Etude réalisée en Allemagne

Réf. : Hemkens LG et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. Diabetologia 2009;52(9):1732–1744.

Type d'étude
Etude observationnelle rétrospective sur base de données de l'Assurance maladie (322 732 patients identifiés).

Objectif
Comparer les taux de diagnostic de tumeurs malignes chez des patients insulinotraités par insulines humaines ou par un analogue de l'insuline (insuline détémir non prise en compte).

Population de patients
- patients adultes (âgés de plus de 18 ans ; âge médian de 67 ans) sans antécédents de cancer, ayant été traités en monothérapie par insuline humaine (soluble ou NPH) ou par un de ses analogues (glargine, lispro ou asparte), entre le 1er janvier 2001 et le 30 juin 2005.
- 127 031 patients diabétiques (probablement majoritairement de type 2) sur 322 732 patients insulinotraités inclus dans la base
- 95 804 (75.4%) des patients inclus ont reçu uniquement de l'insuline humaine, 23 855 (18.8%) de la glargine seule, 4 103 (3.2%) de l'asparte seule et 3 269 (2.6%) de la lispro seule.
- suivi moyen de 1,6 an.

Résultats principaux
- Une association positive entre cancer et dose d'insuline, indépendamment du type d'insuline, a été retrouvée.
- Moins de diagnostic de cancer sous glargine vs insuline humaine (RR de 0,85 IC95% [0,79 - 0,93] si la dose quotidienne n'est pas prise en compte dans l'analyse.
- Après ajustement sur la dose, le diagnostic de cancer a été plus fréquent chez les patients sous glargine ($p < 0.0001$) que chez ceux sous insuline humaine (relation dose effet après ajustement) :
  - RR = 1.09 [1,00 ; 1,19] pour une dose quotidienne de 10 UI
  - RR = 1.19 [1,10 ; 1,30] pour une dose quotidienne de 30 UI
  - RR = 1.31 [1,20 ; 1,42] pour une dose quotidienne de 50 UI.
- La mortalité toutes causes a été plus élevée dans le groupe glargine que dans le groupe insuline humaine : un effet dose est mis en évidence avec un résultat significatif pour une dose quotidienne de 50 UI.
- Pas de différence statistique en termes de taux de diagnostic de cancer (et de mortalité) entre le groupe insuline humaine et les groupes asparte (p=0.30) et lispro (p=0.96).

Principaux biais
- faible temps de suivi des patients (1,31 an sous glargine vs 1,70 an sous insuline humaine) et dose médiane de 22 unités/j sous glargine vs 37 unités/j sous insuline humaine)
- non prise en compte de certains facteurs de confusion, notamment IMC, résistance à l'insuline, tabagisme, ancienneté et gravité du diabète, équilibre glycémique.
- nombre relativement limité de patients traités par insuline asparte et lispro : conclusions moins robustes pour ces deux analogues.
- nombre élevé de patients (71 784) exclus de l'analyse pour cause d'un changement d'insuline.

A cause des limites méthodologiques de cette étude, trois autres études ont été menées afin de corroborer ou non ces résultats avant publication de l'article original dans la revue Diabetologia (études réalisées chez des patients suédois, écossais et anglais).

Etude réalisée en Suède

Réf. : Jonasson JM et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies - a population-based follow-up study in Sweden. Diabetologia 2009;52(9):1745–1754.

Type d'étude
Etude observationnelle liant les données extraites de plusieurs registres nationaux (Prescribed Drug Register, The Cancer Register, The Swedish National Diabetes Register, The Cause of Death Register : 114 841 patients insulinotraités identifiés en 2005) ; cohorte historique (analyse rétrospective).

Objectif
Evaluer la survenue à court terme de cancer sous insuline glargine (cancers toutes localisations, cancers du sein chez la femme, de la prostate et gastro-intestinaux, mais pas les cancers du colon).

Population de patients
- 114 841 patients diabétiques (probablement majoritairement de type 2), âgés de 35 à 84 ans fin 2005, ayant eu au moins une prescription d'insuline au second semestre 2005, suivis jusqu'au 31 décembre 2007.
- 5 970 patientes (5,2%) n'ont reçu que la glargine, 20 316 patients (17,7%) une association glargine + autre insuline et 88 555 (77,1%) une autre insuline que la glargine.

Résultats principaux
- les patientes traitées par glargine seule ont eu un risque accru de survenue de cancers du sein par rapport à celles traitées par une autre insuline, avec un RR de 1,91 [1,25 ; 2,89].
- le RR a été de 1.99 [1,31 ; 3,03] après ajustement sur l'âge et de 1,97 [1,29 ; 3,00] après ajustement sur l'âge, le tabagisme, l'IMC, l'âge au moment de la survenue du diabète, l'âge au premier enfant, les maladies cardiovasculaires et l'utilisation de la metformine.
- Aucune différence n'a été retrouvée pour la survenue des cancers gastro-intestinaux et de la prostate entre le groupe glargine et les autres groupes.

Principaux biais
- Résultat non retrouvé chez les patientes recevant de l'insuline glargine + autres insulines. A noter qu'il y a eu davantage de patientes jeunes (âgées de 35 à 54 ans) dans le groupe recevant une association que dans les autres groupes ce qui a pu conduire à une sous-estimation du risque de cancer du sein : facteur confondant ?
- Non prise en compte de certains facteurs de confusion, notamment équilibre glycémique.
- Pas de relation dose-effet analysable dans cette étude.

Etude réalisée au Royaume-Uni

Réf. : Currie CJ et al. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. Diabetologia 2009;52(9):1766–1777.

Type d'étude
Etude observationnelle : cohorte rétrospective à partir des données de la base THIN (2.26 millions de patients traités au Royaume-Uni par les médecins généralistes).

Objectif
Evaluer la survenue de tumeurs solides toutes localisations et notamment de cancers du sein, du colon, du pancréas ou de la prostate, chez des patients sous antidiabétiques oraux, insuline humaine et/ou analogues de l'insuline (dont la glargine).

Population de patients
- Patients âgés de plus de 40 ans ayant débuté un traitement par antidiabétiques oraux ou par insuline après 2000.
- Un total de 62 809 patients ont été classés en quatre groupes : monothérapie par metformine (cohorte 1 de 31 421 patients) ; monothérapie par sulfamide hypoglycémiant (cohorte de 2 de 7 439 patients) ; association metformine + sulfamide hypoglycémiant (cohorte 3 de 13 882 patients) ou traitement par insuline (cohorte 4 de 10 067 patients). Parmi les patients insulinotraités, 2 286 patients étaient sous glargine seule, 1 262 sous NPH seule, 2 483 sous un analogue biphasique et 2 003 sous insuline humaine biphasique et 2 033 sous association d'insulines.
- un groupe de 14 304 patients « naïfs de tout médicament hypoglycémiant » a été également considéré.

Résultats principaux
- En comparaison à la metformine en monothérapie, les autres traitements du diabète ont été associés à un risque plus élevé de survenue de cancer :
  - metformine + sulfamides : RR = 1,08 [0,96 ; 1,21]
  - sulfamides : RR = 1.36 [1,19 ; 1,54]
  - traitements à base d'insuline : RR = 1.42 [1,27 ; 1,60]
  - si ajout de la metformine à l'insuline : RR = 0.54 [0,43 ; 0,66]
- Absence de différence sur la survenue de cancers entres insulines vs glargine :
  - Insuline humaine basale RR = 1.24 [0,90 ; 1,70]
  - Insuline humaine biphasique RR = 0.88 [0.66 ; 1.19]
  - Insuline analogue biphasique RR = 1.02 [0.76 ; 1.37]
- Le risque de cancer des patients « naïfs de médicament antidiabétique » a été similaire à celui des patients sous metformine (RR de 0.90 [0,79 ; 1,03]).
- Comparé à la metformine, le traitement par insuline (quelle que soit l'insuline) augmente le risque de cancer colorectal (RR = 1,69 [1.23 ; 2.33]) et de cancer pancréatique (RR = 4.63 [2,64 ; 8,10]), mais n'a pas d'influence sur le risque de cancer du sein ou de la prostate.

A noter que les sulfamides ont été associés aussi à une augmentation des risques de cancer colorectal (RR = 1,80 [1,29 ; 2,53]) et de cancer pancréatique (RR = 4,95 [2,74 ; 8,96]) similaire à ceux observés avec l'insuline.

Principaux biais
- Nombre d'événements « cancers » relativement faible, ne permettant pas une analyse séparée des différents types d'insulines pour chaque cancer.
- Non prise en compte de certains facteurs de confusion, notamment équilibre glycémique.
- Pas d'évaluation possible d'une relation dose effet.

Etude réalisée en Ecosse

Réf. : Colhoun HM et al. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland : a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Diabetologia 2009;52(9):1755–1765.

Type d'étude
Etude de cohorte historique à partir d'un registre national écossais de patients diabétiques, lié au registre de cancers écossais

Population de patients
- Base de données de patients diabétiques (219 965 patients inclus en 2009) liée au registre des cancers et au registre des décès écossais.
- patients adultes (âgés entre 35 et 84 ans fin 2005), diabétiques, ayant été traités par insuline entre le 1er janvier 2002 et le 31 décembre 2005.
- 3 groupes de patients : traités par insuline glargine en monothérapie, traités par insuline glargine en association avec d'autres insulines et traités par d'autres insulines
- 2 cohortes définies au sein de cette population : une cohorte globale de 36 254 patients ayant été exposés 4 mois en 2003 et une cohorte de 12 852 patients nouvellement traités par insuline durant la période considérée.
- Dans la cohorte globale : 13 746 patients DT1, 19 899 patients DT2 et 2 609 patients dont le type de diabète était non défini (considérés comme DT1 si l'âge au diagnostic ou l'utilisation d'insuline ont été faits avant l'âge de 30 ans, DT2 si l'âge au diagnostic ou l'utilisation d'insuline ont été faits après l'âge de 35 ans et type indéterminé si l'âge au diagnostic ou l'utilisation d'insuline ont été faits entre 30 et 35 ans)
- Dans la cohorte globale, 3 959 patients (10.9%) ont reçu de l'insuline glargine (3 512 en association avec d'autres insulines et 447 en monothérapie) et 32 295 (89.1%) ont reçu d'autres types d'insuline.
- suivi maximal de 4 ans (durée moyenne de suivi non précisée)

Objectif
Evaluer la survenue de cancers chez les patients diabétiques traités par insuline glargine par rapport aux patients traités par les autres types d'insuline (cancers toutes localisations et cancer du sein, de la prostate, colorectal, du poumon et du pancréas).

Résultats
- Pour l'insuline glargine en monothérapie :
  - Augmentation de l'incidence des cancers toutes localisations chez les patients sous insuline glargine seule (RR = 1,55 [1,01 ; 2,37]) vs les patients sous autres insulines.
  - Augmentation de l'incidence des cancers du sein chez les patients sous insuline glargine seule vs ceux sous autres insulines (RR = 3,30 [1,46 ; 7,85]).

- Pour l'insuline glargine en monothérapie ou en association :
  - Absence de différence sur l'incidence des cancers toutes localisations :
    - entre les patients sous insuline glargine seule ou en association et les patients non traités par glargine (RR = 1,02 [0.77 ; 1,36]) ;
    - entre les patients traités par insuline glargine associée à d'autres insulines et ceux traités par d'autres insulines (RR = 0,81 [0,55 ; 1,18]).
    - Absence d'augmentation de l'incidence des cancers du sein parmi les patients recevant notamment glargine vs autres (RR = 1,49 [0.79 ; 2,83])

Principaux biais

- biais d'indication même si les résultats ont été ajustés sur certaines covariables (non comparabilité des groupes sur le sexe, l'âge, l'IMC, l'HbA1c, la durée du diabète, l'âge au diagnostic, le type de diabète, un traitement antérieur par insuline, la consommation de tabac).
- nombre faible de patients traités par glargine (10%) vs autres insulines (90%)
- faible nombre d'événements ne permettant pas une analyse par type de cancers
- changement de traitement non pris en compte
- stade de progression du diabète et traitement antérieurs non pris en compte dans l'analyse de la cohorte globale
- absence de données sur les posologies administrées et sur l'exposition cumulative des traitements antérieurs

Etude réalisée en Italie

Réf. : Mannucci E et al. Doses of insulin and its analogues and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2010;33(9):1997-2003.
(Conflits d'intérêt déclarés : Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis)

Type d'étude
Etude cas-témoin nichée dans une cohorte

Objectif
Evaluer l'association à long terme entre l'incidence du cancer et l'utilisation de différentes insulines, en considérant les doses d'insulines et d'autres facteurs confondants (dont l'exposition à la metformine) que ceux pris en compte dans les études antérieures.

Population de patients
- 1 340 patients DT2, sans antécédents de cancer, traités par insuline entre le 1er janvier 1998 et le 31 décembre 2007 et vivant à Florence au début de l'étude.
- chaque cas a été apparié à 1 à 5 témoins sur la durée de suivi, l'âge, le sexe et l'IMC.
- durée médiane de suivi : 75.9 mois
- durée d'exposition aux traitements antidiabétiques sur les 10 dernières années :
  - pour la metformine : 27.5 mois en moyenne chez les cas et 40 mois chez les témoins
  - pour les insulines : 20 mois chez les cas et 50 mois chez les témoins

Résultats
112 patients ayant eu un nouveau diagnostic de cancer (incidence = 1.9 / 100 PA) ont été comparés à 370 témoins :
- l'exposition à l'insuline n'a pas différé entre les cas et les témoins et la durée moyenne de traitement par glargine a été similaire entre les groupes.
- la dose quotidienne moyenne d'insuline glargine chez les cas a été supérieure à celle utilisée chez les témoins (0.24 [0.10 ; 0.039] U/kg vs 0.16 [0.12 ; 0.24] U/kg, p=0.036).
- la proportion de patients ayant été traités par des doses ≥ 0.3 U/kg/jour (haute dose) ou plus de glargine a été plus importante chez les cas que chez les témoins (11.6% vs 3.8%, p=0.002), même après ajustement sur le score de comorbidités de Carlson, l'administration d'autres insulines et l'exposition à la metformine (OR = 5.43 [2.18 ; 13.53], p<0.001)
- Aucune association entre cancer et dose n'a été observée avec les insulines NPH (OR = 0.75 [0.41 ; 1.37), p=0.35) et les autres analogues
- A noter qu'après ajustement, le temps d'exposition à la metformine et les doses de metformine ont été associés à un risque moindre de cancers (OR = 0.993 [0.986 ; 0.999], p=0.046 et OR = 0.943 [0.915 ; 0.971], p≤0.01, respectivement).

Principaux biais
- non prise en compte de certains facteurs de confusion, notamment sévérité du diabète, équilibre glycémique.
- effectifs insuffisants pour disposer de résultats pour les insulines asparte et détémir ainsi que par type de cancers
- choix arbitraire de la haute dose (définie par 0.3 UI/kg/jour)

Etude réalisée à Taïwan

Nous ne disposons pas de tous les éléments méthodologiques (seul un abstract est disponible) pour faire une analyse critique des résultats. Nous pouvons noter le faible nombre d'événements et la courte période de suivi.
NB : Cette étude rétrospective a porté sur des patients âgés de 20 ans ou plus, dont un traitement par insuline glargine (n=2 844) ou insuline intermédiaire ou de longue durée (n=2 804) a été initié entre 2004 et 2006, et qui n'étaient pas déjà porteur d'un cancer, suivis jusqu'à leur décès ou fin 2006.
Le taux d'incidence des cancers a été de 13.3 / 1000 patient-année (PA) dans le groupe insuline glargine (33 cas pour 2 472 PA) et de 16.4 / 1000 PA dans l'autre groupe (60 cas pour 3 668 PA), sans différence significative entre les deux groupes (HR ajusté = 0.79 [0.51 ; 1.22]). Aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes sur la mortalité (HR ajusté = 0.93 [0.35 ; 2.51]).

Conclusion

Les études épidémiologiques, rétrospectives, publiées dans la Revue Diabetologia en 2009 ont été menées sur de larges bases de données essentiellement chez des patients diabétiques de type 2 et n'ont pas pris en compte l'ensemble des facteurs de confusion connus. Trois d'entre-elles suggèrent l'existence d'un lien entre insuline glargine et cancers, la quatrième étude suggère un effet protecteur de la metformine sur ce risque.

En 2010, une nouvelle étude cas-témoin publiée dans Diabètes Care, portant sur de plus faibles effectifs de patients diabétiques de type 2 mais prenant davantage en compte les facteurs de confusion potentiels, suggère à nouveau l'existence d'un risque plus élevé de cancers avec l'insuline glargine.

Toutefois, une des critiques majeures qui peut être faite à l'encontre de la majorité de ces études est l'absence de prise en compte du contrôle glycémique dans l'analyse des résultats (à l'exception de l'étude écossaise, dans laquelle l'analyse a été ajustée sur l'HbA1C notamment).

Il y a donc une congruence des résultats épidémiologiques actuellement disponibles vers un sur-risque potentiel de cancer lié à l'utilisation d'insuline glargine.

Les études épidémiologiques demandées par l'EMA, spécifiquement centrées sur l'étude de l'association cancer et insuline (dont glargine), permettront d'apporter des éléments supplémentaires pour l'appréciation de ce risque.