

Diabète secondaire aux nouvelles thérapies ciblées contre le cancer

Dr ALESSANDRO ZORDAN^a, Dr CHRISTOPHE KOSINSKI^a, Dr KHALIL ZAMAN^b et Pre ANNE WOJTUSCISZYN^a

Rev Med Suisse 2021; 17: 1067-71

Les nouvelles thérapies du cancer sont de plus en plus orientées contre des voies de signalisation spécifiques à la carcinogénèse. Cependant, ces nouveaux traitements peuvent mener à des troubles de l'homéostasie glucidique, allant d'une intolérance au glucose au diabète insulinoéquérant, avec une potentielle décompensation aiguë, en raison du blocage de certaines voies communes à l'homéostasie glucidique. Cet article discute de la fréquence estimée de la survenue du diabète, des mécanismes physiopathologiques ainsi que de la prise en charge diagnostique et thérapeutique, de la surveillance et du pronostic de la dysfonction glycémique chez les patients traités par ces nouvelles thérapies contre le cancer.

New-onset diabetes and novel targeted therapies against cancer

New systemic cancer therapies are increasingly oriented towards specific signaling pathways involved in carcinogenesis. However, these new treatments may lead to disorders of glycemic homeostasis ranging from glucose intolerance, diabetes or the occurrence of severe acute hyperglycemic syndrome due to blockade of certain pathways common to glucose metabolism. This article discusses the estimated frequency of new-onset diabetes, the pathophysiological mechanisms as well as the diagnostic, therapeutic, monitoring and prognostic management of glycemic dysfunction in patients treated with these novel systemic cancer therapies.

INTRODUCTION

Les nouvelles thérapies dites «ciblées» complètent ou remplacent actuellement la chimiothérapie, longtemps pierre angulaire dans la prise en charge des patients atteints de cancer. L'action de ces thérapies est orientée soit sur la réponse immunitaire, soit sur des voies de signalisation spécifiques à la cellule cancéreuse. Le but principal est d'utiliser certains points de faiblesse de la tumeur pour limiter les effets collatéraux sur les tissus sains tout en intensifiant la destruction tumorale et ainsi de maintenir un traitement efficace de façon plus prolongée. Cependant, ces différentes thérapies ciblées gardent un certain nombre d'effets indésirables en raison du partage des voies moléculaires ciblées par des cellules saines non néoplasiques.¹ Elles peuvent ainsi toucher les voies de signalisation de l'insuline ou altérer sa sécrétion et une dysglycémie de degré variable peut survenir. Le degré de sévérité de l'hyperglycémie et la prise en charge recommandée à la

suite d'un traitement anticancéreux sont définis selon les critères de la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0² et 5.0,³ résumés dans le **tableau 1**. Nous parlons du diagnostic de diabète selon les critères standards actuels⁴ (**tableau 1**), qui correspondent à des hyperglycémies à partir du grade 1.

Cet article présente une synthèse des effets des nouveaux agents anticancéreux «ciblés» selon l'atteinte glucométabolique (résistance à l'insuline ou trouble de la sécrétion d'insuline) et leur fréquence estimée (**figure 1**). Même si nous n'abordons pas l'impact des glucocorticoïdes sur le métabolisme du glucose dans le cadre des thérapeutiques anticancéreuses, nous rappelons que l'incidence d'une dysglycémie est d'environ 60 à 80% dans cette population, avec la possibilité d'hyperglycémie de grades 3 à 4.

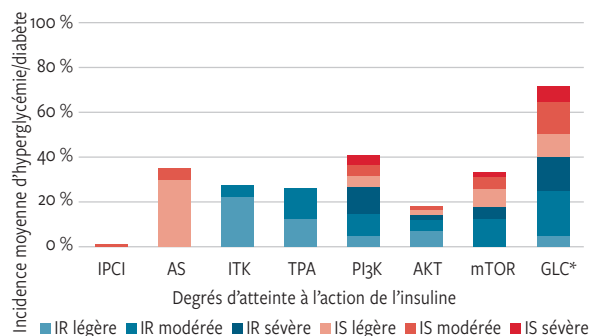
THÉRAPIES QUI DIMINUENT LA SÉCRÉTION D'INSULINE

Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

L'immunothérapie est un des plus grands progrès de ces dernières années. Les anticorps monoclonaux dirigés contre CTLA-4 (Anti-Cytotoxic T-Lymphocyte 4-Antigen), PD-1 (Programmed Cell Death-1) et le PD-L1 (Programmed Cell Death Ligand-1) sont utilisés dans le traitement de plus en plus de cancers, notamment le mélanome et les cancers pulmonaires.⁵

	FIG 1	Incidence de diabète/ hyperglycémie > grade 1	
--	-------	--	--

La figure indique également le degré d'atteinte à l'action de l'insuline. AKT: inhibiteurs de la protéine kinase B; AS: analogues de la somatostatine; GLC*: glucocorticoïdes (traitement standard fréquemment utilisé à but adjuvant); IPCI: inhibiteurs de points de contrôle immunitaire; IR: insulino-résistance; IS: défaut d'insulinosécrétion; ITK: inhibiteurs de tyrosine kinase; mTOR: inhibiteurs de Mammalian Target of Rapamycin; PI3K: inhibiteurs de la phosphatidylinositol-1 kinase; TPA: thérapie de privation androgénique.



^aService d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, CHUV, 1011 Lausanne,

^bCentre du sein, Service d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne
alessandro.zordan@chuv.ch | christophe.kosinski@chuv.ch
khalil.zaman@chuv.ch | anne.wojtusciszyn@chuv.ch

TABLEAU 1 Critères diagnostiques de diabète, grades d'hyperglycémie et seuil d'hypoglycémie

ADA: American Diabetes Association; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Diabète				
Critères pour le diagnostic de diabète (selon ADA) ⁴	Glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) ou Glycémie 2 h post-75 g de glucose oral $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) ou HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) ou Glycémie aléatoire $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) avec symptômes classiques d'hyperglycémie ou crise hyperglycémique			
Hyperglycémie				
Hyperglycémie modérée	Glycémie entre 6,1 et 7,0 mmol/l	Sans indication d'intervention médicamenteuse		
Hyperglycémie selon CTCAE v4.03 ²	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	Glycémie à jeun entre 7,0 et 8,9 mmol/l	Glycémie à jeun entre 8,9 et 13,9 mmol/l	Glycémie entre 13,9 et 28 mmol/l	Glycémie supérieure à 28 mmol/l
Hyperglycémie selon CTCAE v5.0 ³	Glycémie au-dessus de la norme ne nécessitant pas d'intervention thérapeutique en général	Changement dans la gestion du diabète par rapport aux valeurs initiales (baseline); introduction d'un ou de plusieurs antidiabétiques oraux	Indication de thérapie insulinaire (insuline basale); indication d'hospitalisation possible	Intervention thérapeutique urgente indiquée (insuline basale/bolus); conséquences potentiellement mortelles; hospitalisation indispensable
Hypoglycémie				
Seuil d'hypoglycémie	Seuil de glycémie aléatoire inférieur à 3,9 mmol/l (en particulier chez un patient diabétique sous traitement)			

L'inhibition de «points de contrôle» immunitaire peut également provoquer des effets secondaires divers liés au système immunitaire, rapportés chez 50 à 60% des patients traités par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI). Parmi ces effets indésirables, nous retrouvons la survenue du diabète autoimmunitaire, avec une prévalence moyenne variant de 0,02 à 0,9%.^{1,6,7} Bien que rare, le diabète se manifeste en général de manière brutale, par un tableau clinique d'acidocétose (présentation initiale chez environ 75% des cas),⁷ parfois sévère. En outre, il est à noter que la quasi-totalité des cas de diabète rapportés sont liés aux thérapies anti-PD-1 ou anti-PD-L1.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un C-peptide fortement abaissé, voire indétectable, révélant un défaut de sécrétion d'insuline et la présence d'anticorps (anti-GAD, anti-IA2 et anti-ZnT8). Ceux-ci ne sont toutefois observés que dans la moitié des cas⁷ et associés à une présentation initiale plus aiguë, avec acidocétose. L'apparition du diabète de type 1 est décrite rapidement, dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement.⁷

Une pancréatite biologique et/ou radiologique peut être associée et serait en lien avec un diabète fulminant décrit dans les populations asiatiques: il existe alors une dissociation de la valeur de l'HbA1c subnormale et de la présentation aiguë.

Un traitement par insulinothérapie avec injections multiples doit être instauré et le patient doit être éduqué à sa gestion quotidienne. La mise en place de capteurs de mesure continue du glucose est fortement recommandée.

Analogues de la somatostatine

Les analogues de la somatostatine (AS) sont employés dans le cadre du traitement de tumeurs neuroendocrines réfractaires

à la prise en charge chirurgicale. Ils ont un double effet au niveau des îlots pancréatiques: inhibition de la sécrétion d'insuline par activation des récepteurs à la somatostatine SST2 (SSTR2) et SST5 (SSTR5); diminution de la sécrétion de glucagon par activation des SSTR2. L'effet glycémique est variable selon l'affinité de chaque AS à ces récepteurs et la fréquence du diabète induit varie de 30 à 40%. Le pasiréotide, dont l'affinité pour les SSTR5 est supérieure, est à l'origine d'une hyperglycémie, le plus souvent modérée, chez environ 90% des patients.⁸ Ainsi, les antidiabétiques oraux qui augmentent directement (sulfonylurées et glinides) ou indirectement (inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)) la sécrétion d'insuline doivent être choisis en première intention. Seuls 10% des cas vont nécessiter un traitement par insuline.

En raison d'une suppression de la production de glucagon prédominante (action sur SSTR2), l'octréotide est, lui, associé à un risque accru d'hypoglycémie.

THÉRAPIES QUI INDUISENT UNE INSULINORÉSISTANCE

Inhibiteurs de tyrosine kinase

La signalisation de l'insuline passe par la liaison à son récepteur (IR) de surface cellulaire, qui est un récepteur tyrosine kinase. Par conséquent, le blocage de l'activité tyrosine kinase peut provoquer une résistance à l'action de l'insuline.^{1,9} Les diabètes sur inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) – utilisés par exemple dans la leucémie myéloïde chronique, les carcinomes hépatocellulaires, rénaux ou pulmonaires – sont le plus souvent modérés, avec une incidence variant de 15 à 40% selon les molécules (nilotinib, dasatinib, pazotinib). Le nilotinib est parmi les ITK les plus hyperglycémiantes. Aucun cas de diabète fulminant n'a été décrit sous ITK.⁹

La prise en charge est essentiellement axée sur l'amélioration de la sensibilité à l'insuline avec utilisation de la metformine en première intention.⁹ Les inhibiteurs de la DPP-4 et la pioglitazone sont les agents de deuxième ligne.^{10,11}

En revanche, des effets opposés sont décrits, soit des hyperglycémies, soit des hypoglycémies, parfois avec une même molécule inhibitrice de tyrosine kinase, par exemple imatinib et sunitinib.⁹ Les hypoglycémies semblent être médiées par une augmentation de l'expression de PPAR γ (Peroxisome Proliferator- Activated Receptor Gamma) et de la sécrétion d'insuline.⁹ Une décroissance du traitement antidiabétique est parfois possible, voire nécessaire, chez les patients déjà diabétiques.

Thérapie de privation androgénique

Les agonistes et antagonistes de la GnRH, thérapies de privation androgénique (TPA) utilisées surtout dans le carcinome métastatique ou localement invasif de la prostate et du sein, favorisent des modifications de la composition corporelle. Ils induisent une prise de poids avec augmentation de la masse adipeuse et une diminution de la masse maigre chez l'homme.¹ Ceci mène à une résistance à l'insuline et un hyperinsulinisme prononcés, qui apparaissent chez 25 à 60% des patients dès 3 mois après l'introduction de la TPA, avec un risque de 45% d'incidence de diabète.¹²

Une méta-analyse portée sur le risque de syndrome métabolique ou ses composants suggère un risque augmenté de 36% de diabète chez les patients traités par une TPA pour le carcinome de la prostate.¹³ Les antagonistes de la GnRH paraissent également induire une insulino-résistance, même s'ils semblent associés à moins d'événements cardiovasculaires. Néanmoins, aucune étude n'a identifié jusqu'à présent une incidence distincte de diabète parmi les différents sous-types de TPA (agonistes ou antagonistes de la GnRH, et antiandrogènes). Le traitement proposé privilégiera donc les agents insulinosensibilisateurs, et/ou permettant une perte pondérale: metformine, inhibiteurs du SGLT2 (sodium-glucose de type 2) et agonistes des GLP-1-R (Glucagon-Like Peptide 1 Receptor). En raison de l'impact de ces thérapies sur le poids, sur le bilan lipidique et plus généralement sur le risque cardiovasculaire, la prise en charge médicale sera donc globale incluant des conseils diététiques, des recommandations d'activité physique régulière et le traitement d'une hypercholestérolémie associée, le cas échéant.

THÉRAPIES QUI INDUISENT UNE RÉSISTANCE ET DIMINUENT LA SÉCRÉTION D'INSULINE

La voie de signalisation phosphatidylinositol-1 kinase (PI3K)/protéine kinase B (Akt)/Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) régule la prolifération et la survie cellulaire, ainsi que la croissance tumorale. Des mutations pathogènes de cette voie sont présentes dans plusieurs cancers. L'évérolimus (inhibiteur de mTOR) et l'alpelisib (inhibiteur de PI3K) sont actuellement utilisés dans le traitement du cancer du sein hormono-sensible métastatique et permettent d'augmenter significativement l'efficacité des traitements endocriniens. Cependant, l'inhibition de la voie PI3K-Akt-mTOR interfère dans le processus normal de signalisation de l'insuline, en

particulier dans les tissus cibles, menant classiquement à une insulino-résistance¹ et à des hyperglycémies de bas grade. Mais cette voie peut être aussi importante dans la cellule β pour la régulation de sa survie et de la sécrétion d'insuline.¹⁴ Des hyperglycémies de haut grade avec insulino-pénie sont donc également observées et se déclarent généralement au cours des deux premières semaines de traitement.¹⁵ L'incidence rapportée de diabète peut ainsi varier de 30 à 65%.

Inhibiteurs de la phosphatidylinositol-1 kinase

Les représentants de cette classe induisent des hyperglycémies de tous grades à une incidence variant de 7 à 40% environ selon les molécules (buparlisib, pilaralisib, alpelisib).¹¹ Inversement, l'idélalisib (inhibiteur PI3K-delta) n'entraîne pas d'hyperglycémies.¹

L'alpelisib (inhibiteur PI3K-alpha) est le plus à risque d'induire un diabète, avec une efficacité antitumorale également plus élevée. Une étude récente a montré une incidence globale d'hyperglycémie de 37% avec possibles hyperglycémies de grades 3 et 4, ayant conduit à l'arrêt définitif de l'alpelisib chez 6,3% des patientes.¹⁶ Dans le cadre de l'étude SOLAR-1, environ un tiers des patients sous alpelisib ont nécessité une thérapie insulinaire et son arrêt au moins transitoire.¹⁵ L'administration de l'insuline, stimulateur de la voie PI3K-Akt-mTOR, pourrait théoriquement altérer l'efficacité antitumorale des inhibiteurs de PI3K, ceci n'a pas été démontré à l'heure actuelle. Relevons que le diabète est le plus souvent réversible après arrêt du traitement.

Ainsi, pour les diabètes de grades 1 et 2, la metformine, puis la pioglitazone seront choisies. Les inhibiteurs de la DPP-4, avec un profil d'effets secondaires faible, peuvent être intéressants dans des situations intermédiaires. L'insuline est le traitement de choix pour les grades 3 et 4.

Inhibiteurs de la protéine kinase B

Les inhibiteurs d'Akt sont connus pour promouvoir des formes moins sévères d'hyperglycémie que les inhibiteurs de PI3K. Dans une étude clinique de phase III avec l'ipatasertib combiné au paclitaxel (cancer du sein avancé), l'incidence d'hyperglycémie tous grades s'est élevée à 20 versus 9% dans le groupe placebo + paclitaxel, avec peu de cas d'hyperglycémies de grade > 3.¹⁷ La metformine est le traitement en première intention.

Inhibiteurs de mTOR

mTOR est une sérine-thréonine kinase de deux complexes (mTORC1 et mTORC2) qui présentent des fonctions distinctes, au niveau de la synthèse des protéines, prolifération et croissance cellulaire.¹⁸ Même s'ils sont moins « diabétogène » que les autres inhibiteurs de cette voie de signalisation, les inhibiteurs de mTOR provoquent un déséquilibre énergétique sur le plan métabolique, menant à une augmentation de l'insulino-résistance et une diminution de la sécrétion d'insuline.^{1,18,19} L'incidence d'hyperglycémie et de diabète sur les inhibiteurs de mTOR varie de 13 à 50% selon les études. Le taux d'hyperglycémie sévère est également augmenté allant de 4 à 12% dans les principaux essais cliniques de phase III.¹⁸

Après la metformine, la prise en charge thérapeutique ultérieure suit les recommandations classiques de prise en charge du diabète.^{18,19}

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE EN FONCTION DU GRADE DIAGNOSTIQUE

La prise en charge thérapeutique du diabète secondaire aux nouveaux agents anticancéreux a été abordée spécifiquement auparavant et est synthétisée dans le **tableau 2**. D'un point de vue diabétologique, les diabètes de grades 1 et 2 devraient être traités assez précocement pour éviter une évolution vers un grade plus élevé.

Compte tenu du risque de dénutrition et d'infection, la prescription des analogues du GLP-1 et des inhibiteurs du SGLT2 est souvent évitée. L'insuline reste un traitement de choix en raison également de ses propriétés anaboliques.

Par ailleurs, les recommandations hygiéno-diététiques associées à la prise en charge du diabète sucré sont moins strictes pour éviter une dénutrition protéino-calorique dans le contexte oncologique.^{6,9,15,19} Enfin, le diagnostic de diabète ne

contre-indique généralement pas la poursuite du traitement anticancéreux, sauf dans des cas sévères, où l'agent oncologique doit être suspendu jusqu'au contrôle de l'hyperglycémie.^{6,9,11,15,19}

SURVEILLANCE

La mesure de la glycémie à jeun et de l'HbA1c avant l'instauration d'une de ces thérapies ciblées est recommandée. Il est ensuite préconisé de suivre la glycémie à jeun, tous les 15 jours pendant le premier mois, puis tous les mois pendant toute la durée du traitement.^{9,11,19}

En cas de traitement par l'inhibiteur de PI3K alpelisib, la surveillance glycémique doit être encore plus précoce. Pour l'immunothérapie par IPCI, il est recommandé de mesurer la glycémie à jeun avant chaque cycle de traitement pendant les 3 premiers mois, puis tous les 3 cycles ou immédiatement en cas d'apparition d'un syndrome polyurie-polydipsie pendant les mois suivants.⁶

Le patient doit être averti des signes cliniques liés à l'hyperglycémie pour pouvoir en informer son médecin.^{6,9,11,15,19}

TABLEAU 2 Traitement du diabète secondaire aux nouvelles thérapies systémiques contre le cancer^a

^aCe tableau est indicatif. Chaque cas clinique doit faire l'objet d'une évaluation individuelle.

^bCe répertoire d'agents anticancéreux est non exhaustif et évolue régulièrement. Les options ne concernent pas seulement les produits enregistrés en Suisse.

^cOctréotide: effet hypoglycémiant; ^dimatinib, sunitinib: effet antihyperglycémiant. +: degré léger; ++: degré modéré; +++: degré sévère.

Anti-PD-1: Programmed Death-1; anti-PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; mTOR: Mammalian Target of Rapamycin; PI3K: Phosphatidylinositol 3-Kinase.

Classe d'agents anticancéreux ^b	Effet hyperglycémiant/diabétogène		Thérapie antidiabétique	
	Diminution de la sécrétion d'insuline	Induction d'une insulino-résistance	Première ligne	Alternative
Thérapies qui diminuent la sécrétion d'insuline				
Inhibiteurs de points de contrôle immunitaire • Anti-PD1 : nivolumab, pembrolizumab, cémplimab • Anti-PD-L1 : atézolizumab, durvalumab, avélumab	++/+++	Non	Insuline basal/bolus	Pompe à insuline
Analogues de la somatostatine^c : lanréotide, pasiréotide, octréotide	+ / ++	Non	Gliptines	• Sulfonylurées • Glinides • Insuline
Thérapies qui induisent une insulino-résistance				
Inhibiteurs de tyrosine kinase^d : axitinib, lenvatinib, pazopanib, dasatinib, sorafénib, sunitinib, régorafénib, vandétanib, cabozantinib, imatinib, nilotinib	Non	+ / ++	Metformine	• Gliptines • Pioglitazone
Thérapie de privation androgénique • Agoniste de la GnRH (gonadoreline) : leuproréline (leuprolide), goséréline, triptoréline, histréline • Antagoniste de la GnRH : dégarélix, cétrorélix, relugolix	Non	++	Metformine	• Agonistes des récepteurs du GLP-1 • Inhibiteurs du SGLT2
Thérapies qui induisent une résistance et diminuent la sécrétion d'insuline				
Inhibiteurs PI3K • Pan-PI3K : buparlisib, pilaralisib • PI3K-alpha : alpelisib, tasélisib • PI3K-delta : idélalisib • PI3K-alpha/delta : copanlisib	+	++/+++	Metformine ± pioglitazone	• Gliptines • Insuline basale • ± bolus
Inhibiteurs Akt (protéine kinase B) • Pan-Akt : ipatasertib, capivasertib, uprosertib • Akt1 : afuresertib	+	+ / ++ / +++	Metformine (± pioglitazone)	Idem inhibiteurs PI3K
Inhibiteurs de mTOR : temsirolimus, sirolimus, évérolimus	+	++/+++	Metformine	Selon guidelines de prise en charge du diabète non iatrogène

Lors de l'arrêt du traitement, des mesures d'autocontrôles glycémiques sont instaurées pendant 4 semaines afin d'ajuster le traitement antidiabétique.^{9,11,12,15,19}

En cas de diabète préexistant, un bon équilibre glycémique avant traitement et une adaptation thérapeutique régulière sont recommandés. La cible thérapeutique d'HbA1c est à individualiser en fonction du contexte mais reste, le plus souvent, fixée à 8,0%. Aucun traitement ne doit être exclu en raison du diabète préexistant. À noter que l'administration concomitante de corticostéroïdes peut augmenter le risque d'hyperglycémie liée aux traitements ciblés, justifiant une surveillance plus rapprochée.

CONCLUSION

Un diagnostic concomitant de diabète est associé à un risque accru de mortalité de toutes causes chez les patients atteints de cancer.¹ Néanmoins, nous ne connaissons pas l'impact du diabète diagnostiqué en cours de traitement sur la morbi-mortalité.

À l'exception de l'acidocétose diabétique induite par immunothérapie anti-PD1/PD-L1, qui peut générer des situations potentiellement graves en l'absence de prise en charge adéquate, les hyperglycémies sont généralement légères à modérées et ne nécessitent pas d'insulinothérapie.

Il ne devrait pas y avoir de contre-indication à poursuivre le traitement oncologique si un bénéfice substantiel est attendu. La survenue d'une réaction adverse de grade ≥ 3 (glycémie > 14 mmol/l) peut nécessiter l'interruption transitoire des agents jusqu'à ce que la glycémie soit compensée. Lors de la survenue de ces effets adverses, une collaboration étroite entre oncologues et diabétologues est essentielle.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Certaines thérapies systémiques anticancéreuses ciblent des voies de signalisation partagées avec celles utilisées pour l'action ou la sécrétion de l'insuline
- Il est recommandé de vérifier la glycémie à jeun et l'HbA1c chez les personnes non diabétiques avant instauration d'une thérapie ciblée
- Les hyperglycémies sont souvent légères à modérées et ne nécessitent pas d'insulinothérapie d'emblée, sauf en cas d'acidocétose induite par immunothérapie anti-anti-PD1/PD-L1 (anti-Programmed Cell Death-1/Programmed Cell Death Ligand-1)
- La survenue d'une réaction adverse de grade ≥ 3 (glycémie > 14 mmol/l) peut justifier une interruption transitoire du traitement anticancéreux

1 *Shariff AI, Syed S, Shelby RA, et al. Novel Cancer Therapies and their Association with Diabetes. *J Mol Endocrinol* 2019;62:R187-99.

2 U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03 (Published: June 14, 2010).

3 U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0 (Published: November 27, 2017).

4 **American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl.1):S14-31.

5 Kotwal A, Haddox C, Block M, et al. Immune Checkpoint Inhibitors: an Emerging Cause of Insulin-dependent Diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2019;7:e000591.

6 *Smati S, Buffier P, Bouillet B, et al. Expert Opinion on Immunotherapy Induced

Diabetes. *Ann Endocrinol (Paris)* 2018;79:545-9.

7 Akturk HK, Kahramangil D, Sarwal A, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-induced Type 1 Diabetes: a Systematic Review and Meta-analysis. *Diabet Med* 2019;36:1075-81.

8 Muhammad A, van der Lely AJ, Delhanty PJD, 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;103:586-95.

9 **Buffier P, Bouillet B, Smati S, et al. Expert Opinion on the Metabolic Complications of New Anticancer Therapies: Tyrosine Kinase Inhibitors. *Ann Endocrinol (Paris)* 2018;79:574-82.

10 Villadolid J, Ersek JL, Fong MK, et al. Management of Hyperglycemia from Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) Targeting T790M-mediated Resistance. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4:576-83.

11 **Goldman JW, Mendenhall MA, Rettinger SR. Hyperglycemia Associated with Targeted Oncologic Treatment:

Mechanisms and Management. *Oncologist* 2016;21:1326-36.

12 Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and Cardiovascular Disease during Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4448-56.

13 Bosco C, Crawley D, Adolfsson J, Rudman S, Van Hemelrijck M. Quantifying the Evidence for the Risk of Metabolic Syndrome and its Components Following Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: a Meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0117344.

14 Assmann A, Ueki K, Winnay JN, Kadowaki T, Kulkarni RN. Glucose Effects on Beta-cell Growth and Survival Require Activation of Insulin Receptors and Insulin Receptor Substrate 2. *Mol Cell Biol* 2009;29:3219-28.

15 Rugo HS, André F, Yamashita T, et al. Time Course and Management of Key Adverse Events during the Randomized Phase III SOLAR-1 Study of PI3K Inhibitor Alpelisib Plus Fulvestrant in Patients with HR-positive Advanced Breast Cancer. *Ann Oncol* 2020;31:1001-10.

16 André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al.

SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1929-40.

17 Dent R, Kim SB, Oliveira M, et al. Double-blind Placebo-controlled Randomized Phase III Trial Evaluating First-line Ipatasertib Combined with Paclitaxel for PIK3CA/AKT1/PTEN-altered Locally Advanced Unresectable or Metastatic Triple-negative Breast Cancer: Primary Results from IPATunity130 Cohort A. Presented at: 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-11, 2020; Virtual. Oral GS3-04. Disponible sur : bit.ly/3n6wrMp

18 Vergès B, Cariou B. mTOR Inhibitors and Diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;110:101-8.

19 Bouillet B, Buffier P, Smati S, et al. Expert Opinion on the Metabolic Complications of mTOR Inhibitors. *Ann Endocrinol (Paris)* 2018;79:583-90.

* à lire

** à lire absolutement