

Exposition aux incrétinomimétiques et risque de cancer du pancréas chez les patients atteints de diabète de type 2

Décembre 2016

Exposition aux incrétinomimétiques et risque de cancer du pancréas chez les patients atteints de diabète de type 2

Etude réalisée par le Pôle Epidémiologie des produits de santé de l'ANSM (Direction scientifique et de la stratégie européenne) :

Guillaume Avenin, Marion Bertrand, Rosemary Dray-Spira, Mahmoud Zureik

Remerciements

Aux experts externes qui ont été sollicités pour valider les résultats et le rapport final de l'étude :

- Mme le Dr Clara BOUCHE, Hôpital Lariboisière (Paris)
- Mr le Dr Jean-Luc FAILLIE, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier (Montpellier)
- Mme le Dr Annick FONTBONNE, UMR 204 Nutripass (Montpellier)
- Mr le Pr Pascal HAMMEL, Hôpital Beaujon (Clichy)

L'analyse des liens d'intérêt déclarés par ces experts n'a identifié aucun conflit d'intérêt.

Résumé

Introduction

Les risques associés aux incrétinomimétiques (inhibiteurs de la DPP-4 ou gliptines ; analogues du GLP-1), notamment vis-à-vis du cancer du pancréas, demeurent encore mal étayés et font l'objet d'un suivi national renforcé. L'objectif de cette étude était de mesurer le risque de cancer du pancréas associé aux incrétinomimétiques en France via l'utilisation de bases de données médico-administratives.

Méthodes

L'étude a porté sur les données nationales de l'assurance maladie chaînées aux données d'hospitalisations (SNIIRAM-PMSI). Tous les affiliés au régime général de 40 à 80 ans ayant un diabète de type 2 prévalent en 2010 ont été inclus et suivis jusqu'au 31/12/2013 ou jusqu'à la date de survenue d'un cancer ou du décès. Pour chaque type de traitement antidiabétique, les sujets ont été considérés comme exposés à partir de trois mois après la date de sa première délivrance. Le risque de survenue d'un cancer du pancréas associé aux incrétinomimétiques et aux autres antidiabétiques a été estimé à l'aide de modèles de Cox ajustés sur : âge, sexe, sévérité du diabète, comorbidités, et indicateurs de consommation tabagique sévère, de consommation excessive d'alcool et d'obésité morbide.

Résultats

Parmi les 1 346 055 personnes incluses (54% d'hommes, âge moyen 63,8 ans), 41,1% ont été exposées aux gliptines et 7,2% aux analogues du GLP-1. Au total, 3113 cancers du pancréas sont survenus pendant un suivi moyen de 3,7 ans.

Le risque de cancer du pancréas apparaissait significativement plus élevé chez les personnes exposées vs. non-exposées aux gliptines (Hazard Ratio ajusté [HRa]=1,3 ; IC95% : [1,2-1,4]). Le risque décroissait avec la durée d'exposition depuis l'initiation (≤ 18 mois : HRa=1,6 [1,4-1,8] ; >30 mois : HRa=1,1 [0,9-1,4]), avec la dose de traitement délivré (≤ 540 ddd : HRa=1,5 [1,3-1,6] ; >900 ddd : HRa=0,8 [0,6-1,1]) et l'association était particulièrement importante dans le cas d'un diabète récent (durée d'ALD <2 ans : HRa=1,6 [1,4-1,8] ; durée d'ALD >5 ans : HRa=1,1 [1,0-1,3]).

L'exposition aux autres antidiabétiques oraux (metformine/sulfamides/autres) était également associée à un risque accru de cancer du pancréas, avec une augmentation de risque du même ordre de grandeur que celle associée aux gliptines pour tous les autres antidiabétiques oraux (HRa de 1,2 à 1,4).

En revanche, l'exposition aux analogues du GLP-1 n'était pas associée au risque de cancer du pancréas (HRa : 1,0 [0,8-1,2]).

Conclusion

L'exposition aux gliptines était associée à une augmentation du risque de cancer du pancréas. Cependant, le fait que cette association soit particulièrement marquée dans la période suivant l'initiation du traitement et similaire à celle observée pour les autres antidiabétiques oraux suggère qu'elle reflète probablement un phénomène de causalité inverse : l'initiation des gliptines serait le résultat d'un déséquilibre du diabète lui-même dû à la survenue d'un cancer du pancréas non encore diagnostiqué, plutôt qu'un facteur causal de ce cancer.

Les résultats de cette étude ne fournissent donc pas d'argument en faveur d'un risque spécifique des incrétinomimétiques vis-à-vis du risque de cancer du pancréas.

Sommaire

RESUME	2
TABLE DES MATIERES	4
1. INTRODUCTION	9
1.1. LE DIABETE	9
1.2. LE CANCER DU PANCREAS	11
1.3. LES INCRETINOMIMETIQUES	12
1.3.1. LES ANALOGUES DU GLP-1	12
1.3.2. LES INHIBITEURS DE LA DPP-4	12
1.3.3. INCRETINOMIMETIQUES ET RISQUE PANCREATIQUE	12
1.4. OBJECTIFS	12
2. MATERIEL ET METHODE	13
2.1. SCHEMA D'ETUDE	13
2.2. SOURCE DES DONNEES	13
2.2.1. DONNEES DE CONSOMMATION INTER-REGIMES	13
2.2.2. DONNEES HOSPITALIERES DU PMSI	14
2.3. POPULATION D'ANALYSE	14
2.3.1. CRITERES D'INCLUSION	14
2.3.2. CRITERES DE NON INCLUSION	14
2.3.3. SUIVI DES PATIENTS	15
2.4. VARIABLES CONSIDEREES	15
2.4.1. EVENEMENTS D'INTERETS	15
2.4.2. VARIABLES D'EXPOSITION	16
2.4.3. COVARIABLES	17
2.5. ANALYSES STATISTIQUES	18
2.5.1. GENERALITES SUR L'EXPOSITION	18
2.5.2. ANALYSES DESCRIPTIVES	18
2.5.3. ANALYSE PRINCIPALE	19
2.5.4. ANALYSE SELON LA DOSE ET LA DUREE DE TRAITEMENT	19
2.5.5. ANALYSES COMPLEMENTAIRES	19
2.5.6. ANALYSES DE SENSIBILITE	20
3. RESULTATS	22
3.1. CONSTITUTION DE LA COHORTE	22
3.2. DESCRIPTION DE LA POPULATION D'ETUDE	23
3.2.1. CARACTERISTIQUES DES PERSONNES EXPOSEES AUX GLIPTINES	23
3.2.2. CARACTERISTIQUES DES PERSONNES EXPOSEES AUX ANALOGUES DE GLP-1	25
3.3. DESCRIPTION DES CANCERS DU PANCREAS SELON L'EXPOSITION AUX INCRETINOMIMETIQUES	27

3.4. EXPOSITION AUX INCRETINOMIMETIQUES ET RISQUE DE CANCER DU PANCREAS	27
3.4.1. RISQUES SELON LA CLASSE THERAPEUTIQUE : INCRETINOMIMETIQUES ET AUTRES ANTIDIABETIQUES	28
3.4.2. RISQUES SELON LES DIFFERENTES MOLECULES DE GLIPTINES	30
3.4.3. RISQUES SELON LA DOSE DELIVREE ET SELON LA DUREE DEPUIS LA 1ERE EXPOSITION AUX GLIPTINES	30
3.5. ANALYSES COMPLEMENTAIRES	32
3.5.1. EXPOSITION AUX GLIPTINES ET RISQUE DE SURVENUE D'AUTRES CANCERS	32
3.5.2. COMPARAISON DU RISQUE DE CANCER DU PANCREAS ASSOCIE AUX GLIPTINES VERSUS AUX AUTRES ANTIDIABETIQUES	32
3.5.3. STRATIFICATIONS SUR LA DUREE DE LA MALADIE, L'AGE, LE SEXE ET LA SEVERITE DU DIABETE	33
3.6. ANALYSES DE SENSIBILITE	34
4. DISCUSSION	37
4.1. SYNTHESE DES RESULTATS	37
4.2. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE	37
4.2.1. FORCES	37
4.2.2. LIMITES	39
4.3. INTERPRETATION DES RESULTATS ET MISE EN PERSPECTIVE AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE	41
5. CONCLUSION	44
6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	45
7. ANNEXES	49
7.1. DICTIONNAIRE DES VARIABLES	49
7.1.1. VARIABLES DEMOGRAPHIQUES	49
7.1.2. CRITERES DE JUGEMENT	49
7.1.3. COMPLICATIONS DU DIABETE	51
7.1.4. FACTEURS DE CONFUSION	52
7.2. DONNEES COMPLEMENTAIRES SUR L'ASSOCIATION ENTRE ANALOGUES DE GLP-1 ET CANCER DU PANCREAS	55
7.3. DONNEES METFORMINE/SULFAMIDES/INSULINE/AUTRES ADO	56
7.4. INCIDENCES DES CANCERS	58

Liste des tableaux

Tableau 1 : Analogues du GLP-1	12
Tableau 2: Inhibiteurs de la DPP4.....	12
Tableau 3 : Catégories d'exposition aux antidiabétiques et codes ATC	17
Tableau 4: Caractéristiques de la population d'étude à la date d'inclusion selon le statut d'exposition aux gliptines	23
Tableau 5 : Traitements antidiabétiques à l'inclusion et au cours du suivi selon le statut d'exposition aux gliptines.....	24
Tableau 6 : Caractéristiques de la population d'étude à la date d'inclusion selon le statut d'exposition aux GLP-1	25
Tableau 7 : Traitements antidiabétiques à l'inclusion et au cours du suivi selon le statut d'exposition aux analogues de GLP-1.....	26
Tableau 8 : Temps de survenue des cancers du pancréas depuis la date d'inclusion	27
Tableau 9 : Description des cancers du pancréas	27
Tableau 10 : Risque du cancer du pancréas associé aux différents antidiabétiques.....	29
Tableau 11 : Risque de cancer du pancréas associé aux types de gliptines.....	30
Tableau 12 : Risque de cancer du pancréas associé aux gliptines en fonction de la durée depuis la 1 ^{ère} exposition et de la dose de traitement délivré (N=1167403)	30
Tableau 13 : Association entre gliptines et différents types de cancer	32
Tableau 14 : Comparaison du risque de cancer du pancréas associé à l'exposition aux gliptines versus aux autres classes d'antidiabétiques.....	33
Tableau 15 : Association entre gliptines et cancer du pancréas en fonction de la durée en ALD pour diabète	34
Tableau 16 : Association entre gliptines et cancer du pancréas en fonction de l'âge, du sexe et de la sévérité clinique du diabète	34
Tableau 17 : Relation dose/effet et temps/effet entre GLP-1 et le cancer du pancréas chez les initiateurs.....	55
Tableau 18 : Relation entre analogues de GLP-1 et le cancer du pancréas après stratification sur la durée d'Affection Longue Durée (ALD).....	55

Tableau 19 :Risque de cancer du pancréas selon les différentes molécules de GLP-1	55
Tableau 20 : Caractéristiques de la population d'étude à la date d'inclusion selon l'exposition aux antidiabétiques	56
Tableau 21 : Relation entre les antidiabétiques autres que les incrétinomimétiques et le cancer du pancréas après stratification sur la durée d'ALD-diabète	57
Tableau 22 : Relation temps/effet entre les antidiabétiques autres que les incrétinomimétiques et le cancer du pancréas chez les initiateurs	57
Tableau 23 : Association entre les antidiabétiques autres que les incrétinomimétiques et différents cancers	58
Tableau 24 : Incidence pour 100 000 personnes-années des différents cancers en fonction de l'âge et du sexe	58

Liste des figures

Figure 1 : stratégie thérapeutique dans le DNID recommandée par la HAS.....	10
Figure 2 : Flow chart.....	22
Figure 3 : Facteurs de risque associés au cancer du pancréas.....	29

Liste des abréviations

AD	Antidiabétique
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATC	(Système de Classification) Anatomique, Thérapeutique et Chimique
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CIM-10	Classification Internationale des Maladies – version 10
CIP	Code Inter-Pharmaceutique
CMU-c	Couverture Maladie Universelle complémentaire
CNAMTS	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
DAS	Diagnostic(s) Associé(s) Significatif(s)
DDD	Daily Dose Delivery
DCIR	Données de Consommation Inter-Régimes
DP	Diagnostic Principal du séjour
DR	Diagnostic Relié au diagnostic principal du séjour
DPP-4	(inhibiteur) Dipeptyl-Peptidase-4
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
HR	Hazard Ratio
GLP-1	(hormone) Glucagon-Like Peptide-1
GIP	(hormone) peptide insulino-tropique glucose-dépendant
IC95%	Intervalle de Confiance à 95%
INH	Inhibiteur des alpha-glucosidases
MCO	Médecine-Chirurgie-Obstétrique
MSA	Caisse nationale des salariés et exploitants agricoles
NIR	Numéro d'Inscription au Référentiel
PGR	Plan de Gestion des Risques
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RG	Régime Général de l'assurance maladie
RR	Risque Relatif
RSI	Régime des Salariés Indépendants
SNIIRAM	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

1. INTRODUCTION

1.1. LE DIABETE

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique définie par une sécrétion inappropriée d'insuline entraînant un taux de glycémie trop élevé. En 2009 sa prévalence est de 4.4% selon l'Institut de veille sanitaire (Bull. Epidémiol. Hebdomad N° 42-43). Généralement asymptomatique dans les premières années d'évolution, il se complique de manifestations rénales, oculaires, neurologiques et vasculaires.

L'objectif thérapeutique est d'empêcher la survenue de ces complications, par un contrôle de la glycémie évalué par l'hémoglobine glycosylée (fraction HbA1c).

La prise en charge du diabète de type 2 (tout comme sa prévention) repose en première intention sur des mesures hygiéno-diététiques. Lorsque ces mesures ne suffisent plus à contrôler la glycémie, le recours aux antidiabétiques (AD) est préconisé.

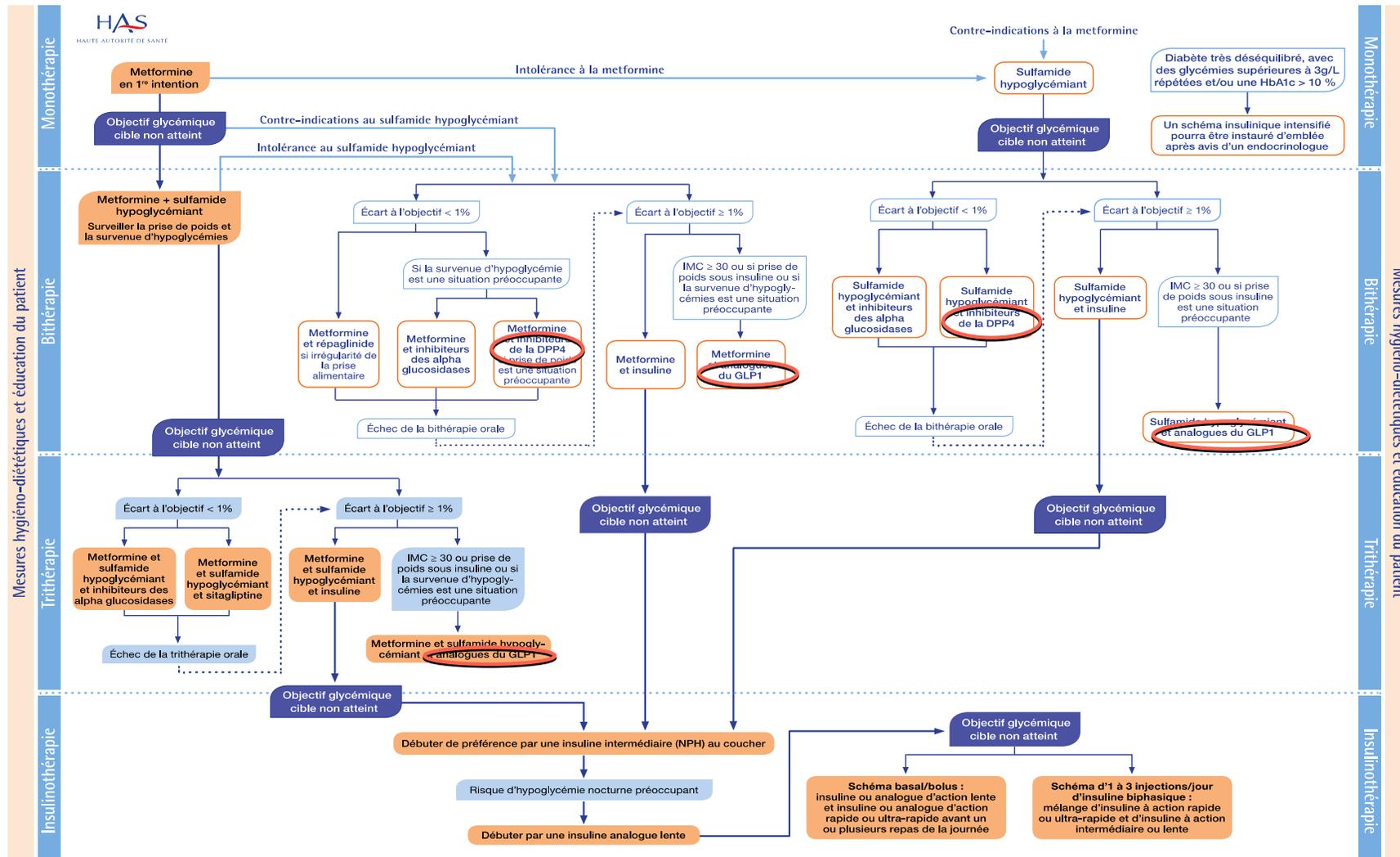
Il existe aujourd'hui 9 classes thérapeutiques d'antidiabétiques :

1. l'insuline par voie sous-cutanée,
2. les biguanides (metformine) par voie orale, agissent sur l'insulinorésistance et diminuent la néoglucogenèse,
3. les sulfamides hypoglycémisants sont insulinosécréteurs via le récepteur SUR,
4. les glinides par voie orale sont insulinosécréteurs via le récepteur Kir,
5. les inhibiteurs des alphaglucosidases intestinales par voie orale, retardent l'absorption du glucose,
6. les glitazones ou thiazolidinediones diminuent la résistance tissulaire à l'insuline,
7. 2 familles de médicaments interagissent sur la voie des incrétines, nous les désignerons génériquement par le terme incrétinomimétiques :
 - 7.1. les analogues du Glucagon-like peptide 1 (GLP-1), administrés par voie sous-cutanée, augmentent de façon glucose-dépendante la sécrétion de l'insuline tout en inhibant la sécrétion de glucagon. Par ailleurs, ils ralentissent la vidange gastrique et diminuent l'appétit. Nous les désignerons dans la suite du document par le terme **analogues du GLP-1**.
 - 7.2. les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DDP-4), administrés par voie orale, favorisent le maintien de l'équilibre glucosique en empêchant la dégradation de l'hormone GLP-1 et de l'hormone peptide insulino-tropique glucose-dépendant (GIP). Nous les désignerons dans la suite du document par le terme **gliptines**.
8. Les inhibiteurs de la SGLT2 empêchent la réabsorption du glucose par le tubule rénal.

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) des glitazones est suspendue en France depuis 2011 suite à une réévaluation de la balance bénéfice-risque et la mise en avant en phase IV d'un risque cardiovasculaire avec la rosiglitazone ou de cancer de la vessie et d'insuffisance cardiaque avec la pioglitazone.

Les recommandations des stratégies thérapeutiques actuelles sont rappelées dans le document de la HAS reproduit sur la page suivante. Elles appellent à l'utilisation des metformines en première intention avec les sulfamides en alternative avant de passer à une éventuelle bithérapie, en cas d'inefficacité thérapeutique, dans laquelle les incrétinomimétiques sont une option.

Figure 1 : stratégie thérapeutique dans le DNID recommandée par la HAS



1.2. LE CANCER DU PANCREAS

La majorité **des cancers du pancréas** porte sur la partie exocrine : il s'agit donc du type **adénocarcinome**. Dans environ 5 % des cas, les tumeurs pancréatiques se développent à partir des cellules endocrines de la glande : on parle alors de tumeurs neuro-endocrines ou de carcinomes endocrines du pancréas. Une infime minorité de cancers se développe sur le tissu conjonctif de l'organe. Il existe aussi différentes tumeurs bénignes du pancréas.

On estime à 12 800 le nombre de nouveaux cas en France survenus en 2012 avec une mortalité équivalente à l'incidence. Environ 70 % des cas se déclarent chez des personnes âgées de plus de 65 ans. Les hommes sont un peu plus touchés que les femmes (taux d'incidence de 7,7 contre 4,7 cas pour 100 000 personnes-années). Entre 1980 et 2005, l'incidence a augmenté de 3,8 % chez les femmes et de 2,0 % chez les hommes ¹. Ceci est sans doute lié au vieillissement de la population, mais d'autres facteurs, notamment environnementaux, ne sont pas exclus.

Les facteurs de risque du cancer du pancréas restent encore mal connus. Dans le cadre de cancer du pancréas sporadique, le tabagisme constitue le facteur de risque majeur ^{2 3 4}. Plus de 20 % des cancers du pancréas lui seraient attribuables (risque multiplié par 2,7 chez les fumeurs réguliers). La consommation excessive et régulière d'alcool multiplierait le risque du cancer du pancréas ³², en favorisant le développement d'une pancréatite aiguë mais ces résultats sont encore actuellement controversés ³¹. Un régime trop riche en graisses animales pourrait jouer un rôle, comme dans de nombreux autres cancers, mais le lien avec l'alimentation fait encore l'objet de recherches. Les pancréatites, chroniques surtout, et certaines lésions précancéreuses (tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas ou cytodénomes mucineux) augmentent le risque de survenue d'un cancer du pancréas. Une susceptibilité héréditaire au cancer du pancréas expliquerait environ 5%-10% de ces cancers. On distingue deux groupes de patients à risque : 1) ceux appartenant à une famille d'agrégation de cas sans mutation germinale identifiée (≥ 2 cas au 1^{er} degré ou ≥ 3 cas quel que soit le degré de parenté ; 2) ceux issus d'une famille pour laquelle une mutation germinale a été identifiée, notamment BRCA1 ou BRCA2 (syndrome cancer sein-ovaire), CDKN2A (mélanome familial), PALB2, STK11 (Peutz-Jeghers), ATM (ataxie télangiectasie) ou PRSS1 (pancréatite héréditaire).

De plus, le diabète constitue un facteur de risque du cancer du pancréas avec un risque relatif compris entre 1,5 et 2 ^{5 6}. Cette association est toutefois plus marquée dans les temps précoces de la maladie diabétique (RR de 5,4 parmi les diabétiques de moins d'un an), le cancer du pancréas exocrine entraînant lui-même un désordre glycémique par sécrétion de peptides inhibant la sécrétion d'insuline ⁷. Le diabète peut dans ces cas s'assimiler à un syndrome paranéoplasique. On considère que le diabète pourrait constituer *per se* un facteur de risque s'il est ancien par rapport au diagnostic du cancer (> 2 ans).

L'existence d'une association entre l'exposition à des médicaments antidiabétiques mis sur le marché de longue date (notamment la metformine, les sulfamides hypoglycémisants et l'insuline) et un risque accru de cancer du pancréas a été rapportée dans plusieurs études ^{38 39 40}. Cependant, cette association a été mise sur le compte d'un phénomène de causalité inverse, le cancer du pancréas étant la cause de l'aggravation du diabète et donc de l'initiation ou de l'intensification du traitement plutôt que sa conséquence.

1.3. LES INCRETINOMIMETIQUES

Les incrétines sont des hormones intestinales impliquées dans le contrôle glycémique. Le Glucagon like peptide 1 (GLP-1) est l'une de ces incrétines. Il est dégradé par la dipeptidyl-peptidase-4 ou DPP-4.

1.3.1. Les analogues du GLP-1

Le tableau 1 présente la liste des analogues du GLP-1 commercialisés en France lors de la période étudiée.

Tableau 1 : Analogues du GLP-1

Substance active	Spécialité	AMM	Commercialisation
Exenatide	BYETTA STYLO PREREM 0.01MG/DOS 2.4ML	Validée	03/04/2008
Exenatide	BYETTA STYLO PREREM 0.005MG/DOS 1.2M	Validée	03/04/2008
Liraglutide	VICTOZA STYLO PREREMP 6MG/1ML 2 3ML	Validée	22/03/2010

1.3.2. Les inhibiteurs de la DPP-4

Le tableau 2 présente la liste des inhibiteurs de la DPP-4 commercialisés en France lors de la période étudiée.

Tableau 2: Inhibiteurs de la DPP4

Substance active	Spécialité	AMM	Commercialisation
Saxagliptine	ONGLYZA CPR PELLIC 5MG 30	Validée	03/09/2010
Saxagliptine + Metformine	KOMBOGLYZE CPR 2.5MG/1000MG 60	Validée	26/11/2012
Sitagliptine	JANUVIA CPR PELLIC 100MG 28	Validée	18/03/2008
Sitagliptine	XELEVIA CPR PELLIC 100MG 28	Validée	09/06/2008
Sitagliptine + Metformine	JANUMET CPR 50MG/1000MG 56	Validée	26/08/2009
Sitagliptine + Metformine	VELMETIA CPR 50MG/1000MG 56	Validée	09/09/2009
Vildagliptine	GALVUS CPR 50MG 60	Validée	01/09/2009
Vildagliptine	GALVUS CPR 50MG 30	Validée	01/09/2009
Vildagliptine + Metformine	EUCREAS CPR PELL 50/1000MG 60	Validée	01/09/2009

1.3.3. Incrétinomimétiques et risque pancréatique

Pour les deux familles d'incrétinomimétiques, un risque pancréatique a émergé en pharmacovigilance avec le signalement de cas de pancréatites aiguës et de cancers du pancréas⁸. Depuis 2008 en France, les incrétinomimétiques font l'objet d'un suivi national renforcé. En juillet 2013, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a demandé l'ajout de la mention des risques de pancréatites aiguës dans les sections 4.4 et 4.8 du résumé des caractéristiques des produits⁹ et a appelé à la réalisation de nouvelles études pour étayer le risque au long cours de ces substances, notamment en regard du cancer pancréatique.

1.4. OBJECTIFS

L'objectif général de ce travail était d'investiguer le risque de survenue d'un cancer du pancréas associé à l'exposition aux incrétinomimétiques parmi les personnes atteintes de

diabète de type 2 en France par le biais d'une vaste étude pharmaco-épidémiologique. Plus spécifiquement, il s'agissait:

- 1) de mesurer l'association entre exposition aux incrétinomimétiques 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.

2. MATERIEL ET METHODE

2.1. SCHEMA D'ETUDE

Il s'agit d'une étude observationnelle, longitudinale, menée à partir de bases de données médico-administratives nationales.

2.2. SOURCE DES DONNEES

Cette étude a été réalisée en utilisant les données médico-administratives du Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM), en particulier celles des Données de Consommation Inter-Régimes (DCIR) chaînées aux données d'hospitalisations du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).

Le SNIIRAM contient les données individualisées et anonymes de l'ensemble des demandes de remboursements des dépenses de santé pour plus de 99% des résidents du territoire français, soit près de 65 millions de personnes. Le régime général (RG) de l'assurance maladie, incluant les sections locales mutualistes (SLM, e.g. mutuelles des étudiants et fonctionnaires), couvre environ 86% de la population résidant en France (source : données SNIIRAM-CNAMTS 2013).

Les dates de décès et d'Affections de Longue Durée (ALD) étant encore mal renseignées avant 2010 pour les régimes autres que le Régime Général, ainsi que pour les SLM, la population cible a été restreinte aux assurés du régime général seulement (RG) hors sections locales mutualistes (SLM).

La mise en œuvre du SNIIRAM a reçu l'accord de la Commission Nationale Informatique et Liberté.

2.2.1. Données de Consommation Inter-Régimes

Le DCIR contient les données individuelles de remboursements de tous les soins effectués en ville et en établissements de santé privés à l'échelle nationale. Les informations enregistrées sont de nature administrative et médicale.

Les données administratives contiennent principalement des informations sur :

- Les données sociodémographiques : âge, sexe, date de décès,
- La couverture maladie universelle complémentaire (CMU-c), les départements et commune de résidence, l'indice de défavorisation sociale de la commune de résidence.
- L'organisme d'affiliation du bénéficiaire,
- Les consultations auprès de médecins généralistes ou spécialistes du secteur libéral ainsi que tous les soins ambulatoires exécutés par un professionnel de santé (infirmiers, kinésithérapeute...);
- Les actes médicaux (utilisation de la classification commune des actes médicaux (CCAM)) effectués en mode libéral ;
- Les actes biologiques (utilisation de la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM)) hors secteur hospitalier ;

- La délivrance de médicaments (utilisation du code inter-pharmaceutique (CIP) et de la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC)).

Bien que la base ne renseigne pas directement sur le motif et le diagnostic de chaque remboursement de soin, les informations médicales du DCIR incluent néanmoins les pathologies chroniques donnant lieu à une exonération du ticket modérateur par l'assuré et qui appartiennent à la liste des 30 affections de longue durée (ALD) ou des ALD hors liste. Le motif de cette exonération est codé via la version 10 de la classification internationale des maladies (CIM-10) ;

2.2.2. Données hospitalières du PMSI

Depuis 2006, les données d'hospitalisation du PMSI champ médecine-chirurgie-obstétrique (MCO) collectées par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) sont chaînées et intégrées en routine à celles du SNIIRAM. Depuis 2007, le taux d'appariement entre les données de ville et les données d'hospitalisations était de plus de 97% pour le régime général. Le PMSI-MCO renseigne sur les séjours hospitaliers (établissements privés ou publics) des bénéficiaires (résumé de sortie anonyme, RSA) et apporte donc des informations médicales supplémentaires, dont notamment :

- Le motif d'hospitalisation. Il est renseigné par les diagnostics principaux (DP) ou reliés (DR) du séjour, codés à partir de la CIM-10 ;
- Les actes médicaux (codés en CCAM) réalisés au cours du séjour ;
- Les comorbidités ayant conduit à des soins au cours du séjour (diagnostics associés significatifs, DAS) ou autres DP issus des résumés d'unités médicales (si plus d'une a été fréquentée au cours du séjour) ;
- Les médicaments et dispositifs implantables coûteux ;
- D'autres renseignements médicaux comme, par exemple, les : prélèvements d'organes, transfusions, greffes, séjours en unité de soins intensifs ou en réanimation...

2.3. POPULATION D'ANALYSE

2.3.1. Critères d'inclusion

Tous les affiliés au régime général (Hors SLM) âgés de 40 à 80 ans et ayant un diabète de type 2 prévalent en 2010 étaient éligibles pour être inclus dans l'étude.

Le diabète de type 2 a été défini par la dispensation d'au moins un médicament antidiabétique à 3 dates différentes en moins d'un an, en excluant les patients traités exclusivement par insuline. Pour que le diabète soit considéré comme prévalent, au moins une délivrance d'antidiabétique en 2009 était nécessaire.

2.3.2. Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus, les patients :

- présentant comme antécédent (selon les données du PMSI et/ou ALD) :
 - o un cancer, quelle que soit la localisation, jusqu'à 3 mois suivant l'entrée dans l'étude ;
 - o un décès survenu dans les 3 mois suivant l'entrée dans l'étude
 - o une pancréatectomie avant la date d'inclusion (code CIM-10: E891)
- ayant une contre-indication à l'utilisation des incrétinomimétiques :
 - o grossesse confirmée autour de la date d'inclusion (code CIM-10: Z321) ;
 - o soins et examens de l'allaitement maternel autour de la date d'inclusion (code CIM-10: Z391)

- insuffisance hépatique avant l'inclusion (code CIM-10: K720 /K721/K729/K704)
- ne satisfaisant aux conditions d'exposition suivantes :
 - dispensation de la même molécule à au moins 2 reprises en moins de six mois
 - au moins trois mois d'exposition

2.3.3. Suivi des patients

La première date de délivrance d'un médicament antidiabétique en 2010 marquait l'entrée du patient dans l'étude (date d'inclusion).

La fin de suivi correspondait à la date d'occurrence d'un cancer (quelle que soit sa localisation) ou du décès. En l'absence de survenue de ces événements, la date de point était fixée au 31 décembre 2013 ou à la date de dernière consommation de soins lorsque celle-ci était antérieure au 30 septembre 2013.

2.4. VARIABLES CONSIDEREES

Les algorithmes ayant permis l'élaboration des différentes pathologies d'intérêt, des variables d'exposition et autres covariables se sont appuyés sur les informations suivantes :

- code CIM-10 de la pathologie concernée fourni par le PMSI-MCO (diagnostic principal (DP) ou relié (DR) ou associé (DAS)) ou par la table des ALD
- code ATC des médicaments
- codes CCAM (actes diagnostiques et thérapeutiques)
- codes NABM (actes biologiques)
- types de consultation

2.4.1. Evènements d'intérêts

Les différents critères de jugement pris en considération dans les analyses étaient les suivants :

- Cancer du pancréas pour l'analyse principale (codes C25 ou D01.7 dans le PMSI)
- Cancer toute cause pour les analyse complémentaires :
 - Cancer toute localisation (codes CIM-10 : C00 à D09 ou séances de radiothérapie et de chimiothérapie signalées par les codes CCAM ou les codes CIM-10 : Z510/Z511/Z082)
 - Cancer colique (C18 à C21)
 - Cancer du poumon (C34)
 - Cancer de la prostate (C61)
 - Cancer du foie (C22)
 - Cancer du rein (C64)
 - Cancer de la vessie (C67)
 - Cancer du sein (C50)
 - Cancer de la thyroïde (C73)

Seuls les évènements survenus au moins trois mois après la date d'inclusion ont été considérés dans l'étude.

Pour la constitution détaillée de ces variables, voir l'annexe au point 7.1.2.

2.4.2. Variables d'exposition

Définition de l'exposition

Nous avons considéré qu'un individu était exposé à une classe thérapeutique d'antidiabétiques si le patient bénéficiait de la dispensation d'une même molécule (définie par son code ATC) à 2 reprises en moins de 6 mois entre 2010 et 2013.

Les individus étaient considérés comme exposés à un traitement donné à partir de 3 mois après la première date de délivrance du traitement considéré.

Les expositions aux antidiabétiques ont été considérées comme des variables dépendantes du temps. Pour les incrétinomimétiques, 3 approches ont été utilisées pour définir cette exposition :

- **Variable binaire (exposé/jamais exposé) :**

Le statut exposé débute trois mois après la date de la première délivrance et se poursuit jusqu'à la date de fin de suivi,

- **Variable en classes de durée d'exposition (jamais exposé/≤18 mois/18-30 mois />30 mois) :**

Durée depuis la date de début d'exposition (fixée trois mois après la 1ère date de délivrance) jusqu'à la date de fin de suivi,

- **Variable en classes de dose cumulée de traitement délivrée (jamais exposé/≤540 DDD/540-900 DDD/>900 DDD) :**

Quantités délivrées sur toute la période de suivi, exprimées en DDD pour 'defined daily dose' ou 'dose journalière définie' (dose journalière d'entretien moyenne standard d'un médicament utilisé dans son indication principale chez l'adulte), soit :

- 100 mg pour la sitagliptine et la vildagliptine
- 5 mg pour la saxagliptine
- 20 µg pour l'exenatide
- 18 µg pour la liraglutide

Définition des classes d'antidiabétiques

Six classes d'antidiabétiques ont été prises en considération dans cette étude (voir le Tableau 3) : insuline, GLP-1, gliptines, metformine, sulfamides et autres antidiabétiques oraux (ADO) incluant les répaglinides et les inhibiteurs d'alpha-glucosidases.

Dans la plupart des analyses, nous avons considéré un risque potentiel de classe, justifiant le regroupement des différentes molécules des deux grandes classes d'incrétinomimétiques entre elles.

L'exposition aux glitazones n'a pas été considérée dans l'étude car leur utilisation a été suspendue en France depuis 2011.

Tableau 3 : Catégories d'exposition aux antidiabétiques et codes ATC

Classes	Molécules	Codes ATC				
Insuline		A10A				
GLP-1	Exenatide	A10BX04				
	Liraglutide	A10BX07				
Gliptine	Vildagliptine	A10BH02	A10BD08			
	Sitagliptine	A10BH01	A10BD07 A10BD12			
	Saxagliptine	A10BH03	A10BD10			
Metformine		A10BA02	A10BD08	A10BD02	A10BD03	A10BD05
		A10BD07				
		A10BD10	A10BD11	A10BD13		
Sulfamide		A10BB				
		A10BD02				
		A10BD04				
		A10BD06				
Autre Antidiabétique oral	Repaglinide	A10BX02				
	Inhibiteur alpha-glucosidase	A10BF				

2.4.3. Covariables

Les différents algorithmes mis en œuvre pour générer les covariables sont décrits de façon plus détaillée dans les points 7.1.3 et 7.1.4 de l'annexe.

Les covariables ont été réparties en trois catégories :

1. Les variables sociodémographiques

- Age catégorisé en classes : [40-49] ; [50-59] ; [60-69] ; [70-80]
- Sexe
- Couverture par la CMU-C
- Indice de défavorisation sociale de la commune de résidence

2. Les variables en rapport avec la sévérité du diabète

- Rétinopathie (Oui/Non)
- Insuffisance rénale (Oui/Non)
- Complication cardio-vasculaire (Oui/Non)
- Artériopathie (Oui/Non)
- Neuropathie (Oui/Non)
- Code CIM-10 de diabète compliqué (Oui/Non)

3. Les variables reconnues ou suspectées d'être des facteurs de risque du cancer du pancréas

Les informations sur les facteurs de risque du cancer du pancréas liés au mode de vie tels que le tabac, l'alcool et l'obésité n'étant pas directement disponibles dans les données du SNIIRAM, des indicateurs ont été construits à partir des données du PMSI (code CIM-10), des prescriptions médicamenteuses (code ATC) et des actes médicaux (code CCAM).

- L'exposition au tabac a été définie par la présence de prestations liées aux traitements nicotiniques ou en cas d'utilisation de substituts nicotiniques ou encore lorsque certains diagnostics liés au tabac avaient été codés dans le PMSI (« troubles mentaux liés au tabac », « conseils pour tabagisme », « difficultés liées à l'usage de tabac »). L'indicateur renseignant sur la consommation tabagique a donc plutôt sélectionné les cas de tabagisme les plus sévères.
- La constitution de l'indicateur sur l'alcool s'est principalement basée sur le repérage, lors d'une consultation ou d'un séjour hospitalier, de pathologies provoquées par une consommation d'alcool excessive. Ces maladies étaient d'ordre digestives (cirrhose du foie, gastrite, pancréatite), nerveuses (polynévrite), neurologiques (troubles mentaux ou du comportement) ou cardiaques (myocardiopathie) ou liées à la dépendance à l'alcool (syndrome de sevrage).
- Les individus ayant bénéficié de soins hospitaliers au titre de l'obésité ou ayant été traités par Orlistat ont été considérés comme « obèses », sélectionnant de ce fait les personnes souffrant d'obésité morbide.
- Hépatite virale chronique
- Lithiase biliaire (cholecystite, cholelithiase ou atteinte biliaire non classée)
- Pancréatite aiguë ou chronique
- Ulcère à Helicobacter pylori.

2.5. ANALYSES STATISTIQUES

L'extraction des données ainsi que les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS Entreprise Guide.

Pour l'ensemble des analyses effectuées, le seuil de signification des tests statistiques a été fixé à 5%.

2.5.1. Généralités sur l'exposition

L'exposition à un traitement antidiabétique a été considérée comme une variable dépendante du temps. Un même sujet peut donc passer, au cours du suivi, du statut de « non exposé » à un traitement au statut d' « exposé » trois mois après la première date de délivrance de ce médicament. Une fois la condition d'exposition satisfaite, le sujet est présumé être exposé jusqu'à la fin du suivi.

Pour les personnes exposées, le temps de suivi total de non-exposition est donc composé du temps de suivi des patients précédant la première date de délivrance auquel s'ajoute la période des 3 premiers mois suivant la première date de délivrance.

2.5.2. Analyses descriptives

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude ont été décrites en fonction d'une part, de leur exposition ou non aux gliptines, d'autre part, de leur exposition ou non aux analogues des GLP-1.

La description a porté sur les variables démographiques, celles définissant le diabète compliqué puis sur différentes comorbidités et expositions médicamenteuses.

L'analyse descriptive des variables qualitatives et ordinales présente l'effectif et la fréquence de chaque modalité. La distribution des variables quantitatives est représentée par la moyenne et son écart type.

2.5.3. Analyse principale

Le taux d'incidence du cancer du pancréas survenant au cours de l'étude a été calculé pour la totalité de la cohorte puis en fonction du statut d'exposition à chaque classe thérapeutique. L'incidence brute est rapportée à 100 000 personnes-années

L'association entre l'exposition (oui/non) à une classe thérapeutique et la survenue d'un cancer du pancréas été estimée par un modèle de Cox, en utilisant la durée de suivi comme échelle de temps. Les résultats obtenus sont présentés sous forme de hazard ratios (HR) et de leurs intervalles de confiance à 95% (IC 95%).

Les expositions aux gliptines, analogues des GLP-1 et autres traitements antidiabétiques intégrés dans les modèles ont été traitées comme variables dépendantes du temps.

Le modèle final retenu, pour toutes les analyses, a été ajusté sur les facteurs de confusion potentiels suivants : l'âge (en 4 classes), le sexe, l'exposition aux autres traitements antidiabétiques, le fait d'avoir un diabète compliqué, avoir un antécédent de pancréatite ou d'ulcère ou de lithiase biliaire, les indicateurs de consommation de tabac, d'alcool et d'obésité.

2.5.4. Analyse selon la dose et la durée de traitement

Afin d'approfondir la relation entre incrétinomimétiques et la survenue de ce cancer, nous avons voulu tester l'existence d'un effet cumulatif de l'exposition et de la « dose » en analysant le risque de cancer du pancréas avec la durée d'exposition depuis l'initiation ainsi qu'avec la dose de traitement délivrée. Ces analyses ont été effectuées chez les patients ayant initié des gliptines (ou des analogues de GLP-1) après 2010.

Analyse « dose-effet »

L'association entre la dose de gliptines ou de GLP-1 (exprimée en DDD) et la survenue d'un cancer du pancréas été estimée en utilisant le modèle de Cox, l'échelle de temps était représentée par la durée de suivi. L'exposition a été considérée comme une variable catégorielle à 3 classes (≤ 540 DDD / 540-900 DDD / > 900 DDD) dépendante du temps. Les résultats obtenus sont présentés sous forme d'un hazard ratio (HR) et de son IC 95%.

Analyse avec la durée d'exposition depuis l'initiation (date de première délivrance)

L'association entre la durée d'exposition aux gliptines ou aux analogues de GLP-1 depuis leur initiation (exprimée en mois) et la survenue d'un cancer du pancréas été estimée en utilisant le modèle de Cox, en prenant la durée de suivi comme échelle de temps. L'exposition a été considérée comme une variable catégorielle à 3 classes (≤ 18 mois / 18-30 mois / > 30 mois) dépendante du temps. Les résultats obtenus sont présentés sous forme d'un hazard ratio (HR) et de son IC 95%.

2.5.5. Analyses complémentaires

Analyses pour les autres localisations de cancer

Afin de vérifier la spécificité des résultats obtenus entre gliptines et cancer du pancréas, les mêmes analyses ont été menées en prenant comme évènement d'intérêt d'autres localisations de cancers (poumon, colon, sein, foie, rein, vessie, prostate et thyroïde).

Comparaison du risque de cancer du pancréas entre les gliptines et les autres classes d'antidiabétiques

Le risque de cancer du pancréas associé à l'exposition aux gliptines a été comparé à celui associé à l'exposition à chaque autre classe d'antidiabétiques. Pour cette analyse, des modèles de Cox multivariés ont été utilisés en considérant l'exposition comme fixe au cours du temps et en prenant comme date de début de suivi la date de début d'exposition à la substance d'intérêt.

La variable d'exposition était une variable en 3 catégories exclusives :

- Pour la comparaison gliptines versus sulfamides : gliptines sans sulfamides / sulfamides sans gliptines [ref] / sulfamides ET gliptines
- Pour la comparaison gliptines versus metformine : gliptines sans metformine / metformine sans gliptines [ref] / metformine ET gliptines
- Pour la comparaison gliptines versus autres ADO : gliptines sans autres ADO / autres ADO sans gliptines [ref] / autres ADO ET gliptines
- Pour la comparaison gliptines versus insuline : gliptines sans insuline / insuline sans gliptines [ref] / insuline ET gliptines

Analyses stratifiées

Des analyses stratifiées sur l'âge, le sexe, le diabète compliqué et la durée du diabète ont été effectuées.

Le diabète est une affection prise en charge via le dispositif d'affection longue durée (ALD). La durée d'évolution du diabète a pu être approchée via la durée de mise en ALD avant la date d'inclusion. Dans cette étude, cette durée a été scindée en trois classes (<2 ans ; 2-5 ans ; > 5 ans).

Les mêmes analyses ont été effectuées pour les analogues du GLP-1 (voir annexe au point 7.2).

2.5.6. Analyses de sensibilité

Afin de tester la robustesse des résultats face à certains choix opérés, les analyses de sensibilité suivantes ont été conduites :

- **Analyse de sensibilité 1** : restriction à des cas de cancer du pancréas validés par une séance de chimiothérapie, une activité de radiothérapie, une consommation d'un agent antinéoplasique (code ATC : L01), un soin palliatif ou un décès dans les quatre mois entourant la date de diagnostic, entraînant l'élimination de 427 événements d'intérêt.
- **Analyse de sensibilité 2** : ajustement supplémentaire sur la durée d'ALD au moment de l'inclusion. Cette variable comportait 14,8% de données manquantes.
- **Analyse de sensibilité 3** : l'âge étant reconnu comme étant l'un des principaux facteurs de risque dans la plupart des cancers, l'analyse principale a été réitérée en considérant l'âge comme échelle de temps dans le modèle de Cox au lieu de la durée de suivi.
- **Analyse de sensibilité 4** : le délai de 3 mois depuis la date de première délivrance nécessaire pour définir l'exposition a été prolongé à 6 mois puis à 12 mois.

- **Analyse de sensibilité 5** : suppression des cas de cancer et de décès dans les six mois suivant l'inclusion au lieu de trois mois afin de s'assurer une durée minimale d'utilisation des traitements.
- **Analyse de sensibilité 6** : suppression des cas de diabète incidents de 2009 en supplément de ceux de 2010

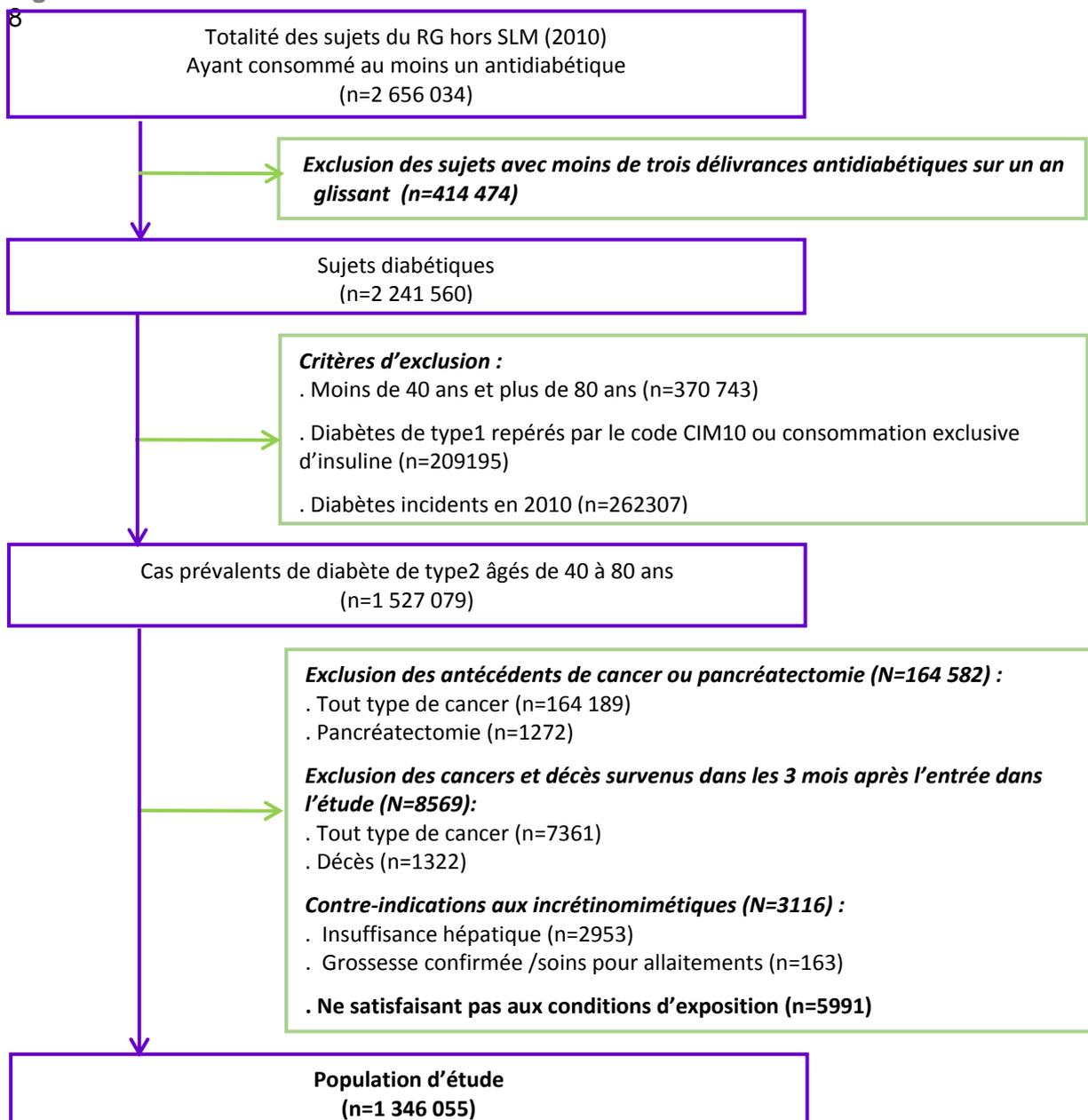
3. RESULTATS

3.1. CONSTITUTION DE LA COHORTE

La Figure 2 décrit les différentes étapes de sélection qui ont conduit à la définition de la population d'étude.

Parmi les individus du régime général ayant consommé des antidiabétiques en 2010, 84% avaient eu au moins trois délivrances de ces traitements durant l'année qui a suivi, dont 68% avaient un diabète de type 2 prévalent (défini par au moins une délivrance de traitement antidiabétique en 2009) et étaient âgés de 40 à 80 ans. Parmi eux, 11% ont été exclus en raison d'un antécédent de cancer ou de pancréatectomie et 0,6% en raison d'un décès ou d'un cancer survenu dans les trois premiers mois de l'étude. Enfin, 0,2% des sujets présentant une contre-indication aux incrétinomimétiques (insuffisance hépatique, grossesse) et 0,4% pour lesquels le statut d'exposition ne pouvait être défini ont été exclus. Au terme de ces étapes, la population sélectionnée pour l'étude était constituée de 1 346 055 individus.

Figure 2 : Flow chart



3.2. DESCRIPTION DE LA POPULATION D'ETUDE

La cohorte constituée pour cette étude incluait 1 346 055 personnes âgées de 63,8 ans en moyenne dont 46% étaient des femmes. La durée de suivi total de cette cohorte représentait 4 952 238 personnes-années et la durée moyenne de suivi était de 44 mois ($\pm 8,8$).

Au cours du suivi, il est survenu 85 447 cancers (6,3%), tout type confondu, dont 3 113 cancers du pancréas (0,2%) ainsi que 74 727 décès (5,6%).

Durant cette période, les analogues de GLP-1 ont été délivrés à 7,2% des sujets de la cohorte et les gliptines ont été utilisées par 41,1% de ces sujets.

Au moment de l'inclusion en 2010, la majorité des patients était sous metformine (71,6%) et 41,5% sous sulfamides. A noter que 1,4% des patients de la cohorte utilisaient déjà des analogues de GLP-1 et 11,6% des gliptines à l'inclusion.

3.2.1. Caractéristiques des personnes exposées aux gliptines

Tableau 4: Caractéristiques de la population d'étude à la date d'inclusion selon le statut d'exposition aux gliptines

	<i>GLIPTINES</i>	
	Non Exposés (NE) N=791836	Exposés (E) N=554219
Variables démographiques		
Femmes	367944 (46,5%)	251369 (45,4%)
Classes d'âge		
< 60 ans	230995 (29,2%)	210181 (37,9%)
60-69 ans	278062 (35,1%)	200936 (36,25%)
70-80 ans	282779 (35,7%)	143102 (25,8%)
Indice de défavorisation*		
1	108338 (13,7%)	72630 (13,1%)
2	126842 (16 %)	87940 (15,9%)
3	135364 (17%)	97101 (17,5%)
4	153418 (19,4%)	109238 (19,7%)
5	180645 (22,8%)	136230 (24,6%)
Complications du diabète		
Complications du diabète	128309 (16,2%)	75004 (13,5%)
Néphropathie	33019 (4,2%)	13848 (2,5%)
Neuropathie	25331 (3,2%)	13042 (2,4%)
Artériopathie des MI	67332 (8,5%)	37459 (6,8%)
Rétinopathie	28385 (3,6%)	13853 (2,5%)
Durée de la prise en charge en ALD diabète		
≤2 ans	218290 (33,5%)	149248 (30,1%)
2-5 ans	138521 (21,3%)	114074 (23,0%)
>5 ans	294635 (45,2%)	231949 (46,8%)
Manquants (/N total)	140390 (17,7%)	58948 (10,6%)
Comorbidités		
Antécédent AVC	41046 (5,2%)	20428 (3,7%)
Antécédent IDM	18714 (2,4%)	11172 (2,0%)
HTA	603624 (76,2%)	405241 (73,1%)
Obésité	107110 (13,5%)	74197 (13,4%)
Alcool	35157 (4,4%)	18377 (3,3%)
Consommation de substitut nicotinique	39417 (5,0%)	27999 (5,1%)
Antécédent ulcère	77340 (9,8%)	52552 (9,5%)
Antécédent pancréatite aiguë	3428 (0,4%)	2082 (0,4%)
Antécédent pancréatite chronique	12808 (1,6%)	8849 (1,6%)
Antécédent hépatite	4853 (0,6%)	2551 (0,5%)
Co-médications		
Statines	366667 (48,5%)	253303 (47,8%)
Antiagrégants	237658 (31,5%)	152574 (28,8%)

*1 représente les plus favorisés et 5 les moins favorisés

Les patients exposés aux gliptines étaient plus jeunes que les personnes non exposées (âge moyen de 62,4 ans contre 64,8 ans). Leur diabète était moins sévère à l'inclusion : 13,5% d'entre eux présentaient au moins l'une des complications les plus fréquentes du diabète contre 16,2% pour les non-exposés. Ils présentaient moins d'antécédents cardiovasculaires (AVC : 3,7% vs 5,2% ; IDM : 2,0% vs 2,4%) et d'hypertension (73,1% vs 76,2%). Enfin, ils consommaient globalement moins de statines et moins d'antiagrégants.

Sur l'ensemble du suivi, les utilisateurs de gliptines ont été moins hospitalisés (2,3 fois en moyenne contre 3,1 fois), ils ont consulté davantage de médecins généralistes (23,3 visites en moyenne vs 21,7) et de spécialistes (6,9 consultations en moyenne vs 6,4). Dans les deux groupes, les patients ont eu en moyenne, durant la totalité de leur suivi, 0,3 séances d'échographies abdominales et 0,17 scanners. Le groupe exposé aux gliptines a eu en moyenne, durant leur suivi total, 0,34 lipasémies contre 0,29 pour le groupe non exposé. Les deux groupes ont bénéficié, en moyenne et par an, de 0,22 consultations pour fond d'œil et de 2,7 dosages d'hémoglobine glyquée.

Tableau 5 : Traitements antidiabétiques à l'inclusion et au cours du suivi selon le statut d'exposition aux gliptines

	<i>GLIPTINES</i>	
	Non Exposés (NE)	Exposés (E)
	N=791836	N=554219
Antidiabétiques au moment de l'inclusion		
Insuline	114889 (14,5%)	38226 (6,9%)
Metformine	536728 (67,8%)	426906 (77,0%)
Sulfamide	316887 (40,0%)	241791 (43,6%)
Analogues de GLP-1	13852 (1,8%)	4340 (0,8%)
Autres ADO	108675 (13,7%)	72743 (13,1%)
GLIPTINES	-	154491 (27,1%)
Antidiabétiques durant le suivi		
Insuline	187854 (23,7%)	121817 (22,0%)
Metformines	616297 (77,8%)	512783 (92,5%)
Sulfamides	385227 (48,6%)	353175 (63,7%)
Analogues de GLP-1	43691 (5,5%)	54410 (9,8%)
Autres ADO	160217 (20,2%)	148744 (26,8%)

A l'entrée dans l'étude, les patients exposés aux gliptines consommaient plus de metformine que les non exposés (77,0% vs 67,8%), plus de sulfamides (43,6% vs 40,0%) mais moins d'insuline (6,9% vs 14,5%).

Durant le suivi, et en comparaison avec les sujets non exposés aux gliptines, les patients ayant consommé des gliptines ont été plus exposés à chacune des autres classes d'antidiabétiques hormis l'insuline. Parmi eux, une très grande majorité a bénéficié d'une co-prescription Metformine/Gliptines (89%) en accord avec les recommandations entrées en vigueur en 2012 et 55% d'une co-prescription Sulfamides/Gliptines.

La Sitagliptine est la principale gliptine utilisée : 78,8% des personnes exposées l'ont utilisée durant le suivi contre 22,2% pour la Vildagliptine et 10,8% pour la Saxagliptine.

Parmi les personnes exposées aux gliptines pendant le suivi, 27,1% en prenaient déjà à l'inclusion.

Au total, le suivi des sujets exposés aux gliptines était de 1 576 797 personne-années.

Parmi les personnes ayant initié les gliptines pendant le suivi, 57% ont été exposées plus de 30 mois (durée moyenne d'exposition de 34 mois) et 32% se sont vus dispenser plus de 900 DDD de gliptines (dose moyenne de 761 DDD).

3.2.2. Caractéristiques des personnes exposées aux analogues de GLP-1

Tableau 6 : Caractéristiques de la population d'étude à la date d'inclusion selon le statut d'exposition aux GLP-1

	<i>Analogues de GLP-1</i>	
	Non Exposés (NE) (N=1247954)	Exposés (E) (N=98101)
Variables démographiques		
Femmes	568465 (45,6%)	50848 (51,8%)
Classes d'âge		
< 60 ans	389475 (31,21%)	51701 (52,7%)
60-69 ans	444659 (35,6%)	34339 (35%)
70-80 ans	413820 (33,16%)	12061 (12,3%)
Indice de défavorisation*		
1	168330 (13,5%)	12638 (12,9%)
2	199296 (16%)	15486 (15,8%)
3	215361 (17,2%)	17104 (17,4%)
4	242714 (19,4%)	19942 (20,3%)
5	292068 (23,4%)	24807 (25,3%)
Complications du diabète		
Complications du diabète	176773 (14,2%)	26540 (27,1%)
Néphropathie	39913 (3,2%)	6954 (7,1%)
Neuropathie	31322 (2,5%)	7051 (7,2%)
Artériopathie des MI	95354 (7,6%)	9437 (9,6%)
Rétinopathie	35843 (2,9%)	6395 (6,5%)
Durée de la prise en charge en ALD diabète		
≤2 ans	218290 (33,5%)	149248 (30,1%)
2-5 ans	138521 (21,3%)	114074 (23,0%)
>5 ans	294635 (45,2%)	231949 (46,8%)
Manquants (/N total)	140390 (17,7%)	58948 (10,6%)
Comorbidités		
Antécédent AVC	57464 (4,6%)	4010 (4,1%)
Antécédent IDM	27509 (2,2%)	2377 (2,4%)
HTA	931418 (74,6%)	77447 (78,9%)
Obésité	148736 (11,9%)	32571 (33,2%)
Alcool	49908 (4,0%)	3626 (3,7%)
Consommation de substitut nicotinique	60328 (4,8%)	7088 (7,2%)
Antécédent ulcère	118897 (9,5%)	10995 (11,2%)
Antécédent pancréatite aiguë	5127 (0,4%)	383 (0,4%)
Antécédent pancréatite chronique	19987 (1,6%)	1670 (1,7%)
Antécédent hépatite	6939 (0,6%)	465 (0,5%)
Antécédent lithiase biliaire	20483 (1,6%)	1816 (1,9%)
Co-médications		
Statines	569964 (47,9%)	50006 (52,3%)
Antiagrégants	359166 (30,2%)	31066 (32,5%)

*1 représente les plus favorisés et 5 les moins favorisés

Les patients exposés aux analogues de GLP-1 étaient plus jeunes, avec un âge moyen de 58,8 ans en moyenne contre 64,2 pour les non-exposés et comprenaient une proportion plus importante de femmes (52% vs 46%). Ils présentaient plus souvent des complications diabétiques à l'inclusion : 27,1% des patients exposés aux analogues de GLP-1 versus 14,2% pour le groupe non exposé.

A l'inclusion, les utilisateurs de GLP-1 souffraient davantage d'hypertension (79% vs 75%), d'ulcère (11% vs 9,5%) et d'obésité (33% vs 12%). La consommation de statines à la date d'inclusion était nettement supérieure chez les utilisateurs de GLP-1 (52,3% contre 47,9%).

Durant leur suivi dans l'étude, les patients exposés aux analogues de GLP-1 ont été un peu plus hospitalisés (3,3 fois en moyenne contre 2,7 fois). On constate, en outre, que ces sujets ont consulté davantage de médecins généralistes (25,6 visites en moyenne contre 22,1 durant leur suivi) et de spécialistes (9,2 consultations en moyenne contre 6,4 durant leur suivi). Les utilisateurs de GLP-1 ont bénéficié, par ailleurs, davantage de scanners abdominaux (0,18 versus 0,16 en moyenne sur l'ensemble du suivi) et d'échographies (0,37 versus 0,31 en moyenne sur l'ensemble du suivi). Les patients exposés aux analogues de GLP-1 ont effectué en moyenne 2,8 dosages d'hémoglobine glyquée par an contre 2,5 pour les non-exposés.

Tableau 7 : Traitements antidiabétiques à l'inclusion et au cours du suivi selon le statut d'exposition aux analogues de GLP-1

	<i>Analogues de GLP-1</i>	
	Non Exposés (NE) (N=1247954)	Exposés (E) (N=98101)
Antidiabétiques au moment de l'inclusion		
Insuline	133984 (10,7%)	19131 (19,5%)
Gliptines	136058 (10,9%)	20464 (20,9%)
Metformines	887446 (71,1%)	76188 (77,7%)
Sulfamides	508035 (40,7%)	50643 (51,6%)
Autres ADO	165974 (13,3%)	15444 (15,7%)
Analogues de GLP-1	-	17709 (17,4%)
Antidiabétiques durant le suivi		
Insuline	257409 (20,6%)	52262 (53,3%)
Gliptines	499809 (40,1%)	54410 (55,5%)
Metformines	1036748 (83,1%)	92332 (94,1%)
Sulfamides	663282 (53,1%)	75120 (76,6%)
Autres ADO	276207 (22,1%)	32754 (33,4%)

A l'entrée de l'étude, les patients exposés aux analogues de GLP-1 consommaient plus souvent que les non exposés des gliptines (20,9% vs 10,9%), de l'insuline (19,5% vs 10,7%) et des sulfamides (51,6% vs 40,7%).

Durant le suivi, les patients utilisant les analogues de GLP-1 continuaient à être plus souvent traités par insuline, sulfamides et gliptines par rapport au reste de la cohorte.

Tout comme pour les gliptines, les utilisateurs de GLP-1 ont, dans leur grande majorité, bénéficié d'une co-prescription avec la metformine (89%) et avec les sulfamides (67%) durant le suivi.

La liraglutide est le principal analogue du GLP-1 utilisé : 82,3% des personnes exposées l'ont utilisé durant le suivi contre 32,7% pour l'exenatide.

Parmi les personnes exposées aux analogues de GLP-1 pendant le suivi, 17,4% en prenaient déjà au moment de l'inclusion.

Le suivi total de sujets exposés aux analogues de GLP-1 représentait 250 250 personne-années d'exposition.

Parmi les personnes ayant initié un traitement par analogue de GLP-1 pendant le suivi, 45,3% y ont été exposées plus de 30 mois (moyenne de 30,5 mois) et 12,7% ont reçu plus de 900 DDD de traitement par GLP-1 (dose moyenne dispensée de 457 DDD) depuis l'initiation.

Note : des tableaux identiques concernant les autres expositions étudiées (Insuline, Metformine, Sulfamides et Autres ADO) figurent au point 7.3 de l'annexe.

3.3. DESCRIPTION DES CANCERS DU PANCREAS SELON L'EXPOSITION AUX INCRETINOMIMETIQUES

Au total, 3113 cas de cancer du pancréas ont pu être identifiés au cours des 4 952 238 personnes-années de suivi de cette cohorte, ce qui représente une incidence brute de 62,9 pour 100 000 personnes-années (les incidences des cancers d'autres localisations par classes d'âge et par sexe figurent en annexe au point 7.4).

L'incidence brute était de 69,5 pour 100 000 personnes-années (226 061 personnes-années) chez les patients traités par analogues de GLP-1 et de 76,9 pour 100 000 personnes-années (1 440 140 personnes-années) chez les patients exposés aux gliptines.

Tableau 8 : Temps de survenue des cancers du pancréas depuis la date d'inclusion

	<i>Gliptines</i>		<i>Glp-1</i>		<i>Total</i>	
	n=1107		n=157		n=3113	
1 ^{ère} année après l'inclusion	123	(11%)	12	(8%)	676	(22%)
2 ^{nde} année après l'inclusion	289	(26%)	39	(25%)	833	(27%)
3 ^{ème} année après l'inclusion	347	(31%)	55	(35%)	858	(27%)
4 ^{ème} année après l'inclusion	348	(31%)	51	(32%)	746	(24%)

Les 3113 cas de cancer du pancréas sont survenus de façon homogène au cours des 4 années de suivi (environ 25% par an). Parmi les personnes exposées aux gliptines et aux analogues de GLP-1, la majorité des cas sont survenus au cours des 3^e et 4^e années de suivi.

Tableau 9 : Description des cancers du pancréas

	<i>Gliptines</i>		<i>Glp-1</i>		<i>Total</i>	
	n=1002		n=138		n=2748	
C250 : tumeur maligne de la tête du pancréas	642	(64%)	88	(64%)	1835	(67%)
C251 : tumeur maligne du corps du pancréas	229	(23%)	34	(25%)	590	(21%)
C252 : tumeur maligne de la queue du pancréas	175	(17%)	24	(17%)	446	(16%)
C253 : tumeur maligne du canal du pancréas	33	(3%)	5	(4%)	80	(3%)
C257 : autre tumeur maligne du pancréas	59	(6%)	8	(6%)	166	(6%)
C259+0 : tumeur maligne pancréas formes familiales	12	(1%)	2	(1%)	43	(2%)

Parmi les 2 748 cas de cancers du pancréas pour lesquels le code CIM-10 permettait de préciser la localisation du cancer, la majorité des tumeurs (67%) était située au niveau de la tête du pancréas et 43 étaient à caractère familial. Aucune particularité de localisation n'a été constatée selon le statut d'exposition aux gliptines ou aux analogues de GLP-1 et aucun déséquilibre n'a été retrouvé dans la répartition des formes familiales ($p=0,41$).

3.4. EXPOSITION AUX INCRETINOMIMETIQUES ET RISQUE DE CANCER DU PANCREAS

Les résultats présentés dans ce chapitre ont tous été ajustés sur l'âge, le sexe, les autres traitements antidiabétiques, la sévérité du diabète et les facteurs de risques du cancer du pancréas reconnus dans la littérature (antécédent de pancréatite chronique ou aigu,

antécédent d'ulcère, antécédent de lithiase biliaire, antécédent d'hépatite, consommation excessive d'alcool ou de tabac et obésité morbide).

3.4.1. Risques selon la classe thérapeutique : incrétinomimétiques et autres antidiabétiques

Le risque de survenue de cancer du pancréas selon l'exposition aux différentes classes thérapeutiques est reporté au Tableau 10. Le groupe comparateur était à chaque fois le groupe complémentaire au groupe exposé à la classe thérapeutique considérée. En conséquence, le groupe comparateur était différent selon les molécules étudiées.

Après ajustement, l'introduction des gliptines comme traitement antidiabétique était significativement associée à un risque augmenté de cancer du pancréas (Hazard Ratio ajusté [HRa]=1,30 ; IC95% : [1,20-1,40]).

L'introduction de la metformine, d'un sulfamide ou de l'un des autres antidiabétiques oraux (répaglinides et/ou inhibiteurs des alpha-glucosidases) était également associée au cancer du pancréas avec un HR du même ordre de grandeur (HRa de 1,23 à 1,37).

En revanche, l'exposition aux analogues de GLP-1 n'apparaissait pas associée au cancer du pancréas ([HRa]=0,98 ; IC95% : [0,83-1,16]). En raison de cette absence de relation pour les analogues des GLP-1, les analyses complémentaires présentées dans la suite de ce rapport portent uniquement sur l'association entre gliptines et cancer du pancréas. Les résultats correspondants pour les analogues des GLP-1 figurent en annexe.

Enfin, on retrouvait une association significative entre l'introduction d'une insuline et le cancer du pancréas avec un HR plus élevé que celui obtenu pour tous les autres ADO ([HRa]=1,88 ; IC95% : [1,73-2,04]).

Tableau 10 : Risque du cancer du pancréas associé aux différents antidiabétiques

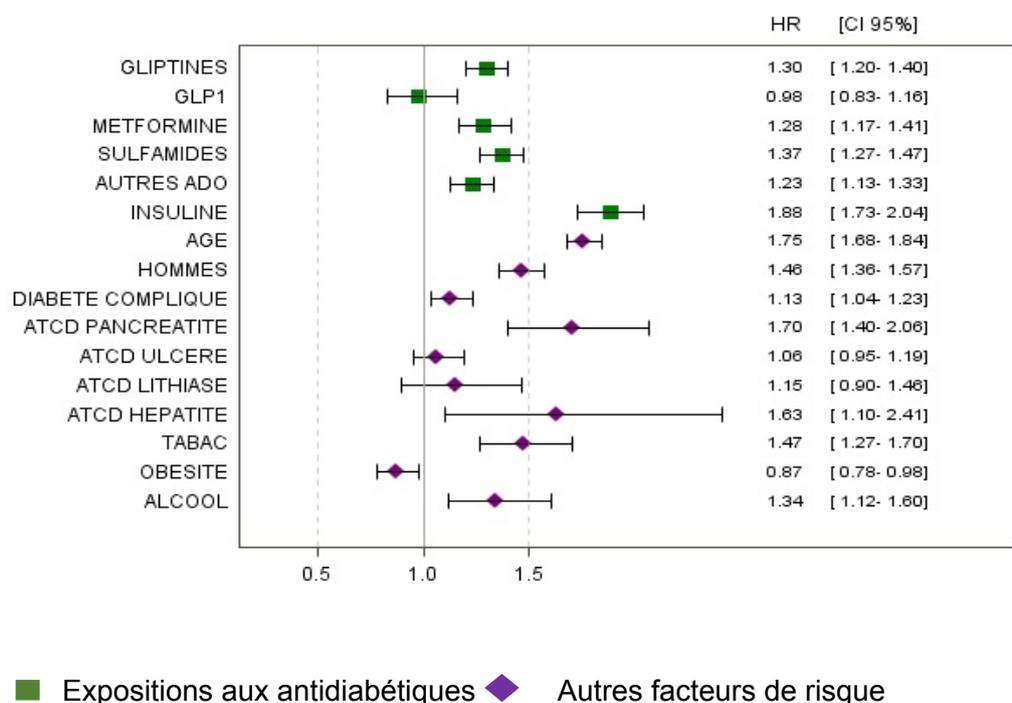
		<i>N</i> (n=1346055)	<i>Cancer du</i> <i>pancréas</i> (n=3113)	<i>Incidence</i> <i>brute*</i>	<i>HR [IC 95%]</i>	<i>HR [IC 95%]§</i>	<i>HR [IC 95%]f</i>
GLIPTINES	Non	791836	2006	57.1	1,0	1,0	1,0
	Ouï	554219	1107	76.9	1,21 [1,12-1,31]	1,30 [1,20-1,40]	1,30 [1,20-1,40]
GLP-1	Non	1247954	2956	62.5	1,0	1,0	1,0
	Ouï	98101	157	69.5	0,75 [0,64-0,89]	0,98 [0,83-1,15]	0,98 [0,83-1,16]
METFORMINE	Non	216975	583	48.1	1,0	1,0	1,0
	Ouï	1129080	2530	67.6	1,11 [1,02-1,22]	1,26 [1,15-1,38]	1,28 [1,17-1,41]
SULFAMIDES	Non	607653	1325	50.4	1,0	1,0	1,0
	Ouï	738402	1788	76.9	1,41 [1,31-1,52]	1,36 [1,26-1,46]	1,37 [1,27-1,47]
AUTRES ADO	Non	1037094	2354	61.9	1,0	1,0	1,0
	Ouï	308961	759	66.2	1,30 [1,19-1,41]	1,24 [1,14-1,34]	1,23 [1,13-1,33]
INSULINE	Non	1036384	2179	53.1	1,0	1,0	1,0
	Ouï	309671	934	110.3	1,96 [1,81-2,12]	1,99 [1,83-2,15]	1,88 [1,73-2,04]

Modèle de Cox avec exposition aux antidiabétiques dépendante du temps - § Ajustement sur âge et sexe - f + autres antidiabétiques, diabète compliqué, antécédent pancréatite, antécédent ulcère, antécédent lithiase, antécédent hépatite, tabac, alcool et obésité – * Incidence donnée pour 100 000 personnes-années

Les résultats du modèle complet sont présentés dans la **Figure 3**. Concernant l'âge, le risque représenté correspond à 10 ans supplémentaires (40-49 ans/ref, 50-59 ans, 60-69 ans et 70-80 ans) ; pour le sexe, ce sont les femmes qui ont été prises en référence.

Hormis pour l'obésité, toutes les covariables figurant dans le modèle étaient associées positivement avec le risque de cancer du pancréas.

Figure 3 : Facteurs de risque associés au cancer du pancréas



3.4.2. Risques selon les différentes molécules de Gliptines

Les analyses figurant dans le Tableau 11 montrent que l'augmentation du risque de cancer du pancréas en lien avec chacune des molécules de la classe des gliptines est significative et du même ordre de grandeur.

Tableau 11 : Risque de cancer du pancréas associé aux types de gliptines

		<i>N</i> (<i>n=1346055</i>)	<i>Cancer du</i> <i>pancréas</i> (<i>n=3113</i>)	<i>HR [IC 95%]</i>	<i>HR [IC 95%]§</i>	<i>HR [IC 95%]f</i>
SITAGLIPTINES	Non	791986	2008	1,0	1,0	1,0
	Oui	436586	884	1,15 [1,06-1,26]	1,24 [1,14-1,35]	1,24 [1,14-1,35]
VILDAGLIPTINES	Non	791905	2007	1,0	1,0	1,0
	Oui	123303	228	1,09 [0,94-1,26]	1,18 [1,02-1,36]	1,18 [1,02-1,37]
SAXAGLIPTINES	Non	791875	2006	1,0	1,0	1,0
	Oui	59857	93	1,14 [0,91-1,41]	1,20 [0,96-1,49]	1,20 [0,97-1,49]

Modèle de Cox avec exposition dépendante du temps - § Ajustement sur âge et sexe - f + utilisation autre anti diabétique, diabète compliqué, ATCD pancréatite, ATCD ulcère, ATCD lithiase, ATCD hépatite, tabac, alcoolcool et cité

3.4.3. Risques selon la dose délivrée et selon la durée depuis la 1ère exposition aux gliptines

Dans cette partie, les analyses ont été restreintes aux sujets ayant initié des gliptines durant l'étude (exclusion de 178 652 sujets ayant consommé des gliptines en 2008 ou en 2009), réduisant ainsi la population d'étude à 1 167 403 personnes pour cette partie.

Tableau 12 : Risque de cancer du pancréas associé aux gliptines en fonction de la durée depuis la 1ère exposition et de la dose de traitement délivré (N=1167403)

	<i>Cancer du pancréas</i>		
	<i>HR</i>	<i>[IC 95%]</i>	<i>P tendance</i>
Durée depuis la 1ère exposition aux gliptines (mois)			
<i>Non exposé</i>	1,0		<0,0001
≤ 18 mois	1,58	[1,42-1,75]	
18 à 30 mois	1,23	[1,05-1,44]	
>30 mois	1,13	[0,89-1,42]	
Dose de traitement délivré (DDD)			
<i>Non exposé</i>	1,0		0,001
≤ 540 DDD	1,45	[1,31-1,60]	
540 à 900 DDD	1,20	[1,02-1,42]	
>900 DDD	0,83	[0,63-1,10]	

Modèle de Cox avec exposition dépendante du temps - Ajustement sur âge, sexe, utilisation autre antidiabétique, diabète compliqué, antécédent pancréatite, antécédent ulcère, antécédent lithiase, antécédent hépatite, tabac, alcool et obésité morbide

Risques selon la durée depuis la 1^{ère} exposition (en mois)

Le risque de cancer du pancréas décroissait significativement avec la durée de l'exposition (≤ 18 mois : HRa=1,58[1,42-1,75] ; 18-30 mois : HRa=1,23[1,05-1,44]), >30 mois : HRa=1,13[0,89-1,42], test de tendance : $p < 0,0001$).

Cette baisse était également retrouvée pour les initiateurs des autres antidiabétiques, notamment pour les sulfamides (*résultats non présentés*).

Risque selon la dose de traitement délivré (en DDD)

De plus, il existait une relation « dose-effet » significativement décroissante (test de tendance : $p = 0,001$) avec un risque de cancer du pancréas accru pour des doses cumulées faibles et modérées mais qui n'était plus augmenté pour les doses de traitement supérieures à 900 DDD (≤ 540 DDD : HRa=1,45[1,31-1,60] ; 540-900 DDD : HRa=1,20[1,02-1,42]), >900 DDD : HRa=0,83[0,63-1,10]).

3.5. ANALYSES COMPLEMENTAIRES

3.5.1. Exposition aux gliptines et risque de survenue d'autres cancers

Aucune association statistiquement significative n'a été observée entre l'exposition aux gliptines et la survenue d'un cancer autre que celui du pancréas.

Tableau 13 : Association entre gliptines et différents types de cancer

	<i>Exposition aux gliptines</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Incidence Brute</i>	<i>HR [IC 95%]</i>
TOUT CANCER	Non	60137	2019,7	1,0
	Oui	25310	1757,5	1,0 [0,98-1,01]
POUMON	Non	4583	160,8	1,0
	Oui	1915	133,0	0,99 [0,93-1,04]
COLON	Non	6063	212,7	1,0
	Oui	2527	175,5	1,0 [0,96-1,05]
SEIN	Non	4435	270,6**	1,0
	Oui	1925	293,4**	1,0 [0,94-1,05]
FOIE	Non	2624	92,1	1,0
	Oui	1007	69,9	0,91 [0,85-0,99]
REIN	Non	1562	54,8	1,0
	Oui	740	51,4	1,05 [0,96-1,15]
VESSIE	Non	3163	111,0	1,0
	Oui	1372	95,3	1,05 [0,98-1,13]
PROSTATE	Non	6520	348,1**	1,0
	Oui	2710	345,7**	0,93 [0,89-0,98]
THYROIDE	Non	602	21,1	1,0
	Oui	314	21,8	1,10 [0,95-1,27]

Modèle de Cox avec exposition dépendante du temps - Ajustement sur âge, sexe, diabète compliqué, tabac, alcool, autres antidiabétiques - * Incidence donnée pour 100 000 personnes-années** résultats donnés pour les femmes dans le cadre du cancer du sein et pour les hommes dans le cadre du cancer de la prostate.

3.5.2. Comparaison du risque de cancer du pancréas associé aux gliptines versus aux autres antidiabétiques

Les résultats de l'analyse comparant le risque de cancer du pancréas associé à l'exposition aux gliptines à celui associé à l'exposition à chaque autre classe d'antidiabétiques sont présentés dans le Tableau 14.

L'exposition aux gliptines était associée à un risque de cancer du pancréas comparable à celui associé à l'exposition aux sulfamides (HRa 0,89 [0,79-1,0]), à la metformine (HRa 0,93 [0,75-1,16]) et aux autres antidiabétiques oraux (HRa 0,90 [0,79-1,02]). En revanche, ce risque était inférieur à celui associé à l'exposition à l'insuline (HRa 0,63 [0,56-0,71]).

Tableau 14 : Comparaison du risque de cancer du pancréas associé à l'exposition aux gliptines versus aux autres classes d'antidiabétiques

	<i>N</i>	<i>Cancer du pancréas</i>	<i>Incidence*</i>	<i>HR [IC 95%]</i>	<i>HR [IC 95%]§</i>	<i>HR [IC 95%]f</i>
<i>Gliptines vs Sulfamides</i>						
Sulfamides sans Gliptines	385227	1065	76,55	1,0	1,0	1,0
Gliptines sans Sulfamides	201044	384	50,91	0,81 [0,72-0,91]	0,92 [0,81-1,03]	0,89 [0,79-1,0]
Gliptines ET Sulfamides	353175	723	53,65	0,96 [0,87-1,05]	1,08 [0,98-1,18]	1,03 [0,93-1,15]
<i>Gliptines vs Metformine</i>						
Metformine sans Gliptines	616297	1512	67,54	1,0	1,0	1,0
Gliptines sans Metformine	41436	89	58,15	1,10 [0,89-1,36]	1,02 [0,82-1,26]	0,93 [0,75-1,16]
Gliptines ET Metformine	512783	1018	52,24	0,99 [0,92-1,08]	1,08 [0,99-1,17]	1,04 [0,95-1,13]
<i>Gliptines vs Autres ADO</i>						
Autres ADO sans Gliptines	160217	466	80,6	1,0	1,0	1,0
Gliptines sans Autres ADO	405475	814	53,1	0,77 [0,68-0,86]	0,89 [0,79-1,0]	0,90 [0,79-1,02]
Gliptines ET Autres ADO	148744	293	51,53	0,88 [0,76-1,02]	0,98 [0,84-1,13]	0,95 [0,82-1,11]
<i>Gliptines vs Insuline</i>						
Insuline sans Gliptines	187854	630	93	1,0	1,0	1,0
Gliptines sans Insuline	432402	803	49,1	0,61 [0,55-0,68]	0,65 [0,59-0,73]	0,63 [0,56-0,71]
Gliptines ET Insuline	121817	304	65,18	1,06 [0,93-1,22]	1,15 [1,0-1,32]	1,10 [0,95-1,27]

Modèle de Cox sans exposition dépendante du temps - § Ajustement sur âge et sexe - f + utilisation autre antidiabétique, diabète compliqué, antécédent pancréatite, antécédent ulcère, antécédent lithiase, antécédent hépatite, tabac, alcool et obésité
 *Incidence donnée pour 100 000 personnes-années

3.5.3. Stratifications sur la durée de la maladie, l'âge, le sexe et la sévérité du diabète

Stratification sur la durée de la maladie (Tableau 15)

Le risque de cancer du pancréas décroissait avec la durée de la maladie (test de tendance : $p=0.003$). Le risque associé à l'exposition aux gliptines était accru parmi les personnes en ALD diabète depuis moins de 5 ans (<2 ans : HRa=1,57 [1,36-1,82] ; 2-5 ans : HRa=1,43 [1,18-1,73]), mais ce risque n'était plus significatif chez les patients ayant un diabète pris en charge depuis plus de 5 ans (HRa=1,12 [0,99-1,27]).

Tableau 15 : Association entre gliptines et cancer du pancréas en fonction de la durée en ALD pour diabète

	<i>Non exposés aux gliptines</i>		<i>Exposés aux gliptines</i>	
	HR	HR	[IC 95%]	P interaction
Durée ALD				
≤ 2 ans	1,0	1,57	[1,36-1,82]	0,003
2-5 ans	1,0	1,43	[1,18-1,73]	
> 5 ans	1,0	1,12	[0,99-1,27]	

Modèle de Cox avec exposition dépendante du temps - Ajustement sur âge, sexe, utilisation autre antidiabétique, diabète compliqué, antécédent pancréatite, antécédent ulcère, antécédent lithiase, antécédent hépatite, tabac, alcool et obésité

Stratifications sur l'âge, le sexe et la sévérité du diabète (Tableau 16)

L'association entre gliptines et cancer du pancréas n'a pas été modifiée en fonction des différentes catégories d'âge, du sexe ou de la sévérité du diabète.

Tableau 16 : Association entre gliptines et cancer du pancréas en fonction de l'âge, du sexe et de la sévérité clinique du diabète

	<i>N</i>	<i>Cancer du pancréas</i>	<i>HR</i>	<i>[IC 95%]</i>	<i>P interaction</i>
AGE					
40-59 ans	210181	193	1,15	[0,94-1,39]	0,43
60-69 ans	200936	456	1,37	[1,21-1,56]	
70-80 ans	143102	458	1,29	[1,14-1,45]	
SEXE					
Hommes	302850	705	1,33	[1,20-1,47]	0,43
Femmes	251369	402	1,26	[1,10-1,43]	
SEVERITE DU DIABETE					
Diabète non compliqué	432951	788	1,32	[1,20-1,45]	0,55
Diabète compliqué	121268	319	1,24	[1,07-1,43]	

Modèle de Cox avec exposition dépendante du temps - Ajustement sur âge, sexe, utilisation autre antidiabétique, diabète compliqué, antécédent pancréatite, antécédent ulcère, antécédent lithiase, antécédent hépatite, tabac, alcool et obésité

3.6. ANALYSES DE SENSIBILITE

Les résultats des différentes analyses de sensibilité sont reportés dans les tableaux ci-dessous. Tous les HR présentés ont été obtenus par des modèles multivariés incluant les mêmes covariables que dans l'analyse principale.

Restriction des cas de cancer du pancréas :

Après avoir restreint les analyses aux cas de cancer du pancréas « validés » par des consommations médicales indices ad hoc, ce qui a conduit à exclure 427 cas, les résultats concernant l'association entre gliptines et cancer du pancréas étaient semblables à ceux obtenus dans l'analyse principale.

	<i>H.R.</i>	<i>[I.C. 95%]</i>
Restriction des cas de cancer du pancréas (N=1 345 628)	1,37	[1,25-1,49]

Ajustement sur la durée d'ALD pour diabète :

L'association entre gliptines et cancer du pancréas n'a pas été modifiée par l'ajustement supplémentaire sur la durée d'ALD évaluée à l'inclusion.

	<i>H.R.</i>	<i>[I.C. 95%]</i>
Restriction des cas de cancer du pancréas (N=1 146 717)	1,32	[1,21-1,44]

Modification de l'échelle de temps :

Les résultats sont restés stables en prenant l'âge plutôt que la durée de suivi comme échelle de temps pour le modèle de Cox.

	<i>H.R.</i>	<i>[I.C. 95%]</i>
Age comme échelle de temps (N= 1 346 055)	1,27	[1,17-1,37]

Modification de la définition de l'exposition :

En allongeant le délai après la date de première délivrance nécessaire pour définir l'exposition aux gliptines à 6 mois puis à 12 mois, l'estimation de l'association entre gliptines et cancer du pancréas avait tendance à diminuer mais elle restait significative.

	<i>H.R.</i>	<i>[I.C. 95%]f</i>
Exposition=au moins 6 mois de traitement (N= 1 346 055)	1,27	[1,17-1,38]
Exposition=au moins 12 mois de traitement (N= 1 346 055)	1,21	[1,10-1,32]

Exclusion des cas survenus dans les 6 mois suivant la date d'inclusion :

Après exclusion des 10 396 décès et cancers (dont 2892 cancers du pancréas) survenus dans les 3 à 6 mois suivant l'inclusion, l'estimation de l'association entre gliptines et cancer du pancréas est restée inchangée.

	<i>H.R.</i>	<i>[I.C. 95%]f</i>
Exclusion des événements dans les six 1ers mois après inclusion (N= 1 335 659)	1,31	[1,21-1,42]

Exclusion des personnes ayant eu un diabète incident en 2009 en sus de ceux de 2010 :

Après exclusion des 162 680 cas de diabète incidents en 2009, l'estimation de l'association entre gliptines et cancer du pancréas est restée inchangée.

	<i>H.R.</i>	<i>[I.C. 95%]</i> <i>f</i>
Exclusion des diabètes incidents de 2009 (N=1 183 375)	1,29	[1,18-1,40]

4. DISCUSSION

4.1. SYNTHÈSE DES RESULTATS

Nos résultats suggèrent que l'exposition aux gliptines (ou inhibiteurs de la dipeptylpeptidase-4) est associée à une augmentation de l'ordre de 30% du risque de cancer du pancréas, sans différence notable selon le type de gliptines considéré. Cependant, cette association n'est pas homogène au cours du traitement : elle apparaît particulièrement marquée dans la période suivant l'initiation des gliptines, puis disparaît au fur et à mesure que la dose cumulée ou la durée d'exposition s'accroissent. De plus, l'exposition aux autres médicaments antidiabétiques est également associée à un risque accru de cancer du pancréas, avec une augmentation de risque du même ordre de grandeur que celle associée aux gliptines pour tous les autres antidiabétiques oraux (risque augmenté de 20 à 40%) et plus marquée pour l'insuline (risque augmenté de 90%). L'exposition aux gliptines n'apparaît, en revanche, pas être associée au risque de cancers autres que le cancer du pancréas.

L'exposition aux analogues du GLP-1 n'apparaît, elle, pas être associée au risque de cancer du pancréas.

4.2. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE

4.2.1. Forces

- **Source des données : le SNIIRAM**

L'utilisation des données du SNIIRAM, base de données exhaustive couvrant l'ensemble de la population française, a permis de constituer une cohorte comptant plus de 1,3 millions de personnes diabétiques. À notre connaissance, il s'agit à ce jour de la plus grande cohorte ayant permis d'étudier l'association entre incrétinomimétiques et cancer du pancréas. En effet, les études antérieures sur le sujet avaient porté sur des échantillons de taille limitée^{10 11 12 13 14 15 16}. Notamment, dans l'étude récente d'Azoulay et al¹⁰, la cohorte initiale était certes constituée de 972 384 patients mais, in fine, l'analyse a porté sur 1 221 cas de cancer du pancréas parmi lesquels seuls 183 avaient été exposés aux gliptines et 17 aux analogues du GLP-1. Dans l'étude de Knapen et al¹¹, seuls 28 cas de cancer du pancréas avaient été observés parmi les personnes exposées aux gliptines et 6 parmi celles exposées aux analogues du GLP-1. A titre de comparaison, dans notre étude 3 113 cas de cancer de pancréas ont été observés, dont 1 107 avaient été exposés aux gliptines et 157 aux analogues du GLP-1. Grâce à cette taille d'échantillon importante, nous avons été en mesure d'analyser les risques spécifiques de cancer du pancréas associés à chacune des deux classes thérapeutiques d'incrétinomimétiques, les gliptines et les analogues du GLP-1, et aux différentes molécules qui les composent. Les autres études épidémiologiques sur le sujet avaient, elles, souvent porté sur une seule classe thérapeutique d'incrétinomimétiques^{12 14 15 16}, voire une seule molécule^{13 14 15 16}.

Il est toutefois à noter que notre étude s'est restreinte aux personnes affiliées au régime général de la sécurité sociale, et ce, pour des raisons techniques. Néanmoins, le régime général concerne malgré tout 75% de la population générale. Il est, par ailleurs, fort peu probable que les associations recherchées entre incrétinomimétiques et cancer du pancréas puissent être différentes en fonction du régime d'affiliation (RSA, MSI...).

D'autre part, les traitements antidiabétiques sont tous remboursables par l'Assurance Maladie et il n'existe pas de spécialité pharmaceutique en automédication ayant une AMM pour le diabète. De ce fait, il est vraisemblable que les informations disponibles dans le SNIIRAM couvrent la totalité des délivrances d'antidiabétiques.

Enfin, la systématisation et la régularité des remontées de l'information sont d'autres avantages de ces données car elles permettent une collecte prospective des données, évitant ainsi les biais de mémorisation. De plus, dans la mesure où les pratiques de codage hospitalier sont effectuées indépendamment de l'exposition, les données du PMSI minimisent les biais d'information.

- **Validité des cas de cancer du pancréas**

Plusieurs arguments suggèrent que les cas de cancer du pancréas de notre étude aient été correctement identifiés :

Tout d'abord, le cancer du pancréas constitue un événement suffisamment grave pour justifier une hospitalisation qui sera systématiquement tracée dans le PMSI. Il est donc fort probable que la plupart des cas de cancer du pancréas aient été repérés.

D'autre part, le taux d'incidence brut du cancer du pancréas de 63/100000 personnes-années observé dans notre étude est comparable à celui rapporté dans les autres études menées parmi des personnes atteintes de diabète de type 2 (entre 55/100000 et 67/100000 personnes-années)^{10 11 17}, à l'exception de l'étude de Gokhale et al¹² dans laquelle l'incidence atteignait 135/100000 personnes-années. Une telle différence est probablement expliquée par l'âge élevé des participants de cette cohorte (75 ans en moyenne).

Enfin, l'analyse de sensibilité reposant sur une définition plus stricte des cas de cancer du pancréas n'a pas conduit à une modification des résultats de l'étude.

- **Validité de la mesure de d'exposition**

- **Biais de classement**

Afin de minimiser le biais de classement dans le statut d'exposition, ont été considérés comme « exposés » à un traitement, les sujets en ayant une consommation régulière donc pour lesquels au moins deux délivrances avaient été dispensées en l'espace de six mois au plus.

- **Exposition dépendante du temps**

La prise en charge du diabète nécessite de s'adapter en permanence au profil des patients et à l'évolution de leur maladie et implique donc des changements de traitement fréquents. Aussi, traiter l'exposition comme fixe au cours du temps pourrait amener à des interprétations incorrectes des résultats¹⁸. Les changements de traitement survenant au cours du suivi ont été pris en compte par les modèles d'estimation, en considérant les expositions aux traitements comme des variables dépendantes du temps. L'intégration de ces variables a ainsi permis d'éviter un biais de « temps immortel » qui consiste à attribuer à tort une période de non-traitement dans le groupe des personnes traitées et à ne pas classer correctement le statut thérapeutique¹⁹. En procédant ainsi, nous avons pu mesurer le risque de cancer du pancréas lié à l'introduction d'un traitement antidiabétique donné²⁰.

- **Analyses de sensibilité**

Les résultats ont été testés via diverses analyses de sensibilité, en faisant varier plusieurs paramètres liés au critère de jugement, aux conditions d'exposition ou d'exclusion ou encore aux ajustements. Aucune de ces analyses de sensibilité n'a modifié les résultats principaux, confirmant ainsi leur robustesse.

4.2.2. Limites

- **Liée à la source de données**

Certaines limites de cette étude sont liées à la nature de la base de données utilisée. Il s'agit en effet d'une base médico-administrative qui, initialement, n'a pas été constituée spécifiquement pour répondre à des questions épidémiologiques (l'exposition, par exemple, est définie par le fait qu'un médicament ait été remboursé et non pas par leur consommation réelle). Cependant, malgré ces limites, l'intérêt de l'utilisation des données médico-administratives du SNIIRAM dans le champ de la pharmacoépidémiologie est largement reconnu au plan international, comme en attestent les publications issues d'études menées à partir de ces données ^{21 22 23 24 25 26 27}.

- **Tabac et alcool**

La consommation de tabac ainsi que la consommation excessive d'alcool figurent parmi les facteurs de risque avérés du cancer du pancréas. En effet, selon certains travaux, ils multiplieraient jusqu'à trois fois ce risque ^{28 29 30 31 32}. Pour la raison évoquée ci-dessus, les informations sur ces deux paramètres ne sont pas directement disponibles dans la base. A défaut, des variables constituant des proxys de ces deux facteurs de risque ont pu être construites à partir des données médicales et d'hospitalisation et prises en compte dans les analyses. Ces deux indicateurs ne reflètent pas les niveaux réels d'exposition au tabac et à l'alcool, mais plutôt les cas de tabagisme et d'alcoolisme les plus sévères. Ainsi, le tabagisme concerne 5% des individus dans notre étude, contre 25% dans la population française (estimations 2010 par l'INPES). Toutefois, cet indicateur de tabagisme apparaît fortement associé au cancer du pancréas (HR=1,5) ainsi qu'avec le cancer du poumon ou de la vessie, deux autres cancers connus pour être particulièrement liés au tabac. Il en est de même pour la variable de consommation d'alcool qui apparaît significativement associée à la survenue du cancer du pancréas (HR=1,3). Ces résultats suggèrent que malgré les limites des indicateurs disponibles, les consommations de tabac et d'alcool ont quand même pu être prises en compte au moins en partie dans les analyses.

Par ailleurs, notons qu'il n'existe aucun argument suggérant que les incrétonomimétiques seraient prescrits différemment en fonction des statuts de 'fumeur' ou de 'buveur' et nos résultats sur les prévalences indiquent bien une comparabilité de ces deux critères entre les groupes des exposés et des non exposés. Il est donc peu probable que l'absence d'information directe sur les consommations d'alcool et de tabac soit à l'origine d'un biais de confusion majeur.

- **Obésité**

Depuis quelques années, l'obésité est suspectée d'être un facteur de risque de cancers digestifs dont celui du pancréas. Des travaux ³³ assez récents ont démontré qu'il existait un excès de risque du cancer du pancréas de l'ordre de 10% en rapport avec la surcharge pondérale mais ne considèrent pas ce critère comme un facteur de risque majeur de cette maladie.

Dans notre étude, l'obésité n'apparaît pas associée au risque de cancer du pancréas. Il est difficile d'établir dans quelle mesure cette absence d'association résulte des limites de l'indicateur d'obésité utilisé (indicateur d'obésité morbide uniquement) ou du rôle limité de l'obésité sur le risque de cancer du pancréas.

- **Autres facteurs de confusion**

La sévérité de la maladie diabétique, qui constitue à la fois un facteur de risque de cancer du pancréas et un déterminant de la prise en charge thérapeutique, est un facteur de confusion potentiel majeur de l'association étudiée. Ne disposant pas des taux d'HbA1c ni de l'historique des données avant 2006, deux indicateurs ont été élaborés pour approcher la sévérité du diabète dans notre étude : les complications du diabète (rétinopathie, neuropathie...) et la durée de la maladie (durée de la prise en charge en ALD pour le diabète). Les analyses ont systématiquement pris en compte ces deux indicateurs.

Les autres facteurs de risque de cancer du pancréas classiques et reconnus apparaissent bien associés positivement au risque de cancer du pancréas dans notre étude (aHR de 1,5 pour le sexe masculin, de 1,7 pour les antécédents de pancréatite). De plus, le codage de la CIM-10 a permis d'identifier les formes familiales du cancer du pancréas. Les résultats descriptifs montrent qu'elles sont réparties équitablement entre les groupes exposés ou non aux gliptines.

Par ailleurs, il existe d'autres facteurs suspectés d'être en lien avec le risque de cancer du pancréas mais pour lesquels l'information est, soit indisponible dans la base, soit trop insuffisante pour permettre de les mesurer correctement. Parmi eux, on peut citer les facteurs nutritionnels, l'activité physique ou professionnelle (exposition aux pesticides...) ^{34 35} ainsi que les prédispositions génétiques. Il est donc possible que persistent encore des facteurs de confusion résiduelle difficilement mesurables.

- **Liées au design de l'étude**

- **Durée de suivi limitée**

Les sujets de la cohorte n'ont été suivis que 3,7 ans en moyenne. En conséquence, bien que les analyses aient été effectuées en intention de traiter (les exposés sont considérés comme traités jusqu'à la fin du suivi), la durée moyenne d'exposition aux gliptines ou aux analogues des GLP-1 est à peine de 3 ans. Etant donné le temps de latence nécessaire pour que la pathologie apparaisse, ces délais semblent limités pour pouvoir conclure de façon formelle sur l'existence ou non d'une association causale entre les incrétinomimétiques et le cancer du pancréas.

Cependant, ces molécules ayant été mises sur le marché mondial seulement récemment, cette déficience est le défaut commun à toutes les autres études ayant investigué la relation entre incrétinomimétiques et cancer du pancréas. Il a été observé au mieux une durée de suivi moyenne de 4,1 années dans l'étude de Knapen ¹¹ et les durées de traitement sont rarement supérieures à deux ans pour l'ensemble des études.

- **Inclusion des utilisateurs incidents et prévalents**

Dans notre étude, tous les utilisateurs d'incrétinomimétiques ont été inclus, qu'il s'agisse d'utilisateurs « incidents » (ayant initié le traitement après l'inclusion dans l'étude) ou « prévalents » (déjà utilisateurs au moment de l'inclusion). Ce choix a été motivé par la volonté de considérer la population la plus large et de bénéficier du temps de suivi le plus long possible afin d'être en mesure de mettre en évidence, s'il existe, un éventuel effet des incrétinomimétiques sur le risque de cancer du pancréas.

Toutefois, en incluant des sujets ayant déjà été exposés aux incrétinomimétiques avant l'inclusion, on diminue les chances de repérer les cas survenant précocement après l'initiation du traitement ³⁶ (phénomène de déplétion des susceptibles ³⁷), conduisant potentiellement à une sous-estimation du risque associé au traitement. Cependant, compte tenu de la durée de latence du cancer du pancréas (plusieurs années) et, du fait que parmi les utilisateurs prévalents l'ancienneté de traitement au moment de l'inclusion en 2010 était de 2 ans au maximum (mise sur le marché des incrétinomimétiques en 2008), ce phénomène est probablement limité dans notre étude.

De plus, le fait que la cohorte ne comprenne pas que des « nouveaux » utilisateurs implique également que d'« anciens » utilisateurs d'incrétinomimétiques (personnes ayant arrêté la consommation de ce médicament avant leur inclusion en 2010) aient pu être considérés à tort comme non exposés dans la cohorte. Néanmoins, compte tenu de la commercialisation très récente de cette classe thérapeutique en France (premières délivrances en mars 2008), nous avons pu vérifier que très peu « d'anciens » consommateurs avaient été classifiés en non exposés (2,4% pour les gliptines et 0,6% pour les analogues des GLP1). Il est donc peu probable que ce phénomène ait biaisé les estimations obtenues dans l'étude.

A titre indicatif, les résultats principaux de l'étude restent inchangés en restreignant les analyses aux seuls initiateurs d'incrétinomimétiques : initiateurs de gliptines : HRa=1,4 [1,3-1,6] ; initiateurs d'analogues du GLP-1 : HRa=1,0 [0,8-1,2].

Enfin, il est important de souligner que les analyses effectuées selon la dose délivrée et la durée d'exposition ont été restreintes aux seuls initiateurs de gliptines.

4.3. INTERPRETATION DES RESULTATS ET MISE EN PERSPECTIVE AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE

- **Risque de cancer du pancréas associé aux gliptines**
 - **Association décroissante avec la durée d'exposition et la dose**

Nos résultats suggèrent que l'exposition aux gliptines est associée à une augmentation du risque de cancer du pancréas dans la période précoce suivant l'initiation des gliptines, puis qu'elle s'atténue au fur et à mesure que la dose cumulée et la durée d'exposition augmentent, avec des Hazard Ratios ajustés passant de 1,6 pour une durée d'exposition de moins de 18 mois à 1,1 pour une durée d'exposition de plus de 30 mois, et de 1,5 pour une dose cumulée de moins de 540 DDD à 0,8 pour une dose cumulée de plus de 900 DDD.

Ces résultats sont concordants avec ceux rapportés par les autres études épidémiologiques menées sur le sujet ^{10 11 17}. Malgré des résultats non significatifs au niveau global (HRa 1,0, IC95% [0,8-1,2]), l'étude d'Azoulay et al ¹⁰ a montré une relation nettement décroissante avec la durée d'utilisation des incrétinomimétiques (< 1 an : 1,5 [0,9-2,5] ; 1 à 2 ans : 1,1 [0,8-1,4] ; plus de 2 ans : 0,6 [0,4-1,1]). Dans l'étude de Knapen et al ¹¹, les sujets ayant moins de 7 prescriptions d'incrétinomimétiques avaient un risque de cancer du pancréas multiplié par deux, ce risque décroissant vers 1 avec l'augmentation de la durée d'utilisation. Enfin, les résultats de l'étude menée par Tseng et al ¹⁷ suggèrent un risque augmenté de cancer du pancréas en lien avec les sitagliptines (HRa 1,4 [1,1-1,8]) qui s'atténue significativement avec l'augmentation de la dose cumulée.

L'hypothèse la plus plausible pour expliquer ce phénomène est celle de l'existence d'un biais protopathique. En effet, l'apparition ou l'aggravation d'un diabète peut constituer le

premier symptôme d'un cancer du pancréas, et survenir avant même que celui-ci ne soit diagnostiqué. Aussi, l'association mise en évidence dans notre étude pourrait refléter une initiation ou une intensification du traitement antidiabétique secondaire à l'apparition ou l'aggravation d'un diabète due au cancer du pancréas débutant, plutôt qu'un risque lié au traitement lui-même. Ainsi, le cancer du pancréas serait la cause plutôt que la conséquence de la mise sous gliptines (phénomène de causalité inverse).

Le fait que, dans notre étude, l'association entre l'exposition aux gliptines et le risque de cancer du pancréas soit plus marquée lorsqu'il s'agit d'un diabète récemment diagnostiqué que lorsque le diagnostic de diabète est ancien constitue un argument majeur en faveur de cette hypothèse. De plus, l'absence d'association entre l'exposition aux gliptines et le risque de cancer d'autre localisation que le pancréas va également dans le même sens en suggérant que l'association mise en évidence pourrait résulter de la spécificité des liens entre diabète et cancer du pancréas..

Différentes précautions méthodologiques ont été mises en œuvre afin de limiter l'impact de ce phénomène de causalité inverse dans notre étude : tout d'abord, la population d'étude a été restreinte aux personnes ayant un diabète prévalent en 2010, excluant ainsi les cas de diabète incidents (diagnostiqués en 2010) potentiellement dus à un cancer du pancréas non encore diagnostiqué. De plus, les individus n'étaient considérés exposés à un antidiabétique donné qu'à partir de 3 mois après la première délivrance de ce produit. Ainsi, les cas de cancer du pancréas diagnostiqués dans un délai de 3 mois suivant la première délivrance, pour lesquels l'initiation du traitement était potentiellement liée à une aggravation du diabète due à un cancer du pancréas non encore diagnostiqué, n'étaient pas considérés comme exposés. En outre, les éventuels cas de cancer du pancréas préexistants mais pas encore diagnostiqués au moment de l'entrée dans l'étude ont été en partie écartés en excluant les patients ayant présenté un événement d'intérêt (cancer ou décès) dans les trois mois suivant l'inclusion dans l'étude. Enfin, des analyses de sensibilité renforçant ces précautions ont été effectuées : exclusion des cas de diabète incidents en 2009 en plus de ceux de 2010 ; périodes de latence pour la définition de l'exposition plus longues (6 mois et 12 mois) ; exclusion des individus avec un événement d'intérêt dans les 6 mois suivant l'inclusion. Ces analyses conduisent à une légère diminution de la force de l'association entre l'exposition aux gliptines et le risque de cancer du pancréas, renforçant l'hypothèse de l'existence d'un biais protopathique. Cependant, malgré toutes ces précautions il est probable qu'un tel biais persiste encore et explique les résultats de notre étude.

o Absence de spécificité par rapport aux autres antidiabétiques oraux

Au-delà des incrétinomimétiques, l'existence d'une association entre l'exposition aux médicaments antidiabétiques (notamment la metformine, les sulfamides hypoglycémisants et l'insuline) et le risque de cancer du pancréas a été rapportée dans différentes études^{38 39 40} avec, pour certaines d'entre elles, une relation d'autant plus forte que la dose cumulée et la durée d'exposition sont faibles. De façon concordante, dans notre étude, nous retrouvons également un risque augmenté de cancer du pancréas en cas d'exposition aux antidiabétiques oraux autres que les incrétinomimétiques ou encore à la metformine et à l'insuline. De plus, comme pour les gliptines, cette association apparaît décroissante avec la durée d'exposition et l'ancienneté du diabète. En effet, entre une durée d'exposition de moins de 18 mois et de plus de 30 mois, le risque passait de 2,8 à 1,3 pour les sulfamides, de 1,7 à 1,0 pour la metformine et de 3,7 à 1,4 pour l'insuline. De même, entre les personnes prises en charge pour leur diabète depuis 2 ans et celles prises en charge depuis 5 ans, le risque passait de 2,8 à 1,3 pour les sulfamides et de 2,5 à 1,9 pour l'insuline.

D'autre part, nos résultats mettent en évidence une augmentation du risque de cancer du pancréas de l'ordre de 20 à 40% selon les différentes classes de produits constituant

les antidiabétiques oraux, soit une augmentation du même ordre de grandeur que celle observée pour les incrétinomimétiques. De plus, les comparaisons deux à deux effectuées dans notre étude montrent que le risque de cancer du pancréas ne diffère pas entre les personnes exposées aux gliptines et celles exposées à la metformine, aux sulfamides ou aux autres antidiabétiques oraux. Ainsi, nos résultats ne fournissent aucun argument en faveur d'un effet spécifique des gliptines sur le risque de cancer du pancréas comparé aux autres antidiabétiques oraux.

- **Risque de cancer du pancréas associé aux analogues du GLP-1**

Aucune association n'a été mise en évidence entre l'exposition aux analogues du GLP-1 (Exenatide et Liraglutide) et le risque de cancer du pancréas. Ce résultat est concordant avec les données d'études précédentes^{14 15 16}. Cette singularité des analogues du GLP-1 par rapport aux gliptines et aux autres classes d'antidiabétiques pourrait être liée au profil de prescription particulier de ces produits dû au fait qu'en plus de leur action hypoglycémiante, ils entraînent une perte de poids. Cette caractéristique pourrait notamment avoir deux conséquences :

- L'effet « perte de poids » des analogues de GLP-1 incite probablement certains professionnels de santé à prescrire ces produits à des fins d'amaigrissement, même en l'absence de déséquilibre du diabète. Dans notre étude, les utilisateurs d'analogues du GLP-1 étaient plus souvent des personnes obèses que dans le reste de la population d'étude (33% contre 12%), renforçant donc cette hypothèse. De plus, il s'agissait de personnes plus jeunes (59 ans en moyenne contre 64 ans) et plus souvent de femmes (52% contre 46%). Ces personnes ont pu bénéficier du traitement par analogues du GLP-1 sans que cela ne corresponde vraiment à une dégradation de leurs résultats glycémiques.
- En outre, le cancer du pancréas s'accompagne généralement d'une diminution de poids liée à la perte d'appétit et aux difficultés à digérer. Aussi, compte tenu de l'effet « perte de poids » des analogues de GLP-1, il est probable qu'en cas de déséquilibre du diabète chez des personnes ayant un cancer du pancréas non encore diagnostiqué, la prescription de ces produits soit limitée afin de ne pas aggraver l'éventuelle perte de poids liée à ce cancer.

Du fait de ces spécificités de profil de prescription, il est probable que le phénomène de causalité inverse rapporté ci-dessus pour les gliptines ne soit pas observé pour les analogues du GLP-1, expliquant l'absence d'association mise en évidence entre l'exposition aux analogues du GLP-1 et le risque de cancer du pancréas.

5. CONCLUSION

En conclusion, les résultats de cette étude ne fournissent pas d'argument en faveur d'un risque spécifique des incrétonomimétiques vis-à-vis du risque de cancer du pancréas. En effet, bien que l'exposition aux gliptines apparaisse associée à une augmentation du risque de cancer du pancréas, cette association, particulièrement marquée dans la période suivant l'initiation du traitement et similaire à celle observée pour les autres antidiabétiques oraux, reflète probablement un phénomène de causalité inverse : l'initiation des gliptines serait le résultat d'un déséquilibre du diabète lui-même dû à un cancer du pancréas non encore diagnostiqué, plutôt que la cause de ce cancer. En outre, l'exposition aux analogues du GLP-1 n'apparaît pas associée au risque de cancer du pancréas, ce qui est probablement en lien avec les motifs de prescription de ces produits qui diffèrent de ceux des gliptines.

Cette étude, la plus large réalisée sur cette problématique à ce jour, confirme les résultats rapportés par les études précédentes. Cependant, compte tenu du faible recul depuis le début de la commercialisation de ces produits (disponibles en France depuis 2008), une nouvelle analyse intégrant les données de suivi des années les plus récentes est nécessaire afin de pouvoir estimer un risque à plus long terme.

6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Belot, A., Velten, M., Grosclaude, P., Bossard, N., Launoy, G., Remontet, L., Benhamou, E., Chérié-Challine, L., others, 2008. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Institut de veille sanitaire Saint-Maurice (France).
2. Bracci, P.M., Wang, F., Hassan, M.M., Gupta, S., Li, D., Holly, E.A., 2009. Pancreatitis and pancreatic cancer in two large pooled case-control studies. *Cancer Causes Control* 20, 1723–1731. doi:10.1007/s10552-009-9424-x
3. Duell, E.J., Lucenteforte, E., Olson, S.H., Bracci, P.M., Li, D., Risch, H.A., Silverman, D.T., Ji, B.T., Gallinger, S., Holly, E.A., Fontham, E.H., Maisonneuve, P., Bueno-de-Mesquita, H.B., Ghadirian, P., Kurtz, R.C., Ludwig, E., Yu, H., Lowenfels, A.B., Seminara, D., Petersen, G.M., La Vecchia, C., Boffetta, P., 2012. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann. Oncol.* 23, 2964–2970. doi:10.1093/annonc/mds140
4. Iodice, S., Gandini, S., Maisonneuve, P., Lowenfels, A.B., 2008. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch. Surg. Dtsch. Ges. Für Chir.* 393, 535–545. doi:10.1007/s00423-007-0266-2
5. Wang, F., Herrington, M., Larsson, J., Permert, J., 2003. The relationship between diabetes and pancreatic cancer. *Mol. Cancer* 2, 4. doi:10.1186/1476-4598-2-4
6. Maisonneuve, Patrick, and Albert B. Lowenfels. "Risk Factors for Pancreatic Cancer: A Summary Review of Meta-Analytical Studies." *International Journal of Epidemiology* 44, no. 1 (February 1, 2015): 186–98. doi:10.1093/ije/dyu240.
7. Salvatore, T., Marfella, R., Rizzo, M.R., Sasso, F.C., 2015. Pancreatic cancer and diabetes: A two-way relationship in the perspective of diabetologist. *Int. J. Surg.* doi:10.1016/j.ijsu.2015.06.063
8. Elashoff, Michael, Aleksey V. Matveyenko, Belinda Gier, Robert Elashoff, and Peter C. Butler. "Pancreatitis, Pancreatic, and Thyroid Cancer with Glucagon-like Peptide-1-Based Therapies." *Gastroenterology* 141, no. 1 (July 2011): 150–56. doi:10.1053/j.gastro.2011.02.018.
9. European Medicines Agency - News and Events - Investigation into GLP-1-based diabetes therapies concluded [WWW Document], n.d. URL http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001856.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (accessed 9.16.14).
10. Azoulay, Laurent, Kristian B. Filion, Robert W. Platt, Matthew Dahl, Colin R. Dormuth, Kristin K. Clemens, Madeleine Durand, et al. "Incretin Based Drugs and the Risk of Pancreatic Cancer: International Multicentre Cohort Study." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 352 (2016): i581.
11. Knapen, L. M., J. van Dalem, Y. C. Keulemans, N. P. van Erp, M. T. Bazelier, M. L. De Bruin, H. G. M. Leufkens, et al. "Use of Incretin Agents and Risk of Pancreatic

- Cancer: A Population-Based Cohort Study.” *Diabetes, Obesity & Metabolism* 18, no. 3 (March 2016): 258–65. doi:10.1111/dom.12605.
12. Gokhale, M., J. B. Buse, C. L. Gray, V. Pate, M. A. Marquis, and T. Stürmer. “Dipeptidyl-Peptidase-4 Inhibitors and Pancreatic Cancer: A Cohort Study.” *Diabetes, Obesity & Metabolism* 16, no. 12 (December 2014): 1247–56. doi:10.1111/dom.12379.
 13. Raz, Itamar, Deepak L. Bhatt, Boaz Hirshberg, Ofri Mosenzon, Benjamin M. Scirica, Amarachi Umez-Eronini, KyungAh Im, et al. “Incidence of Pancreatitis and Pancreatic Cancer in a Randomized Controlled Multicenter Trial (SAVOR-TIMI 53) of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Saxagliptin.” *Diabetes Care* 37, no. 9 (September 2014): 2435–41. doi:10.2337/dc13-2546.
 14. Funch, D., H. Gydesen, K. Tornøe, A. Major-Pedersen, and K. A. Chan. “A Prospective, Claims-Based Assessment of the Risk of Pancreatitis and Pancreatic Cancer with Liraglutide Compared to Other Antidiabetic Drugs.” *Diabetes, Obesity & Metabolism* 16, no. 3 (March 2014): 273–75. doi:10.1111/dom.12230.
 15. Romley, John A., Dana P. Goldman, Matthew Solomon, Daniel McFadden, and Anne L. Peters. “Exenatide Therapy and the Risk of Pancreatitis and Pancreatic Cancer in a Privately Insured Population.” *Diabetes Technology & Therapeutics* 14, no. 10 (October 2012): 904–11. doi:10.1089/dia.2012.0075.
 16. Dore, David D., John D. Seeger, and K. Arnold Chan. “Incidence of Health Insurance Claims for Thyroid Neoplasm and Pancreatic Malignancy in Association with Exenatide: Signal Refinement Using Active Safety Surveillance.” *Therapeutic Advances in Drug Safety* 3, no. 4 (August 2012): 157–64. doi:10.1177/2042098612446473.
 17. Tseng, Chin-Hsiao. “Sitagliptin and Pancreatic Cancer Risk in Patients with Type 2 Diabetes.” *European Journal of Clinical Investigation* 46, no. 1 (January 2016): 70–79. doi:10.1111/eci.12570.
 18. Altman, D. G., and B. L. De Stavola. “Practical Problems in Fitting a Proportional Hazards Model to Data with Updated Measurements of the Covariates.” *Statistics in Medicine* 13, no. 4 (February 28, 1994): 301–41.
 19. Faillie, Jean-Luc, and Samy Suissa. “[Immortal time bias in pharmacoepidemiological studies: definition, solutions and examples].” *Thérapie* 70, no. 3 (June 2015): 259–63. doi:10.2515/therapie/2014207.
 20. Desquilbet, L., and L. Meyer. “[Time-dependent covariates in the Cox proportional hazards model. Theory and practice].” *Revue D'épidémiologie Et De Santé Publique* 53, no. 1 (February 2005): 51–68.
 21. Raguideau F, Mezzarobba M, Zureik M, Weill A, Ricordeau P, Alla F. Compliance with pregnancy prevention plan recommendations in 8672 French women of childbearing potential exposed to acitretin. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2015;24(5):526-33

22. Bouillon K, Bertrand M, Maura G, Blotière PO, Ricordeau P, Zureik M. Risk of bleeding and arterial thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation either maintained on a vitamin K antagonist or switched to a non-vitamin K-antagonist oral anticoagulant: a retrospective, matched-cohort study. *Lancet Haematology* 2015;2:e150-59
23. Maura G, Blotière PO, Bouillon K, Billionnet C, Ricordeau P, Alla F, Zureik M. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: a French nationwide propensity-matched cohort study. *Circulation*. 2015 Sep 29;132(13):1252-60.
24. Colas S, Collin C, Piriou P, Zureik M. Association Between Total Hip Replacement Characteristics and 3-Year Prosthetic Survivorship : A Population-Based Study. *JAMA Surg*. 2015 Oct 1;150 (10):979–88.
25. Raguideau F, Lemaitre M, Dray-Spira R, Zureik M. Association between oral fluoroquinolone use and retinal detachment. *JAMA Ophthalmology* 2016 Apr 1;134(4):415-21.
26. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau P, Blotière PO, Rudant J, Alla F, Zureik M. Low-dose ethinylestradiol combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction: a cohort study on 5 million women in France. *BMJ* 2016;353:i2002.
27. Beziz D, Colas S, Collin C, Dray-Spira R, Zureik M (2016) Association between Exposure to Benzodiazepines and Related Drugs and Survivorship of Total Hip Replacement in Arthritis: A Population-Based Cohort Study of 246,940 Patients. *PLoS ONE* 11(5): e0155783. doi:10.1371/journal.pone.0155783
28. Vrieling, Alina, H. Bas Bueno-de-Mesquita, Hendriek C. Boshuizen, Dominique S. Michaud, Marianne T. Severinsen, Kim Overvad, Anja Olsen, et al. "Cigarette Smoking, Environmental Tobacco Smoke Exposure and Pancreatic Cancer Risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition." *International Journal of Cancer* 126, no. 10 (May 15, 2010): 2394–2403. doi:10.1002/ijc.24907.
29. Lynch, Shannon M., Alina Vrieling, Jay H. Lubin, Peter Kraft, Julie B. Mendelsohn, Patricia Hartge, Federico Canzian, et al. "Cigarette Smoking and Pancreatic Cancer: A Pooled Analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium." *American Journal of Epidemiology* 170, no. 4 (August 15, 2009): 403–13. doi:10.1093/aje/kwp134.
30. Leenders, Max, Shu-Chun Chuang, Christina C. Dahm, Kim Overvad, Per Magne Ueland, Oivind Midttun, Stein Emil Vollset, et al. "Plasma Cotinine Levels and Pancreatic Cancer in the EPIC Cohort Study." *International Journal of Cancer* 131, no. 4 (August 15, 2012): 997–1002. doi:10.1002/ijc.26452.
31. Boffetta, Paolo, and Mia Hashibe. "Alcohol and Cancer." *The Lancet. Oncology* 7, no. 2 (February 2006): 149–56. doi:10.1016/S1470-2045(06)70577-0.
32. Zheng, W., J. K. McLaughlin, G. Gridley, E. Bjelke, L. M. Schuman, D. T. Silverman, S. Wacholder, H. T. Co-Chien, W. J. Blot, and J. F. Fraumeni. "A Cohort Study of Smoking, Alcohol Consumption, and Dietary Factors for Pancreatic Cancer (United States)." *Cancer Causes & Control: CCC* 4, no. 5 (September 1993): 477–82.

33. Aune, D., D. C. Greenwood, D. S. M. Chan, R. Vieira, A. R. Vieira, D. A. Navarro Rosenblatt, J. E. Cade, V. J. Burley, and T. Norat. "Body Mass Index, Abdominal Fatness and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Non-Linear Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies." *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 23, no. 4 (April 2012): 843–52. doi:10.1093/annonc/mdr398.
34. Bassil, K. L., C. Vakil, M. Sanborn, D. C. Cole, J. S. Kaur, and K. J. Kerr. "Cancer Health Effects of Pesticides: Systematic Review." *Canadian Family Physician Médecin De Famille Canadien* 53, no. 10 (October 2007): 1704–11.
35. Andreotti, Gabriella, Laura E. Beane Freeman, Lifang Hou, Joseph Coble, Jennifer Rusiecki, Jane A. Hoppin, Debra T. Silverman, and Michael C. R. Alavanja. "Agricultural Pesticide Use and Pancreatic Cancer Risk in the Agricultural Health Study Cohort." *International Journal of Cancer* 124, no. 10 (May 15, 2009): 2495–2500. doi:10.1002/ijc.24185.
36. Ray, Wayne A. "Evaluating Medication Effects outside of Clinical Trials: New-User Designs." *American Journal of Epidemiology* 158, no. 9 (November 1, 2003): 915–20.
37. Moride, Y., L. Abenham, M. Yola, and A. Lucein. "Evidence of the Depletion of Susceptibles Effect in Non-Experimental Pharmacoepidemiologic Research." *Journal of Clinical Epidemiology* 47, no. 7 (July 1994): 731–37.
38. Ferrara, Assiamira, James D. Lewis, Charles P. Quesenberry, Tiffany Peng, Brian L. Strom, Stephen K. Van Den Eeden, Samantha F. Ehrlich, and Laurel A. Habel. "Cohort Study of Pioglitazone and Cancer Incidence in Patients with Diabetes." *Diabetes Care* 34, no. 4 (April 2011): 923–29. doi:10.2337/dc10-1067.
39. Lewis, James D., Laurel A. Habel, Charles P. Quesenberry, Brian L. Strom, Tiffany Peng, Monique M. Hedderson, Samantha F. Ehrlich, et al. "Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes." *JAMA* 314, no. 3 (July 21, 2015): 265–77. doi:10.1001/jama.2015.7996.
40. Bosetti, C., V. Rosato, D. Li, D. Silverman, G. M. Petersen, P. M. Bracci, R. E. Neale, et al. "Diabetes, Antidiabetic Medications, and Pancreatic Cancer Risk: An Analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium." *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 25, no. 10 (October 2014): 2065–72. doi:10.1093/annonc/mdu276.

7. ANNEXES

7.1. DICTIONNAIRE DES VARIABLES

7.1.1. Variables démographiques

Sexe

Variables qualitatives à 2 modalités (hommes : 1, femmes : 2)

Age à l'inclusion (date d'inclusion-date naissance)

Création d'une variable en quatre classes : [40-49] ; [50-59] ; [60-69] ; [70-80]

Index de défavorisation

Création d'une variable qualitative ordinale à 5 modalités (1 à 5, 5 représentant la classe la plus défavorisée)

Durée de prise en charge ALD pour diabète (date d'inclusion – date début ALD)

Création d'une variable à 3 modalités (≤ 2 ans,]2-5] ans, > 5 ans)

7.1.2. Critères de jugement

Cancer du Pancréas

Conditions :

- Avoir été hospitalisé (DP, DR, DAS) ou être en ALD avec les codes CIM-10: C25, D01.7

Date de survenue est la date de 1^{er} occurrence de la condition.

Création de 2 variables qualitatives à 2 modalités (0 = absent, 1=présent) :

- La première indexée antécédent si date < date d'inclusion + 3 mois
- la seconde indexée incident si la date > (date d'inclusion + 3 mois) et si on a une hospitalisation (DP, DR) pour cette pathologie

Cancer broncho-pulmonaire

Conditions :

- Avoir été hospitalisé (DP, DR, DAS) ou être en ALD avec les codes CIM-10: C34

Date de survenue est date de 1^{er} occurrence de la condition.

Création de 2 variables qualitatives à 2 modalités (0 = absent, 1=présent) :

- La première indexée antécédent si la date < date d'inclusion + 3 mois
- la seconde indexée incident si la date > (date d'inclusion + 3 mois) et si on a une hospitalisation (DP, DR) pour cette pathologie

Cancer du Sein

Conditions :

- Avoir été hospitalisé (DP, DR, DAS) ou être en ALD avec les codes CIM-10: C50

Date de survenue est date de 1^{er} occurrence de la condition.

Création de 2 variables qualitatives à 2 modalités (0 = absent, 1=présent) :

- La première indexée antécédent si la date < date d'inclusion + 3 mois
- la seconde indexée incident si la date > (date d'inclusion + 3 mois) et si on a une hospitalisation (DP, DR) pour cette pathologie

Cancer du colon

Conditions :

- Avoir été hospitalisé ou en ALD avec pour code CIM 10 : (DP, DR) codes : de C18 à C21

Date de survenue est date de 1^{er} occurrence de la condition.

Création de 2 variables qualitatives à 2 modalités (0 = absent, 1=présent) :

- La première indexée antécédent si date < date d'inclusion + 3 mois
- la seconde indexée incident si la date > (date d'inclusion + 3 mois) et si on a une hospitalisation (DP, DR) pour cette pathologie

Cancer du foie

Conditions :

- Avoir été hospitalisé ou en ALD avec pour code CIM 10 : (DP, DR) codes : de C22

Date de survenue est date de 1^{er} occurrence de la condition.

Création de 2 variables qualitatives à 2 modalités (0 = absent, 1=présent) :

- La première indexée antécédent si date < date d'inclusion + 3 mois
- la seconde indexée incident si la date > (date d'inclusion + 3 mois) et si on a une hospitalisation (DP, DR) pour cette pathologie

Cancer du rein

Conditions :

- Avoir été hospitalisé ou en ALD avec pour code CIM 10 : (DP, DR) codes : de C64

Date de survenue est date de 1^{er} occurrence de la condition.

Création de 2 variables qualitatives à 2 modalités (0 = absent, 1=présent) :

- La première indexée antécédent si date < date d'inclusion + 3 mois
- la seconde indexée incident si la date > (date d'inclusion + 3 mois) et si on a une hospitalisation (DP, DR) pour cette pathologie

Cancer de la vessie

Conditions :

- Avoir été hospitalisé ou en ALD avec pour code CIM 10 : (DP, DR) codes : de C67

Date de survenue est date de 1^{er} occurrence de la condition.

Création de 2 variables qualitatives à 2 modalités (0 = absent, 1=présent) :

- La première indexée antécédent si date < date d'inclusion + 3 mois
- la seconde indexée incident si la date > (date d'inclusion + 3 mois) et si on a une hospitalisation (DP, DR) pour cette pathologie

Cancer de la prostate

Conditions :

- Avoir été hospitalisé ou en ALD avec pour code CIM 10 : (DP, DR) codes : de C61

Date de survenue est date de 1^{er} occurrence de la condition.

Création de 2 variables qualitatives à 2 modalités (0 = absent, 1=présent) :

- La première indexée antécédent si date < date d'inclusion + 3 mois
- la seconde indexée incident si la date > (date d'inclusion + 3 mois) et si on a une hospitalisation (DP, DR) pour cette pathologie

Cancer toute localisation

Conditions :

- Avoir été hospitalisé ou en ALD avec pour code CIM 10 : (DP, DR) codes : de C00 à D09 et Z510 / Z511 / Z082
- Ou avoir eu des séances de chimiothérapie ou radiothérapie (codes CCAM)

Date de survenue est date de 1^{er} occurrence de la condition.

Création de 2 variables qualitatives à 2 modalités (0 = absent, 1=présent) :

- La première indexée antécédent si date < date d'inclusion + 3 mois
- la seconde indexée incident si la date > (date d'inclusion + 3 mois) et si on a une hospitalisation (DP, DR) pour cette pathologie

Décès

Création de 2 variables qualitatives à 2 modalités (0 = absent, 1=présent) :

- La première indexée antécédent si date < date d'inclusion + 3 mois
- la seconde indexée incident si date > date d'inclusion + 3 mois

7.1.3. Complications du diabète

Diabète compliqué

- Avoir été hospitalisé (DP, DR, DAS) ou être en ALD avec les codes : E10.2–E10.8, E11.2–E11.8, E12.2–E12.8, E13.2–E13.8, E14.2–E14.8, E115, E116, E117, N083, M146
- Date de survenue est la date de 1^{er} occurrence précédant la date d'inclusion
- Création d'une variable qualitative à 2 modalités (0 = absent, 1=présent)

Infarctus- Cardiopathie ischémique

- Avoir été hospitalisé (DP, DR, DAS) ou être en ALD avec les codes :

Code cim10	Libellé
I20	Angine de poitrine
I21	Infarctus aigu du myocarde
I22	Infarctus du myocarde à répétition
I23	Certaines complications récentes d'un infarctus aigu du myocarde
I24	Autres cardiopathies ischémiques aiguës
I25	Cardiopathie ischémique chronique

- Ou être en ALD «Maladie coronaire » (ALD 13)
- Date de survenue est la date de 1^{er} occurrence précédant la date d'inclusion
- Création d'une variable qualitative à 2 modalités (0 = absent, 1=présent)

Accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques ou embolie systémique

- Avoir été hospitalisé (DP, DR, DAS) ou être en ALD avec les codes : G45/G46/I60-I69/H340
- Ou être en ALD pour « AVC cérébral invalidant » (ALD 1)
- Date de survenue est la date de 1^{er} occurrence précédant la date d'inclusion
- Création d'une variable qualitative à 2 modalités (0 = absent, 1=présent)

Rétinopathie diabétique

- Avoir été hospitalisé (DP, DR, DAS) ou être en ALD avec les codes : E10.3/ E 11.3 /E12.3 / E13.3 / E14.3 / H36.0
- Date de survenue est la date de 1^{er} occurrence précédant la date d'inclusion
- Création d'une variable qualitative à 2 modalités (0 = absent, 1=présent)

Neuropathie diabétique

- Avoir été hospitalisé (DP, DR, DAS) ou être en ALD avec les codes : E10-4.4 / G590 / G632 / G990
- Date de survenue est la date de 1^{er} occurrence précédant la date d'inclusion

- Création d'une variable qualitative à 2 modalités (0 = absent, 1=présent)

Patients atteints d'insuffisance rénale

- Avoir été hospitalisé (DP, DR, DAS) ou être en ALD avec les codes :
 - N083
 - E10-4.2
 - N18 (insuffisance rénale chronique)
 - I12 (néphropathie hypertensive avec insuffisance rénale)
 - I13.1 (cardio-néphropathie hypertensive avec insuffisance rénale)
 - I13.2 (cardio-néphropathie hypertensive avec insuffisance cardiaque et rénale)
- Ou être en ALD pour « Néphropathie chronique grave » (ALD N°19) et avoir un code CIM_10 : E10-E14.9
- Date de survenue est la date de 1^{er} occurrence précédant la date d'inclusion
- Création d'une variable qualitative à 2 modalités (0 = absent, 1=présent)

AOMI

- Avoir été hospitalisé (DP, DR, DAS) ou être en ALD avec codes : I702 /E105 /E115 / E125 / E135 / E145
- être en ALD « Artériopathies chroniques avec manifestations ischémiques » (ALD 3)
- ou avoir un code CCAM : EDPF001 / 006 / 007 / 008 / 009
- Date de survenue est la date de 1^{er} occurrence précédant la date d'inclusion
- Création d'une variable qualitative à 2 modalités (0 = absent, 1=présent)

7.1.4. Facteurs de confusion

Pancréatite aiguë

- Avoir été hospitalisé (DP, DR, DAS) codes : K85.
- Date de survenue est la date de 1^{er} occurrence précédant la date d'inclusion
- Création d'une variable qualitative à 2 modalités (0 = absent, 1=présent)

Pancréatite chronique

- Avoir été hospitalisé (DP, DR) codes : K86 ;
- Ou être traité par : A09AA02
- Date de survenue est la date de 1^{er} occurrence précédant la date d'inclusion
- Création d'une variable qualitative à 2 modalités (0 = absent, 1=présent)

Hépatite virale chronique

- Avoir été hospitalisé (DP, DR, DAS) ou être en ALD avec les codes : B18
- Date de survenue est la date de 1^{er} occurrence précédant la date d'inclusion
- Création d'une variable qualitative à 2 modalités (0 = absent, 1=présent)

Ulcère à Helicobacter pylori

- Avoir été hospitalisé (DP, DR, DAS) ou être en ALD avec les codes : B980
- Ou être traité par : A02BC et J01CA01 / V09HX
- Ou avoir un acte médical (code CCAM) : HEQE00 2-5
- Date de survenue est la date de 1^{er} occurrence précédant la date d'inclusion
- Création d'une variable qualitative à 2 modalités (0 = absent, 1=présent)

Tabagisme

- au moins une prestation liée aux traitements nicotiques pour code prestation 9566/9526/9527
- Médicament utilisé dans la dépendance tabagique (N07BA et N06AX12)
- au moins une hospitalisation avec codes CIM-10 (DP/DR/DAS) ou être en ALD avec les codes : F17, Z71.6, Z72.0.
- Date de survenue est la date de 1^{er} occurrence précédant la date d'inclusion
- Création d'une variable qualitative à 2 modalités (0 = absent, 1=présent)

Obésité

- Avoir été hospitalisé (DP, DR, DAS) ou être en ALD avec les codes : E66
- Etre traité par : A08AB01
- Date de survenue est la date de 1^{er} occurrence précédant la date d'inclusion
- Création d'une variable qualitative à 2 modalités (0 = absent, 1=présent)

Chirurgie bariatrique

- Avoir un acte médical avec les codes (CCAM) : HFMA009 et 010 / HFMC 006 et 007 / HFKA002 / HFKA001 / HFLE002 / HFKA001 / HFFA001 / HFFC004 / HFCA001 / HFCC003
- Date de survenue est la date de 1^{er} occurrence précédant la date d'inclusion
- Création d'une variable qualitative à 2 modalités (0 = absent, 1=présent)

Lithiase biliaire

- Avoir été hospitalisé (DP, DR, DAS) ou être en ALD avec les codes : K80, K81, K87
- Date de survenue est la date de 1^{er} occurrence précédant la date d'inclusion
- Création d'une variable qualitative à 2 modalités (0 = absent, 1=présent)

Hypertension artérielle (HTA)

- Code CIM 10 : I10 / I11 / I12 / I13 / I15
- Ou avoir eu au moins trois consommations d'antihypertenseurs avec les codes ATC:
 - C02 Antihypertenseurs
 - C03 Diurétiques
 - C07 Agents β -bloquants
 - C08 Inhibiteurs des canaux du calcium
 - C09 Agents agissant sur le système rénine-angiotensine
- Date de survenue est la date de 1^{er} occurrence précédant la date d'inclusion
- Création d'une variable qualitative à 2 modalités (0 = absent, 1=présent)

Alcoolisme

- Consommation code **Acamprosate** (N07BB03)/ **Naltrexone** (N07BB04)
- Ou hospitalisations avec codes CIM-10 correspondant à l'éthylisme chronique (DP, DR, DAS) :

E244 F10	Pseudo syndrome de Cushing dû à l'alcool troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool
G312 G621 G721	dégénérescence du système nerveux liée à l'alcool polynévrite alcoolique myopathie alcoolique
I426	myocardiopathie alcoolique
K292 K70 K860	gastrite alcoolique maladie alcoolique du foie pancréatite chronique alcoolique
T51 T518 T519 Z502 Z714 Z721	effet toxique de l'alcool autres alcools alcool, sans précision sevrage d'alcool conseil et surveillance pour alcoolisme consommation d'alcool

- Date de survenue est la date de 1^{er} occurrence précédant la date d'inclusion
- Création d'une variable qualitative à 2 modalités (0 = absent, 1=présent)

Antihypertenseurs

- Avoir eu au moins trois antihypertenseurs dont le code ATC commence par: C02 / C03 / C07 / C08 / C09
- Date de survenue est la date de 1^{er} occurrence précédant la date d'inclusion
- Création d'une variable qualitative à 2 modalités (0 = absent, 1=présent)

Statines

- Avoir eu au moins trois statines dont le code ATC commence par : C10AA
- Date de survenue est la date de 1^{er} occurrence précédant la date d'inclusion
- Création d'une variable qualitative à 2 modalités (0 = absent, 1=présent)

Antiagrégants

- Avoir eu au moins trois antiagrégants dont le code ATC commence par : B01AC
- Date de survenue est la date de 1^{er} occurrence précédant la date d'inclusion
- Création d'une variable qualitative à 2 modalités (0 = absent, 1=présent)

7.2. DONNEES COMPLEMENTAIRES SUR L'ASSOCIATION ENTRE ANALOGUES DE GLP-1 ET CANCER DU PANCREAS

Tableau 17 : Relation dose/effet et temps/effet entre GLP-1 et le cancer du pancréas chez les initiateurs

	<i>HR</i> □	<i>[IC 95%]</i>	<i>P tendance</i>
Durée depuis la 1^{ère} exposition (mois)			
Non exposé	1,0		0,13
≤ 18 mois	1,18	[0,94-1,47]	
18 à 30 mois	0,59	[0,37-0,94]	
>30 mois	0,80	[0,43-1,50]	
Dose cumulée de traitement délivré (DDD)			
Non exposé	1,0		0,59
<540 DDD	1,09	[0,88-1,36]	
540-900 DDD	0,97	[0,58-1,62]	
>900 DDD	1,10	[0,46-2,65]	

Tableau 18 : Relation entre analogues de GLP-1 et le cancer du pancréas après stratification sur la durée d'Affection Longue Durée (ALD)

	<i>HR</i> □	<i>[IC 95%]</i>	<i>P tendance</i>
Durée de prise en charge en ALD-diabète			
Non exposé	1,0		0,84
≤ 2 ans	0,96	[0,65-1,42]	
2-5 ans	1,06	[0,71-1,59]	
> 5 ans	1,0	[0,80-1,24]	

Tableau 19 : Risque de cancer du pancréas selon les différentes molécules de GLP-1

		<i>N</i> <i>(n=1346055)</i>	<i>Cancer du</i> <i>pancréas</i> <i>(n=3113)</i>	<i>HR [IC 95%]</i>	<i>HR [IC 95%]§</i>	<i>HR [IC 95%]□</i>
Exenatides	Non	1247958	2956	1,0	1,0	1,0
	Oui	32050	71	0,77 [0,61-0,98]	1,0 [0,79-1,27]	0,99 [0,78-1,26]
Liraglutides	Non	1248017	2956	1,0	1,0	1,0
	Oui	80747	114	0,75 [0,62-0,91]	0,98 [0,81-1,19]	0,99 [0,81-1,20]

Modèle de Cox avec exposition dépendante du temps - § Ajustement sur âge et sexe - □+ utilisation autre antidiabétique, diabète compliqué, antécédent pancréatite, antécédent ulcère, antécédent, lithiase, antécédent hépatite, tabac, alcool et obésité morbide

7.3. DONNEES METFORMINE/SULFAMIDES/INSULINE/AUTRES ADO

Tableau 20 : Caractéristiques de la population d'étude à la date d'inclusion selon l'exposition aux antidiabétiques

	<i>MET</i> (N=1129080)	<i>SUL</i> (N=738402)	<i>INS</i> (N=309671)	<i>AUTRES ADO</i> (N=308961)
Personnes-années	4 019 671	2 738 586	922 755	11 46 748
Variables démographiques à l'inclusion				
Age (moyen)	63,2	63,8	63,8	64,6
Femme (%)	516362 (45,7%)	330196 (44,7%)	154058 (49,7%)	147093 (47,6%)
Complications du diabète à l'inclusion				
Diabète Complicue (%)	251542 (22,3%)	169499 (23,0%)	145593 (47,0%)	92623 (30,0%)
Néphropathie (%)	31211 (2,7%)	19866 (2,7%)	29377 (9,5%)	18570 (6,0%)
Neuropathie (%)	31439 (2,8%)	17989 (2,4%)	26137 (8,5%)	11729 (3,8%)
Rétinopathie (%)	34451 (3%)	19579 (2,6%)	28445 (9,2%)	13039 (4,2%)
Artériopathie des Membres inférieurs (%)	82436 (7,3%)	54296 (7,3%)	41201 (13,3%)	29093 (9,4%)
Comorbidités à l'inclusion				
Antécédent AVC (%)	47857 (0,04%)	30792 (0,04%)	21727 (7,0%)	16569 (5,4%)
Antécédent IDM (%)	23633 (0,02%)	15565 (0,023%)	9454 (3,1%)	7520 (2,4%)
Antécédent HTA (%)	839344 (0,7%)	551004 (0,7%)	249425 (80,5%)	240194 (77,7%)
Obésité (%)	155509 (13,8%)	94355 (12,8%)	68308 (22,1%)	45637 (14,8%)
Alcool (%)	42674 (3,8%)	26420 (3,6%)	17030 (5,5%)	12874 (4,2%)
Consommation de substitut nicotinique (%)	56856 (5%)	35499 (4,8%)	20455 (6,6%)	15800 (5,1%)
Antécédent ulcère (%)	105392 (9,3%)	68380 (9,3%)	35745 (11,5%)	32316 (10,5%)
Antécédent pancréatite aigüe (%)	4317 (0,4%)	2795 (0,4%)	2416 (0,8%)	1568 (0,5%)
Antécédent pancréatite chronique (%)	16395 (1,5%)	11500 (1,6%)	8617 (2,8%)	6288 (2,0%)
Antécédent hépatite (%)	5722 (0,01%)	(0,01%)	2594 (0,8%)	1826 (0,6%)
Antécédent lithiase biliaire (%)	17845 (0,02%)	12069 (0,02%)	5865 (1,9%)	5453 (1,8%)

Tableau 21 : Relation entre les antidiabétiques autres que les incrétinomimétiques et le cancer du pancréas après stratification sur la durée d'ALD-diabète

	< 2 ans		2-5 ans		> 5 ans		P tendance
	HR	[IC 95%]	HR	[IC 95%]	HR	[IC 95%]	
Metformine	1,48	[1,24-1,78]	1,15	[0,92-1,46]	1,40	[1,20-1,63]	0,97
Sulfamides	1,60	[1,39-1,84]	1,41	[1,18-1,69]	1,29	[1,15-1,45]	0,09
Autres ADO	1,48	[1,25-1,76]	1,22	[0,98-1,52]	1,21	[1,07-1,37]	0,18
Insuline	2,52	[2,07-3,06]	2,18	[1,74-2,73]	1,93	[1,72-2,18]	0,08

Modèle de Cox avec exposition dépendante du temps - Ajustement sur âge, sexe, utilisation autre antidiabétique, diabète compliqué, antécédent pancréatite, antécédent ulcère, antécédent, lithiase, antécédent hépatite, tabac, alcool et obésité morbide

Tableau 22 : Relation temps/effet entre les antidiabétiques autres que les incrétinomimétiques et le cancer du pancréas chez les initiateurs

SULFAMIDES (n=611080)	% (n)	HRa [IC 95%]
<i>Non exposés aux Sulfamides</i>	500110	1.0
<= 18 mois	27.4% (30412)	2.82 [2.4 - 3.31]
18-30 mois	27.9% (30972)	1.40 [1.02 - 1.93]
>30 mois	44.7% (49586)	1.29 [0.78 - 2.13]
		P tendance=0.0008
METFORMINE (n=239286)	% (n)	HRa [IC 95%]
<i>Non exposés à la metformine</i>	155172	1.0
<= 18 mois	21.0% (17667)	1.65 [1.32 - 2.05]
18-30 mois	23.7% (19908)	1.28 [0.92 - 1.78]
>30 mois	55.3% (46539)	0.97 [0.6 - 1.59]
		P tendance=0.039
AUTRES ADO (n=1036782)	% (n)	HRa [IC 95%]
<i>Non exposés aux autres ADO</i>	943219	1.0
<= 18 mois	29.8% (27872)	1.58 [1.33 - 1.88]
18-30 mois	28.6% (26727)	1.10 [0.8 - 1.51]
>30 mois	41.6% (38964)	1.27 [0.8 - 2]
		P tendance=0.0008
INSULINE (n=1127779)	% (n)	HRa [IC 95%]
<i>Non exposés à l'insuline</i>	1018165	1.0
<= 18 mois	38.0% (41689)	3.72 [3.28 - 4.23]
18-30 mois	29.0% (31800)	1.64 [1.22 - 2.2]
>30 mois	33.0% (36125)	1.41 [0.84 - 2.36]
		P tendance<0.0001

L'analyse est réalisée chez les patients initiateurs de la classe considérée

Tableau 23 : Association entre les antidiabétiques autres que les incrétinomimétiques et différents cancers

	<i>TOUT CANCER</i>	<i>POUMON</i>	<i>COLON</i>	<i>SEIN</i>	<i>FOIE</i>	<i>REIN</i>	<i>VESSIE</i>	<i>PROSTATE</i>
	HR [IC 95%]	HR [IC 95%]	HR [IC 95%]	HR [IC 95%]	HR [IC 95%]	HR [IC 95%]	HR [IC 95%]	HR [IC 95%]
Metformine	0,95 [0,94-0,97]	0,94 [0,89-1,0]	0,95 [0,90-1,0]	0,94 [0,88-1,0]	0,96 [0,89-1,04]	0,92 [0,83-1,03]	0,91 [0,85-0,98]	0,94 [0,89-0,99]
Sulfamides	0,99 [0,97-1,0]	0,96 [0,91-1,0]	1,02 [0,98-1,07]	0,91 [0,87-0,96]	1,14 [1,07-1,22]	1,01 [0,92-1,09]	0,95 [0,89-1,01]	0,96 [0,92-1,0]
Autres ADO	1,02 [1,0-1,03]	0,91 [0,85-0,97]	1,02 [0,97-1,08]	0,98 [0,92-1,04]	1,13 [1,04-1,22]	1,02 [0,92-1,13]	0,94 [0,87-1,01]	1,02 [0,96-1,07]
Insuline	1,0 [0,99-1,02]	0,94 [0,88-1,01]	1,09 [1,03-1,16]	0,88 [0,82-0,94]	1,47 [1,36-1,60]	1,0 [0,89-1,11]	0,89 [0,82-0,96]	0,84 [0,79-0,89]

Modèle de Cox avec exposition dépendante du temps - Ajustement sur âge, sexe, utilisation autre antidiabétique, tabac, alcool et obésité morbide

7.4. INCIDENCES DES CANCERS

Tableau 24 : Incidence pour 100 000 personnes-années des différents cancers en fonction de l'âge et du sexe

	<i>AGE</i>	<i>Personnes - Années</i>	<i>Tout type de cancer</i>	<i>Pancreas</i>	<i>Poumon</i>	<i>Foie ou Rein</i>	<i>Sein</i>	<i>Colon</i>	<i>Prostate</i>
FEMMES	< 60 ans	739323	787,2	19,6	39,8	31,7	211,3	59,9	-
	60-70 ans	755428	1365,8	51,5	66,7	74,5	359,0	134,1	-
	> 70 ans	800476	1775,1	82,7	76,2	98,4	318,1	240,9	-
HOMMES	< 60 ans	914401	990,8	37,5	133,5	115,3	3,4	101,2	128,6
	60-70 ans	1013317	2196,4	76,8	289,9	239,3	3,8	244,4	420,3
	> 70 ans	729292	3261,1	109,1	368,3	283,0	8,8	406,0	616,8