

Diabète et cancer chez un patient adulte (hors hématologie)

Date : Version corrigée Décembre 2018

Contributeurs

Diabète et Cancer chez un patient adulte

Coordination : Dr Anny PAROT-MONPETIT (Gastro-Entérologue, Médecin Soins Palliatifs)

Méthodologie : Dr Donavine NIMUBONA (Médecin Coordinateur RRC Oncobretagne), Hélène GAREL (Assistante Coordination Oncobretagne)

Membres du groupe de travail :

GOISLARD Camille (Interne en Oncologie Médicale), **GOURHAND Fanny** (Diététicienne Nutritionniste), **GUIGNE Patricia** (Directrice des soins), **GUILHEM Isabelle** (Diabétologue), **HENNEBELLE Christel** (IDE Coordinatrice), **HUYGHE Eric** (Andrologue, Urologue et Sexologue), **LANDAIS Cécile** (Médecin Interniste), **LANERY François** (IDE libéral), **LE GALLOU Karine** (IDE Soins palliatifs), **LE ROUX Anne-Marie** (Diététicienne Nutritionniste), **MARTINEAU Caroline** (Cadre de Santé, Diététicienne Nutritionniste), **MOCQ Olivier** (Oncologue médical), **PITOT Nathalie** (Diététicienne Nutritionniste), **POULAIN Philippe** (Médecin Soins Palliatifs), **SANZ Caroline** (Diabétologue), **THOMAS Anne-Laure** (IDE Coordinatrice), **TRAMUNT Blandine** (Diabétologue)

Relecteurs :

BRESSON Régis (Endocrinologue), **CHEVALIER Benjamin** (Interne en Endocrinologie, Cancérologie), **DO CAO Christine** (Endocrinologue), **DUBOIS-FREMEAUX Aline** (Secrétaire RCP), **FARSI Fadila** (Médecin Coordinateur Réseau Espace Santé Cancer), **FAVORITI Hervé** (Médecin Généraliste), **LABROSSE CANAT Hélène** (Pharmacien Chef de Projets), **LAURENT Robert** (Médecin Généraliste), **Dr LE HENAFF Véronique** (Endocrinologue), **METAYER Sylvie** (Cadre Coordinatrice), **PELLIGRINI Violette** (Diététicienne), **RAMIREZ Carole** (Neuro-Oncologue), **RIQUOIR Michel** (Masseur-Kinésithérapeute),

Approbateurs (*participants aux ateliers des J2R du 14/12/2017*) : **BAHADOOR Mohun R.K.** (Médecin Coordinateur Réseau Oncauvergne), **BERTOLI Denis** (Médecin généraliste), **BRAULT Isabelle** (IDE), **DANTON Sylvie** (IDEL/ Formatrice), **DHEILLY Sylvie** (Cadre de santé Formateur), **FARSI Fadila** (Médecin Coordinateur Réseau Espace Santé Cancer), **GAUTHERON Laura** (Chargée de Projets), **GEDOUIN Marie** (Médecin généraliste), **GOURHAND Fanny** (Diététicienne Nutritionniste), **GOURMELEN Sylvie** (IDE), **HEUZE Emmanuel** (Diététicien Nutritionniste), **LADAN Maryline** (IDE), **LE BOULANGER Solène** (IDE), **LE GALLOU Karine** (IDE Soins Palliatifs), **MONPETIT Erik** (Radiothérapeute), **PELLIGRINI Violette** (Diététicienne Nutritionniste), **POUILLART Philippe** (Enseignant chercheur), **POULAIN Philippe** (Médecin Soins Palliatifs), **ROBERT Lucie** (Interne en Oncologie Médicale), **VALY Corinne** (IDE)

Sommaire

○ <u>Introduction / Contexte</u>	p. 4
○ <u>Définitions</u>	p. 5
○ <u>Rappels – Mise au point</u>	p. 7
○ <u>Diabète et risques de cancer</u>	p. 8
○ <u>Des situations en cancérologie</u>	p. 9
○ Chimiothérapie chez le patient diabétique	p. 9
○ Diabète et corticoïdes	p. 11
○ Diabète induit par les traitements médicaux du cancer hors chimiothérapie	p. 13
○ <u>Diabète, cancer et alimentation</u>	p. 15
○ <u>Prise en charge de la dénutrition dans cancer et diabète</u>	p. 16
○ <u>Nutrition artificielle chez le patient atteint de cancer</u>	p. 18
○ <u>Diabète et soins palliatifs</u>	p. 23
○ <u>Education Thérapeutique du Patient (ETP)</u>	p. 27
○ <u>Conduite à tenir dans des situations particulières</u>	p. 29
○ <u>Annexes</u>	p. 30
○ <u>Références bibliographiques</u>	p. 42
○ <u>Glossaire</u>	p. 45

Introduction / Contexte

Quelques données épidémiologiques [1] :

- Cancer:
 - augmentation de près de 110 % du nombre de nouveaux cas de cancer en France métropolitaine entre 1980 et 2012 (accroissement de la population, vieillissement, meilleure détection, augmentation du risque),
 - diminution de la mortalité (risque de décéder d'un cancer).
- Diabète
 - augmentation de la prévalence : 4,4 % en 2010 à 4,7 % en 2013 (diabète traité pharmacologiquement)
 - plus élevée chez l'homme (5,2 % / 4,1 %),
 - augmente avec l'âge (16,5 % entre 75 – 79 ans) et diminue ensuite,
 - variable selon le niveau socio-économique.
- Diabète et Cancer
 - surmortalité des patients diabétiques par tumeurs malignes : 21 % pour les hommes; 26 % pour les femmes,
 - augmentation du risque relatif de certains types de cancer chez le patient diabétique (foie, pancréas, sein, endomètre) selon des méta-analyses [2].
 - Certains traitements anticancéreux sont diabétogènes.

Pas de recommandations françaises sur la spécificité de la prise en charge du diabète en cancérologie ALORS QUE :

- Les co-morbidités accompagnant le diabète (insuffisance rénale, neuropathie, atteinte cardiovasculaire...) peuvent conduire à un traitement sous-optimal avec possible réduction des taux de rémission et/ou de guérison.

ET INVERSEMENT

- La présence d'un cancer peut inciter les médecins et les patients à être moins rigoureux dans le contrôle de la glycémie et des autres facteurs de risque, ce qui à son tour pourrait influencer la morbi-mortalité liée au diabète.

➤ **Coordination indispensable de tous les acteurs de soins pour un traitement efficace oncologique et du diabète.**

Définitions [3; 4]

I. Prédiabète (hyperglycémie à jeun, intolérance au glucose)

Le prédiabète est défini comme une hyperglycémie n'atteignant pas le seuil diagnostique de diabète mais associée à une augmentation du risque de progression vers le diabète de type 2. Selon les critères proposés par l'OMS [5], le prédiabète est défini par :

- Une **hyperglycémie à jeun** : glycémie entre 1,10 g/l (6,1 mmol/l) et 1,25 g/l (6,9 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises ;
- Et/ou **une intolérance au glucose** : glycémie (sur plasma veineux) entre 1,4 g/l (7,8 mmol/l) et 1,99 g/l (11,0 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose.

II. Diabète

Le diabète sucré est défini par l'élévation chronique de la concentration de glucose dans le sang (hyperglycémie) et regroupe plusieurs maladies de pathogénie différente (trouble de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline).

Selon les critères proposés par l'OMS [5], le diabète est défini par:

- Une glycémie $\geq 1,26$ g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises ;
- Ou la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l) ;
- Ou une glycémie (sur plasma veineux) ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose.

Définitions (suite) **Diabète et Cancer chez un patient adulte**

III. Classification

- Diabète de type 1, secondaire à la destruction auto-immune des cellules β des ilots de Langerhans, conduisant habituellement à une carence en insuline absolue. Il peut survenir à tout âge.
- Diabète de type 2, à spectre variable d'une résistance à l'action de l'insuline prédominante avec déficit insulinosécrétoire relatif à un déficit insulinosécrétoire prédominant avec résistance à l'action de l'insuline. Selon l'étude ENTRED 2007 [6], le diabète de type 2 concerne 92 % des Français traités pour diabète. Il commence en général après 40 ans, est le plus souvent associé à un surpoids et à une répartition abdominale des graisses et à une forte hérédité familiale, de type polygénique.
- Autres types de diabètes spécifiques : secondaires à une maladie pancréatique ou endocrinienne, liés à des défauts génétiques, induits par les médicaments ou les toxiques, etc...

Rappels – Mise au point [7]

I. L'insuline

L'insuline est une hormone sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. Chez une personne non diabétique, elle est sécrétée de manière continue et régule notamment le taux de glucose (ou glycémie) dans le sang [8]. Les injections d'insuline visent à corriger l'insulinopénie relative (DT2) ou absolue (DT1) en tentant de mimer la sécrétion normale.

- Besoins quotidiens : 0,5 à 1 U/kg/j (grande variation individuelle) : la moitié correspond aux besoins de base et la partie restante, aux besoins prandiaux (7 à 8 U/repas).
- Profil nyctéméral :
 - 40 à 50%: sécrétion basale
 - 50 à 60%: sécrétion prandiale
 - sensibilité maximale : 0h - 4h

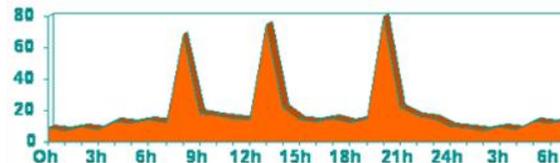


Schéma : Profil nyctéméral de la sécrétion d'insuline (Professeur P.Y. Benhamou)

3 types d'insuline sont disponibles : les insulines humaines (rapides et l'insuline intermédiaire), les analogues de l'insuline (rapides et lents) et les mélanges ou prémix.

II. Les traitements pharmacologiques à notre disposition [9-10] (Cf. annexes 1 à 4)

III. Stratégie de traitements médicamenteux pour le diabète de type 2 de l'adulte [9 - 10] (HAS 2013)

IV. Prescription et conseil d'une activité physique adaptée selon le référentiel AFSOS

« Activité physique adaptée, rééducation et cancer du sein » [11]

Se reporter au Référentiel AFSOS : <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/activite-physique-adaptee-reeducation-cancer-sein/>

V. Complications aiguës du diabète (Cf. annexe 5)

Diabète et Cancer chez un patient adulte

Diabète et risque de cancer

Plusieurs études épidémiologiques ont montré chez les patients diabétiques, **une augmentation d'un facteur supérieur ou égal à deux** des risques de cancers colorectaux, mammaires, de l'endomètre, mais également rénaux à cellules claires, des Carcinomes Hépatocellulaires (CHC) et pancréatiques [12; 13]. La plupart des études épidémiologiques ont été réalisées sans tenir compte de la catégorie du diabète. Elles concernent globalement le diabète de type 2 qui est le plus fréquent.

La question est de savoir si le diabète de type 2 doit être considéré comme un facteur de risque indépendant, spécifique de cancer.

Ce lien pourrait s'expliquer par l'intolérance au glucose et l'hyper-insulinémie. Dans plusieurs cas, la relation entre diabète et cancer est d'analyse incertaine en raison du rôle propre d'anomalies associées à l'obésité dans la carcinogenèse de certains cancers.

Dans le cas particulier du cancer du pancréas, la place de l'hyperglycémie et de l'hyperinsulinisme demeure controversée.

Le CHC est la cause de décès par cancer qui augmente le plus rapidement aux Etats-Unis. Ces CHC sont désormais attribués aux conséquences d'atteinte d'hépatite stéatosique non alcoolique, une manifestation du **syndrome métabolique**, le syndrome métabolique étant une constellation d'anomalies regroupant l'insulino-résistance, l'obésité, l'hypertension artérielle, et les dyslipidémies. Elles augmentent le risque de cancer et altèrent le pronostic du cancer [14].

De nombreuses études de biologie cellulaire et d'études clinico-biologiques viennent en soutien des études épidémiologiques.

- Dans le cancer de la prostate, des facteurs de croissance, non androgéniques participent à la croissance tumorale parmi lesquels l'Insulin-Like Growth Factor (IGF1). **Des taux élevés d'insulinémie** sont plus particulièrement associés aux formes agressives avec score de Gleason plus élevés [15].
- Dans le CHC, le système des IGFs pourrait participer à la susceptibilité de développer un CHC [16].
- Certains facteurs pourraient avoir une valeur pronostique d'après des études observationnelles, et mériteraient d'être évalués au cours d'études randomisées : le taux de C-Reactive Protein (CRP), d'Insulin-Like Growth factor (IGF), et d'insuline [17].

➤ **Une attention particulière doit être apportée au dépistage et au diagnostic de certains cancers chez le diabétique (pancréas, sein, colon, endomètre et foie).**

Des situations en cancérologie - Chimiothérapie chez le patient diabétique [18] (Cf. annexe 6)

I. Avant la chimiothérapie

1. Bilan du diabète et des comorbidités pour prise en charge spécifique, adaptation des traitements de chimiothérapie.

- Equilibre du diabète : HbA1c (l'hémoglobine A1c sérique), dosage de glycémie à jeun, auto-surveillance glycémique chez les patients recevant un traitement à risque d'hypoglycémie (sulfamides hypoglycémiants, glinides, insuline)
- Fonction rénale (Clairance de la créatinine) > *Contre-indication aux néphrotoxiques ou adaptation des doses.*
- Neuropathie périphérique [19] (test au monofilament et interrogatoire) > *Prudence pour utilisation des neurotoxiques : Cisplatine, Paclitaxel, Vincristine.*
- Insuffisance cardiaque (ECG, Echographie cardiaque : FEVG) > *Contre indication ou prudence pour utilisation des anthracyclines, risque de surcharge sous hyper-hydratation.*

« Neuropathie périphérique et cancer » [19]

Se reporter au Référentiel AFSOS : <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/neuropathie-peripherique-cancer/>

2. Adaptation du traitement du diabète.

- En cas d'insulinothérapie : s'assurer que le schéma puisse s'adapter aux contraintes de la chimiothérapie
- En cas de traitement par ADO : s'assurer de l'absence de contre-indication des traitements en cas d'apparition d'insuffisance rénale ou cardiaque.
- La Metformine doit être arrêtée 48h avant l'administration d'une chimiothérapie néphrotoxique (Cisplatine), ou si possible pendant toute la durée de traitement par chimiothérapie.
- Peut nécessiter une **PRISE EN CHARGE SPECIALISEE EN DIABETOLOGIE** : si diabète déséquilibré, si modifications thérapeutiques nécessaires, ou si nécessité d'apprentissage de l'auto-surveillance glycémique.

3. Education thérapeutique : cf. diapo n° 27

Des situations en cancérologie

Chimiothérapie chez le patient diabétique (suite)

II. Pendant la chimiothérapie

1. Adaptation du protocole de chimiothérapie

Si le volume des perfusions dépasse 250 ml, préférer du sérum glucosé 2.5% ou NaCl 0.9% au sérum glucosé 5%.

Si la corticothérapie est indispensable (indication antiallergique), préférer les protocoles restreints à une seule administration le jour même.

Si la corticothérapie doit être prolongée (indication antiémétique), renforcer l'auto-surveillance glycémique 4/jour et adapter le traitement

2. Surveillance attentive

Equilibre du diabète : auto-surveillance glycémique 2 à 4/ jour.

Evolution des comorbidités : fonction rénale, fonction cardiaque, neuropathie.

3. Adaptation du traitement anti-diabétique

➤ **Mise en défaut possible de l'HbA1c pour le suivi glycémique trimestriel (traitements toxiques au niveau médullaire avec variations de l'érythropoïèse).**

Mise en place **d'une insulinothérapie transitoire** en cas de déséquilibre du diabète (corticothérapie, somatostatine) : insuline rapide selon protocole, auto-surveillance glycémique 4/jour. **Adresser en consultation de diabétologie** avant prochaine cure de chimiothérapie pour adaptation du traitement.

Adaptation des traitements hypoglycémiants à l'appétit du patient.

4. HOSPITALISATION nécessaire si :

Impossibilité à s'alimenter (vomissements, mucite) chez les patients à risque d'hypoglycémie (sous insuline ou sulfamides)

> *hydratation intra veineuse de sérum glucosé, arrêt des ADO, insulinothérapie.*

Signes d'insulinopénie (syndrome polyuroplydipsique et perte de poids), hyperglycémie > 3 g/L

Complication aigue du diabète : acido-cétose, coma hyperosmolaire, acidose lactique.

Des situations en cancérologie – Diabète et corticoïdes [18-22]

I. Généralités

Les corticoïdes augmentent la glycémie en augmentant la gluconéogenèse hépatique et la résistance à l'insuline et en réduisant la sécrétion d'insuline.

Ils ont surtout **un effet post prandial** (2 à 3 heures après le début du repas) et lorsque la prise de corticoïdes a lieu le matin, les glycémies sont les plus élevées entre 10 h et 18 h. Les critères diagnostiques du diabète cortico-induit (glycémie post-prandiale ≥ 2 g/l) sont similaires à ceux du diabète de type 2, mais dans le cadre d'une exposition aux glucocorticoïdes et sans diabète existant au préalable. Le diabète peut pré exister et sera alors fortement déséquilibré par la corticothérapie. L'importance du déséquilibre est lié à l'âge, l'IMC, l'équilibre glycémique pré existant et la dose totale de corticoïdes administrée.

La recherche d'une hyperglycémie sous corticoïdes doit être systématique : glycémie postprandiale ou en fin de journée plutôt que glycémie à jeun qui reste souvent normale ou peu élevée, puis 2 à 3 fois par semaine pendant la durée de la corticothérapie. Il faut être particulièrement attentif aux patients à risque de diabète : sujet âgé, obèse, avec des antécédents familiaux de diabète ou avec un antécédent de diabète gestationnel [20].

En cas de diabète connu, prévenir le patient des effets potentiels de la corticothérapie sur la glycémie, de l'augmentation de la fréquence des contrôles des glycémies capillaires et des adaptations possibles de son traitement.

Les objectifs glycémiques dépendent du contexte (âge, pronostic).

Si la clairance de la créatinine est supérieure à 30 ml/m, le traitement par METFORMINE ne doit pas être suspendu car il agit sur l'insulinorésistance qui est un des mécanismes de l'hyperglycémie sous corticoïdes.

Les traitements ciblant la glycémie post prandiale sont la clef de voute du traitement : insulines ultra-rapides (Novorapid®, Humalog® et Apidra®) ou repaglinides (Novonorm®)*.

Les protocoles d'insuline selon la glycémie du moment ne sont pas les plus efficaces et peuvent être pourvoyeurs d'hypoglycémie. *Le schéma insuline rapide seule ou basal bolus est à privilégier. (Cf. annexe 4)*

**Ces noms commerciaux ne sont cités qu'à titre d'exemples. La liste des médicaments commercialisés en France en 2017 figure dans l'annexe 2.*

Des situations en cancérologie – Diabète et corticoïdes (suite)

II. Conduite à tenir sous corticothérapie chez le patient diabétique ou à risque de diabète [3; 10; 20-22]

- **SURVEILLANCE DE LA GLYCEMIE capillaire : matin, midi et soir**
- **Lorsque la prise de corticoïdes est le matin, les glycémies sont les plus élevées entre 10 h et 18 h**
- **Conservation de la METFORMINE sauf si Cl créat <30 mL/min**
- **Élévation des glycémies - exemples de schémas :**
 - Introduction Insuline rapide le matin et le midi
 - Insuline ultra-rapide matin à la dose de 0.1 UI/kg : 8 UI pour un patient de 80 kg.
 - Insuline ultra-rapide midi à la dose de 0.075 UI/kg: 6 UI pour un patient de 80 kg.
 - Adaptation de la dose les jours suivants selon les résultats glycémiques.
 - Majoration,
 - Et/ou ajout d'insuline basale à la dose de 0.2 UI/kg/j
 - Une injection d'insuline basale peut être nécessaire. Si traitement par Prednisone, utiliser de préférence une injection le matin de NPH dont la durée d'action est plus courte que celle de la glargine, afin d'éviter les hypoglycémies de fin de nuit. Dans le cas d'administration de dexaméthasone, présentant une durée d'action plus longue, une injection d'insuline lente (Levemir® ou Lantus®) le matin est préférable.
 - Les injections d'insuline permettent d'ANTICIPER l'ascension glycémique. Il faut donc toujours faire une injection d'ultra rapide le matin, au moment de la prise des corticoïdes, même si la glycémie au réveil est normale (cette glycémie reflète uniquement le bon contrôle glycémique en dehors de la prise de corticoïdes)
 - Alternatives : En fonction de l'horaire de l'administration des corticoïdes, insuline pré-mélangée (Premix) :
 - Novo Mix®* 70 le matin à la dose de 0,2 UI/kg/jour (soit 30 % de NPH semi-lente et 70 % d'analogue rapide).
 - Humalog Mix® 50 ou Novo Mix® 50 le matin et le midi à la dose de 0,1 UI/kg par injection.

**Ces noms commerciaux ne sont cités qu'à titre d'exemples. La liste des médicaments commercialisés en France en 2017 figure dans l'annexe 2.*

Des situations en cancérologie

Diabète induit par les traitements médicaux du cancer hors chimiothérapie

I. Les thérapies ciblées

La grande fréquence des anomalies métaboliques sous traitement par **inhibiteurs de mTOR** a conduit un comité d'experts américains et un comité d'experts français à faire des propositions [23; 24]

Les ITK peuvent être à l'origine d'hyperglycémies, mais aussi d'hypoglycémies. Les mécanismes responsables de ces modifications du métabolisme glucidique sous ITK demeurent inconnus [25].

Prise en charge de l'hyperglycémie sous inhibiteurs de mTOR et ITK	
Bilan pré thérapeutique	Glycémie à jeun, Hb A1C
Pré diabète (Glycémie à jeun comprise entre 1,10g et 1,26g/l) ou Hb A1C entre 6 et 6,5%	Autocontrôle glycémique
Surveillance en cours de traitement	- Glycémie à jeun : tous les 15 jours le 1 ^{er} mois, Puis 1 fois par mois, puis tous les 3 mois, - Hb A1C : tous les 3 mois
Diabète pré existant	Renforcement auto surveillance glycémique et avis diabétologue
Diagnostic de diabète : grade de toxicité (annexe7)	Recommandations selon THECITOX* [26]

* Conseils élaborés par des experts d'un groupe de travail bas-Normand pour la présentation et la gestion des toxicités induites par les thérapies ciblées les plus fréquentes sur le marché : <http://www.oncobretagne.fr/wp-content/uploads/2015/01/thecitox.pdf>

Des situations en cancérologie

Diabète induit par les traitements médicaux du cancer hors chimiothérapie (suite)

II. Les hormonothérapies androgéno-suppressives du cancer de la prostate

Augmentation de 35% de l'incidence du diabète si traitement androgéno-suppresseur, Association significative pour :

- analogues de la GnRH seuls* (RR= 1,45)
- blocage androgénique complet (RR =1,40)
- orchidectomie (RR =1,34)

Pas prouvé pour les antiandrogènes seuls et les antagonistes de la GnRH [27]

Le mécanisme est une insulino-résistance par augmentation de la graisse abdominale.

Risque de diabète lié à la durée de traitement (> 6 mois) [27]

Chez l'homme diabétique sous traitement androgéno-suppresseur, environ 20% ont une augmentation supérieure à 10% de l'hémoglobine A1c sérique (HbA1c) et 30% ont une augmentation de la glycémie à jeun supérieure à 10% [28].

En raison de ces risques, un contrôle étroit est nécessaire chez les patients traités par TAS :

- Réaliser un dosage de la glycémie à jeun et de l'HbA1c avant l'instauration du traitement, puis tous les 3 à 6 mois.
- Renforcement de l'auto-surveillance glycémique chez le patient diabétique.

III. Les immunothérapies

La fréquence des diabètes induits (type 1 ou 2) par les immunothérapies est faible (inférieure à 1 %). Elle semble plus fréquente avec les anti-PD/PDL-1 qu'avec l'Ipilimumab (mécanisme auto-immun).

L'ESMO recommande [29]

- un dosage régulier de la glycémie pour dépister un diabète (type 1 ou 2),
- une vigilance clinique (reconnaître une acidocétose),
- une insulinothérapie en cas de diabète,
- un dosage du peptide C, Ac anti-IA2, anticorps de l'insuline, et anticorps anti-GAD (diagnostic **positif du diabète de type 1**).

*Analogues de la LH-RH = leuproréline, goséréline, buséréline, triptoréline parmi les plus courants et comme antagoniste de la LH-RH = dégarelix

Diabète, cancer et alimentation

« Nutrition chez un patient adulte atteint d'un cancer » [30]

Se reporter au référentiel AFSOS :

http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/Referentiel_AFSOS_Nutrition_chez_le_patient_adulte_atteint_de_cancer.pdf

La pathologie cancéreuse entraîne des troubles nutritionnels majorés par les traitements oncologiques qui provoquent souvent des troubles digestifs.

De fait, les apports alimentaires des patients peuvent être **aléatoires et irréguliers**.

Par ailleurs, certains traitements favorisent la prise de poids, en particulier l'hormonothérapie pour les cancers gynécologiques.

Pour un patient diabétique, ces troubles nutritionnels engendrés par la pathologie cancéreuse impactent l'équilibre glycémique. L'intérêt d'une prise en charge nutritionnelle précoce sur l'efficacité, le pronostic, la tolérance et la réponse au traitement est démontrée depuis bientôt 20 ans.

Pour un patient diabétique chez lequel un cancer est diagnostiqué, il semble nécessaire que le support nutritionnel intègre d'emblée la composante du diabète.

Prise en charge de la dénutrition dans cancer et diabète [30-31]

I. Stratégie nutritionnelle

L'amaigrissement consécutif à l'anorexie couplée à l'augmentation des besoins en énergie du fait de la pathologie aboutit à une protéolyse.

De fait, l'alimentation doit être maintenue voir enrichie en protéines

⇒ 1,2 à 1,5g/kg /jour

Chez une personne avec un diabète, la fonction rénale doit être considérée. L'enrichissement en protéines sera modulé en cas d'insuffisance rénale.

Recommandations apport protéines si insuffisance rénale < 40 ml/min => 0,8 à 1,2 g /kg/j

Pour métaboliser les protéines et reprendre du poids, il est nécessaire d'apporter en parallèle des calories. Les macronutriments appropriés sont les lipides (1g=9kCal).

Chez la personne diabétique, une vigilance particulière doit être portée sur la qualité des lipides au profit des mono-insaturés.

⇒ 30 à 35 kCal/kg /jour

Veiller à des apports hydriques totaux à 40 ml/kg/jour.

II. Conseils nutritionnels

- Privilégier la consommation d'aliments amyliacés riches en fibres (céréales complètes si possible avec le transit, légumes secs, féculents), de fruits et de légumes.
- Fractionner les repas pour limiter les troubles digestifs, limiter les pics d'hyperglycémie postprandiaux et prévenir les hypoglycémies.
- Les d'aliments augmentant l'appétence sont autorisés, même les desserts en privilégiant leur consommation en fin de repas.
- Eviter le jeûne nocturne par :
 - Des féculents le soir
 - Des compléments nutritionnels oraux (CNO) le soir après diner et/ou une collation le soir (21h)
 - Par un diner servi plus tard

Prise en charge de la dénutrition dans cancer et diabète (suite)

III. La complémentation nutritionnelle orale (CNO) [32]

« Prise en charge des modifications de la capacité olfactive, gustative et/ou de la déglutition dans les cancers ORL »

Se reporter au référentiel AFSOS : <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/prise-charge-modifications-de-capacite-olfactive-gustative-etou-de-deglutition-cancers-oral/>

Aliments destinés à des fins médicales spécialisées (ADDFMS), produits hypercaloriques et/ou hyperprotidiques avec ou sans lactose, avec ou sans fibres, sans gluten, *sous différentes formes*. Délivrés sur prescription médicale sauf délégation aux diététiciens par protocole de coopération.

L'intérêt des CNO pour diabétique et des fibres solubles n'a pas été démontré.

L'offre est variée :

Lactée : liquide et crème

Fruitée : jus et compote

Biscuits

Plats salés : potages, plats mixés...

Poudre de protéines

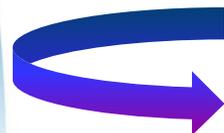
A consommer en collation ou à la fin du repas

Peut être mis au réfrigérateur, réchauffé...

Se référer aux recommandations du laboratoire

Recommandations HAS

**+400kCal, et/ou
30g protéines/jour**



Choix avec le patient en fonction de ses capacités nutritionnelles, goûts, envies....

Consommation à évaluer fréquemment

Nutrition artificielle chez le patient atteint de cancer [33-36]

I. Introduction

Peu d'études, faible niveau de preuve.

L'hyperglycémie est une complication courante de la nutrition entérale (NE) ou parentérale (NP) (34 à 50 % des patients).

La nutrition artificielle va perturber l'équilibre glycémique chez les patients diabétiques.

Elle requiert une prise en charge pluridisciplinaire et coordonnée.

Le recours à l'insulinothérapie est la règle.

ATTENTION au risque de syndrome de renutrition [30].

Les doses d'insuline seront ajustées quotidiennement aux résultats glycémiques.

De plus, il convient d'anticiper les modifications des doses d'insuline en fonction de la nutrition artificielle (par exemple : prévoir de diminuer les doses d'insuline en cas de diminution des apports).

II. Traitement et suivi des glycémies (nutrition entérale et parentérale)

1) Le choix du traitement par insuline se fait au cas par cas, en fonction :

- du mode de nutrition artificielle (en bolus, continue, discontinue) : il est indispensable de faire coïncider la durée d'action des insulines avec la durée de passage des nutriments.
- du traitement en cours avant la mise en place de la nutrition et du type de diabète :
 - Diabète de type 1 déjà traité par un schéma basal/bolus ou pompe : maintenir le même traitement mais adapter les doses quotidiennement.
 - Diabète sous antidiabétiques oraux : maintenir si possible la metformine et débiter une insulinothérapie avec une dose initiale totale de 0.3 à 0.5 UI/kg/jour, fractionnée en plusieurs injections, avec une injection avant chaque poche. Il est prudent d'éviter que l'insuline injectée ne couvre plusieurs poches pour ne pas risquer une hypoglycémie en cas de retard ou d'arrêt de la NE. La phase aigüe passée, il est possible de reprendre les antidiabétiques, en respectant les règles de prescriptions spécifiques et en vérifiant leur efficacité et sécurité.

Nutrition artificielle chez le patient atteint de cancer (suite)

Fréquence des glycémies :

- Cas général : glycémies avant, 2 heures après chaque poche de NE et toutes les 4 à 6 heures. [33]
- Chez les patients non diabétiques, cette surveillance est recommandée pendant les 24-48 premières heures, au minimum, pour dépister une hyperglycémie sous NE. [30]
- Chez les patients diabétiques déjà traités par 3 injections d'insuline par jour, il est possible d'envisager l'utilisation d'un capteur de glucose qui est remboursé par la sécurité sociale.
- Cas particulier de l'insulinothérapie IVSE (NP continue) : une surveillance des glycémies toutes les 2 heures est nécessaire.

Objectifs glycémiques **variables** selon la littérature :

- 1,10 à 2,20 g/l [34] (110 à 220 mg/dl)
- 1,40 à 1,80 g/l [35] (140 à 180 mg/dl)

Nutrition parentérale continue, l'insulinothérapie IVSE est généralement nécessaire.

2) Choix du type de NE si le patient a un diabète pré-existant :

Le choix des poches et le volume doivent tenir compte de :

- l'état nutritionnel du patient
- De ses besoins et de ses ingesta
- De la localisation de la tumeur
- Du pronostic
- De la tolérance

La glycémie prandiale sous NE dépend du débit (nécessité d'utiliser une pompe), du site d'installation et de l'adaptation du traitement.

L'utilisation d'une formulation entérale spécifique au patient diabétique n'est pas démontrée actuellement [36].

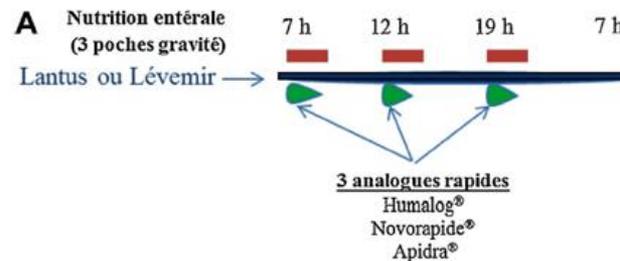
Lors d'une dénutrition, l'utilisation des poches hypercaloriques/normo ou hyper protéinées AVEC FIBRES et de faible osmolarité seront à favoriser.

Nutrition artificielle chez le patient atteint de cancer (suite)

III. Schémas insuliniques

Schéma pour 3 poches de nutrition entérale par jour [36] :

- Passage rapide de la nutrition (<2h) :
 - schéma « basal/bolus » : 1 insuline lente (Detemir ou Glargine, certains préfèrent la Detemir, d'action plus courte, pour éviter les hypoglycémies dans les périodes entre deux poches de nutrition) + analogue rapide (Apidra, Humalog ou Novorapid®) juste avant chaque poche. Administrer 30 % de la dose en basal et 70 % en rapide, puis ajuster quotidiennement en fonction des glycémies.



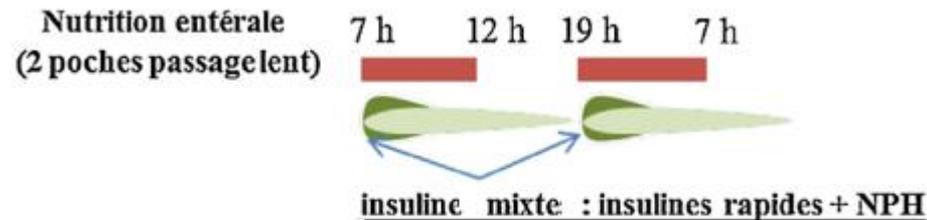
- ou Premix = insuline biphasique (Humalog Mix® 25 ou 50 ou NovoMix® 30 ou 50) avant chaque poche (commencer par un mélange comportant 50% de rapide puis ajuster en fonction de la glycémie 1h30 après le branchement de la poche).
- Passage de la nutrition sur plus de 4h :
 - Injection de « Prémix » (mélange comportant une proportion prédéfinie d'analogue rapide et une insuline de durée d'action intermédiaire) avant chaque poche : commencer par un mélange comportant 50% de rapide puis ajuster en fonction de la glycémie avant et 1h30 après le branchement de chaque poche.

**Ces noms commerciaux ne sont cités qu'à titre d'exemples. La liste des médicaments commercialisés en France en 2017 figure dans l'annexe 2.*

Nutrition artificielle chez le patient atteint de cancer (suite)

Schéma pour 2 poches de nutrition entérale lente par jour [36] :

- Prémix avant chaque poche : commencer par un mélange comportant 50% de rapide, puis ajuster en fonction de la glycémie avant et 1h30 après le branchement de chaque poche



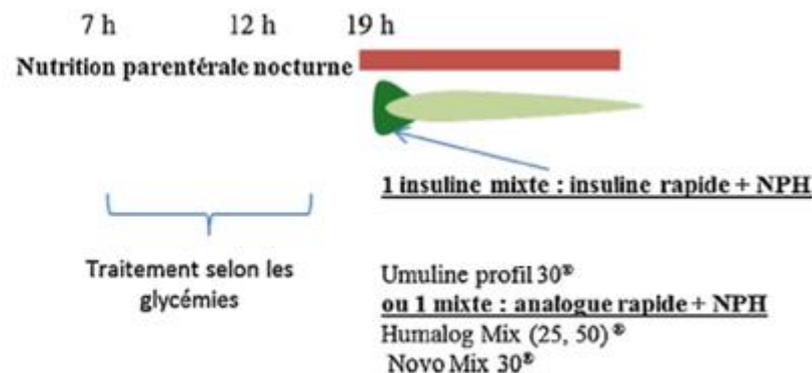
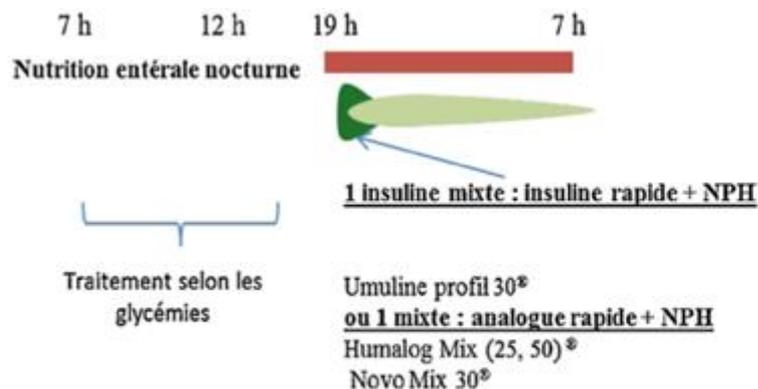
Umuline profil 30[®]
ou 2 mixtes : analogue rapide + NPH
 Humalog Mix (25, 50)[®]
 Novo Mix 30[®]

**Ces noms commerciaux ne sont cités qu'à titre d'exemples. La liste des médicaments commercialisés en France en 2017 figure dans l'annexe 2.*

Nutrition artificielle chez le patient atteint de cancer (suite)

Nutrition entérale ou parentérale nocturne [33] :

- Prémix avant la poche : commencer par un mélange comportant 50% de rapide puis ajuster en fonction de la glycémie à 1h30, celles de la nuit et du réveil.
- si la glycémie en fin de nuit est élevée alors que la glycémie au début de nuit est bien contrôlée : passer à un mélange 25/75 ou 30/70 ou encore dissocier la dose d'intermédiaire (NPH® ou Detemir) et la dose de rapide (ajuster la dose de rapide sur les glycémies dans les 4 premières heures et la dose d'insuline intermédiaire sur les heures suivantes et en particulier celles de fin de nuit).
- Dans la journée : traitement selon les glycémies avec rattrapage par des bolus d'insuline rapide si besoin et selon protocole.



*Ces noms commerciaux ne sont cités qu'à titre d'exemples. La liste des médicaments commercialisés en France en 2017 figure dans l'annexe 2.

Diabète et soins palliatifs : quels objectifs raisonnables ?

« Quand associer une approche palliative spécialisée pour les patients adultes atteints de cancer ? »

Définitions de la phase avancée ou terminale : se reporter au Référentiel AFSOS : <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/associer-approche-palliative-specialisee-patients-adultes-atteints-de-cancer/> [37]

I. Principes généraux et objectifs de la PEC d'un diabète en phase avancée ou terminale d'un cancer

- diabète pré existant déséquilibré (multiples causes)
- diabète cortico-induit

En phase avancée ou terminale, le seul objectif des soins est le confort du patient et non pas (ou non plus) la prévention des complications à long terme.

Collaboration indispensable des différentes équipes et du médecin traitant pour des objectifs de soins cohérents tenant compte des souhaits du patient

La prise en charge se limite donc à :

- prévenir les symptômes liés au diabète: éviter le coma diabétique, éviter l'hypoglycémie et l'inconfort de déshydratation
- alléger les contrôles glycémiques et le nombre d'injection en cas d'insulinothérapie
- informer le patient , les proches + accompagnement de la limitation ou arrêt des traitements.

➤ **Une réévaluation de l'ensemble des traitements (prévention des complications cardio-vasculaires, hypoglycémiant oraux, insuline, surveillance glycémique) est indispensable et ajustée en fonction du pronostic.**

Diabète et soins palliatifs (suite)

II. Surveiller le diabète ?

Plusieurs problèmes :

- pas de recommandations/fin de vie
- pas d'études
- variabilité des limites acceptables de la glycémie ne nécessitant pas de traitement

Proposition selon GRIMALDI [38] :

- 1,5g/l à 2,5g/l
- limiter les contrôles glycémiques capillaires à 1 à 2 fois/j voire les supprimer

Au Royaume-Uni, les guidelines recommandent des limites entre 6 - 15 mmol*/l soit 1,08 - 2,7 g/l [20; 39]

III. Traiter le diabète ?

2 arbres décisionnels sont proposés sur la conduite à tenir en cas d'hyper/hypoglycémie [39].

En cas d'hyperglycémie, évaluer la nécessité d'un traitement si le patient est asymptomatique.

Privilégier rapidement une insuline lente en relais des ajouts d'insuline. Elle permet de stabiliser la glycémie sans avoir d'hypoglycémie et est très confortable pour le patient [20; 40-42].

Dose de départ proposée = 0,2 UI/kg/jour d'une insuline lente type Glargine®. La pompe à insuline peut être utilisée si l'équipe en a l'expérience.

Avis spécialisé pour poursuivre ou introduire des analogues du GLP1 en injection hebdomadaire (Exenatide, Dulaglutide).

* 1 mmol=0,18 g

Diabète et soins palliatifs (suite)

IV. Information du patient, des proches, Directives anticipées

- Expliquer au patient l'allègement des traitements et des contrôles en rapport avec le pronostic du cancer : collaboration oncologue - médecin traitant - médecin Soins Palliatifs
- Accompagnement psychologique
- Accompagnement nutritionnel : la nutrition artificielle est un traitement selon la loi CLAEYS-LEONETTI du 2 février 2016
- Discussions anticipées/fin de vie sur limitation et arrêt des traitements (loi CLAEYS-LEONETTI du 2 février 2016)

Plus largement,

SE POSER la question du maintien des traitements au long cours (maladies chroniques) en phase palliative avancée d'un cancer
= « FUTILITY » des anglo-saxons [43]

Besoin d'études...

Conduite à tenir en soins palliatifs (Cf. annexes 8 à 10)

Principes généraux de la prise en charge du diabète en phase avancée d'un cancer (Pronostic en semaines ou mois) [20; 38-42]

- 1 - Faire appel à une équipe de soins palliatifs
- 2 - Pas de restriction alimentaire
- 3 - Alléger les contrôles glycémiques capillaires et éviter les hypoglycémies (glycémie le matin à jeun ou à n'importe quel moment de la journée si le patient ne mange plus)
- 4 - Limites élargies des glycémies : entre 1,5 g/l et 2,5 g/l
- 5 - Réduire la dose des ADO si apports alimentaires réduits
- 6 - Metformine et Sulfamides hypoglycémiants ne sont pas indiqués
- 7 - Réévaluer en permanence l'intérêt des CTC et traiter l'hyperglycémie si symptomatique
- 8 - Prévention et traitement de la candidose orale
- 9 - Expliquer au patient et à ses proches les objectifs de soins et le pourquoi de l'allègement de la surveillance et des traitements
- 10 - Anticipation des souhaits du patient quant aux limitations et arrêt des traitements, et assurer la traçabilité

Education Thérapeutique du Patient (ETP) [4; 10; 44]

« Programme d'éducation thérapeutique chez des patients traités par anticancéreux oraux »

Se reporter au référentiel AFSOS : <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/programme-deduction-therapeutique-patients-traites-anticancereux-oraux/>

I. Principes :

L'ETP doit être intégrée dans le programme personnalisé de soin. Elle fait appel à une équipe pluridisciplinaire.

L'ETP, proposée à un patient vivant avec un diabète et un cancer, doit lui permettre de développer :

- Des compétences techniques liées à chacune des pathologies
- Des compétences d'adaptation

Elle concerne autant les patients diabétiques au diagnostic de cancer, que les patients atteints de cancer chez qui on pose le diagnostic de diabète.

II. Spécificités de la démarche d'ETP

a) Le diagnostic éducatif du diabète intègre le diagnostic de cancer : représentations des maladies, priorités de traitement, problématique nutritionnelle, contraintes des traitements anti-cancéreux envisagés.

b) Définir un programme personnalisé et les priorités d'apprentissage.

Les objectifs thérapeutiques sont déclinés en plan d'action avec l'accord du patient.

Ils doivent intégrer : l'adhésion aux objectifs personnalisés (discutés en concertation avec l'oncologue, le diabétologue et le patient et/ou son entourage), les risques propres et la gestion des situations spécifiques.

c) Planifier et mettre en œuvre les séances d'ETP.

Selon les possibilités locales, on peut se référer aux proposition d'ETP diabète préexistantes. Les professionnels de cancérologie (médecins, IDE d'accompagnement, psychologues, diététiciens) interviennent pour les compétences transversales.

d) Evaluation individuelle.

Celle-ci permettra de mettre en valeur les compétences acquises, d'actualiser le diagnostic éducatif, d'orienter vers de nouveaux objectifs thérapeutiques. Ce sera l'occasion d'informer les professionnels impliqués dans la prise en charge.

Education Thérapeutique du Patient (ETP) (suite)

Eduquer à l'**auto-surveillance glycémique** :

- Patient sous sulfamides hypoglycémiants ou glinides : au moins 1 fois/jour pendant la durée du traitement, pluriquotidienne le jour de la chimiothérapie et les 3 jours suivants.
- Patient sous insuline : 3 à 6 fois/jour à adapter au pronostic.

Identifier **les facteurs de déséquilibre du diabète** (corticothérapie, chimiothérapie, effets secondaires, stress...), les signes d'hypoglycémie/ hyperglycémie et connaître les conduites à tenir dans ces situations.

Evaluer **les connaissances diététiques**, en particulier revoir avec le patient la conduite à tenir en cas de nausées ou vomissements : reconnaître les glucides, savoir privilégier les aliments glucidiques en cas d'inappétence, les glucides à fort index et le rythme d'absorption en cas de vomissement ...

Eduquer à l'**adaptation des posologies de** traitement hypoglycémiants (Insuline, Sulfamides, Glinides) aux apports alimentaires et résultats glycémiques **AVEC L'AIDE DE SON DIABETOLOGUE**.

Conduite à tenir dans des situations particulières (examen radio, jeûne...)



Ne jamais arrêter ni décaler l'insuline lente.
Seule l'insuline rapide du repas est suspendue en cas de jeûne.
Contrôle de la glycémie au moins toutes les 4 heures.

I. Si jeûne court (examen laboratoire) :

- Programmer l'examen assez tôt pour limiter le jeûne et prévenir le personnel.
- Pas de prise de traitement avant les examens, à prendre avec le petit déjeuner au retour.

II. Si jeûne prolongé (examen radiologique [45], intervention en ambulatoire...) [18] :

• **Diabète de type 2 (non insulino-dépendant) :**

Arrêt du Biguanide le jour de l'intervention.

Suspendre les Sulfamides ou Glinides avec pose d'une VVP et d'une hydratation. Si pas de Sulfamides ou de Glinides, pose d'un sérum physiologique.

Reprise d'une alimentation et du traitement habituel le plus tôt possible.

Diabète de type 1 (insulino-dépendant) :

Programmer l'intervention ou l'examen le plus tôt possible.

Pose d'une perfusion avec soluté glucosé.

Si examen mineur et programmé tôt : décaler après l'examen le 1^{er} repas et la 1^{ère} injection d'insuline rapide.

- **Jeûne opératoire** : Appliquer les recommandations de la SFAR sur le jeûne opératoire : arrêt de l'alimentation solide 6h avant et les liquides clairs 2h avant. [46]

III. Cas particuliers pour les Examens avec produit de contraste :

Patients sous Biguanide

- Bilan sanguin < 3 mois avec dosage de la créatinine pour apprécier la fonction rénale.
- Arrêt du Biguanide (risque d'acidose lactique par accumulation dans l'organisme) le jour de l'examen et pendant 48 heures. Reprise après contrôle de la fonction rénale.
- Maintien d'une hydratation importante (boire 2l d'eau riche en sodium et bicarbonate (type St Yorre, Vichy)) le jour de l'examen et le lendemain.

ANNEXES

Annexe 1 : Les différents hypoglycémiants commercialisés en France au 2^{ème} trimestre 2017 (en dehors de l'insuline) [10]

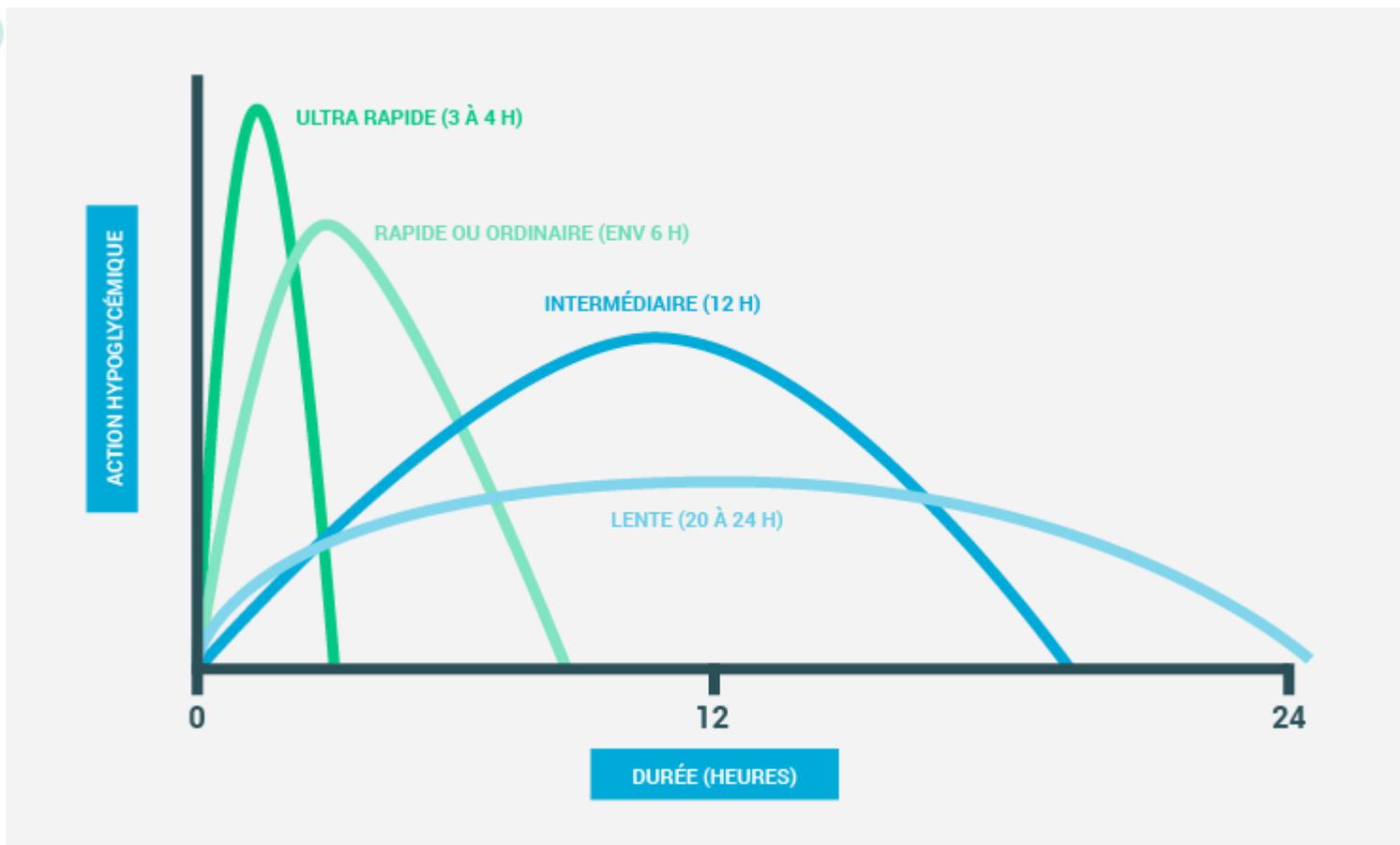
Classes thérapeutiques	DCI	Noms commerciaux	Mécanisme d'action	Point d'impact principal	Délat d'effet sur la glycémie
Biguanides	Metformine	Stagid [®] Glucophage [®] Généériques	↓ Insulino-résistance hépatique	Glycémie à jeun	1 semaine
Associations metformine - inhibiteur des DPP4	Metformine + Sitagliptine Metformine + Vildagliptine Metformine + Saxagliptine	Janumet [®] Velmetia [®] Eucreas [®] Komboglyze [®]	Combine l'action de la Metformine et des inhibiteurs des DPP4	Glycémies à jeun et post-prandiales	2 à 4 semaines
Sulfamides hypoglycémiants	Glibenclamide Glicazide Glipizide Glimépiride	Daonil [®] , Génériques Diamicon [®] Glibénèse [®] , Minidiab [®] Amarel [®]	↑ sécrétion d'insuline	Glycémies à jeun et post-prandiales	1 à 2 jours
Glinides	Repaglinide	Novonorm [®] , Génériques	↑ sécrétion d'insuline	Glycémies post-prandiales	1 à 2 jours
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	Acarbose Miglitol	Glucor [®] Diastabol [®] Génériques	↓ absorption des glucides Ralentit la digestion des hydrates de carbones complexes au niveau intestinal	Glycémies post-prandiales	2 à 3 jours
Incrétines orales Inhibiteurs de la DPP4	Sitagliptine Vildagliptine Saxagliptine	Januvia [®] , Xelvia [®] Galvus [®] Onglyza [®]	↑ sécrétion d'insuline au moment du repas Action glucose dépendante : ↑ la sécrétion d'insuline et diminue la sécrétion de glucagon lorsque la glycémie s'élève	Glycémies post-prandiales	qqs semaines
Formes quotidiennes des agonistes des récepteurs du GLP-1	Exenatide Liraglutide	Byetta [®] Victoza [®]	↑ la sécrétion d'insuline et ↓ diminue la sécrétion de glucagon,	Glycémies à jeun et post-prandiales	1 à 2 jours
Formes hebdomadaires des agonistes des récepteurs du GLP-1	Exenatide à libération prolongée Dulaglutide	Bydureon [®] Trulicity [®]	ralentit la vidange gastrique, diminue l'appétit au niveau hypothalamique	Glycémies à jeun et post-prandiales	2 semaines
Association insuline basale + agoniste des récepteurs du GLP-1	Liraglutide Degludec	Xultophy [®]	mécanismes de l'insuline + analogues GLP-1 (injection indépendante du repas)	Glycémies à jeun et post-prandiales	1 à 2 heures

Annexe 2 : Les différentes spécialités d'insuline commercialisées en France en 2017 [10]

Famille pharmacologiques	Mécanisme d'action	Nom commercial	Spécificités	Action des insulines	
				Délat	Durée
Insulines humaines	Rapides	Actrapid [®] Umuline Rapide [®] Insuman Rapide [®]	Injection à faire 20 à 30 min avant le repas	20 à 30 min	5 à 7 heures
	Semi-lentes	Umuline NPH [®] Insulatard NPH [®] Insuman Basal [®]	Injection soit au moment du repas soit indépendante des repas	1h	10 à 12h
Analogues de l'insuline	Ultra-Rapides	Humalog [®] (lispro) NovoRapid [®] (aspart) Apidra [®] (glulisine)	Injection à faire au moment des repas	5 à 10 min	2 à 5h
	Lents	Lantus [®] (glargine 100 U/ml)	Injection indépendante du repas	1 à 2h	20 à 24h
		Abasaglar (biosimilaire de Lantus [®])			14 à 20h
	Très lents	Toujeo [®] (glargine 300 U/ml)		1 à 2h	30 h
Premix	Humaines	Umuline [®] Profil 30	Injection 20 à 30 min avant le repas	20 min	Jusqu'à 10-12h
	Analogues	Humalog Mix [®] (25 et 50) Novomix [®] (30, 50 et 70)	Injection au moment des repas	5 à 10 min	Jusqu'à 10-12h

Prémix = mélange à dose fixe de NPH et d'une insuline rapide ou ultra rapide dont la proportion est représentée par le chiffre (ex Novomix 30: 30 % d'ultra rapide et 70 % de NPH)

Annexe 3 : Action des insulines [9]



Annexe 4 : Principaux schémas insuliniques [10]

SCHEMA BASAL BOLUS = insuline ou analogue d'action lente et insuline ou analogue d'action rapide ou ultra-rapide avant un ou plusieurs repas de la journée (principes de l'insulinothérapie fonctionnelle)

Pour débiter en relais d'un traitement oral ou en intensification

insuline LENTE Glargine U100
0.2 UI/kg/j en 1 injection par jour
ex: patient de 75 kg, Glargine 15 UI le matin

insuline Ultra-RAPIDE
Novorapid®, Humalog® ou Apidra®
0.2 UI/kg/J répartis en 3 injections
ex: patient de 75 kg, Humalog® 5 UI à chaque repas

La pompe à insuline portable fonctionne selon le principe Basal-Bolus avec seulement un analogue ultrarapide délivré constamment à une vitesse déterminée (basal) et lors des repas (bolus).

SCHEMA BASAL SEUL

insuline LENTE Glargine U100
0.2 UI/kg/j en 1 injection par jour
ex: patient de 75 kg, Glargine 15 UI le matin

SCHEMA MIXTE

1 à 3 injections/jour d'insuline premix (= mélange d'insulines)

Les doses doivent être adaptées selon les résultats glycémiques des jours suivants.

Ne pas hésiter à faire appel au diabétologue si besoin.

**Ces noms commerciaux ne sont cités qu'à titre d'exemples. La liste des médicaments commercialisés en France en 2017 figure dans l'annexe 2.*

Annexe 5 : Spécificités des complications métaboliques aiguës du diabète [4]

I- Coma Hyperosmolaire

La plus fréquente est le coma hyperosmolaire. Il est du souvent à l'association de **facteurs hyperglycémiant**s (corticoïdes, nutrition artificielle et infection), d'un diabète méconnu ou non suivi et **de facteurs rendant impossible l'hydratation** (troubles cognitifs, altération de l'état général,..).

Le **diagnostic** est posé devant une hyperglycémie majeure > 6g/l et une hyperosmolarité signe de déshydratation majeure.

La prise en charge est conjointe avec le diabétologue et consiste en :

- Traiter le ou les facteurs déclenchant
- Réhydrater massivement le patient (déficit hydrique de 6 à 10 L)
- Mettre en place une insulinothérapie IVSE puis sous cutanée
- Prévenir les thromboses vasculaires, les complications de décubitus et de la déshydratation (obstructions bronchiques, infections oculaires)

➤ **PREVENIR LA DESHYDRATATION PENDANT ET APRES LES TRAITEMENTS (Cisplatine +++)**

II – Acido-cétose diabétique

Elle est beaucoup moins fréquente et est le signe d'une carence en insuline.

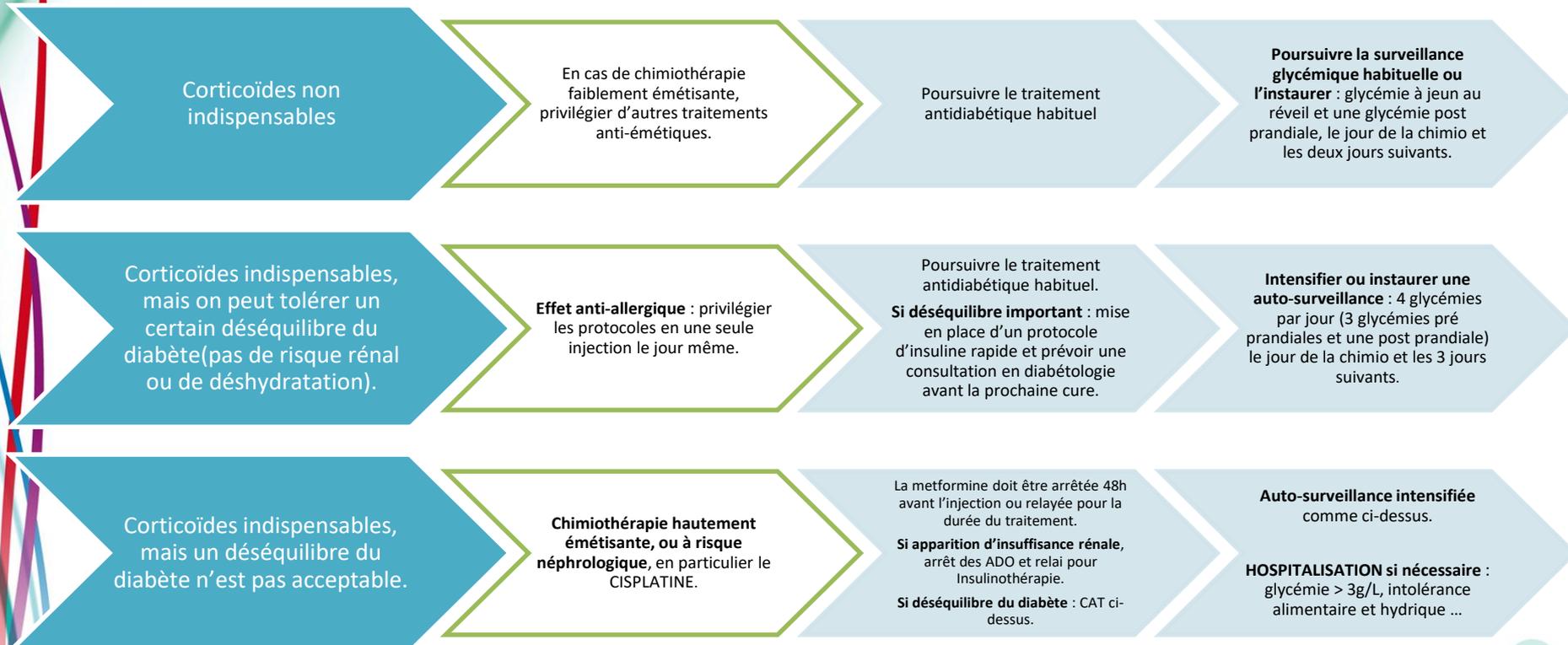
Chez un patient hospitalisé, elle est souvent **iatrogène** par un arrêt par erreur de l'insuline basale chez un patient diabétique de type 1 (jeune avant un examen,...).

Le **diagnostic** est posé devant une hyperglycémie, la présence de corps cétoniques et un pH bas avec une réserve alcaline < 17 mmol/L.

La prise en charge est conjointe avec le diabétologue et consiste en :

- Traiter le ou les facteurs déclenchant
- Mettre en place une insulinothérapie IVSE puis sous cutanée
- Réhydrater le patient et prévenir l'hypokaliémie

Annexe 6 : Procédure accompagnant la chimiothérapie anti-tumorale



Annexe 7 : Hyperglycémie(Glycémie à jeun) Classification CTCAE. Version 5.00. Novembre 2017

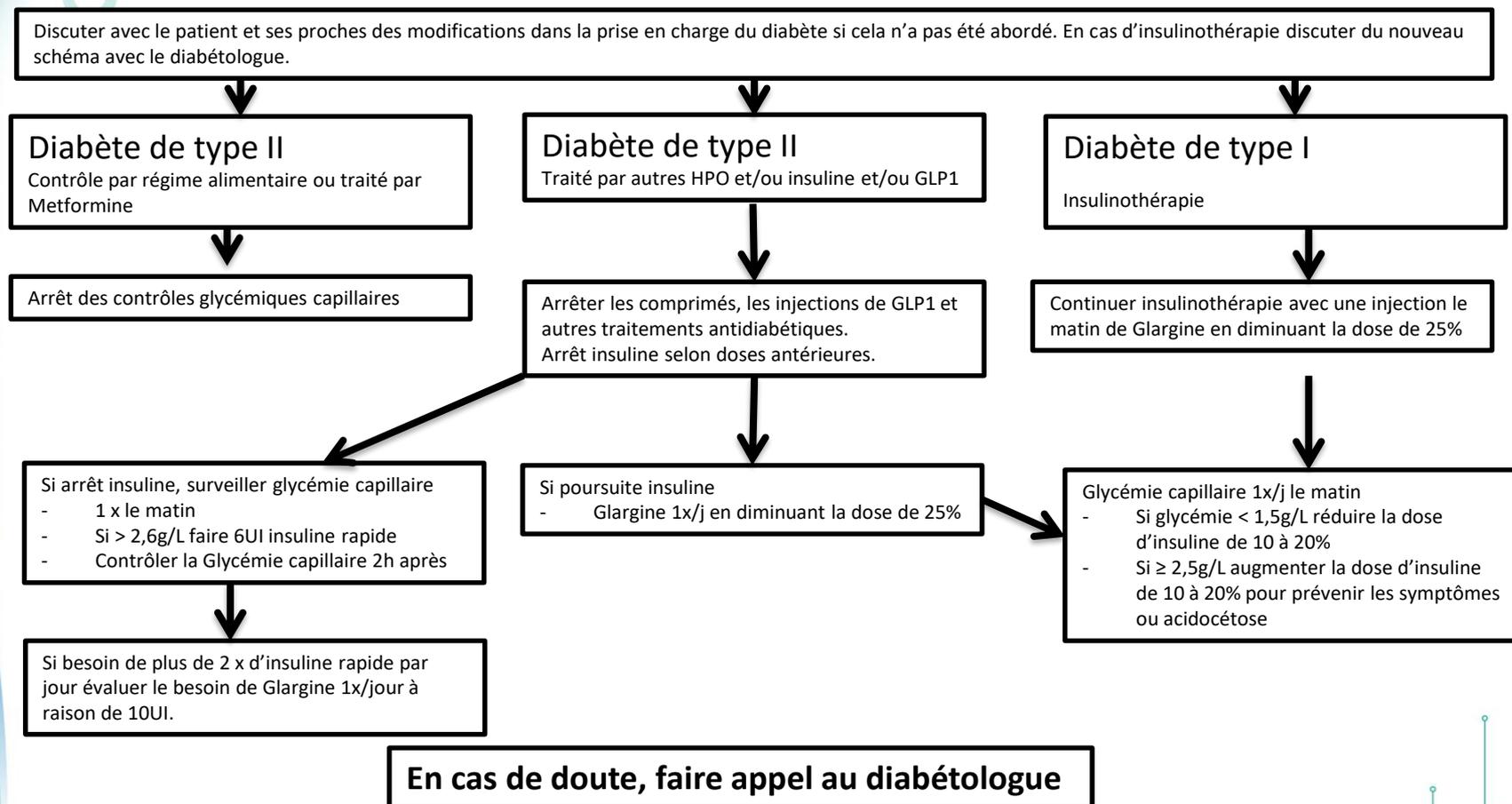
- Grade 1 : > LSN- 160 mg/dl
> LSN- 8,9 mmol/l
- Grade 2 : > 160 - 250 mg/dl
> 8,9 - 13,9 mmol/l
- Grade 3 : > 250 - 500 mg/dl
> 13,9 - 27,8 mmol/l
hospitalisation indiquée
- Grade 4 : > 500 mg/dl
> 27,8 mmol/l
hospitalisation indiquée

LSN : Limites Supérieurs à la Normale

Annexe 8 : Diabète et soins palliatifs

A chaque étape, réévaluer les bénéfices des investigations et des traitements en fonction de l'état clinique du patient. Si le décès du patient est imminent ou si les investigations et traitements sont sources d'inconfort, l'intérêt de maintenir des contrôles glycémiques corrects doit être rediscuté.

I - Traitement de l'hyperglycémie : selon les symptômes

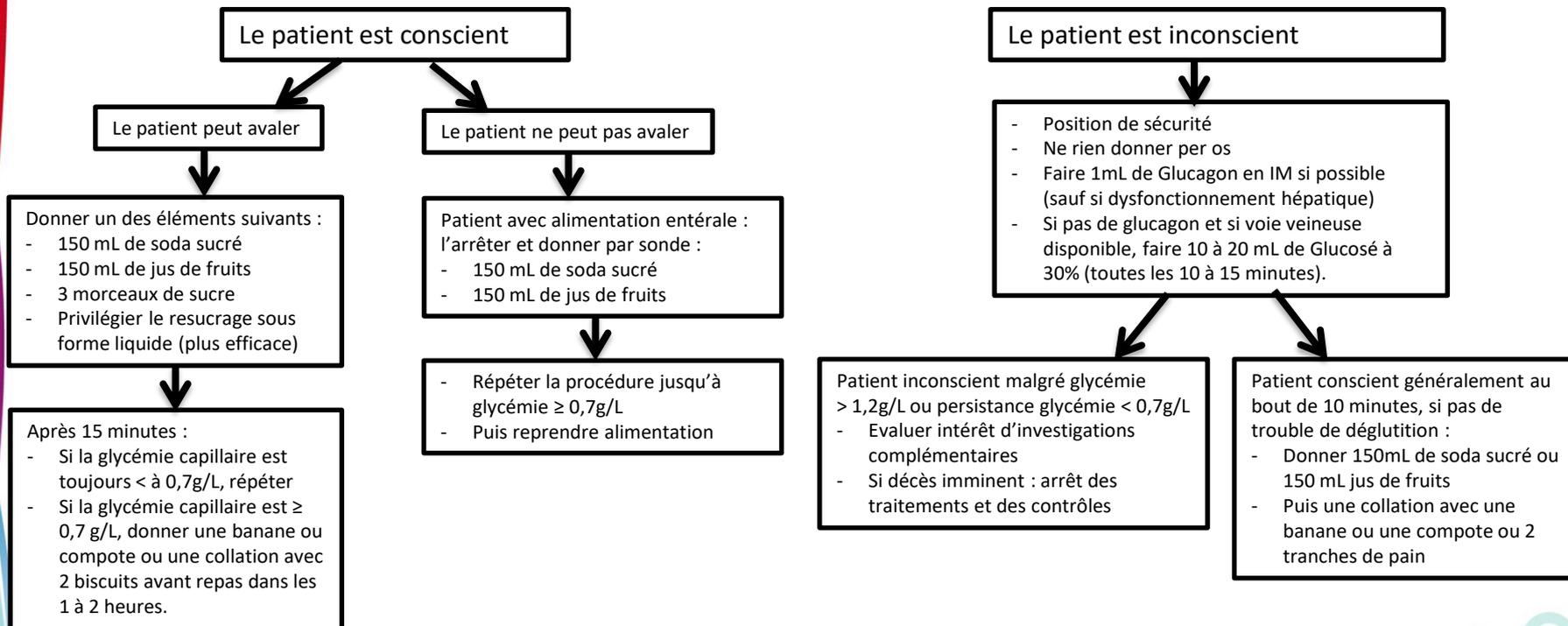


Diabète et Cancer chez un patient adulte

A chaque étape, revoir l'intérêt des contrôles glycémiques.

Annexe 8 : Diabète et soins palliatifs (suite)

II - Traitement de l'hypoglycémie



Annexe 9 : Proposition de tableau pour protocole insuline rapide en soins palliatifs [40]

Glycémies capillaires(g/l)	Insuline rapide (U = Unité)*
< 2	0 U
2 à 2,5	4 U
2,6 à 3	6 U
3,1 à 3,5	8 U
> 3,5	10 U**

* En cas de dénutrition, diminuer ces posologies de moitié.

**A partir de 10 U, contrôle de la glycémie capillaire 2 h après : si reste supérieure à 3,5g prévenir le médecin.

Annexe 10 : Echelle d'insuline sous-cutanée en soins palliatifs

	Echelle d'insuline sous cutanée en soins palliatifs	PM-PHA-003
		20/09/2017
		Page 2/2
		Version n°1

4. MISE EN OEUVRE

Echelle d'insuline sous cutanée

Le patient est traité par insuline rapide en injection Sous-Cutanée (SC) avec de la NOVORAPID® PEN (=HUMALOG) 100 UI/ml (fl10ml) insuline humaine rapide

Si besoin, SELON la glycémie capillaire, AVANT CHAQUE REPAS

Glycémie Capillaire en g/l (=D)

D	Insuline rapide en UI
D < 2	0
2 ≤ D ≤ 2,5	4
2,5 < D ≤ 3	6
3 < D ≤ 3,5	8
D > 3,5	10

Surveillance du patient par glycémie capillaire (soins palliatifs)

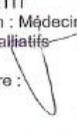
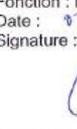
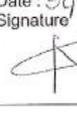
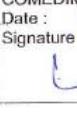
A partir de 10 U, vérifier la glycémie capillaire 2 heures après le repas.
Si elle reste supérieure à 3,5 g, appeler le médecin référent du patient.

L'application de ce protocole est à réévaluer par le médecin en fonction de l'état du patient et/ ou de ses souhaits (arrêt de la surveillance et/ou de l'insulinothérapie)

5. MOTS CLEFS

Diabète, échelle d'insuline, protocole d'insulinothérapie, soins palliatifs, cancer.

	Echelle d'insuline sous cutanée en soins palliatifs	PM-PHA-003
		20/09/2017
		Page 1/2
		Version n°1

REDACTEUR	VERIFICATEUR	APPROBATEUR
Nom : Docteur Anny PAROT MONPETIT Fonction : Médecin Référent Soins Palliatifs Date : 20/09/17 Signature : 	Nom : Docteur Cécile LANDAIS Fonction : Médecin Date : 20/09/17 Signature : 	Nom : Docteur Yannick MORTIER Fonction : Président du CLAN Date : 20/09/17 Signature : 
Nom : Madame Karine LE GALLOU Fonction : IDE référente Soins Palliatifs Date : 20/09/17 Signature : 	Nom : Docteur Nadine FOUCHER BILLARD Fonction : Pharmacien Date : 20/09/17 Signature : 	Nom : Docteur Benoit BARBIER Fonction : Président de la COMEDIMS Date : 20/09/17 Signature : 

DOCUMENT RATTACHE A :

Nom du Document	Référence du document

HISTORIQUE DES MISES A JOUR

Version N°	Date de révision	Nature de la modification
1	20/09/2017	Création du document

1. OBJET

- Maintenir la glycémie en dessous de 2,5g/l
- Prévenir les symptômes d'inconfort liés à l'hyper ou l'hypoglycémie

2. DOMAINE D'APPLICATION

Tous les services de soins de l'établissement

3. RESPONSABILITES

L'ensemble des médecins et infirmières

Références bibliographiques

Introduction et contexte (diapo 4):

- [1] L'état de santé de la population en France, Rapport 2017, DRESS/Santé publique France
- [2] F.Retornaz, A.Farctet, C.Olivier.Diabète et cancer. JOG 2013; 4(5): 220-6

Définitions (diapos 5 et 6):

- [3] Guide du parcours de soins pour diabète de type 2 de l'adulte, mars 2014 : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1735060/fr/guide-parcours-de-soins-diabete-de-type-2-de-l-adulte
- [4] <http://www.s fendocrino.org/article/36/diabete>
- [5] World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO / IDF consultation. Geneva : WHO; 2006.
http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf
- [6] Hamili S, Fagot-Campagna A, Fosse S, Roudier C, Romon I, Penfornis A, et al. Numéro thématique - Les enquêtes Entred : des outils épidémiologiques et d'évaluation pour mieux comprendre et maîtriser le diabète. BEH 2009(42-43):449-72.

Rappels - mise au point (diapo 7) :

- [7] Site internet de la Fédération française des diabétiques : <https://www.federationdesdiabetiques.org/>
- [8] <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/Serveur-Diabeto/mellitis.html>
- [9] Haute Autorité de Santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandation pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_argu_diabete_type_2.pdf
- [10] Darmon P. et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. Médecine des maladies métaboliques. Octobre 2017. Vol 11-n°6.
- [11] Site AFSOS, Référentiel inter-régional «Activité physique adaptée, Rééducation et Cancer du sein" (Décembre 2013) : <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/activite-physique-adaptee-reeducation-cancer-sein/>

Diabète et risque de cancer (diapo 8):

- [12] Grote VA, Becker S, Kaaks R. Diabetes Mellitus Type 2. An Independent Risk Factor for Cancer? Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2010; 118(1):4-8.
- [13] American Diabetes Association. Clinical Practice recommendations. Diabetes Care 2013 ; 36 (Suppl 1)
- [14] Siegel AB, Zhu AX.Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: two growing epidemics with a potential link. Cancer.2009; 115(24):5651-61.
- [15] Lima GA, Corrêa LL, Gabrich R, Miranda LC, Gadelha MR. IGF-I, insulin and prostate cancer. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009; 53(8):969-75.
- [16] Weng CJ, Hsieh YH, Tsai CM, Chu YH, Ueng KC, Liu YF, Yeh YH, Su SC, Chen YC, Chen MK, Yang SF. Relation ship of Insulin-Like Growth Factors System Gene Polymorphisms with the Susceptibility and Pathological Development of Hepatocellular Carcinoma. Ann Surg Oncol.2010
- [17] Siegel EM, Ulrich CM, Poole EM, Holmes RS, Jacobsen PB, Shibata D. The effects of obesity and obesity-related conditions on colorectal cancer prognosis. CancerControl.2010; 17(1):52-7.

Références Bibliographiques (suite)

Situations en cancérologie (diapos 9 à 14) :

[18] *Réflexions en Médecine Oncologique*, mars 2010, tome 7, n°38

- « Chimiothérapie chez le diabétique » dossier de Mme Helen MOSNIER-PUDAR, Hôpital Cochin, service des maladies endocriniennes et métaboliques à Paris
- « Procédures accompagnant la chimiothérapie anti-tumorale chez un patient atteint de cancer et diabétique » dossier de J.ALEXANDRE, JP. DURAND et F. GOLDWASSER de la cancérologie du groupe hospitalier Cochin à Paris ainsi que H. MOSNIER-PUDAR de l'endocrinologie du groupe hospitalier Cochin à Paris.

[19] Site AFSOS, Référentiel inter-régional « Neuropathie périphérique et cancer » (Septembre 2016) : <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/neuropathie-peripherique-cancer/>

[20] Jacob P, Chowdhury TA Management of diabetes in patients with cancer. *QJMed* (2015) ; 108(6):443-8. doi: 10.1093/qjmed/hcu218. Epub 2014 Oct 31.

[21] Aidar Gosmanov et al. Management of Hyperglycemia in Diabetic Patients with Hematologic Malignancies During Dexamethasone Therapy. *Endocrine Practice*: March 2013, Vol. 19, No. 2, pp. 231-235.

[22] Genolet P, Petite C, Petignat P.-A. Diabète cortico-induit, une entité fréquente sans prise en charge standardisée. *Rev Med Suisse* 2012; 8: 800- 5

[23] Busaidy NL, Farooki A, Dowlati A et al. Management of metabolic effects associated with anticancer agents targeting the PI3K-Akt-mTOR pathway. *J Clin Oncol* 2012;30(23):2919-28

[24] Lombard-Bohas C, Cariou B, Vergès B et al. Prise en charge des troubles métaboliques observés avec évérolimus chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines bien différenciées non résecables : propositions d'experts. *Bull Cancer (Paris)* 2014; 101(2) : 175-83

[25] Vergès B et al. Targeted therapies and diabetes. *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition - Vol. XXI - n° 3-4 - mars-avril 2017*

[26] THECITOX - « Guide pratique du groupe de travail bas normand pour la prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées » - Avril 2016 : <http://www.oncobretagne.fr/wp-content/uploads/2015/01/thecitox.pdf>

[27] Wang et al. *J Diabetes Investig.* 2016 Jul; 7(4): 629–636.

[28] Derweesh et al, *BJU Int.* 2007 Nov; 100(5):1060-5.

[29] Haanen J.B.A.G et al. Management of Toxicities from immunotherapy : ESMO Clinical Practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28 (supplement 4) : iv119-iv142, 2017

Diabète et alimentation (diapos 15 à 17) :

[30] Site AFSOS, Référentiel inter-régional "Nutrition chez un patient adulte atteint d'un cancer" (Décembre 2013) : <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/nutrition-chez-patient-adulte-atteint-de-cancer/>

[31] Données Réseau Espace Santé Cancer- Rhône-Alpes : brochure 29/01/2015 – Nutrition et cancer Bien se nourrir avec plaisir et Prise en charge du risque nutritionnel et de la dénutrition chez le patient atteint de cancer – BPA – 1510- DENUT – 29/01/2015

[32] Site AFSOS, Référentiel inter-régional « Prise en charge des modifications de la capacité olfactive, gustative et/ou de la déglutition dans les cancers ORL » (Décembre 2016) : <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/prise-charge-modifications-de-capacite-olfactive-gustative-etou-de-deglutition-cancers-orl/>

Références Bibliographiques (suite)

Nutrition artificielle (diapos 18 à 22)

- [33] Guillermo E. Umpierrez Richard Hellman Mary T. Korytkowski Mikhail Kosiborod Gregory A. Maynard Victor M. Montori Jane J. Seley Greet Van den Berghe Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 97, Issue 1, 1 January 2012, Pages 16–38, <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2098>.
- [34] Joint British Diabetes Societies. Glycaemic Management during In-Patient Enteral Feeding of Stroke Patients with Diabetes. http://www.diabetologists-abcd.org.uk/IBDS/IBDS_IP_Enteral_Feeding_Stroke.pdf
- [35] McMahon MM, Nystrom E, Braunschweig C, Miles J, Compher C; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). Clinical guidelines: nutrition support of adult patients with hyperglycemia. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013 Jan;37(1):23-36. doi: 10.1177/0148607112452001. Epub 2012 Jun 29. Erratum in: JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014 May;38(4):524. PubMed PMID: 22753619.
- [36] Paquot N, et al. Comment gérer la nutrition artificielle chez un patient diabétique ? Nutr clin métab Volume 27, n° 4 pages 230-235 (décembre 2013) : <http://dx.doi.org/10.1016/j.nupar.2014.05.003>

Diabète et soins palliatifs (diapos 23 à 26) :

- [37] Site AFSOS, Référentiel inter-régional « Quand associer une approche palliative spécialisée pour les patients adultes atteints de cancer ? » (Décembre 2016) : <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/associer-approche-palliative-specialisee-patients-adultes-atteints-de-cancer/>
- [38] Grimaldi A., Prise en charge du patient diabétique en cancérologie, La Lettre du Cancérologue, vol XXV, N° 9, octobre 2016
- [39] Diabetes UK. End of Life Diabetes Care. Clinical Care Recommendations. [http://www.diabetes.org.uk/upload/Position % 20statements/End-of-life-care-Clinical-recs111113.pdf](http://www.diabetes.org.uk/upload/Position%20statements/End-of-life-care-Clinical-recs111113.pdf)
- [40] Watson M, Lucas C, Hoy A, Wells J. Non-paraneoplastic complications, Diabetes Mellitus. In : Oxford Handbook of Palliative Care. Oxford : Oxford University Press, Oxford. 2009 : 456-460.
- [41] McCoubrie R, Jeffrey D, Paton C, Dawes L. Managing diabetes mellitus in patients with advanced cancer: a case note audit and guidelines . Eur J Cancer Care, 2005; 14: 244-248;
- [42] Dossier Diabète et cancer. Réflexions en Médecine Oncologique. N°38- Tome 7- mars 2010, 12-15.
- [43] C.P.O'BRIEN, Withdrawing medication, Canadian Family Physician, vol 57, March 2011

Education thérapeutique (diapos 27 et 28):

- [44] Site AFSOS : Référentiel inter-régional "Programme d'éducation thérapeutique chez des patients traités par anticancéreux oraux" (Décembre 2016) : <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/programme-deducation-therapeutique-patients-traites-anticancereux-oraux/>

Conduite à tenir dans des situations particulières (diapo 29) :

- [45] www.rim-radiologie.fr/precautions.php
- [46] SFAR : Recommandations de bonnes pratiques cliniques sur la nutrition périopératoire. Actualisation 2010 de la conférence de consensus de 1994 sur la « Nutrition artificielle périopératoire en chirurgie programmée de l'adulte ».

Glossaire

- **ADDFMS** : Aliments Destinés à Des Fins Médicales Spécialisées
- **ADO** : Anti-Diabétiques Oraux
- **AGMI** : Acides Gras Mono-Insaturés
- **CNO** : Compléments Nutritionnels Oraux
- **CRP** : C-Reactive Protein
- **CTCAE** : Common Terminology Criteria for Adverse Events
- **CTC** : Corticostéroïdes
- **ECG** : ElectroCardioGramme
- **FEVG** : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
- **GAD** : Glutamic Acid Decarboxydase
- **GLP1** : Glucagon Like Peptide 1
- **GnRH** : Gonadotropine Releasing Hormone
- **HbA1c** : Hémoglobine A1c sérique
- **HPO** : Hypoglycémiants Oraux
- **HTA** : HyperTension Artérielle
- **IDE** : Infirmière Diplômée d'Etat
- **IGF** : Insulin Growth Factors
- **IM** : Intra-Musculaire
- **ITK** : Inhibiteurs de Tyrosine Kinase
- **IVSE** : Intra-Veineux à la Seringue Electrique
- **LSN** : Limites Supérieures de la Normale
- **mTOR** : mechanistic Target Of Rapamycin
- **NE** : Nutrition Entérale
- **NP** : Nutrition Parentérale
- **NPH** : Neutral Protamin Hagedorn
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **PD1** : Programmed cell Death Protein1
- **PDL1** : Programmed cell Death Ligand-1
- **SFAR** : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
- **SFNEP** : Société Française de Nutrition Entérale et Parentérale
- **TAS** : Traitement Androgéno-Suppresseur
- **VVP** : Voie Veineuse Périphérique