffisance cardiaque congestive et l'hémiplégie, ce pour prédire la mortalité à un an (40). Notons ici que le diabète non compliqué n'est plus comptabilisé dans le score révisé. Le diabète a un poids plus indirect sur la cotation du score du CIRS-G, avec un score allant de 1 (diabète équilibré par régime seul, non compliqué) à 4 (diabète non équilibré ou coma diabétique dans les 12 derniers mois) dans la case des pathologies endocrino-métaboliques, sur un score maximal de 56 points (41). Les complications vasculaires, cotées selon leur gravité de 1 à 4, peuvent être identifiées dans les systèmes cardiaque, vasculaire, rénal, neurologique, et ostéo-articulaire.

Le score de Lee fait partie des outils pronostiques recommandés par la SOFOG (92). Etabli à partir d'une cohorte de 11 701 individus de 50 ans et plus (dont 19% de diabétiques), et validé dans une cohorte indépendante de 8 009 personnes, ce score a été proposé pour estimer le risque de mortalité à quatre ans chez les sujets âgés. Le diabète était identifié comme un facteur associé à un risque accru de décès (OR 2,0, IC 95% 1,8-2,3). Cette variable a donc été retenue avec 11 autres items, pour prédire la mortalité sur un score pouvant s'échelonner de 0 (risque le plus faible, avec une estimation de la mortalité inférieure à 1% à 4 ans) à 27 (risque le plus fort ≥ 14, pour une mortalité à 4 ans estimée entre 64 et 67%) (Tableau 9).

Tableau 9 - Score de Lee : tableau des variables prises en compte et cotation, et tableau d'analyse du score pour estimer le risque de mortalité à quatre ans chez le sujet âgé.

SCORE DE LEE	Cotation		Résultat
1. Age	60-64 ans	1	
	65-69 ans	2	
	70-74 ans	3	
	75-79 ans	4	
	80-84 ans	5	
	> 85 ans	7	
2. Sexe	Masc.	2	
3. IMC (cf. onglet IMC-MNA)	< 25	1	
4. Est-ce qu'un médecin vous a parlé de diabète ou d'un excès de sucre ?	Diabète	2	
5. Est-ce qu'un médecin vous a parlé de cancer ou de tumeur maligne, excepté les petits cancers de la peau ?	Cancer	2	
6. Avez-vous une maladie chronique du poumon qui limite vos activités habituelles ou nécessite de l'oxygène à la maison ?	Maladie pulmonaire	2	
7. Est-ce qu'un médecin vous a parlé d'insuffisance cardiaque congestive ?	Insuff. Card.	2	
8. Avez-vous fumé des cigarettes durant la dernière semaine ?	Tabac récent	2	
9. Du fait de problèmes de santé ou de mémoire, avez-vous des difficultés à prendre un bain ou une douche ?	Difficultés bain	2	
10. Du fait de problèmes de santé ou de mémoire, avez-vous des difficultés à gérer votre argent, comme payer des factures ou faire vos comptes ?	Difficultés finances	2	
11. Du fait de problèmes de santé, avez-vous des difficultés à marcher quelques centaines de mètres ?	Difficultés marche	2	
12. Du fait de problèmes de santé, avez-vous des difficultés à tirer ou pousser de gros objets comme un fauteuil par exemple ?	Difficultés pousser / tirer	1	
		SCORE TOTAL	

ANALYSE DU RESULTAT	
SCORE	Estimation de la mortalité à 4 ans
0	0 % à 1 %
1	1 % à 2 %
2	1 % à 2v %
3	3 % à 4 %
4	4 % à 6 %
5	5 % à 8 %
6	9 %
7	12 % à 15 %
8	19 % à 20 %
9	20 % à 24 %
10	27 % à 28 %
11	43 % à 45 %
12	44 % à 48 %
13	54 % à 59 %
≥ 14	64 % à 67 %

Traduit de Lee et al. JAMA 2006 (92)

D’autres scores pronostiques existent, mais sont moins fréquemment utilisés en pratique courante. Rares sont ceux qui prennent en compte le diabète dans leur cotation. Notons l’exception du score de Gagne qui permet de prédire la survie à un an après une hospitalisation, et accorde 1 point en cas de diabète compliqué et des points pour l’insuffisance rénale ou cardiaque, la démence, l’hémiplégie séquellaire d’un AVC, ou la maladie vasculaire périphérique, conséquences possibles du diabète (Tableau 10) (93).

Tableau 10 - Score de Gagne prédictif de la survie à un an après une hospitalisation, et corrélation entre le score total et la mortalité prédite.

Variables	Cotation (points)
Cancer métastatique	5
Insuffisance cardiaque congestive Démence Insuffisance rénale Perte de poids	2
Hémiplégie Ethylisme Tumeur Fibrillation atriale Pneumopathie chronique Coagulopathie Diabète compliqué Anémie carentielle Troubles hydro-électrolytiques Hépatopathie Pathologie vasculaire périphérique Psychose Pathologie vasculaire pulmonaire	1
VIH Hypertension artérielle	-1

Score total	0-2	3-4	5	6	7	8-9	>9
Estimation de la mortalité (%)	<10	15	20	25	28-32	35-39	42-50

Traduit d’après Gagne et al. J Clin Epidemiol 2011 (93).

Enfin, parmi les outils à disposition pour prédire le risque d'évènements adverses au décours du traitement anti-cancéreux, on peut citer le score de risque péri-opératoire, qui repose sur un algorithme de grande ampleur élaboré à partir d'une base de données nationale nord-américaine de plus de 1 400 000 individus (94). Accessible en ligne sur le site internet de la société américaine de chirurgie https://riskcalculator.facs.org/RiskCalculator/, ce score prend en compte 21 variables pré-opératoires (dont le diabète et ses modalités de traitement) pour prédire le risque de survenue de 13 évènements d'intérêt (complications sévères, toutes complications, sepsis, infection du site opératoire, pneumopathie infectieuse, infection urinaire, insuffisance rénale, complication cardiaque, thrombose veineuse, reprise chirurgicale, réhospitalisation, nécessité de poursuivre l'hospitalisation par un soin de suites et réadaptation, décès) et évaluer la durée prévisible d'hospitalisation (Tableau 11). Ce score a récemment été validé pour la population âgée ≥ 65 ans, et amélioré avec la prise en compte de six paramètres gériatriques pour prédire la survenue d'une altération fonctionnelle, de troubles moteurs, d'une confusion et d'escarres dans les suites opératoires (95).

Tableau 11 - Variables prises en compte par le calculateur de risque péri-opératoire

Variables	**Catégories**
Type d'intervention	Champs libre
Alternative thérapeutique	Autre traitement chirurgical Autre traitement non chirurgical Pas d'alternative
Groupes d'âge	< 65 ans, 65-74 ans, 75-84 ans, ≥ 85 ans
Sexe	Femme, homme
Statut fonctionnel	Indépendance, dépendance partielle, dépendance totale
Critère d'urgences	Oui, non
Classe ASA	Normal, anomalie systémique (AS) modérée, AS sévère ou invalidante, AS sévère menaçant le pronostic vital, moribond dont la survie est improbable sans l'intervention
Corticothérapie au long cours	Oui, non
Ascite dans les 30 jours précédant l'opération	Oui, non
Sepsis sévère dans les 48h précédent l'opération	Oui, non
Ventilation mécanique	Oui, non
Cancer disséminé	Oui, non
Diabète	Non, oui traité par anti-diabétique oral, oui traité par insuline
Hypertension traitée	Oui, non
Insuffisance cardiaque congestive dans les 30 jours précédant l'opération	Oui, non
Dyspnée	Non, oui aux efforts modérés, oui au repos
Tabagisme actif dans l'année précédant l'opération	Oui, non
BPCO sévère	Oui, non
Dialyse	Oui, non
Insuffisance rénale aigue	Oui, non
Poids	Chiffres en kg ou en livres
Taille	Chiffres en cm ou en pouces
Lieu de vie (G)	Institution, domicile avec aide, domicile sans aide
Chute dans l'année précédant l'opération (G)	Oui, non
Aide technique pour les déplacements (G)	Oui, non
Troubles cognitifs (G)	Oui, non
Représentant légal (G)	Oui, non
Situation palliative à la prise en charge (G)	Oui, non

Traduit de https://riskcalculator.facs.org/RiskCalculator/Outcome.jsp
(G) correspond aux six paramètres gériatriques récemment pris en compte dans le calcul du risque péri-opératoire
ASA : score de statut physique établi par la société américaine d'anesthésiologie ; AS, anomalie systémique ; BPCO, broncho-pneumopathie chronique obstructive

II.A.6. Diabète et fragilité en onco-gériatrie

En raison de la forte prévalence du diabète et de la fragilité chez les sujets âgés atteints de cancer, des conséquences attendues en termes de morbi-mortalité, il semble primordial de s'intéresser au pronostic des patients âgés atteints à la fois de cancer et de diabète. Or, aucun élément n'est actuellement disponible dans la littérature pour évaluer la fragilité chez le sujet diabétique âgé atteint de cancer, et son éventuel lien avec le risque de décès.

II.A.7. Article 2 : *Frailty and diabetes status in older patients with cancer: impact on mortality in the ANCRAGE cohort.*

Evelyne Liuu, Pierre-Jean Saulnier, Elise Gand, Stephanie Ragot, Simon Valero, Amelie Jamet, Samy Hadjadj, Marc Paccalin

Aging Clin Exp Res. 2020 Sep;32(9):1809-1819. doi: 10.1007/s40520-019-01362-9. Epub 2020 Jan 2.

(96).

Question de recherche : parmi la multimorbidité du patient gériatrique, le diabète a-t-il un impact sur le pronostic vital des patients âgés cancéreux ?

Comme abordé dans les paragraphes précédents, le diabète et le cancer grèvent l'espérance et la qualité de vie en population âgée. La prise en charge oncologique d'un patient âgé diabétique mérite une attention particulière, en raison du risque de mortalité liée à ces deux maladies, au cercle vicieux des effets du diabète sur le cancer et du cancer sur le diabète pouvant se répercuter sur la balance bénéfice-risque des traitements, et au risque de fragilité gériatrique, exposant le patient à un risque augmenté d'évènements de santé adverses. L'EGS apparaît alors comme un temps d'évaluation indispensable dans le cadre du projet personnalisé de soins du cancer. Or, rares sont les données dans la littérature explorant l'interaction entre le diabète et le cancer en population onco-gériatrique, et ses conséquences sur le risque de fragilité gériatrique et le décès.

Dans cette deuxième étude portant sur une cohorte monocentrique inclus entre 2009 et 2017, nous nous sommes questionnés sur la relation potentielle qui pouvait exister entre le diabète, la fragilité onco-gériatrique et leur impact sur la mortalité. Nous avons analysé cette association et ses conséquences sur le pronostic de 1092 sujets âgés atteints de cancer, dont 20 % étaient diabétiques, évalués en consultations onco-gériatriques au CHU de Poitiers.
Le risque de décès était évalué selon le modèle de risques proportionnels de Cox, ajusté à l'âge, au sexe et au statut métastatique.
Les principaux résultats montraient une grande prévalence de la fragilité, à 84 %. Au cours du suivi (médiane de 15,3 mois, Q1-Q3 6,4-29,1), le taux de décès était de 60% (60% chez les sujets non diabétiques, 43 % chez les sujets diabétiques sans complications vasculaires, 66 % chez les sujets avec un diabète compliqué, p=0,023). Le risque de mortalité était significativement plus élevé chez les patients diabétiques présentant des complications vasculaires (HR ajusté 1,75, IC 95 % 1,15-2,66, p=0,01), en comparaison avec les deux autres groupes (non diabétiques et diabétiques sans complication).

Ce travail a été valorisé par une publication en janvier 2020 dans la revue Aging and Clinical Experimental Research, et par deux communications affichées aux journées annuelles de la société française de gériatrie et gérontologie (SFGG) en novembre 2019 à Paris (poster commenté) et au congrès de la société francophone du diabète (SFD) en mars 2019 à Marseille.

<u>Discussion et perspectives</u>

Dans cette étude, la présence de complications vasculaires chez les sujets diabétiques était associée à la fragilité onco-gériatrique (définie par l'existence d'une anomalie parmi les huit domaines gériatriques explorés), en comparaison avec les patients non diabétiques et ceux qui présentaient un

diabète non compliqué (p<0,001). Le risque de décès était augmenté chez les patients fragiles (HR 2,33, IC 95% 1,79-3,04, p<0,001) et ceux avec un diabète compliqué (HR 1,75, IC 95% 1,15-2,66, p=0,01), par rapport à ceux n'ayant ni diabète ni fragilité, considéré comme la population de référence de la comparaison.

Ces résultats interpellent sur plusieurs points.

Tout d'abord, notre étude montre l'importance de caractériser le diabète et l'identification systématique des éventuelles complications vasculaires chez un patient dont le diagnostic de cancer a récemment été porté. L'existence de complications vasculaires expose le patient à un risque accru de fragilité et de décès. Ainsi, la réalisation d'une évaluation gériatrique standardisée s'impose dans le cadre du bilan pré-thérapeutique, afin d'identifier les domaines gériatriques altérés potentiellement modifiables.

Toutefois, l'identification de la maladie diabétique n'est pas si évidente, ce qui a pu induire un biais de classification dans notre étude. Ainsi, selon les données de l'OMS, le patient ignore qu'il est diabétique dans plus de 40 % des cas, en lien avec un diagnostic porté tardivement dans l'évolution de la maladie, parfois à un stade où il présente déjà des complications vasculaires sans le savoir. De plus, même chez des individus dont le diagnostic de diabète a déjà été porté, il a été démontré que l'auto-déclaration du statut diabétique par le patient n'était pas systématique (avec une sensibilité de 66 % et une spécificité de 99%) (97).

Nos résultats invitent à améliorer la caractérisation du diabète et des complications vasculaires au cours de la prise en charge onco-gériatrique. Nous avons identifié une forte prévalence des complications vasculaires en lien avec le diabète, présentes lors de l'évaluation pré-thérapeutique, avec un impact pronostique péjoratif du « poids des comorbidités ». Dans notre cohorte oncogériatrique, il convient de garder en tête que le recueil des complications n'était probablement pas exhaustif, si l'on compare nos données aux chiffres habituellement rapportés en population diabétique. Nos chiffres diffèrent des données de la cohorte GERODIAB, où les complications vasculaires sont plus fréquentes, aussi bien pour les atteintes micro-angiopathiques (rétinopathie 26 % vs 1 % dans notre cohorte, neuropathie 28 % vs 7 %) que macro-angiopathiques (coronaropathie 31 % vs 20 %, atteinte cérébro-vasculaire 16 % vs 8 %, artérite des membres inférieurs 26 % vs 11%), même si les conditions de recrutement des deux études peuvent expliquer ces fortes discordances (56,98).

Plusieurs raisons peuvent être ici avancées pour expliquer que l'enquête rétrospective pour recueillir les données de complications vasculaires soit probablement incomplète : le défaut de déclaration du patient, les informations non recueillies au moment de la consultation onco-gériatrique (temps

d'évaluation long multi-dimensionnel, qui peut omettre ces éléments de prise en charge) ou non consignées dans le courrier, un suivi ambulatoire non tracé dans le dossier médical hospitalier. Ces données manquantes touchent particulièrement les complications plus silencieuses, que sont la rétinopathie diabétique et la neuropathie périphérique. Pourtant ces deux atteintes micro-vasculaires ont un impact majeur sur l'état fonctionnel du patient et sa qualité de vie (99). Les altérations visuelles et les troubles de la marche qui peuvent en résulter ont d'ailleurs été ciblés récemment par l'OMS comme faisant partie des cinq capacités intrinsèques à explorer de façon systématique chez tous les patients de 60 ans et plus, dans le but de prévenir la dépendance dans le grand âge (100).

Pour comprendre les déterminants qui entrent en jeu dans la relation entre le cancer et les complications vasculaires du diabète, il faudrait caractériser au mieux cette population avec la perspective d'une étude prospective, un recensement minutieux des variables d'intérêt et un suivi rapproché.

Pour explorer notre hypothèse de fragilité accrue dans la population des sujets diabétiques avec complications vasculaires, nous nous sommes intéressés aux données d'une autre cohorte monocentrique locale existante, la cohorte SURDIAGENE, qui a inclus des patients atteints de diabète de type 2.

II.A.8. Complications vasculaires et histoire de la maladie oncologique chez le patient diabétique. Article 3 : *Diabetes phenotypic characteristics and incident cancer: A cohort approach in French patients with type 2 diabetes - The SURDIAGENE study.*

Evelyne Liuu, Pierre-Jean Saulnier, Elise Gand, Stephanie Ragot, Marc Paccalin, Samy Hadjadj

Manuscrit en cours de finalisation

Question de recherche : l'existence d'un diabète influe t-elle la survenue et/ou la progression d'un cancer ?

Cette étude fait suite aux travaux que nous avons réalisés dans la cohorte onco-gériatrique, qui mettait en évidence un risque majoré de mortalité et de fragilité gériatrique chez les patients qui présentaient des complications vasculaires du diabète, et non chez les patients dont le diabète n'était pas compliqué.

Si le risque de complications vasculaires est connu chez le patient diabétique, et si le risque de cancer semble validé sur des arguments épidémiologiques présentés ci-dessus, les données de la littérature

sont inexistantes sur le lien direct qui pourrait potentiellement exister entre les complications vasculaires du diabète, et l'histoire de la maladie cancéreuse, au temps du diagnostic, de l'évolution et de la mortalité spécifique.
Pour étudier ces questions, nous nous sommes intéressés aux données d'une cohorte locale de patients diabétiques, dont les caractéristiques vasculaires et néphrologiques étaient rapportées à l'inclusion et au cours du suivi, et avons proposé des analyses testant l'association entre ces paramètres propres au diabète et des évènements en lien avec le cancer.

Méthode

Présentation de la cohorte SURDIAGENE

La cohorte SURDIAGENE (SUivi Rénal, DIAbète de type 2 et GENEtique) a été créé pour étudier le polymorphisme génétique chez des sujets diabétiques de type 2, et analyser leur fonction rénale au cours du suivi longitudinal. Cette étude a reçu un avis favorable du Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB) de la région Poitou-Charentes le 24/11/2003. L'investigateur principal était le Pr Hadjadj du service d'endocrinologie du CHU de Poitiers et le promoteur était le CHU de Poitiers.

Les critères d'inclusion et de non-inclusion des patients sont mentionnés dans le tableau ci-dessous (Tableau 12).

L'objectif de l'étude SURDIAGENE était d'analyser l'influence du polymorphisme génétique sur les complications vasculaires du diabète de type 2.

L'objectif principal était d'étudier les déterminants génétiques associés à la modification de la fonction rénale (définie par la variation du débit de filtration glomérulaire et l'aggravation de la fonction rénale vers une néphropathie de stade de gravité supérieure). Les objectifs secondaires étaient d'étudier les déterminants génétiques associés à la modification de l'excrétion urinaire d'albumine, et ceux associés aux autres complications dégénératives du diabète (rétinopathie, événement cardiovasculaire).

Pour évaluer la morbidité et la mortalité cardio-rénales, le critère de jugement principal de cette étude était un critère composite associant :

- Le décès de cause cardiovasculaire,
- Le syndrome coronarien aigu non fatal,
- L'insuffisance cardiaque congestive nécessitant une hospitalisation,
- L'accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal,
- L'épuration extra-rénale pour une insuffisance rénale chronique au stade terminal (par les modalités d'hémodialyse, de dialyse péritonéale ou encore la greffe rénale).

Pour les critères de jugement secondaires, chaque évènement composant le critère de jugement principal (mentionné ci-dessus) pouvait être pris en compte individuellement, ainsi que les événements suivants :
- Décès toutes causes,
- Procédure de revascularisation artérielle (au niveau coronarien, carotidien ou artériel des membres inférieurs),
- Doublement de la créatinine plasmatique persistant ≥ un mois, permettant la distinction avec les épisodes d'insuffisance rénale aiguë,
- Amputation du membre inférieur au-dessus de l'articulation méta-tarso-phalangienne, d'origine non traumatique.

Un comité de validation avait été mis en place pour organiser une relecture critique des informations médicales et des critères de sélection à l'inclusion des patients dans la cohorte. Ce comité était organisé en plusieurs groupes de travail considérant les caractéristiques cliniques et biologiques du diabète, la revue des données initiales sur la rétinopathie diabétique, la néphropathie diabétique et les atteintes cardio-vasculaires.
Un comité d'adjudication (dont les membres étaient indépendants des investigateurs de l'étude) a été mis en place pour identifier les événements de santé incidents, survenant au cours du suivi et correspondant aux critères de jugement principaux et secondaires. Tous les deux ans, une réévaluation des dossiers médicaux informatisés permettait de recueillir pour chacun des patients inclus son statut vital et la survenue d'évènements vasculaires en lien avec le diabète. Le dernier recueil de données, réalisé en 2016, avait pour date de point le 31 décembre 2015. En cas de doute, un complément d'informations pouvait être obtenu en contactant par téléphone le médecin traitant dont le nom était enregistré dans le dossier médical.

Tableau 12 - Critères d'inclusion et de non inclusion des patients dans la cohorte SURDIAGENE

Critères d'inclusion	1/ Diagnostic de diabète de type 2, défini par : a) âge au diagnostic ≥ à 40 ans ET insulino-requérance apparue ≥ 2 ans après le diagnostic de diabète ou b) âge au diagnostic ≥ à 30 ans ET insulino-requérance apparue ≥ 5 ans après le diagnostic de diabète et absence de diabète secondaire (liée à une pancréatopathie, ou à une hépatopathie...) et absence de cétonurie (≥ ++) au diagnostic,
	2/ Suivi du diabète depuis au moins 1 an, avec recueil de données cliniques (pression artérielle, poids) et biologiques (hémoglobine glyquée, créatininémie, excrétion urinaire d'albumine)
Critères de non inclusion	1/ Absence de diabète ou existence d'un diabète de type 1 ou d'un diabète secondaire,
	2/ Existence d'une néphropathie évoquant une atteinte rénale non diabétique (l'hypertension artérielle n'est toutefois pas considérée comme un critère d'exclusion sauf pour les cas de néphropathie hypertensive précédant la découverte du diabète), une protéinurie au moment du diagnostic de diabète (la microalbuminurie, fréquente, au diagnostic de diabète, n'est pas un argument pour une atteinte rénale non liée au diabète), une néphropathie glomérulaire non diabétique prouvée par biopsie rénale, une néphropathie vasculaire pure, une hématurie glomérulaire confirmée ou uropathie malformative, une néphrite interstitielle chronique dont antécédents de pyélonéphrite ou d'infection urinaire persistante,
	3/ Suivi médical estimé inférieur à un an,
	4/ Age inférieur à 18 ans,
	5/ Age supérieur à 18 ans et protection par la loi,
	6/ Privation des libertés,
	7/ Etat de mort cérébrale,
	8/ Absence de consentement de participation écrit, signé après information,
	9/ Grossesse en cours ou allaitement,
	10/ Absence d'affiliation à la Sécurité Sociale.

Identification des cas de décès et de leurs causes

Depuis le lancement de la cohorte SURDIAGENE en 2003, un suivi régulier des évènements cardio-vasculaires a été mis en œuvre tous les deux ans, pour répondre aux critères de jugement de morbi-mortalité.

Cette enquête systématique et minutieuse était réalisée en consultant le dossier médical informatisé du patient, sur le réseau interne du CHU de Poitiers et en contactant le médecin traitant par téléphone.

En octobre 2012, la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) a donné son autorisation pour recueillir le statut vital et les causes médicales de décès auprès du CepiDC, le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, organisme qui enregistre les informations figurant sur les certificats de décès. Ces causes médicales de décès ont permis de catégoriser les causes « cardio-vasculaires » et « cancer » selon les codes CIM (classification internationale des maladies) version 10 en vigueur depuis 2000.

Ainsi, était considéré comme décès d'origine cardiovasculaire un décès survenant dans les situations suivantes :

- Syndrome coronarien aigu : survenue jusqu'à sept jours après le début de la symptomatologie initiale,
- Mort subite,
- AVC : survenue jusqu'à sept jours après le début de la symptomatologie initiale,
- Insuffisance cardiaque congestive sans argument clinique ou post mortem pour un événement ischémique aigu,
- Arythmie cardiaque (bradyarythmie ou tachyarythmie),
- Rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale,
- Embolie pulmonaire,
- Décès survenu après intervention cardiaque ou vasculaire : en post opératoire (dans les 30 jours) après chirurgie cardiaque ; en post interventionnel dans les sept jours après cathétérisation cardiaque, ou angioplastie, ou stent ou toute autre méthode invasive coronaire ou artérielle,
- Cause non connue avec certitude et sans argument pour une cause non cardiovasculaire.

Ces critères étaient validés par un comité d'adjudication indépendant selon les modalités décrites ci-dessus.

Les décès étaient considérés comme liés aux cancers si les informations provenant du CepiDC et du dossier médical informatisé remplissaient les critères définis par la SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), à savoir (101) :

- Décès enregistré comme étant consécutif d'un cancer primitif incident,
- Décès attribuable à tout autre cancer (incident ou prévalent),
- Décès survenant dans un contexte de cancer métastatique, indépendamment de la cause enregistrée,
- Décès attribuable à une cause dont l'organe est atteint par une maladie cancéreuse.

Adjudication des cas de cancer dans cette cohorte, en collaboration avec le registre général des cancers du Poitou-Charentes

Les données relatives aux cancers n'étaient pas disponibles de façon prospective dans la base de données de la cohorte SURDIAGENE. L'identification des cas de cancers, leurs caractéristiques (date de diagnostic, site tumoral, statut ganglionnaire et métastatique) et l'évolution au cours du suivi ont donc été recueillis rétrospectivement, selon une méthode minutieuse développée en collaboration avec le Registre général des cancers du Poitou-Charentes (RGCPC) (3). Les cas de cancer prévalent correspondaient aux patients ayant un antécédent de cancer à l'inclusion, et les cas de cancer incident aux patients ayant un diagnostic de cancer au cours du suivi.

Pour caractériser ces cas de cancers dans la cohorte, nous avons recueilli rétrospectivement pour toutes les tumeurs invasives, quatre paramètres du cancer, à savoir (102) :

- La topographie (site tumoral selon le code CIM Oncologie version 3, CIM-O-3),
- La morphologie (type histologique : adénocarcinome, carcinome épidermoïde, sarcome, mésothéliome, hémopathie maligne, cancer aspécifique),
- La base du diagnostic (document source, dont le niveau de validité était noté de 0, le niveau le plus bas sur déclaration sur le certificat de décès, à 7, sur confirmation anatomopathologique de la lésion primitive), et
- La date du diagnostic (date du premier diagnostic porté par un médecin ou la date du rapport de pathologie. Lorsque la date exacte n'était pas disponible, le choix arbitraire s'est porté sur le 15 du mois quand le mois et l'année étaient connus, et le 30 juin quand seule l'année était mentionnée dans le dossier médical).

Conformément aux exigences retenues par le RGCPC et par les standards internationaux de codification des cancers, les tumeurs non invasives, les lésions précancéreuses et les cancers de la peau (autres que le mélanome) n'avaient pas été inclus.

Chez les patients présentant plusieurs évènements de cancer à l'inclusion et au cours du suivi, on considérait que deux cancers étaient distincts quand les caractéristiques des cancers portaient sur des sites tumoraux et/ou des types histologiques distincts. Il s'agissait d'une progression ganglionnaire et/ou métastatique quand la nouvelle lésion cancéreuse avait été affiliée à un cancer déjà connu, sur des arguments histologiques, cliniques, thérapeutiques ou sur décision médicale détaillée sur un courrier. Le diagnostic de rechute et de récidive de cancer était porté devant la notion d'un cancer déjà connu de même topographie et de même morphologie.

La méthodologie complète est décrite en Annexe 1, « *Adjudication of cancer in diabetic patients using a two-step method: Comparison with data from a population-based cancer registry* ».
Nous avons décidé de ne pas inclure ce travail dans le corpus des articles intégrés dans cette thèse d'université, car sa thématique dévie de l'approche épidémiologique globale qui nous sert de fil conducteur pour répondre aux questions de la relation entre le cancer et le diabète de type 2.

Notre méthode de recueil des cas de cancers incidents reposait sur un algorithme en deux temps, avec un premier temps d'identification semi-automatisée des documents d'intérêt du dossier médical informatisé à partir de mots-clefs en rapport avec le cancer, et un second temps d'adjudication par des médecins experts, pour une lecture critique des documents sélectionnés. Sur la période 2008 à 2015, nous avons identifié 179 nouveaux diagnostics de cancers pendant le suivi chez 157 patients inclus dans la cohorte. En comparaison avec le RGCPC considéré comme gold standard, nos résultats étaient concordants dans 92% des cas (153 cas de cancers incidents chez 143 patients), avec 14 cas de faux positifs et 13 cas de faux négatifs. Ces résultats nous invitent à considérer notre méthode comme suffisamment performante pour identifier les nouveaux diagnostics de cancer au cours du suivi, et à étendre cette méthode sur la période non couverte par les données du registre, à savoir de 2002 à 2008.

<u>Outils statistiques</u>

Les variables quantitatives sont décrites par la moyenne et l'écart type (m ± ET) pour les variables continues à distribution normale, et par la médiane et l'interquartile (Q1-Q3 désignant les 25^{e} et 75^{e} percentiles) dans le cas contraire. Les variables qualitatives étaient exprimées en nombres et pourcentages.
Pour les analyses univariées, le test t de Student a été utilisé pour les variables continues à distribution normale pour la comparaison de deux groupes, le test ANOVA par analyse de variance en

cas de plus de 2 groupes. Pour les variables continues à distribution non gaussiennes, ont été employés les tests de Mann-Whitney (2 groupes indépendants), de Kruskall-Wallis (plus de 2 groupes). Les variables catégorielles ont été comparées avec le test du chi-2 (χ^2) ou le test de Fisher (en cas d'effectif attendu <5).

Pour l'analyse multivariée, la stratégie analytique consistait à considérer un modèle maximal intégrant toutes les variables associées à l'évènement étudié en analyse univariée (avec un seuil de signification à p<0,05), et à appliquer une procédure de régression dite pas à pas descendants jusqu'à obtenir un seuil de p<0,05, considérée comme statistiquement significative, pour les variables d'intérêt. L'absence d'interaction était vérifiée sur les modèles finaux grâce au coefficient de corrélation de Pearson pour les variables distribuées normalement et au coefficient Rho de Spearman pour les variables à distribution non gaussienne.

La survenue d'un cancer incident ou d'un décès au cours du suivi était considérée comme un évènement censuré, avec une représentation graphique selon la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison de ces évènements censurés a été réalisée par le test de Logrank ou par le test du modèle de risques proportionnels de Cox, et exprimée en Hazard Ratio (HR) et intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Nous avons tenu compte du risque compétitif de la survenue du décès toutes causes, de cause cardio-vasculaire et de cause cancéreuse, en construisant la censure au premier évènement létal qui apparaissait au cours du suivi, le délai de suivi était le temps écoulé entre la date d'inclusion et la date du premier évènement censuré. Ces variables ont été prises en considération dans le calcul de survie, selon la méthode de Cox spécifique. Les résultats ainsi obtenus ont été confirmés par une analyse de sensibilité, selon la méthode de Fine and Gray (103). La date de point avait été déterminée au 31 décembre 2015.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels Statview 5.0, SAS 9.4 et JMP version 15 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

Résultats

Dans la cohorte SURDIAGENE, 1468 patients diabétiques ont été inclus entre 2003 et 2012, dont 620 étaient des femmes (42%). A l'inclusion, l'âge moyen était de 64,8 ± 10,7 ans, et la durée moyenne du diabète était de 14,5 ± 9,9 ans. Les complications vasculaires étaient présentes dans 57% des cas (N=831) avec 530 patients déclarant des complications micro-vasculaires (néphropathie diabétique, rétinopathie diabétique et/ou neuropathie périphérique diabétique) et 585 patients présentant des complications macro-angiopathiques (coronaropathie, atteinte carotidienne, artérite oblitérante des membres inférieurs). On notait une rétinopathie diabétique confirmée pour 44 % des patients, une

néphropathie diabétique modérée ou sévère (soit un débit de filtration glomérulaire selon la formule de CKD-Epi < 60 mL/min) dans 29 % des cas ; 15 % des patients avaient un antécédent de syndrome coronarien aigu. Près de la moitié des individus déclaraient une consommation tabagique poursuivie ou sevrée (n=690).

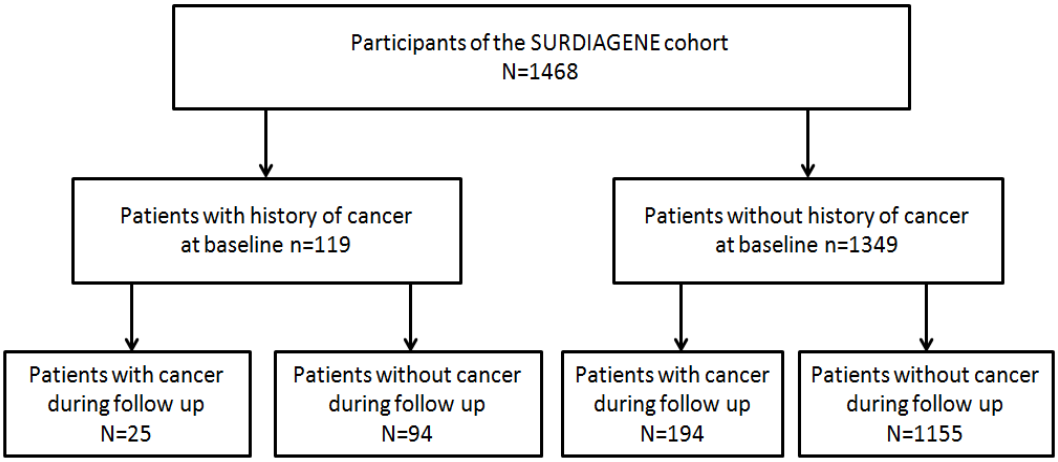


Figure 5 - Diagramme de flux des cas de cancers prévalents et cancer incidents dans la cohorte SURDIAGENE

Un cancer prévalent était enregistré à l'inclusion chez 119 patients, soit 8 % de la cohorte, les principaux sites tumoraux étant le sein (n=17, 14%), la prostate (n=15, 13%) et le colorectum (n=13, 11%). L'âge et la valeur de l'HbA1c étaient associés à l'existence d'un cancer prévalent (HR = 0,95, IC 95% 0,93-0,97, et HR = 1,18, IC 95% 1,03-1,36, respectivement) (Figure 5). Nous ne trouvions pas d'association significative du cancer prévalent avec les complications vasculaires à l'inclusion, ni avec l'exposition tabagique (Tableaux 13, 14).

Au cours du suivi (d'une durée moyenne de 7,3 ± 3,7 ans), 219 patients (14%) ont présenté un cancer incident, principalement des cancers colorectaux (n=46, 22 %), broncho-pulmonaires (n=30, 15%) et hépatiques (n=25, 12%) (Figure 5). La survenue d'un cancer au cours du suivi était plus fréquente chez les patients plus âgés, ceux exposés à une consommation tabagique poursuivie ou sevrée et ceux qui avaient un antécédent de cancer à l'inclusion (HR 1,04, IC 95 1,03-1,05 ; HR 1,76, IC 95 % 1,34-2,32 et HR 1,73, IC 95 % 1,13-2,63, respectivement) (Tableaux 15, 16, Figure 6). Les complications vasculaires du diabète n'étaient pas associées à un risque augmenté d'apparition de cancer incident.

Ces résultats interpellent sur plusieurs points.

Tout d'abord, concernant les sites tumoraux identifiés, les cancers prévalents ici diffèrent des types de cancers habituellement décrits dans la littérature, aux premiers rangs desquels figurent les cancers hépatiques, endométriaux, mammaires et colorectaux (61,62). Les cancers identifiés à l'inclusion dans la cohorte SURDIAGENE correspondent aux cancers les plus fréquents en France. Les données épidémiologiques du cancer en France indiquent que chez l'homme, les cancers les plus fréquents sont le cancer prostatique (50 430 nouveaux cas en 2015), le cancer pulmonaire (31 231 cas estimés en 2018) et le cancer colorectal (23 216 cas en 2018), tandis que chez la femme les trois sites tumoraux les plus fréquents sont le sein (58 459 cas en 2018), le colorectum (20 120 cas) et le poumon (15 132 cas) (3). Le nombre de cas prévalents de cancer pulmonaire ici est plus faible que les chiffres attendus, et s'explique probablement par une mortalité liée au cancer pulmonaire accrue. Ainsi, pour ce cancer, même si la survie nette à cinq ans (standardisée en tenant compte de l'âge des patients chez qui le cancer pulmonaire est diagnostiqué) a augmenté au cours des 20 dernières années, passant de 13 % sur la période 1989-1993 à 17 % en 2005-2010, elle reste mauvaise en comparaison avec les autres cancers (survie nette à cinq ans standardisée sur l'âge : 87 % pour le cancer du sein, 93 % pour le cancer de la prostate, et 63 % pour le cancer colorectal) (3). Ce biais de recrutement des cancers pulmonaires prévalents expliquerait aussi l'absence d'association entre l'existence d'un cancer à l'inclusion et le statut tabagique, alors que l'exposition au tabac est connue comme un facteur de risque majeur de cancer (4).

Parmi les autres facteurs de risque rapportés dans la littérature, nos résultats ne montraient pas de relation entre le cancer prévalent et l'indice de masse corporelle. Or les données épidémiologiques fondées sur de larges cohortes identifient la surcharge pondérale (notion englobant le surpoids et l'obésité) comme un facteur de risque du cancer (59). Deux hypothèses peuvent ici être évoquées : tout comme pour la consommation tabagique, le surpoids et l'obésité sont associés à un risque augmenté de cancers, tels que les cancers du sein, de l'endomètre, digestifs, et hépatiques, et à un risque augmenté de décès lié au cancer. L'existence d'une surcharge pondérale, tout comme une consommation tabagique actuelle ou passée, exposent alors à un risque compétitif de mortalité. L'autre raison qui pourrait être avancée est liée aux caractéristiques de notre population, où l'indice de masse corporelle (IMC) médian est de 30 kg/m². Ainsi, 50 % de la cohorte étaient en situation d'obésité (défini par un IMC > 30 kg/m²), et 80 % avaient une surcharge pondérale (IMC > 25 kg/m²). Comme cela a été abordé précédemment, la surcharge pondérale et le diabète de type 2 sont fréquemment associés. Il pourrait être intéressant d'étudier la question du risque de cancer chez le sujet diabétique en dehors de la situation de surcharge pondérale, en établissant un suivi longitudinal chez des patients non obèses, ou encore ceux traités par une chirurgie bariatrique (104–107).

Nos résultats concernant les cas incidents de cancer étaient cohérents avec les données de la littérature, établissant des cas plus fréquents de cancers colorectaux, pulmonaires et hépatiques chez les patients diabétiques, notamment chez ceux exposés à une intoxication tabagique (59,61).

Il est à signaler que la durée du diabète n'était pas associée de façon indépendante au risque de cancer incident, alors que certains auteurs retrouvaient un risque augmenté de cancer dans les premières années suivant le diagnostic de diabète (60).

Nos résultats n'établissaient pas de lien entre l'existence d'un cancer prévalent ni l'apparition d'un cancer incident au cours du suivi, et les complications vasculaires du diabète.

Tableau 13 - Variables cliniques et biologiques associées à l'existence d'un cancer prévalent à l'inclusion dans la cohorte SURDIAGENE, analyse univariée

	Overall cohort N=1468	Patients with history of cancer N=119	Patients without history of cancer N=1349	P value*
Clinical parameters				
Female sex	620 (42)	52 (44)	568 (42)	0.7360
Age (years)	64.8 ± 10.7	69.6 ±8.3	64.4 ± 10.8	<0.0001
Duration of diabetes (years)	14.5 ± 9.9	16.5 ± 9.8	14.3 ± 9.9	0.0228
BMI (kg/m^2)	30.0 (27.0-35.0)	29.0 (25.0-33.0)	30.0 (27.0-35.0)	0.0519
Systolic blood pressure (mmHg)	132 ± 18	131 ± 17	133 ± 18	0.4242
Diastolic blood pressure (mmHg)	72 ± 11	71 ± 11	73 ± 11	0.2834
Biological parameters				
HbA_{1c} (%)	7.5 (6.7-8.6)	7.4 (6.5-8.2)	7.6 (6.7-8.7)	0.0148
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	73 ± 25	68 ± 24	73 ± 25	0.0290
Medical history				
Smoker (past and current)	690 (48)	55 (46)	635 (47)	0.7495
Diabetic retinopathy	624 (44)	12 (10)	196 (15)	0.1734
Moderate and severe nephropathy	421 (29)	42 (35)	379 (28)	0.0960
Myocardial infarction	224 (15)	15 (13)	209 (15)	0.4010
Stroke	83 (6)	5 (4)	78 (6)	0.4743
Lower limb amputation	73 (5)	4 (3)	69 (5)	0.3989
Coronary artery revascularization	219 (15)	18 (15)	201 (15)	0.9471
Carotid artery revascularization	35	0	35	0.0753
Lower limb artery revascularization	73 (5)	7 (6)	66 (5)	0.6340

Abreviations: BMI, body mass index; HbA1c, glycated hemoglobin; eGFR, estimated glomerular filtration rate according to CKPEpi equation.
*p value for the comparison of patients with vs without history of cancer at baseline, according to Chi-square or ANOVA tests

Tableau 14 - Variables cliniques et biologiques associées à l'existence d'un cancer prévalent à l'inclusion dans la cohorte SURDIAGENE, analyse multivariée

	Maximal model		Final model	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Age (years)	0.95 (0.93-0.97)	<0.0001	0.95 (0.93-0.97)	<0.0001
Known diabetes duration (years)	0.99 (0.97-1.01)	0.4294		
HbA1c (%)	1.20 (1.04-1.38)	0.0150	1.18 (1.03-1.36)	0.0207
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	1.00 (0.99-1.01)	0.3922		

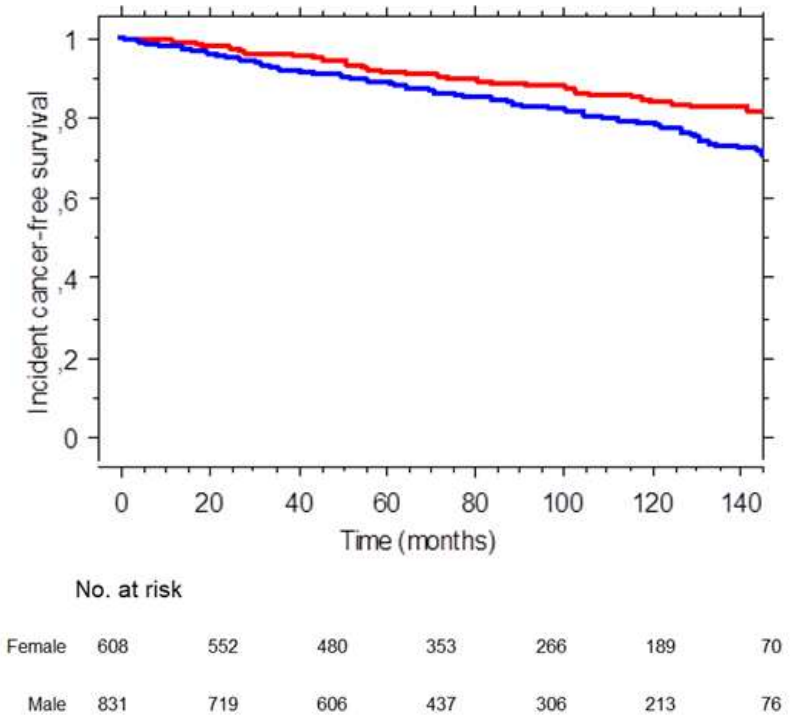
Abreviations: OR, odd ratio; CI, confidence interval; HbA1c, glycated hemoglobin; eGFR, estimated glomerular filtration rate according to CKPEpi equation.

Tableau 15 - Variables cliniques et biologiques associées à l'apparition d'un cancer incident au cours du suivi de la cohorte SURDIAGENE, analyse univariée

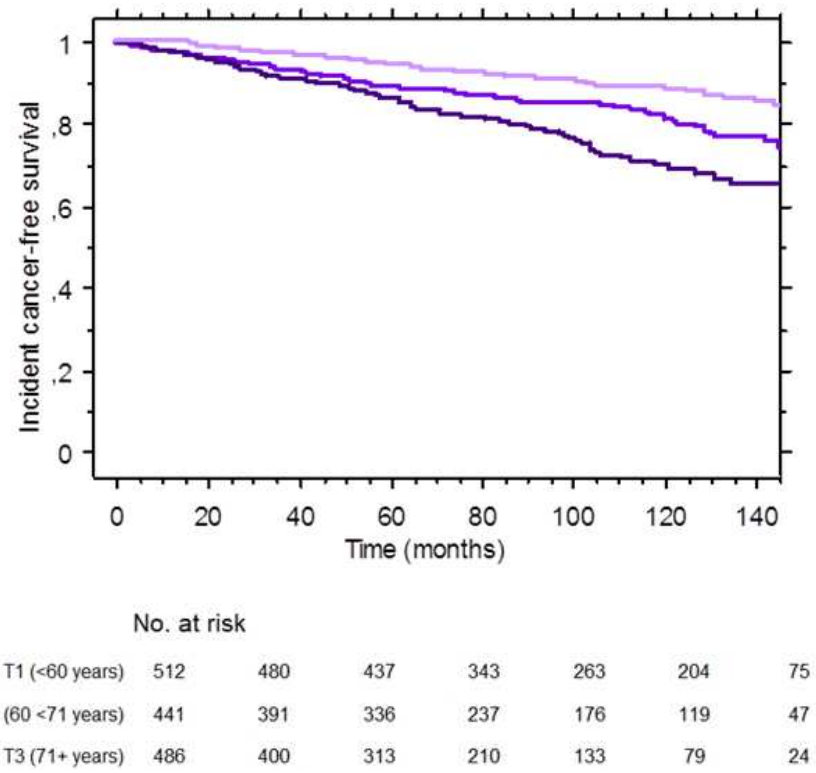
	Overall cohort N=1468	Patients with cancer during follow up N=219	Patients without cancer during follow up N=1249	HR (CI 95%) P value*
Clinical parameters				
Female sex	620 (42)	75 (34)	545 (44)	0.64 (0.49-0.85) 0.0019
Age (years)	64.8 ± 10.7	66.8 ± 9.0	64.5 ± 10.9	1.04 (1.02-1.05) <0.0001
Duration of diabetes (years)	14.5 ± 9.9	15.4 ± 10.4	14.3 ± 9.8	1.02 (1.00-1.03) 0.0254
BMI (kg/m^2)	30.0 (27.0-35.0)	29.0 (26.0-34.0)	30.0 (27.0-35.0)	0.98 (0.96-1.00) 0.0577
Systolic blood pressure (mmHg)	132 ± 18	133 ± 17	132 ± 18	1.00 (0.99-1.01) 0.6991
Diastolic blood pressure (mmHg)	72 ± 11	72 ± 11	72 ± 11	0.99 (0.98-1.00) 0.2036
Biological parameters				
HbA_{1c} (%)	7.5 (6.7-8.6)	7.4 (6,5-8.2)	7.6 (6.7-8.7)	0.89 (0.81-0.98) 0.0154
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	73 ± 25	71 ± 23	73 ± 26	0.99 (0.98-1.00) 0.0026
Medical history				
History of cancer	119 (8)	25 (11)	94 (8)	2.02 (1.33-3.06) 0.0010
Smoker (past and current)	690 (48)	124 (58)	566 (46)	1.55 (1.18-2.03) 0.0015
Diabetic retinopathy	624 (44)	24 (11)	184 (15)	0.75 (0.49-1.15) 0.1734
Moderate and severe nephropathy	421 (29)	65 (30)	356 (29)	1.41 (1.06-1.89) 0.0204
Myocardial infarction	224 (15)	29 (13)	195 (16)	0.98 (0.66-1.45) 0.9267
Stroke	83 (6)	10 (5)	73 (6)	0.95 (0.50-1.78) 0.8613
Lower limb amputation	73 (5)	14 (6)	59 (5)	1.63 (0.95-2.80) 0.0785
Coronary artery revascularization	219 (15)	29 (13)	190 (15)	0.985 (0.67-1.46) 0.9397
Carotid artery revascularization	35 (2)	8 (4)	27 (2)	1.87 (0.92-3.78) 0.0833
Lower limb artery revascularization	73 (5)	12 (5)	61 (5)	1.36 (0.76-2.44) 0.2988

Abreviations: HR, hazard ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; HbA1c, glycated hemoglobin; eGFR, estimated glomerular filtration rate according to CKPEpi equation.
*p value for the comparison of patients with vs without cancer during follow up, according to Cox method.

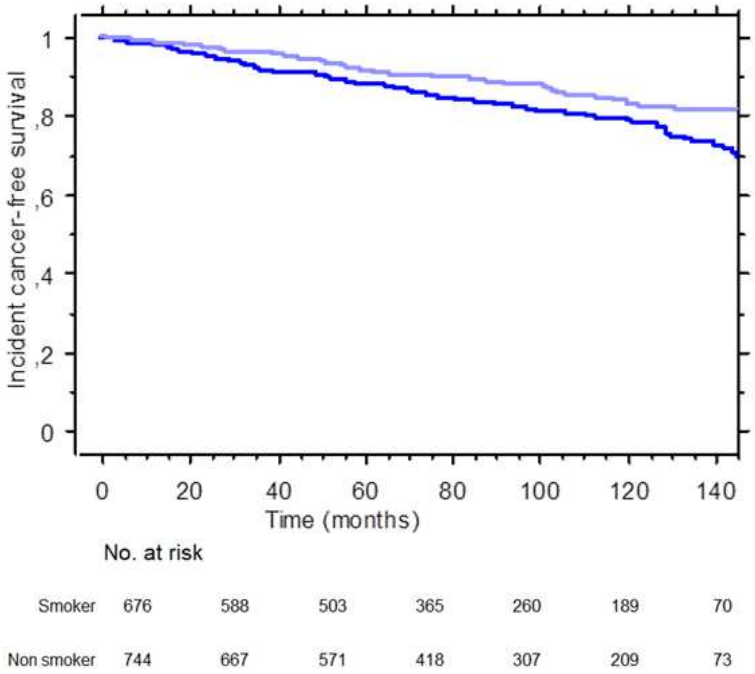
Figure 6 - Courbes d'occurrence des cancers incidents selon Kaplan Meier, en fonction du sexe (A), de l'âge (B), du statut tabagique (C), de la valeur d'HbA1c (D) et de l'existence d'un cancer prévalent (E)



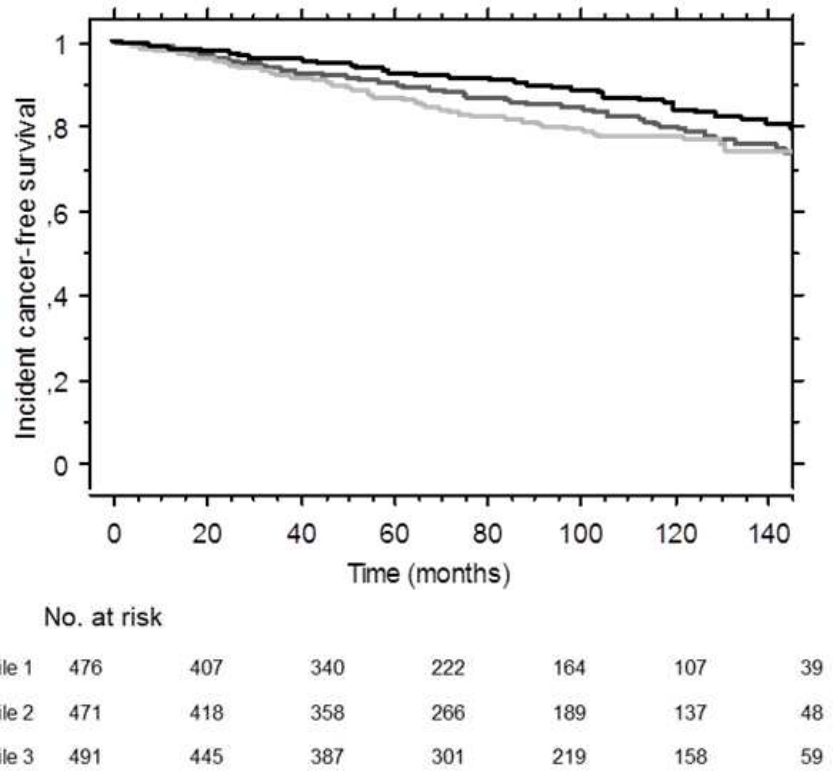
(A) Sexe : féminin, ligne rouge, masculin, ligne bleue ; p Logrank = 0,0017



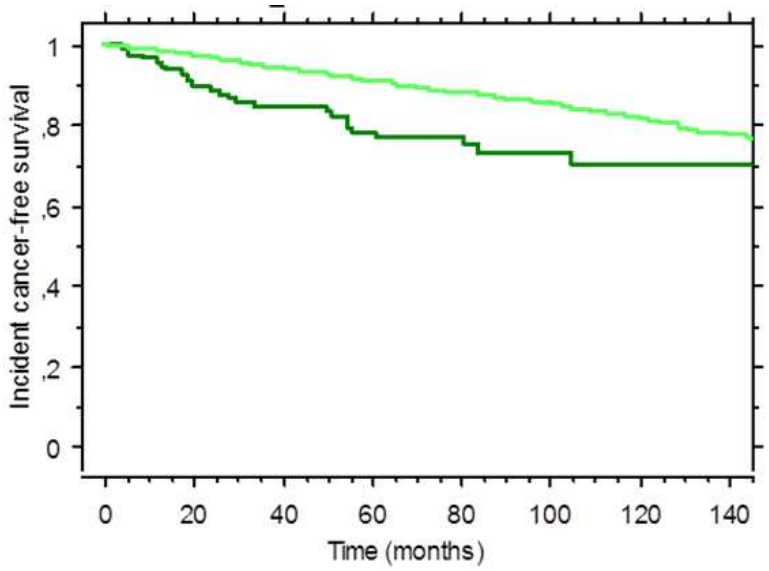
(B) Tranche d'âge : ligne violet clair < 60 ans, ligne violet intermédiaire 60-70 ans, ligne violet foncé > 70 ans ; p Logrank < 0,0001



(C) Statut tabagique : ligne bleue claire, pas de tabagisme, ligne bleue foncée, tabagisme poursuivi ou sevré ; p Logrank=0,0014



(D) Valeur de l'HbA1c : ligne grise claire < 6,8%, ligne grise foncée 6,8-8,1%, ligne noire > 8,1% ; p Logrank = 0,0048



(E) Existence d'un cancer prévalent : ligne verte claire, pas de cancer prévalent, ligne verte foncée, présence d'un cancer prévalent à l'inclusion ; p Logrank = 0,0008

Tableau 16 - Variables cliniques et biologiques associées à l'apparition d'un cancer incident au cours du suivi de la cohorte SURDIAGENE, analyses multivariées avec deux modèles maximaux (fonction rénale exprimée par l'existence d'une néphropathie ou selon la valeur de l'eGFR avec la formule du CKD-Epi)

MODEL 1	Maximal model		Final model	
Nephropathy	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Age (years)	1.04 (1.02-1.05)	<0.0001	1.04 (1.03-1.05)	<0.0001
Sex (ref. women)	0.79 (0.57-1.11)	0.1720		
Active or past smoking	1.52 (1.10-2.10)	0.0117	1.76 (1.34-2.32)	<0.0001
Known diabetes duration (years)	1.00 (0.99-1.02)	0.6369		
History of prevalent cancer	1.69 (1.11-2.59)	0.0147	1.73 (1.13-2.63)	0.0111
History of diabetic nephropathy	1.09 (0.80-1.50)	0.5769		
HbA1c (%)	0.92 (0.83-1.01)	0.0769		

MODEL 2	Maximal model		Final model	
eGFR	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Age (years)	1.04 (1.02-1.05)	<0.0001	1.04 (1.03-1.05)	<0.0001
Sex (ref. women)	0.79 (0.56-1.11)	0.1714		
Active or past smoking	1.52 (1.10-2.10)	0.0114	1.76 (1.34-2.32)	<0.0001
Known diabetes duration (years)	1.00 (0.99-1.02)	0.6300		
History of prevalent cancer	1.70 (1.11-2.59)	0.0143	1.73 (1.13-2.63)	0.0111
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	1.00 (0.99-1.01)	0.5837		
HbA1c (%)	0.92 (0.83-1.01)	0.0808		

Abreviations: HR, hazard ratio; CI, confidence interval; HbA1c, glycated hemoglobin; eGFR, estimated glomerular filtration rate according to CKPEpi equation.

II.A.9. Données complémentaires : *la progression ganglionnaire et/ou métastatique n'est pas associée aux complications vasculaires chez le patient diabétique atteint de cancer*

Nos résultats ne montraient pas de relation entre les complications vasculaires et la fréquence des cancers, aussi bien prévalents qu'incidents. Nous nous sommes alors demandés s'il existait une relation entre ces atteintes angiopathiques liées au diabète et l'extension du cancer, aussi bien par les voies lymphatiques que vasculaires, responsables de la dissémination ganglionnaire et métastatique. Plusieurs études pré-cliniques établissent une relation entre la progression cancéreuse et les atteintes endothéliales liées au diabète (108–110). Toutefois, ces données expérimentales physiopathologiques n'ont pas été validées sur une cohorte de patients diabétiques.

Dans notre étude, 87 patients avaient présenté une progression ganglionnaire et/ou métastatique à l'inclusion ou au cours du suivi (32%) sur les 269 cas de cancers solides prévalents et/ou incidents. En comparaison avec les patients ayant un cancer qui restait localisé, les individus qui présentaient une évolution régionale ou à distance de leur maladie cancéreuse étaient plus jeunes (p=0,02), avaient plus fréquemment un cancer incident plutôt que prévalent (p=0,0005) et leur taux d'HbA1c était plus élevé (p=0,01) (Tableau 17).

Contrairement à notre hypothèse, les complications vasculaires n'étaient pas associées au risque de progression cancéreuse ganglionnaire et/ou métastatique.

Nos résultats confortent l'hypothèse de l'hyperglycémie systémique comme facteur de risque de dissémination régionale et à distance, telle qu'évoquée précédemment. La valeur de l'HbA1c permet de refléter cette imprégnation glycémique au cours des trois derniers mois. Toutefois, cette donnée biologique évalue la valeur moyenne de la glycémie, mais n'est pas informative quant aux fluctuations de la glycémie sur cette période. On pourrait se questionner sur l'impact du taux élevé de glucose, avec des conséquences qui pourraient être dépendante de la concentration glycémique (notamment des pics) ou du temps d'exposition à l'hyperglycémie (au-delà d'un certain seuil, qui reste à déterminer). Cette hypothèse pourrait être éprouvée sur des études longitudinales menées chez des patients diabétiques atteints de cancers, en comparant par exemple la progression oncologique et la glycémie mesurée en continu par un capteur cutané.

Le principal frein à l'interprétation de nos résultats repose sur l'absence de prise en compte des caractéristiques de la lésion cancéreuse au moment du diagnostic, dont la sévérité qui est appréciée selon le critère T, *tumour*, de la stadification TNM, rendant compte de la taille de la tumeur primitive

ou de son degré d'envahissement. Cette donnée influence la progression ganglionnaire et métastatique, ce d'autant que les études épidémiologiques tendaient à identifier un diagnostic plus avancé et tardif du cancer chez les patients diabétiques, comme signalé ci-dessus (64–66). Pour améliorer la vision globale de nos analyses futures, ces résultats nous pousseront à recueillir ces données oncologiques, en collaborant avec le RGCPC pour la période de 2008 à 2015, et en consultant les dossiers médicaux pour les années non couvertes par le registre.

Tableau 17 - Variables cliniques et biologiques associées à l'extension ganglionnaire et/ou métastatique au cours du suivi de la cohorte SURDIAGENE, analyse univariée

			Solid cancer n=269		
	All cancers (solid and hematological) N= 313	Patients with solid cancers only N= 269	Patients with node or metastatic dissemination N=87	Patients without dissemination N=182	P value*
Clinical parameters					
Female sex	125 (40)	103 (38)	31 (36)	72 (39)	0.6022
Age (years)	67.4 ± 8.8	67.8 ± 8.8	66.0 ± 9.0	68.6 ± 8.6	0.0228
Duration of diabetes (years)	15.3 ± 10.1	12.4 ± 10.3	14.3 ± 8.7	15.9 ± 11.0	0.2331
BMI (kg/m^2)	30.7 ± 6.4	30.6 ± 6.5	30.0 ± 6.4	30.6 ± 6.6	0.4464
Systolic blood pressure (mmHg)	132 ± 17	133 ± 17	133 ± 16	132 ± 18	0.7812
Diastolic blood pressure (mmHg)	72 ± 11	72 ± 12	73 ± 12	71 ± 11	0.0949
Biological parameters					
HbA_{1c} (%)	7.3 (6.5-8.2)	7.3 (6.5-8.1)	7.6 (6.6-8.7)	7.2 (6.5-8.1)	0.0121
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	71 ± 22	69 ± 23	73 ± 23	68 ± 23	0.1201
Medical history					
History of cancer	119 (38)	98 (82)	18 (19)	80 (43)	0.0005
Smoker (past and current)	182 (58)	147 (55)	51 (59)	98 (53)	0.4013
Diabetic retinopathy	33 (11)	23 (9)	10 (11)	14 (8)	0.2996
Moderate and severe nephropathy	102 (33)	85 (32)	25 (29)	62 (34)	0.4307
Myocardial infarction	21 (7)	16 (6)	7 (8)	9 (5)	0.9397
Stroke	22 (7)	19 (7)	7 (8)	12 (6)	0.5957
Lower limb amputation	14 (4)	10 (4)	1 (1)	9 (5)	0.3059
Coronary artery revascularization	36 (12)	27 (10)	9 (10)	17 (9)	0.3812
Carotid artery revascularization	9 (3)	9 (3)	5 (6)	4 (2)	0.6672
Lower limb artery revascularization	18 (6)	14 (5)	4 (5)	10 (5)	0.4014

Abreviations: BMI, body mass index; HbA1c, glycated hemoglobin; eGFR, estimated glomerular filtration rate according to CKPEpi equation.
*p-value for the comparison of patients with vs without node or metastatic dissemination, according to Chi-square or ANOVA tests.

II.A.10. Données complémentaires : *Mortalité et causes de décès chez les patients diabétiques atteints de cancer*

Nos précédentes analyses n'identifiaient pas de lien entre les complications vasculaires et l'histoire naturelle du cancer, aussi bien au moment du diagnostic qu'au cours de l'évolution. Nous nous sommes alors demandés si le diabète et ses complications vasculaires pouvaient avoir un effet sur la mortalité liée au cancer. Étant donné que le pronostic du cancer entre en compétition avec d'autres causes de décès, la distinction entre les décès attribuables aux cancers et aux autres causes doit être établie. Nous avons ainsi cherché à identifier la relation potentielle entre ces atteintes angiopathiques liées au diabète et le décès lié au cancer, puis de façon plus globale, la mortalité toutes causes, et celle en rapport avec des pathologies cardio-vasculaires, qui demeurent la première cause de décès d'une personne diabétique (55,71).

Au cours du suivi, 543 patients sont décédés (37%), avec un délai moyen de survenue de 61 ± 40 mois. Les causes identifiées étaient cardio-vasculaires pour 307 individus (57%) et cancéreuses pour 77 d'entre eux (14%), avec un délai de survenue comparable (moyenne de 63 ± 41 mois et 63 ± 39 mois, respectivement).

Nos résultats montraient que le risque de décès toutes causes était augmenté chez les patients ayant eu un diagnostic de cancer porté avant l'inclusion dans l'étude SURDIAGENE (HR 1,79, IC 95 % 1,31-2,44) et ceux dont le diagnostic de cancer a été porté pendant le suivi (HR 3,32, IC 95 % 2,70-4,09) (Tableau 18).

Parmi les 313 patients déclarant une histoire oncologique ancienne ou actuelle, définis comme le sous-groupe « cancer », le risque de mortalité globale était augmenté en présence de complications vasculaires (HR 1,73, IC 95% 1,25-2,38), par rapport aux individus dont le diabète n'était pas compliqué.

Le décès lié au cancer n'était pas influencé par l'existence de complications vasculaires (Tableau 18).

Par contre, le décès d'origine cardio-vasculaire était associé de façon significative avec l'existence d'un cancer prévalent (HR 2,41, IC 95 % 1,36-4,26) dans la cohorte entière. Dans le sous-groupe « cancer », on observait un surrisque de mortalité en lien avec des pathologies cardio-vasculaires, aussi bien pour les complications micro-vasculaires (HR 3,83, IC 95 % 2,11-6,92), que macro-vasculaires (HR 2,85, IC 95% 1,60-5,10), traduisant un impact négatif cumulatif du cancer et des complications angiopathiques sur la survie des patients de notre cohorte.

Le risque compétitif entre le décès lié au cancer et celui lié aux pathologies cardio-vasculaires a été pris en compte dans nos analyses, en adaptant la méthode de Cox spécifique. L'analyse de sensibilité selon la méthode de Fine et Gray confirmait l'association du risque de décès lié au cancer avec l'âge

avancé (sub hazard ratio, sHR 1,03, IC 95% 1,01-1,05, p=0,0012), la mortalité par cancer était par contre moindre chez les femmes diabétiques en comparaison avec leurs homologues masculins (sHR 0,38, IC 95% 0,23-0,65, p=0,0004) (103).
Les premiers résultats de ces analyses seront présentés en communication orale, lors du prochain congrès de la SOFOG, qui se tiendra à Bordeaux les 17 et 18 décembre 2020.

Ces résultats invitent à plusieurs axes de réflexion.
Tout d'abord, nos données confortaient les données de littérature mettant en lumière une mortalité toutes causes accrue chez les patients diabétiques cumulant des complications vasculaires et un diagnostic de cancer (68).

Il peut paraître étonnant que nos résultats ne montraient pas de relation entre les décès liés au cancer et l'existence d'un cancer prévalent. Nos résultats sont cohérents avec les données d'une étude menée par de Srokowski et al, qui identifiait que le risque de décès directement attribuable au cancer du sein était comparable entre les patientes diabétique par rapport à celles qui n'avaient pas de diabète (66). Fleming et al ne retrouvait pas non plus de risque accru de décès lié au cancer du sein après un an de suivi chez des patientes diabétiques (111). Une méta-analyse portant sur le cancer de la prostate et la mortalité liée à ce cancer ne rapportait pas de risque augmenté chez les patients diabétiques (112), mais on rappellera que le cancer de prostate est un des seuls cancers qui soient moins présents en population de sujets diabétiques qu'en population générale. Dans une cohorte de patients atteints de cancer colorectal, la mortalité attribuable au cancer n'était pas associée au statut diabétique des patients, avec un HR de 1,06 (IC 95% 0,94-1,20) (113). Par contre, dans cette étude, l'existence d'un diabète était associée à une augmentation de la mortalité dont la cause était autre que cancéreuse (HR 1,84, IC 95% 1,65-2,06).
Cela renforce notre hypothèse du risque compétitif sur la mortalité, pour les patients ayant présenté un antécédent de cancer de mauvais pronostic qui ont été emportés par leur maladie cancéreuse, avant d'être inclus dans l'étude, ou encore de présenter des évènements adverses en lien avec leur diabète.
Un autre résultat mérite notre attention, à savoir le risque accru de mortalité cardio-vasculaire associé à l'existence d'un cancer prévalent. Ces données sont probablement en rapport avec des facteurs de risque communs. N'oublions pas que le cancer peut provoquer un évènement thrombo-embolique veineux : un décès consécutif à une embolie pulmonaire serait affecté d'un codage CIM-10 le catégorisant dans les pathologies cardio-vasculaires. Le traitement du cancer aussi peut provoquer ou aggraver des maladies cardio-vasculaires, et donc induire la mortalité cardio-vasculaire, en citant en exemple le risque coronarien chez une patiente traitée par irradiation externe d'un cancer du sein,

la toxicité cardiaque chimio-induite, ou encore l'hormonothérapie prescrite dans le cadre du cancer du sein et de la prostate qui peut s'accompagner des troubles métaboliques glycémiques et lipidiques, et ainsi aggraver un risque cardio-vasculaire (114). Hershman et al retrouvait dans une cohorte de 1460 patientes prises en charge pour un cancer du sein, avec un suivi médian de 6 ans que la survenue d'un évènement cardio-vasculaire était deux fois plus élevée chez les patientes diabétiques en comparaison avec les femmes non diabétiques (HR 2,00, IC 95% 1,30-3.07) (82).

Certains lecteurs pourraient opposer à cela des biais de confusion pouvant majorer le risque de décès en rapport avec une pathologie cardio-vasculaire. Parmi les variables prises en compte dans nos analyses, ni l'âge (p=0,14), ni la valeur de l'hémoglobine glyquée (p=0,90) n'étaient ici associés à la mortalité d'origine cardio-vasculaire, facteurs indépendamment associés aux cancers prévalents et incidents que nos analyses présentaient ci-dessus.

Parmi les biais existants qui n'ont pas été pris en compte dans notre plan d'analyse, il convient d'évoquer la relation entre le cancer et la mortalité cardio-vasculaire, qui pourrait s'expliquer sur le traitement des facteurs de risque cardio-vasculaires. L'étude récente de Lund et al. a montré un déclin de l'observance médicamenteuse pour les traitements antihypertenseurs, antidiabétiques et les statines, chez les patients âgés chez qui un cancer pulmonaire ou colorectal venait d'être diagnostiqué (115). Parmi les arrêts de traitements à visée cardiotrope dans un contexte oncologique sur avis médical, on peut citer en exemple l'arrêt des statines en situation de dénutrition et sur un pronostic vital défavorable, l'arrêt des traitements anti-thrombotiques (aussi bien antiagrégant plaquettaire et anticoagulant) en situation de saignement. Le traitement suboptimal des pathologies cardio-vasculaires est d'autant plus fréquent chez le sujet âgé, dont l'observance thérapeutique des maladies chroniques est souvent mise à mal, comme en témoigne une étude de grande envergure rapportant l'arrêt des antihypertenseurs dans plus de 50 % des cas, dans l'année suivant leur initiation (116). Outre la diminution de prises des traitements cardiotropes, il faut aussi prendre en considération les interactions médicamenteuses entre les traitements à visée cardio-vasculaire et anticancéreux (117).

Nos résultats invitent à promouvoir une prise en charge globale et multidisciplinaire de ce sujet à risque qu'est le patient diabétique, justifiant d'une évaluation personnalisée systématisée, à l'image de l'EGS. La mise en œuvre des mesures correctrices des déséquilibres des facteurs de risque cardio-vasculaire, le suivi des complications vasculaires du diabète et l'éducation thérapeutique du patient sur l'observance thérapeutique doivent être mis en balance du pronostic lié au cancer et aux enjeux du traitement oncologique, avec une coordination des soins impliquant étroitement l'oncologue, le diabétologue, le médecin généraliste et pourquoi pas le gériatre.

A partir de ces résultats épidémiologiques, nous nous sommes interrogés sur les mécanismes physiopathologiques qui pourraient sous-tendre l'apparition de complications vasculaires chez les patients diabétiques, mécanismes qui pourraient être communs avec l'apparition du cancer.

Tableau 18 - Variables cliniques et biologiques associées à la mortalité toutes causes, la mortalité liée au cancer, et la mortalité liée aux pathologies cardio-vasculaires, au cours du suivi de la cohorte SURDIAGENE, analyse univariée

			Cause-specific death			
	All-cause mortality HR (CI 95%)	P value	Cancer related death HR (CI 95%)	P value	CV related death HR (CI 95%)	P value
Clinical parameters						
Female sex	0.61 (0.44-0.86)	0.0039	0.46 (0.27-0.77)	0.0036	0.79 (0.44-1.43)	0.4378
Age (years)	1.06 (1.04-1.08)	<0.0001	1.13 (1.08-1.18)	<0.0001	1.02 (0.99-1.05)	0.1392
Duration of diabetes (years)	1.02 (1.01-1.04)	0.0041	1.01 (0.99-1.03)	0.4058	1.05 (1.02-1.07)	0.0007
BMI (kg/m^2)	0.98 (0.95-1.00)	0.0663	0.99 (0.96-1.03)	0.6748	1.00 (0.96-1.04)	0.9500
Systolic blood pressure (mmHg)	1.01 (1.00-1.02)	0.1441	1.01 (0.99-1.02)	0.3255	1.00 (0.98-1.02)	0.9371
Diastolic blood pressure (mmHg)	0.99 (0.97-1.00)	0.1011	1.00 (0.97-1.02)	0.6392	0.96 (0.93-0.99)	0.0046
Biological parameters						
HbA_{1c} (%)	0.99 (0.89-1.09)	0.7678	0.98 (0.84-1.14)	0.7898	1.01 (0.84-1.22)	0.8957
eGFR ($mL/min/1.73\ m^2$)	0.99 (0.98-0.99)	<0.0001	1.00 (0.99-1.01)	0.9047	0.97 (0.96-0.99)	<0.0001
Medical history						
History of cancer	1.79 (1.31-2.44)	0.0003	1.42 (0.88-2.30)	0.1491	2.41 (1.36-4.26)	0.0025
Smoker (past and current)	1.30 (0.95-1.76)	0.1007	1.40 (0.88-2.23)	0.1591	1.28 (0.72-2.27)	0.4012
Diabetic retinopathy	1.42 (0.89-2.27)	0.1397	0.73 (0.30-1.81)	0.5000	2.47 (1.19-5.13)	0.0152
Moderate and severe nephropathy	2.03 (1.49-2.77)	<0.0001	1.12 (0.67-1.87)	0.6741	3.98 (2.24-7.07)	<0.0001
Myocardial infarction	1.14 (0.75-1.74)	0.5332	0.77 (0.37-1.60)	0.4807	1.64 (0.82-3.29)	0.1664
Stroke	1.00 (0.47-2.14)	0.9958	-	-	0.98 (0.24-4.03)	0.9745
Lower limb amputation	2.60 (1.55-4.37)	0.0003	1.06 (0.33-3.39)	0.9160	4.80 (2.23-10.34)	<0.0001
Coronary artery revascularization	1.03 (0.67-1.58)	0.8919	0.53 (0.23-1.21)	0.1296	2.39 (1.28-4.46)	0.0061
Carotid artery revascularization	1.17 (0.48-2.86)	0.7244	0.50 (0.07-3.63)	0.4960	1.64 (0.40-6.75)	0.4969
Lower limb artery revascularization	2.38 (1.37-4.11)	0.0020	1.92 (0.77-4.78)	0.1591	2.97 (1.17-7.52)	0.0219

Abreviations: CV, cardiovascular; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; HbA1c, glycated hemoglobin; eGFR, estimated glomerular filtration rate according to CKPEpi equation.

II.B. Cancer et diabète : quelles relations physio-pathologiques ?

II.B.1. Bref rappel sur l'oncogénèse

L'oncogénèse est la conversion d'une cellule normale en cellule tumorale. La vie d'une cellule normale est rythmée par des réplications cellulaires pour régénérer des tissus au cours de la vie de l'organisme. Ces réplications sont parfois ponctuées par l'apparition de mutations d'ADN, qui peuvent être transmises aux cellules filles, réparées, ou éliminées par un mécanisme d'apoptose ou de nécrose (118). Ces deux derniers mécanismes permettent de garantir l'intégrité de l'organisme, notamment lorsque l'ADN des cellules est agressé par des facteurs cytotoxiques intrinsèques et extrinsèques : parmi les facteurs intrinsèques, on peut citer le stress oxydant, la réplication ou le défaut de réparation de l'ADN. Parmi les facteurs extrinsèques, les ultra-violets, le tabac et l'inflammation. Ce stade est appelé l'initiation.

Après cette première étape irréversible vers le cancer, certaines cellules peuvent échapper aux mécanismes de contrôle et de mort cellulaire, et se répliquer en acquérant des fonctions nouvelles qui vont les rendre de plus en plus agressives et résistantes pour l'organisme (Figure 7). L'accumulation de mutations successives va conférer des propriétés nouvelles à la cellule tumorale, notamment en activant des gènes oncogènes et inactivant des gènes suppresseurs de cancer, qui permettent de contrôler l'intégrité du génome. C'est la promotion, où les cellules initiées voient leur croissance stimuler.

Dans le stade de progression, la cellule s'individualise, échappe à la mort cellulaire programmée, acquiert la prolifération illimitée ce qui la rend immortelle, elle prolifère et s'organise en tissu avec une néo-vascularisation, elle se défend contre l'immunité, et envahit les tissus sains en créant des métastases. Cette perte de contrôle de la régulation des cellules augmente avec l'âge.

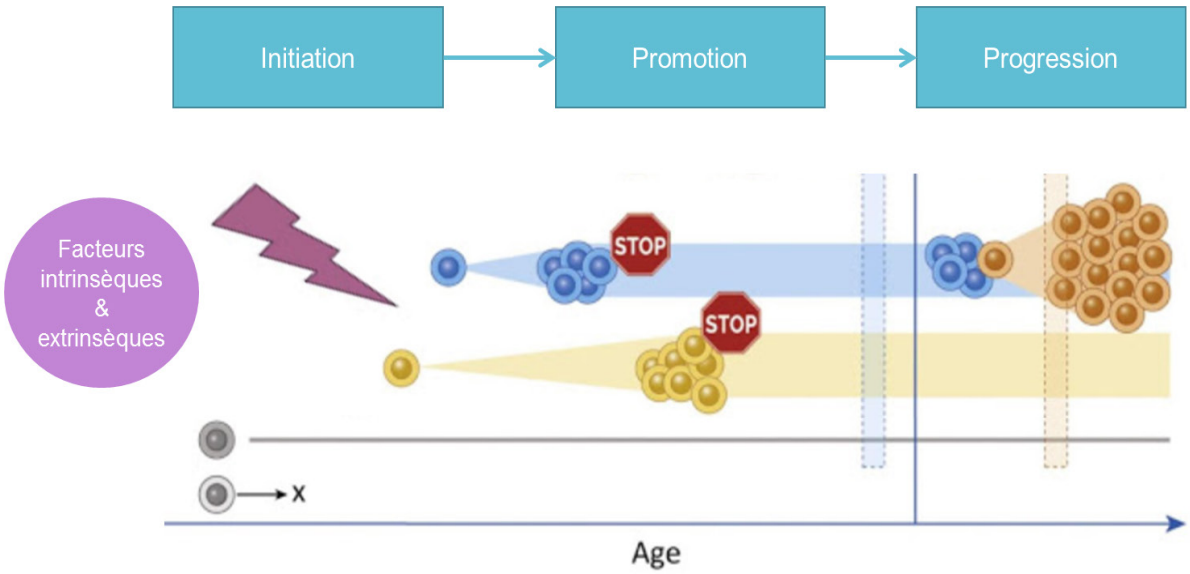


Figure 7 - Les trois grandes étapes de l'oncogénèse

Adaptée de Kennedy et al. Trends in Cancer 2019 (118).

Ce processus complexe d'oncogénèse repose sur dix piliers (Figure 8), qui sont l'instabilité génomique et les mutations, la résistance à l'apoptose, la dérégulation du métabolisme énergétique, le maintien des signaux de prolifération, la perte de sensibilité des signaux anti-prolifératifs, l'échappement à l'immunité, la réplication illimitée, l'inflammation, l'angiogénèse et l'invasion aboutissant aux métastases (119). Ces 10 mécanismes phares d'oncogénèse sont autant des cibles thérapeutiques, pour lutter contre le cancer. Plusieurs d'entre eux peuvent expliquer la relation physiopathologique entre le diabète et le cancer : la dysrégulation du métabolique énergétique par le biais de l'hyperglycémie, l'inflammation systémique potentialisée par l'hyperinsulinisme, le déséquilibre entre le maintien des signaux de prolifération et la perte de sensibilité des signaux anti-prolifératifs par une cascade métabolique découlant du stress oxydant, et la progression cancéreuse passant par l'atteinte vasculaire, l'angiogenèse et l'invasion métastatique.

Quatre pistes physiopathologiques ont décrites dans la littérature, pour établir la relation entre le diabète et le cancer : l'hyperglycémie, l'hyperinsulinisme, le stress oxydant et l'inflammation systémique (61,120,121).

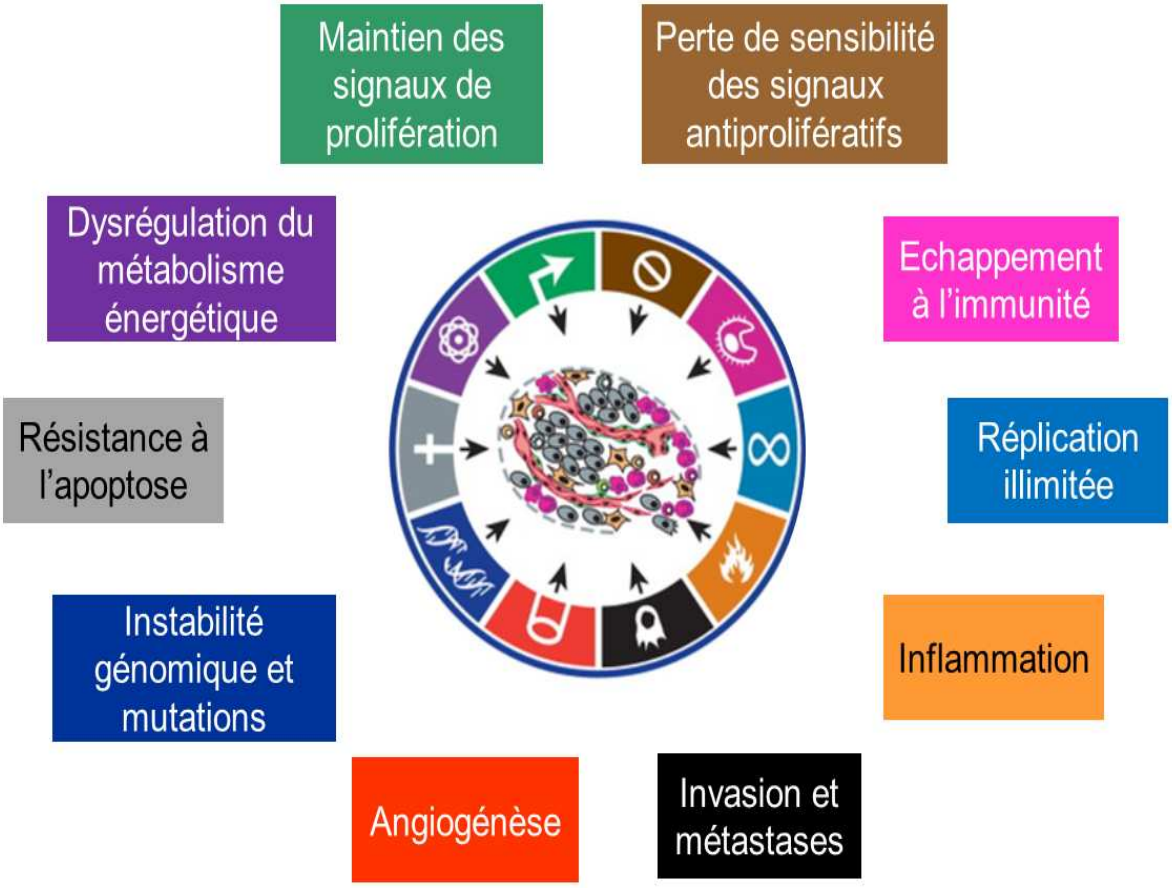


Figure 8 - Les dix piliers de l'oncogénèse

Traduite de Hanahan et Weinberg. Cell 2011 (119)

II.B.2. Hyperglycémie et dérégulation du métabolisme énergétique

Des études épidémiologiques ont montré que l'hyperglycémie était associée à un risque accru de cancer, notamment digestif et un risque augmenté de décès chez les patients atteints de cancer (122–126). Dans l'étude de Seshasai et al, la glycémie à jeun supérieure à 1g/L (5,6 mmol par litre) était associée au risque de décès par cancer (HR 1,05, IC 95% 1,03-1,06) indépendamment du diagnostic de diabète (71).

Une glycémie élevée déclenche plusieurs mécanismes directs et indirects qui coopèrent pour promouvoir la division cellulaire, la prolifération, la migration, l'invasion des cellules cancéreuses (108,109).

Des études *in vitro* menées sur des lignées de cellules tumorales mammaires et coliques ont montré que des taux élevés de glucose pouvaient moduler l'expression des gènes liés au cycle cellulaire, à la prolifération, la migration et l'adhésion cellulaire (127). Des cellules de cholangiocarcinome exposées à une concentration élevée de glucose ont montré une prolifération, une migration et une invasion accentuées (128).

Dans des modèles *in vivo*, la glycémie était fortement corrélée à la croissance tumorale. Certains modèles expérimentaux montrent des cancers plus agressifs chez des animaux qui mangent à l'excès, et au contraire ont un développement moindre sous restriction calorique, prouvant l'influence de l'alimentation sur l'évolution du cancer (129,130).

Décrit par Otto Warburg en 1927, l'«effet Warburg» décrit la dérégulation métabolique des cellules cancéreuses, qui puisent leur énergie essentiellement à partir du glucose (131,132).

Les besoins énergétiques anaboliques poussent les cellules tumorales à s'adapter, notamment en préférant la glycolyse aérobie à la phosphorylation oxydative (133). En effet, la glycolyse majore la production de substrats au prix d'une production d'énergie moindre par rapport à la voie de l'ATP. Grâce à cette glycolyse, les cellules cancéreuses obtiennent 2 mol d'ATP à partir d'1 mol de glucose et 2 mol de pyruvate, alors que 36 moles d'ATP auraient obtenues par mole de glucose dans le cas de la phosphorylation oxydative. L'avantage du métabolisme glycolytique est donc de produire des dérivés du glucose, pouvant participer aux voies métaboliques permettant la synthèse de protéines, des acides nucléiques et des lipides nécessaires à la prolifération cancéreuse. Pour compenser cet apport énergétique moindre, la cellule cancéreuse va chercher des sources plus importantes, en up-régulant ses transporteurs GLUT pour capter le glucose, et en favorisant la néo-vascularisation. C'est ce mécanisme qui est mis en évidence lors de la réalisation d'un TEP-scanner, qui montre l'hypermétabolisme des cellules plus « gourmandes » en glucose, dont le 18-FDG (fluoro-désoxy-glucose) par rapport aux cellules normales.

D'autre part, l'hyperglycémie intervient dans la migration et l'invasion des cellules cancéreuses. *In vitro*, le taux élevé de glucose induit une diminution de E-Cadhérine, qui joue un rôle essentiel dans la transition mésenchymato-épithéliale qui conduit à la dissémination des métastases à partir d'un cancer primitif (110).

Par une action indirecte, l'hyperglycémie peut également contribuer à la génération de produits finaux de glycation avancée (AGE) qui stimulent la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et l'inflammation, dont les mécanismes sont présentés dans les paragraphes ci-après (134).

L’efficacité du contrôle de la glycémie sur l’évolution du cancer pointe l’intérêt sur certains traitements anti-diabétiques dans la stratégie anti-cancéreuse. Par exemple, la Metformine a une action bénéfique sur le cancer en diminuant la gluconéogenèse hépatique et en réduisant la libération de glucose dans le sang (135,136).

La question de l’intérêt d’un contrôle glycémique intensif sur l’apparition et la progression des cancers reste ouverte (137). On sait que le bénéfice du traitement optimal sur les complications micro-angiopathiques a été démontré par plusieurs essais de haut niveau de preuve, contrôlés randomisés (138). L’effet de ce contrôle intensif sur les atteintes macro-vasculaires est toutefois moins net. Le principal frein à cette optimisation du traitement anti-diabétique repose sur le risque de l’hypoglycémie, ce d’autant que les données d’une étude observationnelle montraient une association entre l’hypoglycémie sévère et le risque de décès à 12 mois.

II.B.3. Hyperinsulinisme

L'hyperinsulinisme endogène, observé chez les patients atteints de DT2, peut également participer à la relation entre le diabète et le cancer.
L'insuline est une hormone peptidique qui peut réguler le métabolisme des glucides et des lipides en améliorant l'absorption du glucose. Chez les sujets diabétiques, l'insuline perd la fonction d'améliorer l'absorption et l'utilisation cellulaires du glucose, définie cliniquement par l’insulino-résistance (53). En réponse, les cellules bêta pancréatiques sécrètent plus d'insuline pour compenser, ce qui entraîne un hyperinsulinisme endogène (139). De plus, l'hyperinsulinémie stimule les cellules hépatiques à produire de l'IGF-1 lorsque l'insuline se lie au récepteur de l'insuline à la surface des cellules cibles. L'IGF-1 se lie à son récepteur (IGF-1R), récepteur de type tyrosine kinase, pour activer plusieurs voies de signalisation métaboliques et mitogènes afin de réguler la prolifération, la différenciation et l'apoptose des cellules cancéreuses (130).

Les modèles *in vitro* et *in vivo* montrent que dans les cellules cancéreuses, le niveau d'expression de ces récepteurs est fréquemment augmenté, associé à la biodisponibilité accrue de IGF-1, sous l’effet de l’insuline endogène (140). On fait le choix de ne pas aborder ici la question de l’hyperinsulisme exogène.

Les données de la littérature montrent que l’insuline a un rôle pro-mitotique, ainsi que l’IGF (insulin growth factor), en activant les voies de signalisation intra-cellulaires des PI3 kinases/AKT, RAS/MAP

kinase, mTOR, validées sur des modèles cellulaires (141). La voie de PI3K/AKT intervient dans la prolifération cellulaire, et la voie de RAS/RAF/MAPK induit la différenciation et la prolifération cellulaire. Dans les modèles animaux, l'administration d'IGF-1 augmente la prolifération des cellules cancéreuses et leur capacité à migrer vers des sites métastatiques, notamment en lien avec la présence de récepteurs à IGF-1 sur les cellules musculaires lisses de l'endothélium (IGF-1 étant impliqué dans la physiopathologie de l'athérosclérose) (142). A l'inverse, l'inactivation du gène d'IGF-1 tend à réduire la prolifération cellulaire tumorale.

Les résultats concordants de plusieurs méta-analyses suggèrent que la concentration élevée d'insuline est associée à l'apparition de certains cancers comme celui du rein, de l'intestin, du côlon et du sein. L'insuline, en activant les récepteurs à l'insuline dans ces organes cibles participe à une prolifération cellulaire et une dissémination accrues.
Une étude épidémiologique montrait que la mortalité était multipliée par deux chez des individus présentant une hyperinsulinémie (HR ajusté = 2,04, IC à 95%: 1,24-3,34), indépendamment de la surcharge pondérale (143).

L'hyperinsulinisme a également une action sur d'autres voies hormonales, notamment celle des œstrogènes, avec un effet possible sur les cancers hormono-dépendants comme les carcinomes mammaires et endométriaux.
La SHBG (sex-hormon binding globulin) est une protéine capable de se lier aux hormones sexuelles circulantes telles que les androgènes et les œstrogènes, pour réguler leur fraction libre et donc leur biodisponibilité. Des études ont révélé qu'une glycémie et une insulinémie élevées sont associées à des taux plus faibles de SHBG circulante (144). Des niveaux plus élevés d'œstrogène libre et de testostérone sont associés à un sur-risque pour les cancers du sein, de l'endomètre et de la prostate. La biodisponibilité des œstrogènes et de la testostérone est plus élevée chez les femmes diabétiques, tandis que les concentrations totales de testostérone étaient plus faibles chez les hommes diabétiques en comparaison avec des hommes non diabétiques (145,146). Bien que le mécanisme reste incertain, cette différence d'affinités de liaison de SHBG pourrait expliquer le rôle protecteur du diabète dans le cancer de la prostate (121).

II.B.4. Stress oxydant

Le stress oxydatif a une action étroitement liée au risque d'inflammation systémique, participant à l'oncogénèse dans le diabète. Le stress oxydatif peut endommager la cellule en ciblant les lipides des

membranes et les protéines de l'ADN, provoquant une accumulation des mutations de l'ADN, première étape critique de l'oncogenèse (147).

Ce stress oxydant peut avoir deux origines : d'une part, l'hyperglycémie joue un rôle important en stimulant la production d'ions superoxydes par la chaîne mitochondriale. D'autre part, l'insuline peut augmenter la production des espèces réactives à l'oxygène (ROS) dans les adipocytes et les cellules musculaires squelettiques, suggérant que chez les personnes obèses et diabétiques, hyperinsulinémie et hyperglycémie se potentialiseraient dans la production de stress oxydant. Il a été clairement démontré que le stress oxydant interfère avec l'expression de certains gènes et perturbe des voies de signalisation cellulaires entrant dans le processus d'oncogenèse, telles que les voies oncogéniques MAP-kinase/NFKB et JAK/STAT (107).

Les biomarqueurs du stress oxydatif sont généralement augmentés chez les patients diabétiques (108).

II.B.5. Inflammation systémique

Il existe un état d'inflammation systémique chronique infra-clinique, chez les patients diabétiques, surtout ceux présentant une surcharge pondérale (109).

La physiopathologie reposerait sur des adipocytes hypertrophiés insuffisamment vascularisés par les capillaires et donc exposés à une hypoxie, qui activeraient les cellules endothéliales voisines. Ces cellules endothéliales activées peuvent favoriser l'adhésion et la migration des monocytes, conduisant à une infiltration macrophagique. Cette activation des monocytes et des macrophages peut également être médiée par un taux élevée de glucose (148). L'accumulation de ces macrophages dans le tissu adipeux serait à l'origine de l'inflammation systémique à bas bruit, en produisant des cytokines pro-inflammatoires (TNFa, IL-6, leptine, adiponectine) (149,150). Cette inflammation chronique stimule le micro-environnement cellulaire du cancer, avec une élévation de stress oxydatif, la production d'adipokines et l'activation des voies pro-inflammatoires (151). Les études *in vitro* ont validé les effets de ces cytokines pour promouvoir l'oncogénèse, avec la croissance des cellules tumorales par TNFa et IL-6, le développement de métastases (TNFa, IL-6, TGFb) la néo-angiogenèse (TNFa, TGFb, IL-17) (121). Dans des modèles cellulaires, Il-6 active la voie de signalisation de NFKB dans le cancer du sein, et participe à la transition mésenchymato-épithéliale essentielle à la dissémination métastatique (152). L'exposition chronique de TNFa a un rôle anti-apoptotique.

Ce processus inflammatoire stimule la gluconéogénèse hépatique chez les sujets atteints de cancer, majorant la libération systémique du glucose, à l'origine d'un cercle vicieux. Ainsi, l'exérèse chirurgicale de la masse cancéreuse s'accompagne habituellement d'une régression de l'hyperglycémie (153,154).

Certains auteurs ont également mis en lumière l'action de l'hyperglycémie sur le dysfonctionnement immunitaire. Du fait de la compétition dans les cellules immunitaires (essentiellement les macrophages et les cellules NK) entre le glucose et l'acide ascorbique (qui est nécessaire à la phagocytose et la division cellulaires), la réponse immunitaire pour faire face aux cellules cancéreuses est diminuée dans le cas d'hyperglycémie (155,156).

II.B.6. Rôles de ces quatre mécanismes physiopathologiques dans l'apparition des complications vasculaires du diabète

Le diabète de type 2 est une maladie longtemps silencieuse. Son diagnostic est souvent porté à un stade évolué, alors que les complications vasculaires (CV) existent déjà. Les CV du DT2 surviennent dans un contexte d'imprégnation hyperglycémique chronique, touchant aussi bien dans les gros que les petits vaisseaux (55).

L'hyperglycémie et l'hyperinsulinisme secondaire à l'insulino-résistance sont deux des piliers du développement de l'athérosclérose et de ses complications, en association à d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire, tels que l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, l'imprégnation tabagique (157).

A l'échelle cellulaire, l'hyperglycémie provoque un déséquilibre entre la biodisponibilité de l'oxyde nitrique (NO) et l'accumulation du stress oxydant par le biais des espèces réactives à l'oxygène, conduisant à la nitrosylation des protéines des cellules endothéliales, la génération de produits finaux de glycation avancée (AGE), l'activation de protéines kinase et de l'inflammation systémique par la voie de NFKB, le tout provoquant un dysfonctionnement endothélial multifactoriel (158,159). Les taux augmentés de glucose sanguin induit également une synthèse accrue des vasoconstricteurs et la glycosylation de facteurs de transcription, entrainant une stimulation des voies pro-inflammatoires et pro-thrombotiques, provoquant le phénomène d'athéro-thrombose (160).

L'insulino-résistance, caractéristique majeure du diabète de type 2, est souvent associée à l'obésité, maladie fréquente chez les sujets diabétiques, chez qui on observe une altération du métabolisme

lipidique et une dérégulation hormonale. Les voies du stress oxydant et de l'inflammation systémique sont stimulées chez ces patients obèses atteints de DT2, comme en témoignent l'augmentation des taux plasmatiques de marqueurs inflammatoires. En situation d'obésité, les acides gras libres déclenchent une cascade métabolique en se liant au récepteur Toll-like (TLR), qui active la voie de NFKB, qui à son tour stimule la cascade inflammatoire par le biais de TNFa et IL-6 (157). Cette inflammation systémique est initiatrice d'un cercle vicieux passant par la voie PI3-kinase/AKT, qui majore le déséquilibre entre la production de NO et l'accumulation du stress oxydant. La voie de NFKB induit aussi la transcription de gènes pro-coagulants, participant à l'activation endothéliale (161). Cet effet pro-coagulant des cellules endothéliales « agressées » aggrave les CV du DT2, par un mécanisme de remodelage de la paroi endothéliale, d'épaississement localisé de la membrane basale où s'accumulent des protéines et des lipides. Lorsqu'elles sont endommagées, les cellules endothéliales expriment et libèrent aussi des molécules d'adhésion, contribuant à l'interaction entre les cellulles circulantes (neutrophiles, plaquettes) avec l'endothélium. Des leucocytes se lient alors de façon sélective à l'endothélium lésé, et s'intègrent dans la paroi vasculaire. Parmi eux, les monocytes, différenciés en macrophages, puis en cellules spumeuses par leur action de phagocytose du LDL en excès dans le contexte de dyslipidémie, forment des amas graisseux dans l'épaisseur de la paroi endothéliale. Les cellules mononucléées libèrent également des cytokines inflammatoires, dont IL-1 et IL-6, qui favorisent le recrutement de cellules inflammatoires supplémentaires. Sous l'effet pro-inflammatoire des macrophages et des cellules spumeuses, les cellules musculaires lisses prolifèrent, migrent dans la paroi endothéliale et synthétisent des composants de la matrice extracellulaire, conduisant à la formation d'une athérosclérose.

A notre connaissance, il n'existe pas de donnée établissant une relation entre l'athérosclérose et la migration de cellules cancéreuses dans un processus de dissémination métastatique (162).

Les rôles du stress oxydant et de l'inflammation sur l'apparition des complications vasculaires du diabète ont été validés dans la littérature, aussi bien sur des modèles expérimentaux, que dans des études épidémiologiques (161,163,164). Parmi ces dernières, plusieurs travaux ont été réalisés dans l'étude SURDIAGENE, visant à identifier des biomarqueurs fiables pour prédire la survenue de complications vasculaires du diabète à l'échelle individuelle (108,167–173). Citons ainsi le lien établi entre un biomarqueur plasmatique de l'inflammation systémique et la survenue des complications vasculaires du diabète, tel que le rapporte l'étude de Gellen et al. pour le taux d'Angiopoietin-like 2 et la survenue d'évènements cardio-vasculaires péjoratifs sévères, regroupant le décès d'origine cardio-vasculaire, la survenue d'un syndrome coronarien aigu ou d'un accident vasculaire cérébral, ainsi que les résultats de Saulnier et al. qui identifiaient une relation entre la concentration de TNFR1 et le

déclin de la fonction rénale dans cette cohorte diabétique (165,166). Le dosage plasmatique de TNFR1 était également associé à la survenue d'artérite sévère oblitérante des membres inférieurs (167). Dans cette étude qui portait sur des amputations du membre inférieur ou la nécessité d'une revascularisation artérielle des membres inférieurs, les auteurs notaient aussi une association du risque avec la valeur d'un marqueur du stress oxydant (IMA, albumine modifiée par l'ischémie) dosée à l'inclusion. La valeur prédictive de survenue des évènements cardio-vasculaires dans la cohorte SURDIAGENE n'était toutefois pas confirmée dans une autre étude s'intéressant aux niveaux plasmatiques de plusieurs biomarqueurs du stress oxydant (168).

II.B.7. Données complémentaires *: Incidence du cancer chez les patients diabétiques : existe-t-il une association avec les biomarqueurs plasmatiques de l'inflammation systématique et du stress oxydant ?*

Evelyne Liuu, Pierre-Jean Saulnier, Elise Gand, Stephanie Ragot, Marc Paccalin, Samy Hadjadj

Manuscrit en cours de préparation

Comme il a été énoncé précédemment, le stress oxydant et l'inflammation systémique participent au développement de l'athérosclérose chez le patient diabétique. Les données pré-cliniques de la littérature semblent valider également l'implication de ces deux axes physio-pathologiques dans l'oncogénèse chez les patients diabétiques.

Notre hypothèse était alors d'explorer le rôle de ces mécanismes communs à l'oncogénèse et l'athérogénèse dans la maladie diabétique, pour savoir si l'activité du stress oxydant et de l'inflammation systémique, qui peut être quantifiée par le dosage de certains biomarqueurs plasmatiques, permettait de prédire la survenue d'un cancer au cours du suivi. Pour notre étude, nous avons choisi sept biomarqueurs dosés à partir des échantillons sanguins prélevés à l'inclusion chez les patients de cette cohorte, quand leur taux plasmatique était déjà disponible car réalisé pour des analyses antérieures, et quand leur implication dans le stress oxydant ou l'inflammation systémique était validée dans la littérature (Tableau 19).

Dans un souci de fluidité de lecture du présent document, les procédures de prélèvements, de conservation, et d'exploitation des échantillons ne sont pas rapportées ici. Elles sont décrites en détail dans l'article de Cournot et al (168).

Tableau 19 - Biomarqueurs plasmatiques de l'inflammation systémique et du stress oxydant étudiés dans la cohorte SURDIAGENE

Biomarqueur plasmatique	**Voie physiopathologique explorée**
Tumor necrosis factor-α receptor 1 (TNFR1)	Marqueur de l'inflammation systémique
Angiopoietin-like 2 (ANGPTL2)	Marqueur de l'inflammation systémique
Produits finaux de glycation avancée fluorescents (F-AGE)	Marqueur du stress oxydant
Protéines carbonylées	Marqueur du stress oxydant
Dérivés de l'oxydation des protéines (AOPP)	Marqueur du stress oxydant
Albumine modifiée par l'ischémie (IMA)	Marqueur du stress oxydant
Capacité totale anti-oxydante plasmatique (TRCP)	Marqueur du stress oxydant

Méthodes de dosages détaillées dans Cournot et al (2018) (168)

L'analyse de ces biomarqueurs plasmatiques ne montrait pas d'association entre ces voies physiopathologiques d'intérêt avec l'existence d'un cancer prévalent, ni la survenue d'un cancer incident. En effet, parmi les biomarqueurs plasmatiques de l'inflammation et du stress oxydant, seuls les produits finaux de glycation avancée fluorescents (F-AGE) semblaient être associés à la survenue d'un cancer incident (p=0,007) en analyse univariée, mais pas à l'existence d'un cancer prévalent (Tableaux 20 et 21).
Toutefois, en analyse multivariée, quand on prenait en compte les facteurs déjà identifiés comme associés à l'occurrence d'un cancer incident, ce biomarqueur du stress oxydant n'améliorait pas la valeur prédictive de façon indépendante (Tableau 22).

Bien que les mécanismes physiopathologiques soient validés pour établir la relation entre le diabète et le cancer sur des modèles expérimentaux, l'utilisation de biomarqueurs plasmatiques de l'inflammation systémique et du stress oxydant ne semble pas pertinente pour prédire la survenue d'un cancer incident, d'après nos résultats. L'intérêt de ces biomarqueurs à échelle individuelle est probablement contrebalancé à l'existence de nombreux facteurs de confusion, tels que l'âge,

l’existence d’une néphropathie, la consommation tabagique, ou la prise de certains médicaments (168).

Tableau 20 - Variables associées à l'existence d'un cancer prévalent à l'inclusion dans la cohorte SURDIAGENE, analyse univariée : relation avec les biomarqueurs plasmatiques de l'inflammation systémique et du stress oxydant

	Overall cohort N=1468	Patients with history of cancer N=119	Patients without history of cancer N=1349	P value*
Clinical parameters				
Female sex	620 (42)	52 (44)	568 (42)	0.7360
Age (years)	64.8 ± 10.7	69.6 ± 8.3	64.4 ± 10.8	<0.0001
Duration of diabetes (years)	14.5 ± 9.9	16.5 ± 9.8	14.3 ± 9.9	0.0228
Smoker (past and current)	690 ± 48	55 ± 46	635 ± 47	0.7495
BMI (kg/m^2)	30.0 (27.0-35.0)	29.0 (25.0-33.0)	30.0 (27.0-35.0)	0.0519
Systolic blood pressure (mmHg)	132 ± 18	131 ± 17	133 ± 18	0.4242
Diastolic blood pressure (mmHg)	72 ± 11	71 ± 11	73 ± 11	0.2834
Biological parameter				
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	73 ± 25	68 ± 24	73 ± 25	0.0290
Plasma concentrations of biomarkers of inflammation and redox status				
TNFR1 (pg/mL)	1,861 (1,558-2,391)	1,983 (1,678-2,726)	1,846 (1,551-2,363)	0.3878
ANGPTL2 (ng/mL)	15 (11-21)	16 (12-22)	15 (11-21)	0.2678
F-AGE (10^{-3} AU)	111 (93-132)	115 (97-139)	112 (93-133)	0.3720
AOPP (chloramin T equivalents)	45 (0-174)	47 (0-192)	44 (0-174)	0.3767
Protein carbonyls (mmol/mg)	28 (26-31)	29 (27-31)	28 (26-31)	0.8865
IMA (AU)	0.51 (0.33-0.63)	0.48 (0.34-0.59)	0.52 (0.33-0.64)	0.2914
TRCP (gallic acid equivalents)	120 (103-145)	118 (100-148)	120 (102-146)	0.5584

Abreviations: BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate according to CKPEpi equation; TNFR1, tumor necrosis factor-a receptor 1; ANGPTL2, angiopoietin like 2; F-AGE, fluorescent advanced glycation end products; AU, arbitrary unit; AOPP, advanced oxidative protein products; IMA, ischemia modified albumin; TRCP, total reductive capacity of plasma.
*p-value for the comparison of patients with vs without history of cancer at baseline, according to Chi-square or ANOVA tests.

Tableau 21 - Variables associées à l'apparition d'un cancer incident au cours du suivi de la cohorte SURDIAGENE, analyse univariée : relation avec les biomarqueurs plasmatiques de l'inflammation systémique et du stress oxydant

	Overall cohort N=1468	Patients with cancer during follow up N=219	Patients without cancer during follow up N=1249	HR (CI 95%) P value*
Clinical parameters				
Female sex	620 (42)	75 (34)	545 (44)	0.64 (0.49-0.85) 0.0019
Age (years)	64.8 ± 10.7	66.8 ± 9.0	64.5 ± 10.9	1.04 (1.02-1.05) <0.0001
Duration of diabetes (years)	14.5 ± 9.9	15.4 ± 10.4	14.3 ± 9.8	1.02 (1.00-1.03) 0.0254
History of cancer	119 (8)	25 (11)	94 (8)	2.02 (1.33-3.06) 0.0010
Smoker (past and current)	690 ± 48	124 ± 58	566 ± 46	1.55 (1.18-2.03) 0.0015
BMI (kg/m^2)	30.0 (27.0-35.0)	29.0 (26.0-34.0)	30.0 (27.0-35.0)	0.98 (0.96-1.00) 0.0577
Systolic blood pressure (mmHg)	132 ± 18	133 ± 17	132 ± 18	1.00 (0.99-1.01) 0.6991
Diastolic blood pressure (mmHg)	72 ± 11	72 ± 11	72 ± 11	0.99 (0.98-1.00) 0.2036
Biological parameter				
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	73 ± 25	71 ± 23	73 ± 26	0.99 (0.98-1.00) 0.0026
Plasma concentrations of biomarkers of inflammation and redox status				
TNFR1 (pg/mL)	1,861 (1,558-2,391)	1,968 (1,594-2,444)	1,843 (1,551-2,381)	0.99 (0.99-1.00) 0.0559
ANGPTL2 (ng/mL)	15 (11-21)	16 (12-22)	15 (11-21)	1.01 (1.00-1.02) 0.0632
F-AGE (10^{-3} AU)	111 (93-132)	111 (94-131)	112 (93-133)	1.01 (1.00-1.01) 0.0071
AOPP (chloramin T equivalents)	45 (0-174)	54 (0-174)	43 (0-175)	1.00 (0.99-1.00) 0.4093
Protein carbonyls (mmol/mg)	28 (26-31)	28 (26-30)	28 (26-31)	0.99 (0.97-1.02) 0.6198
IMA (AU)	0.51 (0.33-0.63)	0.51 (0.31-0.63)	0.52 (0.34-0.64)	0.61 (0.33-1.10) 0.0995
TRCP (gallic acid equivalents)	120 (103-145)	115 (99-142)	120 (104-147)	1.00 (0.99-1.00) 0.4656

Abreviations: HR, hazard ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate according to CKPEpi equation; TNFR1, tumor necrosis factor-a receptor 1; ANGPTL2, angiopoietin like 2; F-AGE, fluorescent advanced glycation end products; AU, arbitrary units; AOPP, advanced oxidative protein products; IMA, ischemia modified albumin; TRCP, total reductive capacity of plasma.

*p-value for the comparison of patients with vs without cancer during follow up, according to Cox method.

Tableau 22 - Variables associées à l'apparition d'un cancer incident au cours du suivi de la cohorte SURDIAGENE, analyse multivariée : relation avec les biomarqueurs plasmatiques de l'inflammation systémique et du stress oxydant.

	Maximal model		Final model	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Female sex	0.782 (0.561-1.089)	0.1450	-	-
Age (years)	1.035 (1.018-1.052)	<0.0001	1.038 (1.024-1.053)	<0.0001
Duration of diabetes (years)	1.002 (0.988-1.016)	0.8048	-	-
History of cancer	1.759 (1.154-2.682)	0.0087	1.733 (1.137-2.641)	0.0106
Smoker (past and current)	1.536 (1.113-2.121)	0.0166	1.756 (1.335-2.309)	0.0002
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	1.000 (0.993-1.007)	0.9077	-	-
F-AGE (10^{-3} AU)	1.004 (1.000-1.008)	0.0746	-	-

Abreviations: HR, hazard ratio; CI, confidence interval; BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate according to CKPEpi equation; F-AGE, fluorescent advanced glycation end products; AU, arbitrary units.

III. Discussion et perspectives

III.A. Rappel des principaux résultats

En raison de la prévalence élevée des ces deux maladies chroniques chez le sujet âgé, la question principale de recherche de cette thèse d'université visait à identifier la relation entre le diabète et le cancer, par une approche épidémiologique. Plusieurs axes de réflexion ont été proposés, à partir de données épidémiologiques et physiopathologiques dans la littérature établissant un lien entre le diabète et le cancer. Les analyses ont porté sur les données de deux cohortes locales de patients, la cohorte oncogériatrique ANCRAGE incluant des patients âgés atteints de cancer, et la cohorte diabétique SURDIAGENE incluant des patients atteints de diabète de type 2.

Dans notre première étude qui confirmait la valeur pronostique du MPI (multidimensional pronostic index), outil dérivé de l'évaluation gériatrique standardisée, au sein de la cohorte ANCRAGE, nous avons mis en lumière l'impact des comorbidités sur la mortalité à 12 mois chez des patients âgés atteints de cancer.

Parmi les comorbidités intéressantes en onco-gériatrie, le diabète de type 2 semblait importante à cibler en raison de sa forte prévalence et de ses conséquences multi-systémiques, pouvant impacter sur le cancer, son traitement et la survie. Nous avons donc étudié le poids du diabète et de ses complications vasculaires dans la cohorte ANCRAGE. Cette 2^{e} étude montrait que les complications vasculaires du diabète étaient associées à un surrisque de décès, en comparaison avec des patients non diabétiques et ceux qui présentaient un diabète sans complication.

A partir de ces résultats, nous avons cherché à comprendre cette relation, en s'appuyant sur une cohorte de patients atteints de DT2, dont la description de la maladie diabétique était plus précise. Dans notre 3^{e} étude, nos analyses n'ont pas mise en évidence de relation entre les complications vasculaires et les différents temps de la maladie diabétique, à savoir le diagnostic, la progression et la mortalité liée au cancer. Notre approche par des biomarqueurs pour comprendre les mécanismes physio-pathologiques qui pouvaient sous-tendre la relation entre ces deux pathologies, n'a pas identifié de lien entre l'apparition du cancer et l'existence d'inflammation chronique et de stress oxydant dans notre cohorte.

Les résultats identifiés dans la cohorte ANCRAGE, à savoir le surrisque de mortalité globale associé aux complications du diabète était confirmé dans la cohorte SURDIAGENE. Cette mortalité était attribuée à une augmentation du risque de décès d'origine cardio-vasculaire. Nos résultats inviteraient à proposer une prise en charge et un suivi optimisés des maladies cardio-vasculaires, y

compris pendant les soins oncologiques, afin d'avoir un impact positif sur la mortalité globale. Cette question scientifique pourrait avoir pour perspective une étude interventionnelle, proposant d'évaluer l'intérêt d'une « évaluation diabétologique standardisée », qui à l'instar de l'EGS, reposerait sur une évaluation globale et pluridisciplinaire centrée sur les enjeux du diabète, de ses complications vasculaires, et les priorités du patient dans sa prise en charge oncologique. Cette expertise médicale pourrait alors s'accompagner d'un plan d'interventions personnalisées visant à corriger les fragilités et les atteintes vasculaires modifiables mises en lumière, et un suivi combiné associant le diabétologue et l'oncologue, sous la coordination du médecin traitant. Dans ce cadre de soins personnalisés et optimisés, le diabète serait un modèle de déclin multidimensionnel, calqué sur l'expérience onco-gériatrique.

III.B. Perspectives : pistes à explorer et données de la littérature

III.B.1. Cancer et diabète : de la nosologie historique des diabètes de type 1 et 2 aux phénotypages du diabète par clusters

Dans ce travail, nous avions étudié uniquement les patients diabétiques de type 2, qui représentent plus de 90% des patients atteints de diabète. Or cette population est particulièrement hétérogène, avec des profils variables de progression et d'apparition de complications vasculaires. Comme l'étude SUDIAGENE, nombreuses sont les travaux qui ont cherché à identifier les variables prédictives d'une évolution péjorative de la maladie diabétique, afin d'adapter le traitement et le suivi à chaque sujet diabétique.

Une équipe suédoise a proposé récemment une stratification du diabète de type 2 en cinq clusters, en fonction de six variables caractérisant les patients au moment du diagnostic (âge au diagnostic, IMC, HbA1c, anticorps anti-glutamate décarboxylase et deux modèles d'estimation de la fonction des cellules pancréatiques β et de l'insulino-résistance calculés à partir du dosage de peptide C) et du risque de complications vasculaires (169). Ces cinq clusters rendent compte d'un groupe de patients avec un diabète sévère d'origine auto-immune (cluster 1, SAID, *severe autoimmune diabetes*, 6% de leur cohorte), un dont le diabète est très insulino-résistant (cluster 2, SIDD, *severe insulin-deficient diabetes*, 18%), un constitué d'individus relativement jeunes avec une déficience en insuline et un mauvais contrôle métabolique reflété par un HbA1c élevé (cluster 3, SIRD, *severe insulin-resistant diabetes*, 15%), un groupe caractérisé par un IMC plus élevé (cluster 4, MOD, *mild obesity-related*

diabetes, 22%) et un grand groupe de patients plus âgés dont l'évolution de la maladie diabétique est moins sévère (cluster 5, MARD, *mild age-related diabetes*, 39%). Les individus du cluster MARD, dont l'âge moyen était de 67,4 ± 8,6 ans au diagnostic, présentaient moins de perturbations métaboliques que les autres groupes. Ces clusters ont des profils évolutifs très différents, au regard du délai d'apparition et de la sévérité de la néphropathie diabétique, de la rétinopathie diabétique, de la neuropathie périphérique, de l'hépatopathie type NASH (*non alcoholic steatotic hepatitis*) et des évènements coronariens (169–172). Une seule étude a comparé les causes de décès dans ces cinq groupes, et n'identifiait pas de différence significative pour la mortalité liée aux cancers (173). A notre connaissance, aucune étude ne s'est penchée à ce jour sur la relation entre ces groupes de diabète et la survenue du cancer.

La prise en compte de cette classification dans notre cohorte permettrait de mieux rendre compte de la différence de profils des patients et des mécanismes physio-pathologiques hétérogènes entre ces groupes de malades diabétiques dans l'histoire naturelle du cancer. Cette catégorisation permettrait aussi d'améliorer la prédiction du risque de survenue d'évènements adverses tels que les complications vasculaires et le décès cardio-vasculaire chez un patient diabétique, et de le mettre en balance avec le pronostic propre au cancer, pour personnaliser la prise en charge globale.

III.B.2. Cancer et diabète : interactions avec les traitements

Effet du diabète sur le traitement anti-cancéreux

Les oncologues ont tendance à modifier les traitements anticancéreux chez les patients atteints de diabète par crainte des effets indésirables et des complications.

Ces adaptations thérapeutiques se fondent sur des études qui mettaient en évidence un risque augmenté de décès péri-opératoire, de complications, de décompensations de comorbidités, de surcroît de toxicité chimio-induite (complications infectieuses, neutropénie, anémie, aggravation des neuropathies périphériques) et de rechutes (66,82,112,174–177). Des complications digestives sévères étaient plus fréquemment consignées chez les sujets diabétiques, faisant suite à l'utilisation du 5-fluoro-uracile dans le cancer du côlon et après une radiothérapie du cancer de la prostate (79,178). Les suites opératoires étaient plus souvent marquées par des évènements cardio-vasculaires et des troubles de la cicatrisation chez les sujets diabétiques traités chirurgicalement pour un cancer colorectal. Une méta-analyse tendait à montrer une moindre efficacité de la

chimiothérapie en condition d'hyperglycémie sur des modèles pré-cliniques cellulaires et animaux (179).

De fait, comme pour les patients âgés, la crainte de la toxicité chez les patients diabétiques incite les oncologues à adapter leur traitement, prenant le risque d'un traitement sub-optimal. Ainsi, dans l'exemple du cancer du sein, les femmes âgées diabétiques étaient moins souvent opérées par tumorectomie que les femmes non diabétiques, pour des stades de cancer comparables, et le curage ganglionnaire était moins fréquemment réalisé chez les patients sous insulinothérapie (66). Le cancer de prostate était plus souvent traité par irradiation externe, plutôt que par chirurgie, en présence de diabète (177). On note également un moindre recours à la chimiothérapie adjuvante chez les patients diabétiques (64), et lors que celle-ci est mise en route, les oncologues préfèrent écarter les anthracyclines et les taxanes, connus pour leur potentiel cardio-toxicité et neuro-toxicité respectives (66).

L'une des perspectives de notre étude serait de se pencher sur la stratégie thérapeutique proposée aux patients de la cohorte SURDIAGENE, lors de la prise en charge du cancer, et de la comparer avec les standards oncologiques. Cette enquête pourrait également identifier la complétion des traitements, leur efficacité et leur toxicité, ce pour évaluer la faisabilité des traitements anti-cancéreux chez les patients diabétiques atteints de cancer, en tenant compte de leurs complications vasculaires, et mieux comprendre la balance bénéfice-risque au regard de ces comorbidités.

Effet du traitement anti-diabétique sur le cancer

Nos résultats ne montraient pas d'argument évident reliant l'hyperglycémie, l'inflammation systémique et le stress oxydant au cancer dans la cohorte SURDIAGENE, aussi bien au temps du diagnostic, à la progression, et au décès spécifique. Une piste physipathologique reste à explorer, à savoir la voie métabolique de l'hyperinsulinisme. Ce mécanisme pourrait être appréhendé dans la cohorte SURDIAGENE de façon indirecte, par le recueil des traitements anti-diabétiques reçus au cours du suivi.

En effet, le rôle des traitements anti-diabétique sur le cancer a été validé par plusieurs études épidémiologiques et fondamentales (Tableau 23) (117). Parmi les mécanismes d'action de ces médicaments, une voie cible le taux d'insuline circulante, soit par l'augmentation de l'insulinémie d'origine endogène (sulfamides hypoglycémiants, inhibiteur DPP4) ou d'origine exogène (analogues

de l’insuline), soit la diminution des taux d'insuline circulante, en agissant sur l’insulino-résistance (comme dans le cas de la metformine).

Tableau 23 - Mécanismes des traitements du diabète, et effets potentiels chez les patients atteints de cancer

Drug Class (available in the United States)	Mechanism of Action	Preclinical Evidence of Effects on Cancer	Clinical Evidence of Potential Effects on Cancer
Biguanides (metformin)	↓ HGP ↓ Insulin resistance	Indirect effects ↓ Circulating insulin[22] ↓ Glucose levels[22] Direct effects ↑ AMPK activation[26] ↓ Signaling via mTOR[26] ↓ Cancer cell glycolysis[27] ↓ Hexokinase activity and tumor cell glucose uptake[28] ↓ Inflammatory signals in cancer cells[29]	↓ Pancreatic cancer,[19] HCC,[19,20] lung cancer,[20] CRC,[20] and breast cancer[21] ↓ Cancer-related mortality and all-cause mortality in cervical cancer,[23] PC,[24] and CRC[25]
Sulfonylureas (glipizide, glimepiride, glyburide)	↑ Insulin secretion	No direct mitogenic activity found[30]	↓↑ Overall cancer incidence[31,32]
TZDs (rosiglitazone, pioglitazone)	↓ Insulin resistance	↓ Lung tumor size in a rodent model[33]	↓ PSA levels in PC[34] ↓ CRC with rosiglitazone and breast cancer with pioglitazone[35] ↑ Bladder cancer[36-39] (conflicting data)
GLP-1 RA (exenetide, liraglutide, albiglutide, dulaglutide)	↓ Appetite	↑ Thyroid C-cell hyperplasia and calcitonin secretion in rats[40]	No evidence in humans for thyroid C-cell hyperplasia and calcitonin secretion[40]
DPP-IV inhibitors (sitagliptin, linagliptin, saxagliptin, alogliptin)	↓ Insulin resistance ↑ Insulin secretion ↓ HGP ↓ Glucagon secretion	↑ Small and large bowel tumor growth[41]	↔ Pancreatic cancer[42-44]
SGLT2 inhibitors (dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin)	↑ Urinary glucose excretion	Overexpressed in pancreatic,[45] PC,[45] and CRC[46] ↔ Mammary tumors (dapagliflozin)[48] ↑ Renal tubules, adrenal glands, and testicular Leydig cell tumors (canagliflozin)[49]	↔ Overall cancer rates (dapagliflozin)[47] ↔ Bladder, breast, renal, and malignant adrenal tumors (canagliflozin)[47]
Insulin analogs (glargine, detemir, degludec, aspart, lispro, glulisine)	↑ Insulin	↑ Proliferation of breast cancer cell lines (insulin AspB10)[50] ↔ Mammary gland neoplastic lesions development (glargine)[52]	↔ Cancer incidence (glargine)[51]

Abbreviations: AMPK, adenosine monophosphate kinase; CRC, colorectal cancer; DPP-IV, dipeptidyl peptidase IV; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HCC, hepatocellular carcinoma; HGP, hepatic glucose production; mTOR, mammalian target of rapamycin; PC, prostate cancer; PSA, prostate-specific antigen; SGLT2, sodium glucose cotransporter 2; TZD, thiazoledinedione.

Extrait de Shlomai et al. J Clin Oncol 2016 (117).

Parmi ces traitements, les études s'intéressent de plus en plus à la metformine. Ce traitement anti-diabétique oral est bien établi en traitement de première intention du diabète de type 2. L'action de la metformine repose sur deux mécanismes : la phosphorylation hépatique de l'adénosine monophosphate kinase (AMPK) qui inhibe la gluconéogenèse hépatique et la diminution du taux d'insuline circulante (117). Il existe deux hypothèses principales pour expliquer les effets bénéfiques de la metformine sur le cancer (Tableau 23). L'action directe de la metformine comme modulateur des voies de signalisation cellulaire a été validée par des études *in vitro* et *in vivo*, mais ces effets

étaient obtenus pour des doses nettement supérieures aux posologies retenues en pratique courante pour le traitement du diabète.

Les méta-analyses compilant les résultats d'études épidémiologiques ont conforté l'association entre l'utilisation de la metformine et une incidence plus faible des cancers, notamment pour les cancers du pancréas, du poumon, du colo-rectum, du sein, et le carcinome hépato-cellulaire chez les patients diabétiques (Figure 9) (57,180–182). Ces données pouvaient être contradictoires pour le cancer de la prostate, du poumon, du sein et du colo-rectum dans une grande étude européenne (183). Toutefois, plusieurs auteurs rapportent un effet-dose et un effet dans le temps, qui renforcent les hypothèses d'imputabilité (180,182).

La metformine aurait également un effet bénéfique de la mortalité par cancer, avec une réduction de la mortalité toutes causes, et mortalité par cancer, dans des études rétrospectives incluant des patients diabétiques atteints d'un cancer du col utérin, de la prostate et du colon (184–186).

Certains auteurs rappellent toutefois que la metformine étant prescrite en première intention, les patients diabétiques qui en bénéficient ont habituellement moins de comorbidités et une meilleure fonction rénale, ce qui peut interférer avec l'interprétation de ces résultats.

Actuellement, plus de 70 études interventionnelles sont en cours pour évaluer les effets de la metformine sur différents types de cancer (sein, prostate, colon, poumon, endomètre, pancréas, foie), à la fois sur son action directe et sur l'effet synergique avec les traitements anti-cancéreux systémiques (données clinicaltrials.gov, consultées le 21/09/2020).

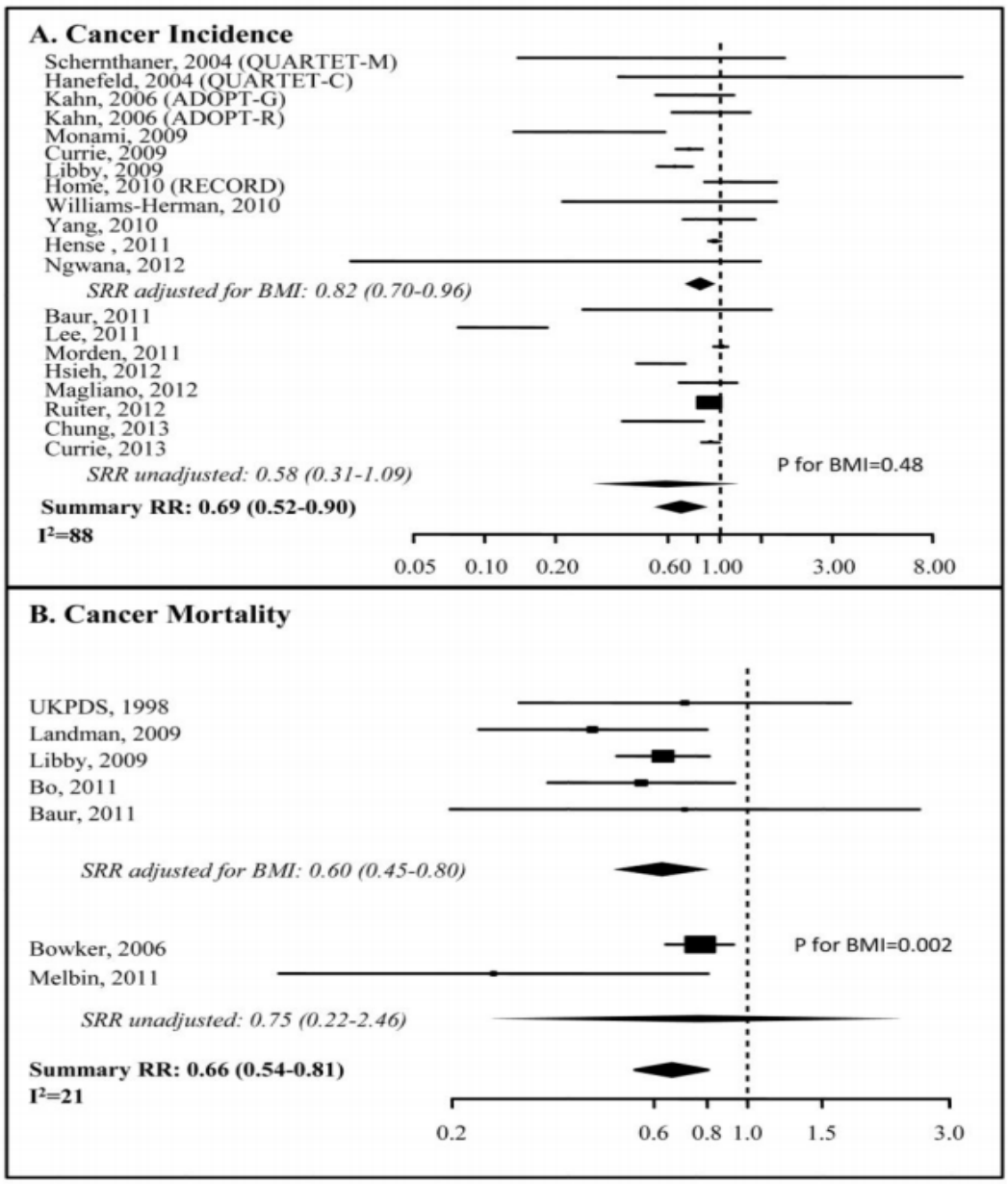


Figure 9 - Association entre la metformine, l'incidence des cancers et la mortalité par cancer

Extraite de Gandini et al. Cancer Prev Res (Phila) 2014 (181).

La stratégie thérapeutique du contrôle glycémique dans le diabète de type 2 impose une adaptation du traitement au cours du temps, en tenant compte des objectifs glycémiques, l'efficacité attendue des traitements, leur tolérance, leur sécurité, leur coût et de l'espérance de vie du patient. Pour notre étude, l'intégration du traitement anti-diabétique comme variable d'intérêt dans le cadre d'un suivi longitudinal de cohorte sera de fait complexe. Il serait toutefois intéressant de rendre compte de cette complexité en recueillant l'évolution du traitement au fil du temps, en prenant en considération

le type de molécule médicamenteuse, la voie d'administration (orale ou injectable), la posologie, le schéma thérapeutique en monothérapie, bi- voire trithérapie, et la durée d'utilisation, afin de modéliser les trajectoires de traitement, et d'étudier leur relation éventuelle avec un évènement lié au cancer. Ces précieuses informations pourraient être recueillies auprès du système national des données de santé (SNDS), qui regroupe et combine plusieurs bases de données de santé existantes en France (187,188).

Une analyse fine des habitudes de prescription et de l'observance thérapeutique (estimée sur le rapport du nombre de boites de médicaments remboursés par la caisse d'assurance maladie sur une période de temps) permettrait de comprendre les enjeux du traitement anti-diabétique oral et injectable sur le mécanisme d'hyperinsulinisme, et le retentissement potentiel de l'inobservance de ces traitements sur la survenue des évènements cardio-vasculaires.

Effet du traitement anti-cancéreux sur le diabète

Plusieurs types de traitement anti-cancéreux peuvent induire une insulino-résistance, au-delà du cancer en lui-même. Citons en exemple les corticoïdes, les inhibiteurs de mTor, les inhibiteurs de la tyrosine kinase, les inhibiteurs de PI3 kinase, et les anti-androgéniques (117,189).

Les corticoïdes sont largement prescrits dans cette indication depuis plusieurs décennies. Des médicaments tels que la Dexaméthasone, la Prednisone, la Méthylprednisone entrent dans les stratégies thérapeutiques, pour leur action directe sur la progression néoplasique et l'inflammation systémique, la réduction de l'œdème périphérique des métastases cérébrales, et pour diminuer des effets indésirables comme l'anorexie, la douleur et les nausées. Pourtant, sous corticothérapie prolongée, près de 30% des patients atteints de cancer présentent une hyperglycémie, voire un diabète cortico-induit (117,189).

L'activation de la voie de tyrosine kinase est la première étape de la voie de signalisation de l'insuline, impliquée dans la prolifération, le métabolisme cellulaire, et l'angiogénèse (190). Cette voie est ciblée par les traitements anti-angiogéniques de type TKI (tyrosine kinase inhibitors), pour lutter entre autres contre les cancers du rein, les carcinomes hépato-cellulaires, les cancers neuro-endocrines, les adénocarcinomes, et les cancers pulmonaires à petites cellules. De fait, bloquer la voie des Tyrosine kinases dans le cadre d'un traitement anti-cancéreux peut induire un diabète par insulino-résistance.

En immunothérapie, les inhibiteurs de PD-1, de la classe des inhibiteurs du check-point immunitaire ayant pour chefs de file le nivolumab et le pembrolizumab, entrent dans l'arsenal thérapeutique des

lymphomes de Hodgkin, du mélanome métastatique, du cancer du rein entre autres. L'introduction de ces molécules s'accompagne d'une hyperglycémie pouvant révéler un tableau de diabète iatrogène. Parmi les effets indésirables habituellement rapportés à l'immunothérapie, les endocrinopathies auto-immunes sont identifiées chez 6 à 8 % des patients, avec des tableaux d'hypothyroïdie auto-immune et des rares cas de diabète induit (191,192).

Des troubles de la régulation de la glycémie sont également habituels à l'introduction des analogues de somatostatine, avec une grande majorité d'hyperglycémie (jusqu'à 88 % des patients de certaines études) mais également des épisodes d'hypoglycémie sous Octreotide (193,194).

L'hormonothérapie a une place essentielle dans la prise en charge des cancers prostatiques et mammaires hormono-sensibles. En induisant une hyperglycémie, ces traitements hormonaux s'accompagnent de troubles métaboliques, parmi lesquels figure l'insulino-résistance. De fait, le dépistage du diabète et le suivi de l'équilibre glycémique sont recommandés avant l'initiation d'un traitement anti-androgénique (117).

Le suivi de l'équilibre glycémique, et des éventuelles décompensations organiques du diabète, pourrait être intéressant à colliger pour mesurer l'impact des traitements anti-cancéreux sur la maladie diabétique, chez les patients atteints de cancer inclus et suivis dans la cohorte SURDIAGENE.

III.B.3. Cancer et diabète : relations avec l'activité physique

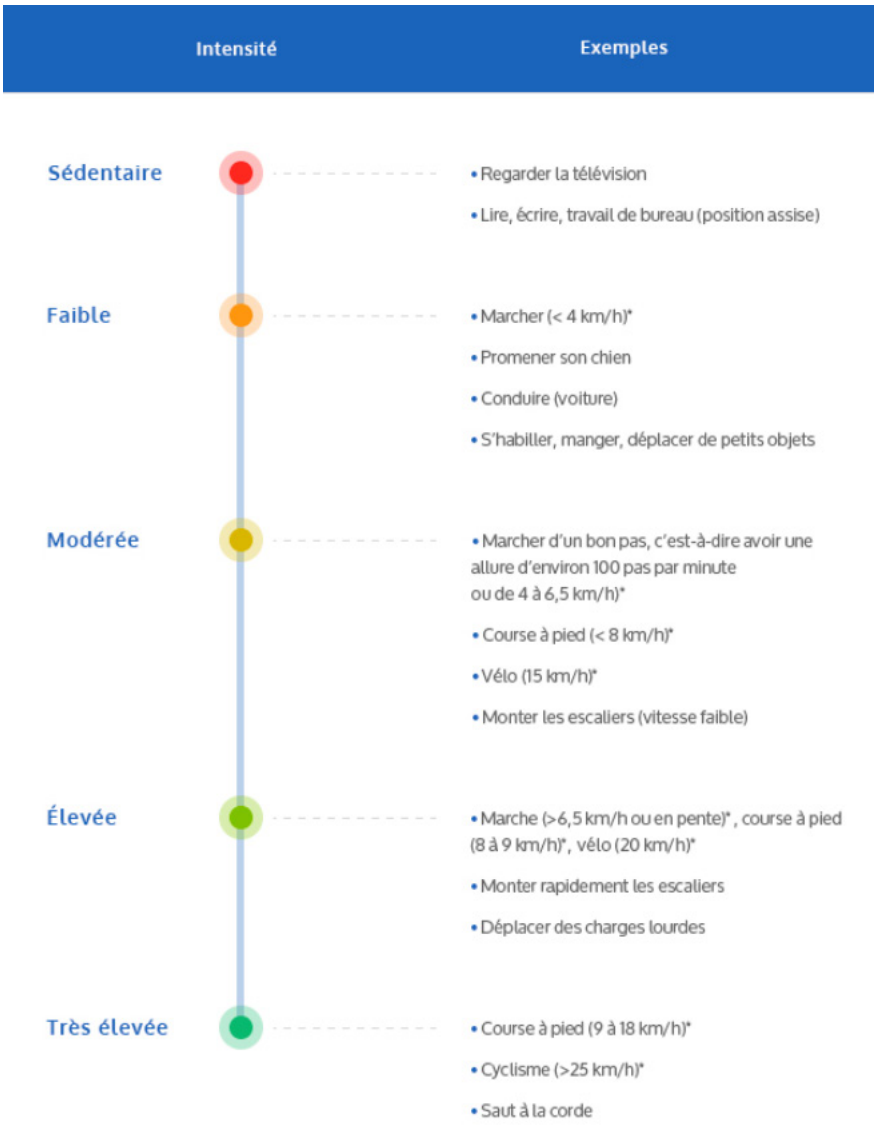
Plusieurs facteurs de risques de cancers sont bien établis, tels que le tabagisme et l'exposition aux pesticides, et font l'objet de campagnes de prévention pour limiter leur impact à l'échelle individuelle et collective. Chez le sujet atteint de diabète, certains de ces facteurs de risque peuvent être identifiés, majorant le risque de cancer mais aussi d'évènement cardio-vasculaire. Dans notre étude, nous avons évalué les effets sur le cancer d'une intoxication tabagique, ainsi que celui de la surcharge pondérale, en tenant compte de l'IMC. Par contre, les données en rapport avec l'activité physique dans la cohorte SURDIAGENE n'étaient pas disponibles.

La sédentarité est responsable de 0,9 % des cas de cancers en France, selon les données de l'INCa, avec près de 3 000 nouveaux cas de cancers par an en lien avec une activité physique insuffisante. La pratique régulière d'une activité physique est associée à une diminution du risque de cancers colorectal et mammaire, d'après les données d'une grande méta-analyse sur 22 sites tumoraux, en intégrant les résultats de 19 revues de la littérature et 541 études (195). Outre son effet direct, l'activité physique contribue aussi à lutter contre la surcharge pondérale, quant à elle responsable de

5,4% des cas de cancers, agissant ainsi sur les voies métaboliques de l'inflammation systémique, des hormones sexuelles (oestrogènes et androgènes) et en renforçant le système immunitaire (196).

Les recommandations actuelles en France promeuvent la pratique d'au moins 30 minutes d'activités physiques dynamiques par jour (197). Les recommandations américaines sont comparables, avec 150 à 300 minutes d'activité physique d'intensité modérée, ou 75 à 100 minutes d'activité physique vigoureuse par semaine (198). L'intensité de l'activité physique est habituellement définie en fonction de la dépense énergétique de repos (MET, metabolic equivalent of task), soit 3,5 mLO2/min/kg. Ainsi, on considère que les activités supérieures à 2 MET comme des activités physiques (Figure 10).

Figure 10 - Exemples d'activités physiques classées en fonction de leur intensité, pour un adulte moyen (homme ou femme de 30-40 ans de poids normal, pratiquant une activité physique au moins modérée, 5 jours par semaine ou plus).



Extrait du rapport de l'ANSES. Actualisation des repères du PNNS. Révision des repères relatifs à l'activité physique et à la sédentarité. 2016 (197).

La prise en compte de cette variable dans nos études à venir serait intéressante, à condition de définir a priori la durée et l'intensité de l'activité physique, dans un souci de comparabilité avec les données disponibles de la littérature.

Une autre piste pour étudier l'impact de l'activité physique sur les cancers chez le sujet diabétique serait d'exploiter une autre cohorte, telle que la cohorte bordelaise CAPADOGE (Conseils en Activité physique pour la Prévention de la perte d'Autonomie Des patients d'Onco-GEriatrie)(199). Dans une

étude récente de haut niveau de preuve incluant des patients de 70 ans et plus atteinte de cancer solide ou de lymphome avec projet de traitement anti-cancéreux curatif, l'intervention consistait à proposer un soutien personnalisé en activité physique adapté pendant un an. Ces patients, répartis après randomisation, étaient comparés au bras standard, où les patients recevaient le fascicule du PNNS (projet national nutrition et santé) comportant les recommandations nationales de pratique d'activité physique à raison d'une ½ heure par jour, quelle que soit cette activité. Les résultats portant sur 302 patients (âge moyen 76,7 ans, 60% de femmes, IMC moyen de 26,1 kg/m2) ne montraient malheureusement pas de différence significative en termes de décès et d'hospitalisations non programmées.

Il pourrait être intéressant de se pencher sur l'analyse du sous-groupe des patients atteints de diabète et/ou d'obésité, pour voir si l'effet reste identique.

IV. Conclusion

A partir d'une approche épidémiologique s'appuyant sur les données de deux cohortes locales de patients évalués et suivis au CHU de Poitiers, notre étude a mis en évidence une évolution indépendante de la survenue de complications vasculaires du diabète et de l'histoire naturelle du cancer (au temps du diagnostic, de la progression, et du décès lié au cancer). Le pronostic péjoratif chez les sujets diabétiques atteints de cancer était attribuable aux évènements cardio-vasculaires mortels. Notre étude souligne la nécessité d'une évaluation systématisée exhaustive des comorbidités chez le sujet âgé et le sujet diabétique, dans le cadre du bilan pré-thérapeutique du cancer. La mise en commun des compétences oncologiques, diabétologiques et gériatriques permettrait de mieux appréhender la prise en charge complexe du sujet âgé diabétique, atteint de cancer. Elle pourrait s'implémenter dans le parcours de soins du patient sous la forme d'échanges formalisés au cours d'une réunion de concertation pluri-disciplinaire, d'un suivi conjoint impliquant les trois spécialités, ou une réflexion commune sur les enjeux thérapeutiques à hiérarchiser.

La promotion de la santé globale et multi-disciplinaire chez le sujet atteint de cancer, chez le sujet atteint de diabète, et de façon générale chez le sujet qui avance en âge, est une priorité au regard des enjeux sociétaux et économiques qui nous attendent.

La santé nous concerne tous.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Organisation mondiale de la santé. Rapport mondial sur le vieillissement et la santé. 2016. 296 pages.

2. Beck F, Léon C, Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (France). Les comportements de santé des 55-85 ans: analyses du baromètre santé 2010. Saint-Denis, France: Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES); 2014. 194 pages.

3. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. 2019. 161 pages.

4. Ministère des solidarités et de la santé. Plan cancer 2014-2019. Guérir et prévenir les cancers : donnons les mêmes chances à tous, partout en France.2014. 152 pages.

5. Institut national du cancer. État des lieux et perspectives en oncogériatrie. 2009, 391 pages.

6. Institut national du cancer. Suivi du dispositif de prise en charge et de recherche clinique en oncogeriatrie. 2014. 36 pages.

7. Soto-Perez-de-Celis E, Li D, Yuan Y, Lau YM, Hurria A. Functional versus chronological age: geriatric assessments to guide decision making in older patients with cancer. Lancet Oncol. 2018;19(6):e305‑16.

8. Walter LC, Covinsky KE. Cancer Screening in Elderly Patients: A Framework for Individualized Decision Making. JAMA. 2001;285(21):2750‑6.

9. Koroukian SM, Murray P, Madigan E. Comorbidity, Disability, and Geriatric Syndromes in Elderly Cancer Patients Receiving Home Health Care. J Clin Oncol. 2006;24(15):2304‑10.

10. Ellis G, Gardner M, Tsiachristas A, Langhorne P, Burke O, Harwood RH, et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. Cochrane Database Syst Rev. 2017;9(9):CD006211.

11. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen MLG, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology Consensus on Geriatric Assessment in Older Patients With Cancer. J Clin Oncol. 2014;32(24):2595‑603.

12. Hurria A. Management of Elderly Patients With Cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2013;11(5S):698‑701.

13. VanderWalde N, Jagsi R, Dotan E, Baumgartner J, Browner IS, Burhenn P, et al. NCCN Guidelines Insights: Older Adult Oncology, Version 2.2016. J Natl Compr Canc Netw. 2016;14(11):1357‑70.

14. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients:

an update on SIOG recommendations. Ann Oncol. 2015;26(2):288‑300.

15. Pamoukdjian F, Liuu E, Caillet P, Gisselbrecht M, Herbaud S, Boudou-Rouquette P, et al. L'évaluation gériatrique et les scores pronostiques chez le patient âgé atteint de cancer : une aide à la décision thérapeutique ? Bull Cancer. 2017;104(11):946‑55.

16. Paillaud E, Caillet P, Laurent M, Bastuji-Garin S, Liuu E, Lagrange jean-L, et al. Optimal management of elderly cancer patients: usefulness of the Comprehensive Geriatric Assessment. Clin Interv Aging. 2014;1645.

17. Hamaker ME, Schiphorst AH, ten Bokkel Huinink D, Schaar C, van Munster BC. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions for older cancer patients – a systematic review. Acta Oncol. 2014;53(3):289‑96.

18. Paillaud E, Soubeyran P, Caillet P, Cudennec T, Brain E, Terret C, et al. Multidisciplinary development of the Geriatric Core Dataset for clinical research in older patients with cancer: A French initiative with international survey. Eur J Cancer. 2018;103:61‑8.

19. Caillet P, Canoui-Poitrine F, Vouriot J, Berle M, Reinald N, Krypciak S, et al. Comprehensive Geriatric Assessment in the Decision-Making Process in Elderly Patients With Cancer: ELCAPA Study. J Clin Oncol. 2011;29(27):3636‑42.

20. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. Cancer. 2012;118(13):3377‑86.

21. Gajra A, Klepin HD, Feng T, Tew WP, Mohile SG, Owusu C, et al. Predictors of chemotherapy dose reduction at first cycle in patients age 65years and older with solid tumors. J Geriatr Oncol. 2015;6(2):133‑40.

22. Berrut G, de Decker L. Evaluation des comorbidités chez la personne âgée. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2015;13 Suppl 1:7‑12.

23. Williams GR, Mackenzie A, Magnuson A, Olin R, Chapman A, Mohile S, et al. Comorbidity in older adults with cancer. J Geriatr Oncol. 2016;7(4):249‑57.

24. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(3):M146‑57.

25. Rockwood K, Fox RA, Stolee P, Robertson D, Beattie BL. Frailty in elderly people: an evolving concept. Can Med Assoc J. 1994;7.

26. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. Lancet. 2013;381(9868):752‑62.

27. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. Lancet. 2019;394(10206):1365‑75.

28. Ferrat E, Paillaud E, Caillet P, Laurent M, Tournigand C, Lagrange J-L, et al. Performance of Four Frailty Classifications in Older Patients With Cancer: Prospective Elderly Cancer Patients Cohort Study. J Clin Oncol. 2017;35(7):766‑77.

29. Maggiore RJ, Gross CP, Hurria A. Polypharmacy in Older Adults with Cancer. The Oncologist. 2010;15(5):507‑22.

30. Puts MTE, Costa-Lima B, Monette J, Girre V, Wolfson C, Batist G, et al. Medication Problems in Older, Newly Diagnosed Cancer Patients in Canada: How Common are They? Drugs Aging. 2009;26(6):519‑36.

31. Sokol KC, Knudsen JF, Li MM. Polypharmacy in older oncology patients and the need for an interdisciplinary approach to side-effect management1. J Clin Pharm Ther. 2007;32(2):169‑75.

32. Turner JP, Jamsen KM, Shakib S, Singhal N, Prowse R, Bell JS. Polypharmacy cut-points in older people with cancer: how many medications are too many? Support Care Cancer. 2016;24(4):1831‑40.

33. Sogaard M, W. Thomsen R, Bossen, Henrik Toft Sørensen H, Nørgaard M. The impact of comorbidity on cancer survival: a review. Clin Epidemiol. 2013;3.

34. Handforth C, Clegg A, Young C, Simpkins S, Seymour MT, Selby PJ, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. Ann Oncol. 2015;26(6):1091‑101.

35. Lees J, Chan A. Polypharmacy in elderly patients with cancer: clinical implications and management. Lancet Oncol. 2011;12(13):1249‑57.

36. Pal SK, Hurria A. Impact of Age, Sex, and Comorbidity on Cancer Therapy and Disease Progression. J Clin Oncol. 2010;28(26):4086‑93.

37. Yancik R, Ganz PA, Varricchio CG, Conley B. Perspectives on Comorbidity and Cancer in Older Patients: Approaches to Expand the Knowledge Base. J Clin Oncol. 2001;19(4):1147‑51.

38. Serrano C, Cortés J, De Mattos-Arruda L, Bellet M, Gómez P, Saura C, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. Ann Oncol. 2012;23(4):897‑902.

39. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373‑83.

40. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. Am J Epidemiol. 2011;173(6):676‑82.

41. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. J Am Geriatr Soc. 1968;16(5):622‑6.

42. Tan H-J, Saliba D, Kwan L, Moore AA, Litwin MS. Burden of Geriatric Events Among Older Adults Undergoing Major Cancer Surgery. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2016;34(11):1231‑8.

43. Hamaker ME, Jonker JM, Rooij SE de, Vos AG, Smorenburg CH, Munster BC van. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. Lancet Oncol. 2012;13(10):e437‑44.

44. Pilotto A, Ferrucci L, Franceschi M, D'Ambrosio LP, Scarcelli C, Cascavilla L, et al. Development and validation of a multidimensional prognostic index for one-year mortality from comprehensive geriatric assessment in hospitalized older patients. Rejuvenation Res. 2008;11(1):151‑61.

45. Giantin V, Valentini E, Iasevoli M, Falci C, Siviero P, De Luca E, et al. Does the Multidimensional Prognostic Index (MPI), based on a Comprehensive Geriatric Assessment (CGA), predict mortality in cancer patients? Results of a prospective observational trial. J Geriatr Oncol. 2013;4(3):208‑17.

46. Liuu E, Hu C, Valero S, Brunet T, Jamet A, Bureau M-L, et al. Comprehensive geriatric assessment in older patients with cancer: an external validation of the multidimensional prognostic index in a French prospective cohort study. BMC Geriatr. 2020;20(1):295.

47. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. J Am Geriatr Soc. 1975;23(10):433‑41.

48. Guigoz Y, Vellas BJ. [Malnutrition in the elderly: the Mini Nutritional Assessment (MNA)]. Ther Umsch Rev Ther. 1997;54(6):345‑50.

49. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, et al. The mini nutritional assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. Nutrition. 1999;15(2):116‑22.

50. Ferrat E, Paillaud E, Laurent M, Le Thuaut A, Caillet P, Tournigand C, et al. Predictors of 1-Year Mortality in a Prospective Cohort of Elderly Patients With Cancer. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2015;70(9):1148‑55.

51. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc J-F, Ceccaldi J, Mertens C, et al. Predictors of Early Death Risk in Older Patients Treated With First-Line Chemotherapy for Cancer. J Clin Oncol. 2012;30(15):1829‑34.

52. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2012;23(8):2166‑72.

53. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1997;20(7):1183‑97.

54. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. Lancet. 2017;389(10085):2239‑51.

55. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375(9733):2215‑22.

56. Doucet J, Le Floch J-P, Bauduceau B, Verny C, SFD/SFGG Intergroup. GERODIAB: Glycaemic control and 5-year morbidity/mortality of type 2 diabetic patients aged 70 years and older: 1. Description of the population at inclusion. Diabetes Metab. 2012;38(6):523‑30.

57. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. PloS One. 2012;7(3):e33411.

58. on behalf of the Diabetes and Cancer Research Consortium, Johnson JA, Carstensen B, Witte D, Bowker SL, Lipscombe L, et al. Diabetes and cancer (1): evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence. Diabetologia. 2012;55(6):1607‑18.

59. Pearson-Stuttard J, Zhou B, Kontis V, Bentham J, Gunter MJ, Ezzati M. Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(6):e6‑15.

60. Dankner R, Boffetta P, Balicer RD, Boker LK, Sadeh M, Berlin A, et al. Time-Dependent Risk of Cancer After a Diabetes Diagnosis in a Cohort of 2.3 Million Adults. Am J Epidemiol. 2016;183(12):1098‑106.

61. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. Diabetes Care. 2010;33(7):1674‑85.

62. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JPA. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. BMJ. 2015;350:g7607.

63. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. Br J Cancer. 2005;92(11):2076‑83.

64. van de Poll-Franse LV, Houterman S, Janssen-Heijnen MLG, Dercksen MW, Coebergh JWW, Haak HR. Less aggressive treatment and worse overall survival in cancer patients with diabetes: a large population based analysis. Int J Cancer. 2007;120(9):1986‑92.

65. Peairs KS, Barone BB, Snyder CF, Yeh H-C, Stein KB, Derr RL, et al. Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2011;29(1):40‑6.

66. 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. 2009;27(13):2170‑6.

67. Chuck KW, Hwang M, Choi KS, Suh M, Jun JK, Park B. Cancer screening rate in people with

diabetes in the Korean population: results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2009. Epidemiol Health. 2017;39:e2017036.

68. Renehan AG, Yeh H-C, Johnson JA, Wild SH, Gale E a. M, Møller H, et al. Diabetes and cancer (2): evaluating the impact of diabetes on mortality in patients with cancer. Diabetologia. 2012;55(6):1619‑32.

69. Romon I, Rey G, Mandereau-Bruno L, Weill A, Jougla E, Eschwège E, et al. The excess mortality related to cardiovascular diseases and cancer among adults pharmacologically treated for diabetes--the 2001-2006 ENTRED cohort. Diabet Med J Br Diabet Assoc. 2014;31(8):946‑53.

70. Barone BB, Yeh H-C, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2008;300(23):2754‑64.

71. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med. 2011;364(9):829‑41.

72. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 2012;35(11):2402‑11.

73. Sinclair AJ, Abdelhafiz A, Dunning T, Izquierdo M, Rodriguez Manas L, Bourdel-Marchasson I, et al. An International Position Statement on the Management of Frailty in Diabetes Mellitus: Summary of Recommendations 2017. J Frailty Aging. 2018;7(1):10‑20.

74. Fagot-Campagna A, Bourdel-Marchasson I, Simon D. Burden of diabetes in an aging population: prevalence, incidence, mortality, characteristics and quality of care. Diabetes Metab. 2005;31 Spec No 2:5S35-35S52.

75. Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S, Roudier C. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France – Synthèse épidémiologique. Institut de veille sanitaire, 2010, 12 pages.

76. Extermann M. Interaction between comorbidity and cancer. Cancer Control J Moffitt Cancer Cent. 2007;14(1):13‑22.

77. Rowe J, Patel S, Mazo-Canola M, Parra A, Goros M, Michalek J, et al. An evaluation of elderly patients (≥70 years old) enrolled in Phase I clinical trials at University of Texas Health Science Center at San Antonio-Cancer Therapy Research Center from 2009 to 2011. J Geriatr Oncol. 2014;5(1):65‑70.

78. Griffiths RI, Danese MD, Gleeson ML, Valderas JM. Epidemiology and outcomes of previously undiagnosed diabetes in older women with breast cancer: an observational cohort study based on SEER-Medicare. BMC Cancer. 2012;12:613.

79. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, Mayer RJ, Macdonald JS, Benson AB, et al. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2003;21(3):433‑40.

80. Luo J, Lin H-C, He K, Hendryx M. Diabetes and prognosis in older persons with colorectal cancer. Br J Cancer. 2014;110(7):1847-54.

81. El Brahimi S, Smith ML, Pinheiro PS. Role of pre-existing type 2 diabetes in colorectal cancer survival among older Americans: a SEER-Medicare population-based study 2002-2011. Int J Colorectal Dis. 2019;34(8):1467-75.

82. Hershman DL, Till C, Wright JD, Awad D, Ramsey SD, Barlow WE, et al. Comorbidities and Risk of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Among Participants 65 Years or Older in Southwest Oncology Group Clinical Trials. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2016;34(25):3014-22.

83. Hermosillo-Rodriguez J, Anaya DA, Sada Y, Walder A, Amspoker AB, Berger DH, et al. The effect of age and comorbidity on patient-centered health outcomes in patients receiving adjuvant chemotherapy for colon cancer. J Geriatr Oncol. 2013;4(2):99-106.

84. Sostelly A, Henin E, Chauvenet L, Hardy-Bessard A-C, Jestin-Le Tallec V, Kirsher S, et al. Can we predict chemo-induced hematotoxicity in elderly patients treated with pegylated liposomal doxorubicin? Results of a population-based model derived from the DOGMES phase II trial of the GINECO. J Geriatr Oncol. 2013;4(1):48-57.

85. Bourdel-Marchasson I, Druet C, Helmer C, Eschwege E, Lecomte P, Le-Goff M, et al. Correlates of health-related quality of life in French people with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2013;101(2):226-35.

86. Strain WD, Hope SV, Green A, Kar P, Valabhji J, Sinclair AJ. Type 2 diabetes mellitus in older people: a brief statement of key principles of modern day management including the assessment of frailty. A national collaborative stakeholder initiative. Diabet Med J Br Diabet Assoc. 2018;35(7):838-45.

87. Umegaki H. Sarcopenia and frailty in older patients with diabetes mellitus. Geriatr Gerontol Int. 2016;16(3):293-9.

88. Ferriolli E, Pessanha FPAS, Marchesi JCLS. Diabetes and exercise in the elderly. Med Sport Sci. 2014;60:122-9.

89. Clemente G, Gallo M, Giorgini M, AMD – Associazione Medici Diabetologi "Diabetes and Cancer" working group. Modalities for assessing the nutritional status in patients with diabetes and cancer. Diabetes Res Clin Pract. 2018;142:162-72.

90. Abdelhafiz AH, McNicholas E, Sinclair AJ. Hypoglycemia, frailty and dementia in older people with diabetes: Reciprocal relations and clinical implications. J Diabetes Complications. 2016;30(8):1548-54.

91. Park M, Reynolds CF. Depression among older adults with diabetes mellitus. Clin Geriatr Med. 2015;31(1):117-37, ix.

92. Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, Covinsky KE. Development and validation of a prognostic index

for 4-year mortality in older adults. JAMA. 2006;295(7):801‑8.

93. Gagne JJ, Glynn RJ, Avorn J, Levin R, Schneeweiss S. A combined comorbidity score predicted mortality in elderly patients better than existing scores. J Clin Epidemiol. 2011;64(7):749‑59.

94. Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, Zhou L, Kmiecik TE, Ko CY, et al. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons. J Am Coll Surg. nov 2013;217(5):833-842.e1-3.

95. Hornor MA, Ma M, Zhou L, Cohen ME, Rosenthal RA, Russell MM, et al. Enhancing the American College of Surgeons NSQIP Surgical Risk Calculator to Predict Geriatric Outcomes. J Am Coll Surg. 2020;230(1):88-100.e1.

96. Liuu E, Saulnier P-J, Gand E, Ragot S, Valero S, Jamet A, et al. Frailty and diabetes status in older patients with cancer: impact on mortality in the ANCRAGE cohort. Aging Clin Exp Res. 2020;32(9):1809-1819.

97. Okura Y, Urban LH, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ. Agreement between self-report questionnaires and medical record data was substantial for diabetes, hypertension, myocardial infarction and stroke but not for heart failure. J Clin Epidemiol. 2004;57(10):1096‑103.

98. Bauduceau B, Le Floch J-P, Halimi S, Verny C, Doucet J, SFD/SFGG Intergroup. Cardiovascular Complications Over 5 Years and Their Association With Survival in the GERODIAB Cohort of Elderly French Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2018;41(1):156‑62.

99. Soto-Perez-de-Celis E, Sun C-L, Tew WP, Mohile SG, Gajra A, Klepin HD, et al. Association between patient-reported hearing and visual impairments and functional, psychological, and cognitive status among older adults with cancer: Sensory Impairments in Older Adults. Cancer. 2018;124(15):3249‑56.

100. Organisation mondiale de la santé. Conseils sur l'évaluation et les filières axées sur la personne dans les soins de santé primaires (ICOPE). 2019. 96 pages.

101. Howlader N, Ries LAG, Mariotto AB, Reichman ME, Ruhl J, Cronin KA. Improved estimates of cancer-specific survival rates from population-based data. J Natl Cancer Inst. 2010;102(20):1584‑98.

102. Tyczynski JE, Démaret E, Parkin DM. IARC Library Cataloguing in Publication Data European Network of Cancer Registries. Standards and guidelines for cancer registration in Europe : the ENCR recommendations. 2003. 11 pages.

103. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. J Am Stat Assoc. 1999;94(446):496‑509.

104. Aubrey C, Black K, Campbell S, Pin S. Endometrial cancer and bariatric surgery: A scoping review. Surg Obes Relat Dis. 2019;15(3):497‑501.

105. Schauer DP, Feigelson HS, Koebnick C, Caan B, Weinmann S, Leonard AC, et al. Bariatric Surgery and the Risk of Cancer in a Large Multisite Cohort: Ann Surg. 2019;269(1):95‑101.

106. Wiggins T, Antonowicz SS, Markar SR. Cancer Risk Following Bariatric Surgery—Systematic Review and Meta-analysis of National Population-Based Cohort Studies. Obes Surg. 2019;29(3):1031‑9.

107. Mackenzie H, Markar SR, Askari A, Faiz O, Hull M, Purkayastha S, et al. Obesity surgery and risk of cancer: Obesity surgery and risk of cancer. Br J Surg. 2018;105(12):1650‑7.

108. Duan W, Shen X, Lei J, Xu Q, Yu Y, Li R, et al. Hyperglycemia, a neglected factor during cancer progression. BioMed Res Int. 2014;2014:461917.

109. Ryu TY, Park J, Scherer PE. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. Diabetes Metab J. 2014;38(5):330‑6.

110. García-Jiménez C, García-Martínez JM, Chocarro-Calvo A, De la Vieja A. A new link between diabetes and cancer: enhanced WNT/β-catenin signaling by high glucose. J Mol Endocrinol. 2014;52(1):R51-66.

111. Fleming ST, Pursley HG, Newman B, Pavlov D, Chen K. Comorbidity as a predictor of stage of illness for patients with breast cancer. Med Care. 2005;43(2):132‑40.

112. Snyder CF, Stein KB, Barone BB, Peairs KS, Yeh H-C, Derr RL, et al. Does pre-existing diabetes affect prostate cancer prognosis? A systematic review. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2010;13(1):58‑64.

113. Polednak AP. Comorbid diabetes mellitus and risk of death after diagnosis of colorectal cancer: a population-based study. Cancer Detect Prev. 2006;30(5):466‑72.

114. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-Oncology: An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment. Circ Res. 2016;118(6):1008‑20.

115. Lund JL, Gupta P, Amin KB, Meng K, Urick BY, Reeder-Hayes KE, et al. Changes in chronic medication adherence in older adults with cancer versus matched cancer-free cohorts. J Geriatr Oncol. 2020; S1879-4068(20)30042-4.

116. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. BMJ. 2008;336(7653):1114‑7.

117. Shlomai G, Neel B, LeRoith D, Gallagher EJ. Type 2 Diabetes Mellitus and Cancer: The Role of Pharmacotherapy. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2016;34(35):4261‑9.

118. Kennedy SR, Zhang Y, Risques RA. Cancer-Associated Mutations but No Cancer: Insights into the Early Steps of Carcinogenesis and Implications for Early Cancer Detection. Trends Cancer. 2019;5(9):531‑40.

119. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646‑74.

120. Cignarelli A, Genchi VA, Caruso I, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, et al. Diabetes and cancer: Pathophysiological fundamentals of a « dangerous affair ». Diabetes Res Clin Pract.

2018;143:378-88.

121. Wang M, Yang Y, Liao Z. Diabetes and cancer: Epidemiological and biological links. World J Diabetes. 2020;11(6):227-38.

122. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. JAMA. 2005;293(2):194-202.

123. Stattin P, Bjor O, Ferrari P, Lukanova A, Lenner P, Lindahl B, et al. Prospective Study of Hyperglycemia and Cancer Risk. Diabetes Care. 2007;30(3):561-7.

124. Ikeda F, Doi Y, Yonemoto K, Ninomiya T, Kubo M, Shikata K, et al. Hyperglycemia increases risk of gastric cancer posed by Helicobacter pylori infection: a population-based cohort study. Gastroenterology. 2009;136(4):1234-41.

125. Krone CA, Ely JTA. Controlling hyperglycemia as an adjunct to cancer therapy. Integr Cancer Ther. 2005;4(1):25-31.

126. Derr RL, Ye X, Islas MU, Desideri S, Saudek CD, Grossman SA. Association between hyperglycemia and survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2009;27(7):1082-6.

127. Nagy T, Fisi V, Frank D, Kátai E, Nagy Z, Miseta A. Hyperglycemia-Induced Aberrant Cell Proliferation; A Metabolic Challenge Mediated by Protein O-GlcNAc Modification. Cells. 2019;8(9).

128. Saengboonmee C, Seubwai W, Wongkham C, Wongkham S. Diabetes mellitus: Possible risk and promoting factors of cholangiocarcinoma. Cancer Epidemiol. 2015;39(3):274-8.

129. Algire C, Zakikhani M, Blouin M-J, Shuai JH, Pollak M. Metformin attenuates the stimulatory effect of a high-energy diet on in vivo LLC1 carcinoma growth. Endocr Relat Cancer. 2008;15(3):833-9.

130. Pollak M. Do cancer cells care if their host is hungry? Cell Metab. 2009;9(5):401-3.

131. Warburg O. On the origin of cancer cells. Science. 1956;123(3191):309-14.

132. Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body. J Gen Physiol. 1927;8(6):519-30.

133. Giri B, Dey S, Das T, Sarkar M, Banerjee J, Dash SK. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother. 2018;107:306-28.

134. Chang S-C, Yang W-CV. Hyperglycemia, tumorigenesis, and chronic inflammation. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;108:146-53.

135. El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, Avéret N, Rigoulet M, Leverve X. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. J Biol Chem. 2000;275(1):223-8.

136. Dowling RJO, Niraula S, Stambolic V, Goodwin PJ. Metformin in cancer: translational challenges. J Mol Endocrinol. 2012;48(3):R31-43.

137. Johnson JA, Bowker SL. Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. Diabetologia. 2011;54(1):25-31.

138. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EAM, et al. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Diabetes Care. 2009;32(1):187-92.

139. Pratley RE, Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of Type II diabetes mellitus. Diabetologia. 2001;44(8):929-45.

140. Anisimov VN. Metformin: Do we finally have an anti-aging drug? Cell Cycle. 2013;12(22):3483-9.

141. Klement RJ, Kämmerer U. Is there a role for carbohydrate restriction in the treatment and prevention of cancer? Nutr Metab. 2011;8:75.

142. Clemmons DR. Modifying IGF1 activity: an approach to treat endocrine disorders, atherosclerosis and cancer. Nat Rev Drug Discov. 2007;6(10):821-33.

143. Tsujimoto T, Kajio H, Sugiyama T. Association between hyperinsulinemia and increased risk of cancer death in nonobese and obese people: A population-based observational study. Int J Cancer. 2017;141(1):102-11.

144. Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N, et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. N Engl J Med. 2009;361(12):1152-63.

145. Muka T, Nano J, Jaspers L, Meun C, Bramer WM, Hofman A, et al. Associations of Steroid Sex Hormones and Sex Hormone-Binding Globulin With the Risk of Type 2 Diabetes in Women: A Population-Based Cohort Study and Meta-analysis. Diabetes. 2017;66(3):577-86.

146. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2006;295(11):1288-99.

147. Palanissami G, Paul SFD. RAGE and Its Ligands: Molecular Interplay Between Glycation, Inflammation, and Hallmarks of Cancer-a Review. Horm Cancer. 2018;9(5):295-325.

148. Grosick R, Alvarado-Vazquez PA, Messersmith A, Romero-Sandoval EA. High glucose induces a priming effect in macrophages and exacerbates the production of pro-inflammatory cytokines after a challenge. J Pain Res. 2018;11:1769-78.

149. Devaraj S, Venugopal SK, Singh U, Jialal I. Hyperglycemia induces monocytic release of interleukin-6 via induction of protein kinase c-{alpha} and -{beta}. Diabetes. 2005;54(1):85‑91.

150. González N, Prieto I, Del Puerto-Nevado L, Portal-Nuñez S, Ardura JA, Corton M, et al. 2017 update on the relationship between diabetes and colorectal cancer: epidemiology, potential molecular mechanisms and therapeutic implications. Oncotarget. 2017;8(11):18456‑85.

151. Landskron G, De la Fuente M, Thuwajit P, Thuwajit C, Hermoso MA. Chronic Inflammation and Cytokines in the Tumor Microenvironment. J Immunol Res. 2014;2014:1‑19.

152. Siersbæk R, Scabia V, Nagarajan S, Chernukhin I, Papachristou EK, Broome R, et al. IL6/STAT3 Signaling Hijacks Estrogen Receptor α Enhancers to Drive Breast Cancer Metastasis. Cancer Cell. 2020;38(3):412-423.e9.

153. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, von Schenck H, Arnquist HJ, Larsson J. Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. Br J Surg. 1993;80(8):1047‑50.

154. Yoshikawa T, Noguchi Y, Matsumoto A. Effects of tumor removal and body weight loss on insulin resistance in patients with cancer. Surgery. 1994;116(1):62‑6.

155. Komura T, Sakai Y, Honda M, Takamura T, Matsushima K, Kaneko S. CD14+ monocytes are vulnerable and functionally impaired under endoplasmic reticulum stress in patients with type 2 diabetes. Diabetes. 2010;59(3):634‑43.

156. Lecube A, Pachón G, Petriz J, Hernández C, Simó R. Phagocytic Activity Is Impaired in Type 2 Diabetes Mellitus and Increases after Metabolic Improvement. Sesti G, éditeur. PLoS ONE. 2011;6(8):e23366.

157. La Sala L, Prattichizzo F, Ceriello A. The link between diabetes and atherosclerosis. Eur J Prev Cardiol. 2019;26(2_suppl):15‑24.

158. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. Eur Heart J. 2013;34(31):2444‑52.

159. Yuan T, Yang T, Chen H, Fu D, Hu Y, Wang J, et al. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. Redox Biol. 2019;20:247‑60.

160. Giannini C, Mohn A, Chiarelli F, Kelnar CJH. Macrovascular angiopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2011;27(5):436‑60.

161. Domingueti CP, Dusse LMS, Carvalho M das G, Gomes KB, Fernandes AP. Hypercoagulability and cardiovascular disease in diabetic nephropathy. Clin Chim Acta. 2013;415:279‑85.

162. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The Vascular Endothelium and Human Diseases. Int J Biol Sci. 2013;9(10):1057‑69.

163. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. Circ Res. 2010;107(9):1058‑70.

164. Rehman K, Akash MSH. Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked? J Cell Biochem. 2017;118(11):3577‑85.

165. Saulnier P-J, Gand E, Velho G, Mohammedi K, Zaoui P, Fraty M, et al. Association of Circulating Biomarkers (Adrenomedullin, TNFR1, and NT-proBNP) With Renal Function Decline in Patients With Type 2 Diabetes: A French Prospective Cohort. Diabetes Care. 2017;40(3):367‑74.

166. Gellen B, Thorin-Trescases N, Sosner P, Gand E, Saulnier P-J, Ragot S, et al. ANGPTL2 is associated with an increased risk of cardiovascular events and death in diabetic patients. Diabetologia. 2016;59(11):2321‑30.

167. Nativel M, Schneider F, Saulnier P-J, Gand E, Ragot S, Meilhac O, et al. Prognostic Values of Inflammatory and Redox Status Biomarkers on the Risk of Major Lower-Extremity Artery Disease in Individuals With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2018;41(10):2162‑9.

168. Cournot M, Burillo E, Saulnier P-J, Planesse C, Gand E, Rehman M, et al. Circulating Concentrations of Redox Biomarkers Do Not Improve the Prediction of Adverse Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. J Am Heart Assoc. 25 2018;7(5).

169. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(5):361‑9.

170. Dennis JM, Shields BM, Henley WE, Jones AG, Hattersley AT. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(6):442‑51.

171. Tanabe H, Saito H, Kudo A, Machii N, Hirai H, Maimaituxun G, et al. Factors Associated with Risk of Diabetic Complications in Novel Cluster-Based Diabetes Subgroups: A Japanese Retrospective Cohort Study. J Clin Med. 2020;9(7):2083.

172. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Vargas-Vázquez A, Antonio-Villa NE, Márquez-Salinas A, Fermín-Martínez CA, et al. Clinical characterization of data-driven diabetes subgroups in Mexicans using a reproducible machine learning approach. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020;8(1):e001550.

173. Li P-F, Chen W-L. Are the Different Diabetes Subgroups Correlated With All-Cause, Cancer-related, and Cardiovascular-related Mortality? J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(12):dgaa628.

174. Barone BB, Yeh H-C, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, et al. Postoperative mortality in cancer patients with preexisting diabetes: systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 2010;33(4):931‑9.

175. Stein KB, Snyder CF, Barone BB, Yeh H-C, Peairs KS, Derr RL, et al. Colorectal cancer outcomes, recurrence, and complications in persons with and without diabetes mellitus: a systematic

review and meta-analysis. Dig Dis Sci. 2010;55(7):1839‑51.

176. 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.

177. Chan JM, Latini DM, Cowan J, Duchane J, Carroll PR. History of diabetes, clinical features of prostate cancer, and prostate cancer recurrence-data from CaPSURE (United States). Cancer Causes Control CCC. 2005;16(7):789‑97.

178. Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE. Diabetes mellitus: a predictor for late radiation morbidity. Int J Radiat Oncol. 1999;43(3):475‑9.

179. Gerards MC, van der Velden DL, Baars JW, Brandjes DPM, Hoekstra JBL, Vriesendorp TM, et al. Impact of hyperglycemia on the efficacy of chemotherapy-A systematic review of preclinical studies. Crit Rev Oncol Hematol. 2017;113:235‑41.

180. DeCensi A, Puntoni M, Gandini S, Guerrieri-Gonzaga A, Johansson HA, Cazzaniga M, et al. Differential effects of metformin on breast cancer proliferation according to markers of insulin resistance and tumor subtype in a randomized presurgical trial. Breast Cancer Res Treat. 2014;148(1):81‑90.

181. Gandini S, Puntoni M, Heckman-Stoddard BM, Dunn BK, Ford L, DeCensi A, et al. Metformin and cancer risk and mortality: a systematic review and meta-analysis taking into account biases and confounders. Cancer Prev Res Phila Pa. 2014;7(9):867‑85.

182. Col NF, Ochs L, Springmann V, Aragaki AK, Chlebowski RT. Metformin and breast cancer risk: a meta-analysis and critical literature review. Breast Cancer Res Treat. 2012;135(3):639‑46.

183. Kowall B, Stang A, Rathmann W, Kostev K. No reduced risk of overall, colorectal, lung, breast, and prostate cancer with metformin therapy in diabetic patients: database analyses from Germany and the UK. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2015;24(8):865‑74.

184. Margel D, Urbach D, Lipscombe LL, Bell CM, Kulkarni G, Austin PC, et al. Association between metformin use and risk of prostate cancer and its grade. J Natl Cancer Inst. 2013;105(15):1123‑31.

185. Han K, Pintilie M, Lipscombe LL, Lega IC, Milosevic MF, Fyles AW. Association between Metformin Use and Mortality after Cervical Cancer in Older Women with Diabetes. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2016;25(3):507‑12.

186. Lega IC, Shah PS, Margel D, Beyene J, Rochon PA, Lipscombe LL. The effect of metformin on mortality following cancer among patients with diabetes. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2014;23(10):1974‑84.

187. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national

d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. Rev Epidemiol Sante Publique. 2017;65 Suppl 4:S149‑67.

188. Drezen E, Guyet T, Happe A. From medico-administrative databases analysis to care trajectories analytics: an example with the French SNDS. Fundam Clin Pharmacol. 2018;32(1):78‑80.

189. Shariff AI, Syed S, Shelby RA, Force J, Clarke JM, D'Alessio D, et al. Novel cancer therapies and their association with diabetes. J Mol Endocrinol. 2019;62(2):R187‑99.

190. Arora A, Scholar EM. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. J Pharmacol Exp Ther. 2005;315(3):971‑9.

191. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(4):195‑207.

192. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2018;4(2):173‑82.

193. Muhammad A, van der Lely AJ, Delhanty PJD, Dallenga AHG, Haitsma IK, Janssen JAMJL, et al. Efficacy and Safety of Switching to Pasireotide in Patients With Acromegaly Controlled With Pegvisomant and First-Generation Somatostatin Analogues (PAPE Study). J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(2):586‑95.

194. Schmid HA, Schoeffter P. Functional activity of the multiligand analog SOM230 at human recombinant somatostatin receptor subtypes supports its usefulness in neuroendocrine tumors. Neuroendocrinology. 2004;80 Suppl 1:47‑50.

195. Rezende LFM de, Sá TH de, Markozannes G, Rey-López JP, Lee I-M, Tsilidis KK, et al. Physical activity and cancer: an umbrella review of the literature including 22 major anatomical sites and 770 000 cancer cases. Br J Sports Med. 2018;52(13):826‑33.

196. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a Global Perspective. 2018;124 pages.

197. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Actualisation des repères du PNNS - Révisions des repères relatifs à l'activité physique et à la sédentarité. 2016. 584 pages.

198. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. 779 pages.

199. Arrieta H, Astrugue C, Regueme S, Durrieu J, Maillard A, Rieger A, et al. Effects of a physical activity programme to prevent physical performance decline in onco-geriatric patients: a randomized multicentre trial. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019;10(2):287‑97.

ARTICLE 1

Comprehensive geriatric assessment in older patients with cancer: An external validation of the multidimensional prognostic index in a french prospective cohort study.

Evelyne Liuu, Chunyun Hu, Simon Valero, Thomas Brunet, Amelie Jamet, Marie-Laure Bureau, Alberto Pilotto, Pierre-Jean Saulnier, Marc Paccalin.

BMC Geriatr. 2020 Aug 18;20(1):295. doi: 10.1186/s12877-020-01692-8.

ARTICLE 2

Frailty and diabetes status in older patients with cancer: Impact on mortality in the ANCRAGE cohort

Evelyne Liuu, Pierre-Jean Saulnier, Elise Gand, Stephanie Ragot, Simon Valero, Amelie Jamet, Samy Hadjadj, Marc Paccalin

Aging Clin Exp Res. 2020 Sep;32(9):1809-1819. doi: 10.1007/s40520-019-01362-9. Epub 2020 Jan 2.

ANNEXE

Adjudication of cancer in diabetic patients using a two-step method: comparison with data from a population-based cancer registry.

Evelyne Liuu, Gautier Defossez, Elise Gand, Matthieu Wargny, Stephanie Ragot, Pierre-Jean Saulnier, Amélie Jamet, Julien Guignet, Marc Paccalin, Pierre Ingrand, Samy Hadjadj on behalf of the SURDIAGENE study group