

# INCRÉTINOMIMÉTIQUES ET RISQUE DE CANCER DU PANCRÉAS CHEZ LES PERSONNES ATTEINTES DE DIABÈTE DE TYPE 2

G. AVENIN, M. BERTRAND, C. DRUET, I. YOLDJIAN, M. ZUREIK, R. DRAY-SPIRA  
(GUILLAUME.AVENIN@ANSM.SANTE.FR)

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - Pôle Épidémiologie des Produits de Santé - 143/147 boulevard Anatole France, 93285 Saint-Denis cedex, France

## INTRODUCTION

10 140 nouveaux cancers du Pancréas en France en 2010 avec une mortalité équivalente la même année, principalement des adénocarcinomes du pancréas exocrine. Le diabète est un facteur de risque de cancer du pancréas mais aussi une manifestation précoce du cancer du pancréas.

Des études précliniques ont souligné l'existence de métaplasies des cellules ductales du pancréas sous l'action des incrétonomimétiques. Depuis la commercialisation des Gliptines (2008-2009), un signal de pharmacovigilance a émergé suggérant une augmentation du risque pancréatique et notamment de cancer du pancréas, et ces produits font l'objet d'un suivi national renforcé. Cependant, peu de données pharmacoépidémiologiques sont disponibles à ce jour pour documenter ce risque qui demeure mal étayé.

## OBJECTIFS

L'objectif général de ce travail était d'investiguer le risque de survenue d'un cancer du pancréas associé aux incrétonomimétiques parmi les personnes atteintes de diabète de type II par le biais d'une vaste étude pharmacoépidémiologique en France. Plus spécifiquement, il s'agissait : 1) de mesurer l'association entre exposition aux incrétonomimétiques et risque de cancer du pancréas ; 2) de caractériser cette association en termes de relation dose-effet/durée d'exposition-effet ; 3) de comparer cette association avec celle observée pour les autres antidiabétiques.

## MÉTHODE

### Cohorte observationnelle

Source : données de l'Assurance-Maladie (SNIIRAM) entre 2010 et 2013

- Données de remboursement des médicaments
- Données diagnostiques renseignées par le PMSI et la table des ALD
- Caractéristiques sociodémographiques

### Critères d'inclusion :

- Diabète de type 2 prévalent en 2010
- Affiliation au régime général strict (hors SLM)
- Age entre 40 et 80 ans

### Critères d'exclusion :

- Antécédents de cancer (toute localisation) ou de pancréatectomie avant l'inclusion
- Cancers (toute localisation) ou décès dans les 3 mois suivant l'inclusion
- Contre-indication aux incrétonomimétiques (grossesse, soins et examens de l'allaitement maternel, insuffisance hépatique)

### Période de suivi

- Date d'inclusion: date de première consommation d'un traitement antidiabétique en 2010
- Suivi jusqu'à la survenue d'un cancer quelle que soit sa localisation, d'un décès ou, au plus tard, jusqu'au 31 décembre 2013
- Événement d'intérêt : survenue d'un cancer du pancréas

### Analyses statistiques

L'association entre antidiabétiques et cancer du pancréas a été estimée par un modèle de Cox ajusté sur l'âge, le sexe, les autres antidiabétiques, la sévérité du diabète, le tabac, l'alcool, l'obésité, les antécédents de pancréatite, d'ulcère, de lithiase et d'hépatite.

Les expositions aux différents traitements antidiabétiques ont été traitées comme variables dépendantes du temps.

- Analyse principale: comparaison des personnes exposées aux non exposées séparément pour chacune des classes d'antidiabétiques.
- Analyse selon la dose de traitement délivré, la durée de traitement depuis la 1<sup>re</sup> exposition (chez les initiateurs de gliptines) et l'ancienneté du diabète.
- Comparaison du risque de cancer du pancréas associé aux gliptines versus aux autres antidiabétiques.

## RÉSULTATS

Parmi les 1 346 055 sujets de la cohorte, 554 219 (41%) ont été exposés aux gliptines et 98 101 (7%) aux analogues de la GLP-1. Le suivi moyen était de 44 mois durant lesquels 3 113 cancers du pancréas sont survenus (soit une incidence de 62,9 pour 100 000 personnes-années) : 1 107 parmi les personnes exposées aux gliptines et 157 dans le groupe exposé aux GLP-1.

**Table 1. Caractéristiques de la population d'étude selon l'exposition aux incrétonomimétiques**

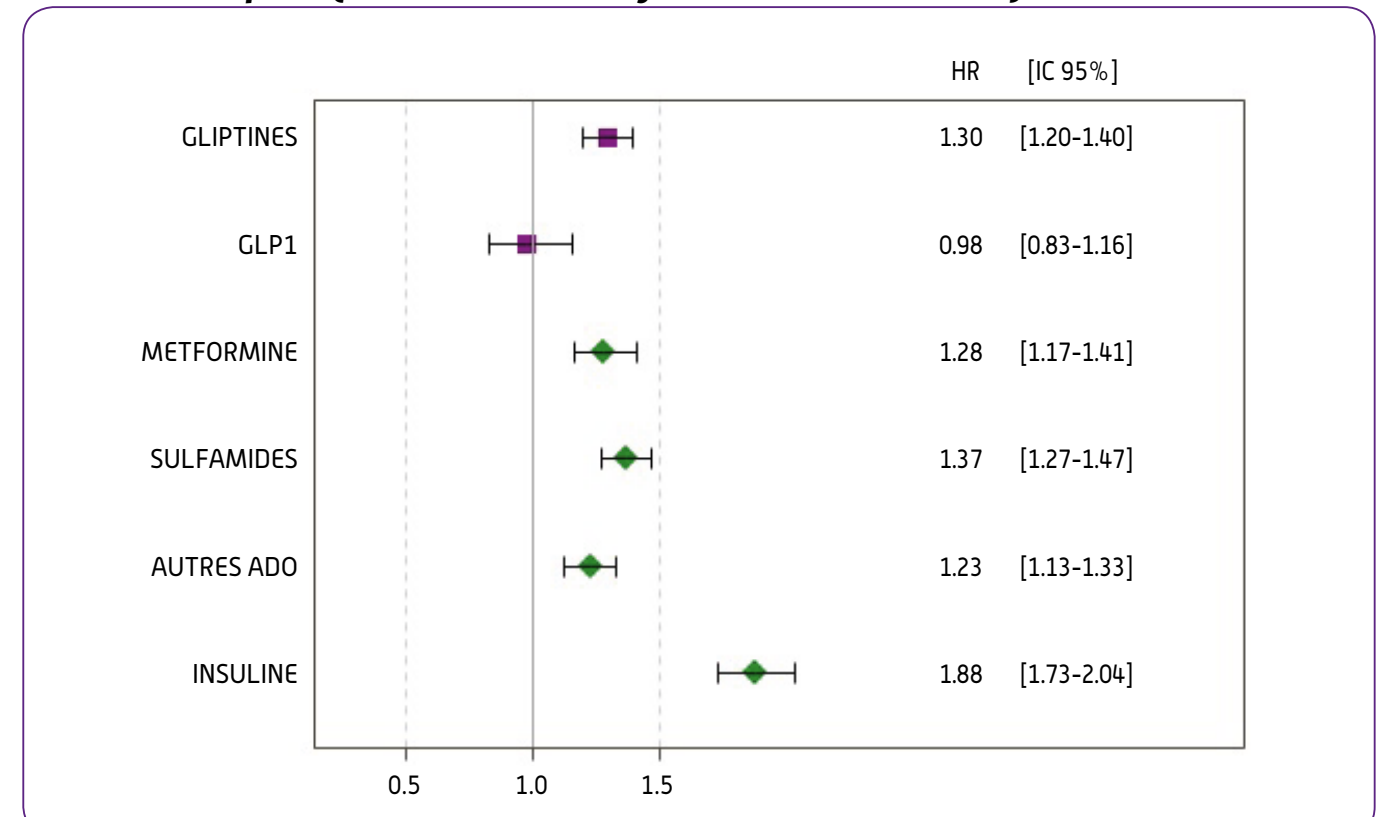
	Ensemble de la cohorte N=1 346 055	Utilisateurs de gliptines N=554 219	Utilisateurs des analogues de GLP-1 N=98 101
<b>À l'inclusion</b>			
Âge moyen (ans)	63,8	62,4	58,8
Femmes	46,0%	45,4%	51,8%
Diabète Complicé <sup>(1)</sup>	17,9%	15,9%	28,9%
Obésité <sup>(2)</sup>	13,5%	13,4%	33,2%
<b>Modalités de suivi</b>			
Patients avec ALD-diabète <sup>(3)</sup>	73,0%	77,8%	86,3%
No moyen d'hospitalisations	2,8	2,3	3,3
No moyen de consultations chez un Médecin Généraliste	22,4	23,3	25,6
No moyen de consultations chez un Spécialiste	6,6	6,9	9,2
No moyen de dosages d'Hba1c	9,2	10,1	10,8
<b>Traitement antidiabétique durant le suivi</b>			
Metformine	83,9%	92,5%	94,1%
Insuline	23,0%	21,9%	53,3%
Sulfamide	54,9%	63,7%	76,6%
Inhibiteur de l'alpha-glucosidase	9,2%	10,5%	10,6%
Répaglinide	15,2%	18,4%	25,6%

(1) rétinopathie ou insuffisance rénale ou artériopathie des membres inférieurs ou neuropathie diabétique

(2) renseigné lors des hospitalisations

(3) donnée manquante pour 14,8 % des sujets

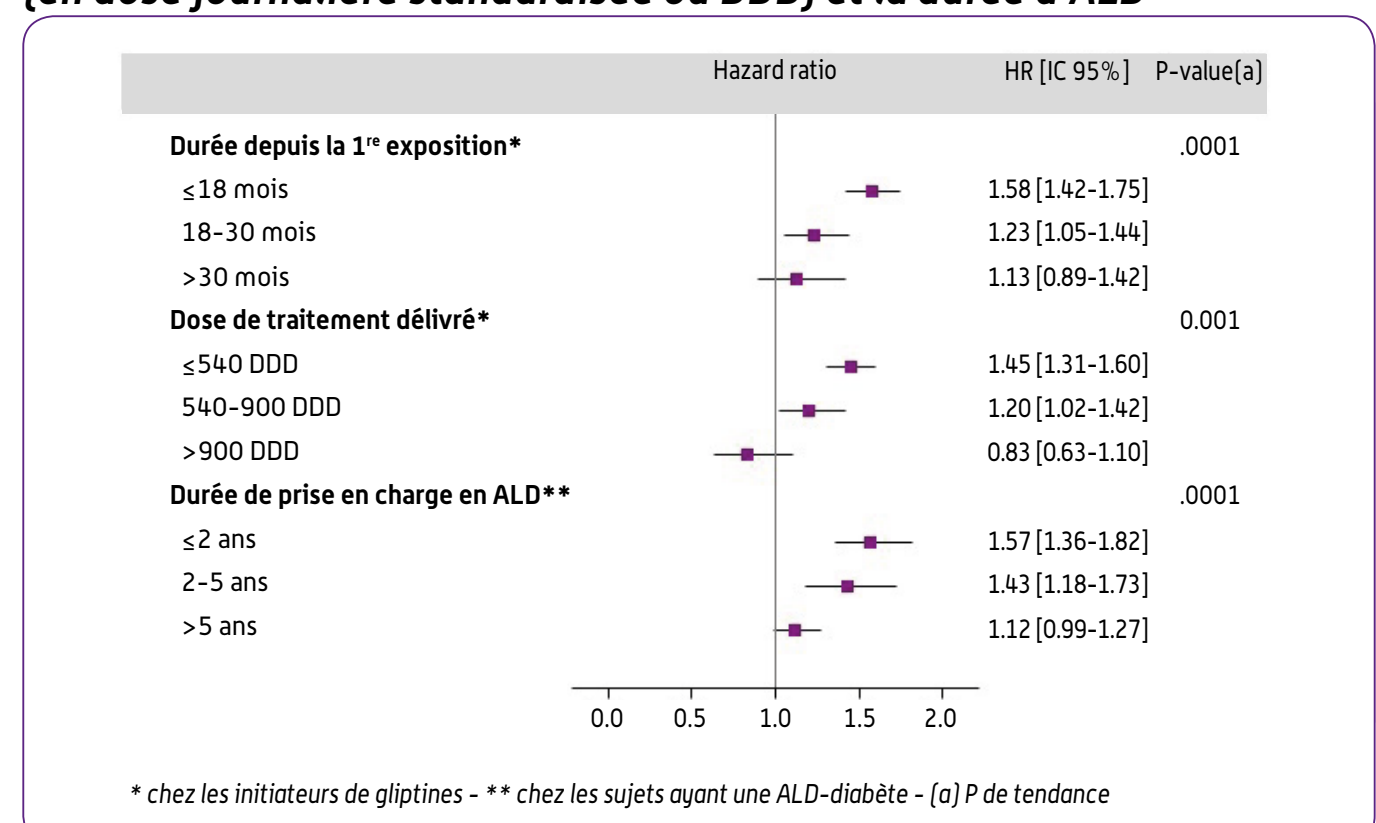
**Figure 1. Risque du cancer du pancréas associé aux différents antidiabétiques (Hazard Ratios ajustés\* et IC à 95 %)**



\* Ajustement sur âge, sexe, utilisation autres antidiabétiques, diabète compliqué, antécédent pancréatite, antécédent ulcère, antécédent lithiase, antécédent hépatite, tabac, alcool et obésité

Le risque de cancer du pancréas était augmenté de 30 % chez les personnes exposées aux gliptines par rapport à celles non exposées et était de même ordre de grandeur pour les autres antidiabétiques oraux. En revanche, la prise de GLP-1 n'apparaissait pas associée au cancer du pancréas.

**Figure 2. Risque du cancer du pancréas associé à l'exposition aux gliptines selon la durée depuis la 1<sup>re</sup> exposition, la dose délivrée (en dose journalière standardisée ou DDD) et la durée d'ALD\*\***



\* Ajustement sur âge, sexe, utilisation autres antidiabétiques, diabète compliqué, antécédent pancréatite, antécédent ulcère, antécédent lithiase, antécédent hépatite, tabac, alcool et obésité

Le risque de cancer du pancréas était particulièrement élevé au début du traitement par gliptines. Il diminuait significativement avec la durée depuis la 1<sup>re</sup> exposition, la dose de traitement délivré et la durée de la maladie (durée d'ALD).

**Table 2. Comparaison du risque de cancer du pancréas associé aux gliptines versus aux autres antidiabétiques**

	N	Cancer du pancréas	HR [IC 95 %]*
<b>Gliptines vs Sulfamides</b>			
Sulfamides sans Gliptines	385 227	1 065	1,0
Gliptines sans Sulfamides	201 044	384	0,89 [0,79-1,0]
<b>Gliptines vs Metformine</b>			
Metformine sans Gliptines	616 297	1 512	1,0
Gliptines sans Metformine	41 436	89	0,93 [0,75-1,16]
<b>Gliptines vs Autres ADO</b>			
Autres ADO sans Gliptines	160 217	466	1,0
Gliptines sans Autres ADO	405 475	814	0,90 [0,79-1,02]
<b>Gliptines vs Insuline</b>			
Insuline sans Gliptines	187 854	630	1,0
Gliptines sans Insuline	432 402	803	0,63 [0,56-0,71]

\* Ajustement sur âge, sexe, utilisation autres antidiabétiques, diabète compliqué, antécédent pancréatite, antécédent ulcère, antécédent lithiase, antécédent hépatite, tabac, alcool et obésité

Les personnes exposées aux gliptines présentaient un risque de cancer du pancréas comparable à celles qui n'étaient pas exposées aux gliptines mais aux sulfamides, à la metformine ou aux autres antidiabétiques oraux.

Analyse complémentaire : l'excès de risque de cancer du pancréas constaté pour les gliptines n'a été retrouvé pour aucun autre cancer.

## CONCLUSION

- L'exposition aux gliptines est associée à une augmentation du risque de cancer du pancréas uniquement au début du traitement.
- Cette association est du même ordre de grandeur pour les autres traitements antidiabétiques oraux.
- Aucune association n'a été retrouvée avec les GLP-1.
- Nos résultats ne sont pas en faveur d'une association causale entre traitement par incrétonomimétiques et cancer du pancréas.
- Un suivi plus long sera utile pour conforter ces résultats rassurants.

## Conflit d'intérêts

Aucun des auteurs n'a de conflit d'intérêts à déclarer.