**CNAMTS-Direction de la Stratégie, des Études et des Statistiques (DSES)**
**Département des Études en Santé Publique (DESP)**

# La consommation d'insuline glargine augmente-t-elle le risque de survenue de cancer ? Une étude de cohorte sur 70 000 personnes réalisée à partir du SNIIRAM.

Ph Ricordeau, PO Blotière, JP Fagot, A Weill, F Alla, H Allemand[1],
**Caisse nationale d'assurance maladie (CNAMTS). Paris. France**
*correspondance : philippe.ricordeau@cnamts.fr*

***Rapport final adressé en juillet 2012 à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)***

## Introduction et contexte

En 2009, la publication successive de quatre études observationnelles[2,3,4,5] suggérait qu'il pouvait exister une relation entre le recours aux traitements par insuline humaine (IH) et par analogues de l'insuline, en particulier l'insuline glargine (IG) et le risque de survenue de tumeurs malignes. Des études réalisées *in vitro* avaient d'ailleurs précédemment conclu à la plus grande affinité de l'insuline glargine pour le récepteur de l'IGF-1 et à une activité mitogénique accrue[6] même si, *in vivo*, le métabolisme de l'insuline glargine semblait induire une activité mitogénique limitée en raison de la faible affinité de son métabolite principal pour le récepteur concerné[7].

Cependant, les résultats de ces études observationnelles étaient contradictoires, conduisant à de vifs débats dans la communauté scientifique. La première étude publiée[2] qui concluait, pour les patients traités par IG, à un risque significativement accru de cancers était particulièrement critiquée[8,9]. Pocock et Smeeth, dans le Lancet, relevaient de sérieuses erreurs dans la méthode retenue suggérant que ces erreurs étaient susceptibles d'affecter la validité des résultats publiés[7]. Ils soulignaient également que les principaux résultats des différentes études de cohortes et des essais cliniques[10] ne montraient pas d'augmentation significative de l'incidence globale de cancer chez les patients traités par de l'insuline glargine comparativement aux patient traités par d'autres insulines. Au total, fin 2010, l'augmentation

---

[1] Aucun des auteurs ne fait état de conflits d'intérêt relatifs à la réalisation de cette étude.
[2] Hemkens LG, Grouven U, Bender R et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. Diabetologia 2009;52:1732-4
[3] Colhoun HM; SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Diabetologia 2009;52:1755-65
[4] Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. Diabetologia 2009;52:1766-77
[5] Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdòttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden. Diabetologia 2009;52:1745-54
[6] Kurtzhals P, Schaffer L, Sørensen A et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogues designed for clinical use. Diabetes 2000;49:999 –1005
[7] Agin A, Jeandidier N, Gasser F et al. Glargine blood biotransformation: In vitro appraisal with human insulin immunoassay. Diabetes Metab 2007;33:205–212
[8] Pocock SJ, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. Lancet 2009;374:511-3
[9] Hernandez-Diaz S, Adami HO. Diabetes therapy and cancer risk: causal effects and other plausible explanations. Diabetologia 2010;53:802–808
[10] Home PD, Lagarenne P: Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. Diabetologia 2009;52:2499-506

du risque de cancer associé à l'insuline glargine, et en particulier l'augmentation du risque de cancer du sein, restait ainsi fortement discuté.

Dans ce contexte, par courrier du 11 janvier 2011, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) - aujourd'hui Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) - saisissait la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAMTS) d'une demande d'étude *utilisant les bases de données* en raison d'une *problématique de risque sérieux découlant de données cliniques et/ou précliniques qui méritent d'être documentées davantage dans un proche avenir afin de nourrir une réévaluation du rapport bénéfice/risque et d'éclairer les décisions à prendre ;* les experts du groupe de travail « Plan de gestion des risques et études pharmaco épidémiologiques » (PGR-PEPI) ayant formulé *un avis en ce sens au cours de sa séance du 10 janvier 2011*.

La réalisation de cette étude a d'abord fait l'objet, d'une demande d'autorisation du traitement des données du SNIIRAM auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), demande ayant bénéficié d'un avis favorable en date du 2 mai 2011 (décision DE-2011-025).

L'objectif de cette étude était de rechercher une possible association entre une exposition à l'insuline glargine et la survenue d'un cancer, toutes localisations confondues, mais aussi la survenue d'un cancer du sein, d'un cancer de la prostate, d'un cancer du poumon ou colorectal. La méthode retenue a été discutée avec les experts du groupe de travail PGR-PEPI le 4 juillet 2011 et l'ensemble des résultats présentés à ce même groupe de travail, le 7 novembre 2011. Enfin, un article scientifique, rédigé à partir de cette étude, a été soumis pour publication, en janvier 2012.

## Méthode

### *Conception de l'étude et source des données*

Cette étude, de type cohorte historique, exposés/non exposés, repose sur l'utilisation des données anonymes, et individualisées, du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM). Le SNIIRAM contient l'ensemble des informations se rapportant aux dépenses remboursées par les différents Régimes d'assurance maladie[11]. Il contient également différentes données de nature démographique (âge, sexe, statut vital), ainsi que, pour les personnes exonérées du ticket modérateur (remboursement à 100%), les diagnostics des affections de longue durée (ALD), codés selon la classification internationale des maladies (CIM-10)[12]. Ces données de remboursement, et de nature médicale, sont chaînées, en routine, avec le même identifiant anonyme, aux bases de données du PMSI[13]. Les fichiers du PMSI contiennent les principales informations concernant les séjours des patients hospitalisés dans les établissements publics et privés : dates d'hospitalisation, diagnostics de sortie et actes médicaux réalisés durant le séjour. Ces données de remboursement, chainées

[11] Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. Rev Epidemiol Sante Publique 2010;58:286-290

[12] Païta M, Weill A. Les personnes en affection de longue durée au 31 Décember 2008. CNAMTS. *Point de repère* disponible sur le site http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/27_-_ALD_2008.pdf. Consulté le 12 août 2011.

[13] Website de l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) accessible sur http://www.atih.sante.fr. Consulté le 12 août 2011.

avec le PMSI, ont déjà permis de réaliser diverses études épidémiologiques ou de sécurité sanitaire[14,15].

*Population de l'étude*

Cette étude a été réalisée sur les données se rapportant à la population relevant du Régime général de l'Assurance Maladie *stricto sensu*[16], soit plus de 49 millions de personnes (75% de la population française). La cohorte était constituée, sur cette population, de l'ensemble des diabétiques de type 2 âgés de 40 à 79 ans débutant[17] un traitement par insuline d'action prolongée ou intermédiaire au cours des années 2007, 2008 et 2009. Trois groupes de patients ont été constitués en fonction de l'insuline à laquelle ils étaient exposés : insuline glargine (code ATC : A10AE04), insuline détémir (code ATC : A10AE05) ou insuline humaine à action intermédiaire ou à longue durée d'action (codes ATC : A10AC01, A10AD01 et A10AE01). Deux ordonnances distinctes du même type d'insuline basale dans un délai de 6 mois permettaient de définir l'exposition. En vue de limiter l'étude aux seuls diabétiques de type 2, un critère complémentaire d'inclusion était d'avoir bénéficié d'au moins trois délivrances d'antidiabétique oral (ADO), à trois dates différentes, au cours de l'année civile précédant la prescription initiale d'insuline. Enfin, les patients suivis, ou traités, pour cancer, toutes localisations confondues, (codes CIM-10 : C00-C97, D00-D09 et D37-D48) à l'inclusion dans la cohorte, ou dans les 12 mois suivant l'inclusion en ont été exclus. Ces patients ont été identifiés par les hospitalisations (PMSI) depuis 2005 et/ou par l'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection de longue durée (ALD).

*Exposition*

L'exposition à l'insuline glargine ou à toute autre insuline basale a été traitée comme une variable dépendante du temps. Nous avons considéré comme affectés à l'exposition à une insuline spécifique tout évènement survenant au moins douze mois après le premier remboursement de cette insuline et jusqu'à la fin du suivi, même après l'arrêt du traitement. Le changement d'insuline et l'exposition supplémentaire à une nouvelle insuline basale a été pris en compte de façon similaire, de même que l'exposition à une classe d'ADO. La dose cumulée d'insuline a également été traitée comme une variable dépendante du temps et calculée, à partir de la date d'entrée dans l'étude, avec une répartition journalière uniforme entre deux prescriptions de la dose délivrée.

*Période de suivi et critère de jugement*

Les patients inclus dans la cohorte ont été suivis jusqu'à la survenue du premier des quatre évènements suivants : un diagnostic de cancer, le décès (toutes causes), la perte de vue[18] ou, à défaut, la fin de la période d'observation, le 31 décembre 2010. En cas de perte de vue, les patients n'ont été censurés que deux mois après la date de la dernière prestation remboursée de manière à prendre en compte le diagnostic d'un cancer au cours d'une éventuelle

[14] Weill A, Païta P, Tuppin P et al. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010;19:1256-1262.

[15] Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. Diabetologia, online 2012. 2538-9.

[16] Excluant ainsi, pour des raison de disponibilité des données, la population relevant des sections locales mutualistes (SLM ; agents de la fonction publique et des collectivités locales, étudiants,…)

[17] Les patients ont été considérés comme débutant un traitement par insuline s'ils n'avaient reçu aucun traitement de ce type (insuline basale ou bolus) en 2006.

[18] Définie comme une période de 6 mois consécutifs sans aucun remboursement de médicament, ou autre prestation.

hospitalisation prolongée. Les cas de cancer incidents ont été identifiés exclusivement par les diagnostics de sortie d'hôpital, principaux ou reliés. Les résultats portent sur la survenue d'un cancer, toutes localisations confondues (C00 à C97), et sur la survenue d'un cancer du sein chez les femmes (C50). La survenue d'autres cancers a également été étudiée à titre d'analyse complémentaire : cancers de la prostate (C61), cancers colorectaux (C18 à C21), cancers hépatiques (C22), cancers du rein (C64), cancers de la vessie (C67), cancers de la lèvre, de la cavité buccale ou du pharynx (C00 à C14) et cancers du poumon (C33 et C34).

*Les facteurs de confusion*

Plusieurs facteurs de confusion potentiels ont été pris en compte dans les analyses statistiques : l'âge à l'entrée dans l'étude, le sexe, la consommation d'antidiabétiques oraux (ADO), et l'ancienneté du diabète mesurée à partir de la date de début de l'ALD, quand cette donnée était disponible. Les différentes catégories d'antidiabétiques oraux ont, également, été prises en compte séparément : metformine, glitazones, sulfamides hypoglycémiants, autres ADO. De plus, les dépistages du cancer du sein par mammographies et ceux du cancer de la prostate par dosage du PSA, ont été considérés comme de possibles facteurs de confusion. Il en a été de même, pour les femmes de plus de 50 ans, de l'exposition à un traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) définie comme la délivrance d'un médicament des classes ATC G03CA, G03FB ou G03HB, à au moins deux reprises dans l'année civile précédant l'inclusion. Les hospitalisations pour un syndrome coronarien aigu et les AVC ont également été recherchées pour caractériser les patients (codes CIM-10 respectivement I21 à I23 et I60 à I64).

*Les analyses statistiques*

Pour chaque type d'insuline, les exposés et non exposés ont été comparés selon l'âge, le sexe, les traitements par ADO et l'ancienneté du diabète à l'aide du test du $\chi^2$ pour les variables discrètes, et du test de Wilcoxon pour les variables continues. Pour les caractéristiques des patients à l'inclusion (dépistages, traitements, hospitalisations…) les taux ont été standardisés sur l'âge et le sexe et les tests du $\chi^2$ ajustés sur l'âge et le sexe par la méthode de Mantel-Haenszel.

Pour chacune des localisations tumorales et l'exposition à chacune des trois insulines basales, les taux d'incidence bruts attribuables à l'exposition ont été calculés en rapportant le nombre de cas attribuables à l'exposition au temps de suivi attribuable à l'exposition. Les taux d'incidence bruts attribuables à la non exposition ont été calculés de la même façon, le temps de suivi précédant le début d'exposition étant attribué à la non exposition. Le rapport des ces deux taux d'incidence bruts à également été calculé. Des hazard ratios (HR) ont été estimés à partir de modèles de Cox multivariés à risques proportionnels avec l'âge utilisé en échelle de temps. Trois modèles ont été mis en œuvre : un modèle avec ajustement sur le sexe (modèle 1), un modèle avec ajustement sur le sexe et l'exposition aux ADO (modèle 2) et un modèle avec ajustement sur le sexe, l'exposition aux ADO et l'ancienneté du diabète (modèle 3). Les même modèles ont été réalisés en remplaçant la variable dichotomique d'exposition par la dose cumulée discrétisée en trois classes. Enfin, deux analyses de sensibilité ont été menées : une utilisant la durée du suivi en échelle de temps et incluant l'âge en tranches quinquennales en tant que covariable, et une autre réduisant la période d'exclusion des cancers et le délai d'exposition de 12 mois à 6 mois.

## RÉSULTATS

*Description de la population de la cohorte*

La cohorte initiale était composée de bénéficiaires du Régime général, âgés de 40 à 79 ans, nouvellement traités par insuline lente ou intermédiaire et ayant eu au moins trois délivrances d'ADO l'année précédente. Son effectif était de 89 471 individus (Figure 1). Après exclusion de 11 185 individus en raison d'un cancer prévalent, de 2 597 individus en raison de la survenue d'un cancer dans les 12 mois suivant l'inclusion et de 5 662 individus dont la durée du suivi était inférieure à 12 mois, l'effectif de cette cohorte était, au final, de 70 027 individus. Parmi ceux-ci, 47 432 (67,7%) étaient traités exclusivement par de l'insuline glargine, 12 506 (17,9%) exclusivement par de l'insuline détémir, 4 564 (6,5%) exclusivement par de l'insuline humaine lente ou intermédiaire, et 5 525 (7,9%) successivement par au moins deux types d'insuline à action prolongée ou intermédiaire. Les insulines humaines correspondaient, en réalité, uniquement à des insulines à durée d'action intermédiaire car les IH à longue durée d'action n'étaient déjà plus prescrites en France en 2007 ayant été, à cette date, complètement remplacées par des analogues. L'information sur l'ancienneté du diabète était disponible pour 58 889 patients (78,3%).

Les patients exposés à l'insuline glargine étaient légèrement mais significativement plus âgés que ceux exposés à d'autres insulines basales (p <0,0001) (Tableau I). L'ancienneté du diabète ne différait pas significativement dans la population des patients exposés à l'insuline glargine et dans celle qui ne l'était pas. Les patients exposés à l'insuline glargine consommaient également plus fréquemment des ADO, toutes classes confondues (87,2%), que les patients exposés à l'IH (70,3%), mais moins fréquemment que les patients exposés à de l'insuline détémir (91,3%). Aucune différence significative n'était observée entre les patients traités par de l'insuline glargine et les patients traités par d'autres insulines basale ni en termes d'hospitalisations pour syndrome coronarien aigu et/ou pour AVC, ni en termes de recours aux procédures de dépistage ou de diagnostic précoce des cancers du sein et de la prostate, ni en termes de traitement hormonal de la ménopause (Tableau II).

Le suivi médian était, respectivement, de 2,67, 2,75 et 2,83 ans chez les patients exposés à l'insuline glargine, à l'insuline détémir, et à l'IH. Les doses médianes mensuelles, et cumulées, étaient respectivement pour les trois types d'insuline de 722 et de 21 000 UI, de 679 et de 18 000 UI, de 606 et de 16 500 UI.

*Association avec la survenue de cancers*

Toutes localisations confondues, 1 391 cas de cancer ont été recensés chez les patients exposés à de l'insuline glargine, 405 chez les patients exposés à l'insuline détémir et 191 chez les patients exposés aux insulines humaines (Tableau III). Les taux d'incidence bruts, pour les personnes exposées et les personnes non exposées à l'insuline glargine étaient respectivement de 1 622 et de 1 643 pour 100 000 personnes-années (IRR brut = 0,99, IC à 95% [0,89 – 1,09]. Après ajustement sur le sexe, aucune association significative n'a été observée entre l'exposition à l'insuline glargine et l'incidence du cancer (HR = 0,97 ; IC à 95% [0,87 – 1,07])(modèle 1) (Tableaux V et VI). Après ajustement supplémentaire sur le recours aux ADO et sur l'ancienneté du diabète, l'association n'était toujours pas significative. De manière similaire, aucune association significative n'a été observée entre l'exposition à l'insuline détémir, ou l'exposition aux insulines humaines et l'incidence du cancer. Seule, la consommation de metformine ou de sulfamides hypoglycémiants était associée à une diminution significative du risque de cancer : dans le modèle 2, HR, respectivement, à 0,87

[0,79 – 0,96] et à 0,89 [0,81 – 0,97] ; dans le modèle 3, respectivement, à 0,87 [0,78 – 0,97] et à 0,86 [0,77 – 0,95] (Tableau IV).

Durant la période du suivi, les taux bruts d'incidence du cancer du sein étaient de 271 pour 100 000 personnes-années dans la population exposée à l'insuline glargine et de 264 dans la population non exposée (IRR brut = 1,02 ; IC à 95% [0,71 – 1,47]) (Tableau IV). Aucun des modèles de Cox testés ne permettait de mettre en évidence une augmentation significative du risque de cancer du sein associé à la consommation d'insuline glargine : HR = 1,01 [0,71 – 1,45] dans le modèle 1 et HR = 1,08 [0,72 – 1,62] dans le modèle 3 (Tableau V). Des résultats similaires ont été observés pour l'insuline détémir et l'insuline humaine. La recherche d'une association entre la consommation d'insuline glargine et le risque de survenue d'un cancer, pour sept autres localisations, ne s'est traduite par aucun résultat significatif, quel que soit le modèle utilisé (Tableau VI).

Quel que soit le modèle, l'exposition à des doses élevées d'insuline glargine (27 000 UI et plus) ne s'est pas révélée associée à un risque accru de cancer, toutes localisations confondues (Tableau V). Il en était de même de l'exposition à des doses élevées d'insuline détémir ou d'insuline humaine (Tableau VII). Néanmoins, pour des doses cumulées d'exposition à l'insuline glargine supérieures à 27 000UI, les modèles mettent en évidence une tendance, non significative, correspondant à une augmentation du risque de survenue de cancer du sein chez les femmes (HR = 1,33 [0,85-2,09] pour le modèle 1 ; HR = 1,31 [0,84-2,05] pour le modèle 2 ; HR = 1,49 [0,91-2,45] pour le modèle 3).

Enfin, deux types d'analyse de sensibilité ont été menés (Tableaux VIII et IX). Des résultats très proches ont été obtenus en utilisant la durée de suivi comme échelle de temps et en intégrant l'âge dans le modèle comme une covariable (dans le modèle 1 pour l'exposition à l'insuline glargine, HR = 0,97 [0,88–1,08] pour tous cancers et HR = 1,00 [0,70–1,44] pour le cancer du sein). De même, en fixant à 6 mois au lieu de 12 mois la période d'exclusion des cancers et le délai d'exposition, les HR estimés ont peu évolué : dans le modèle 1 pour l'exposition à l'insuline glargine, HR = 0,95 [0,87–1,04] pour tous cancers et HR = 1,00 [0,72–1,37] pour le cancer du sein.

## FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE

*Les forces de l'étude*

- L'utilisation des données exhaustives du Régime général a permis de constituer une cohorte de plus de 70 000 personnes débutant un traitement par insuline ; effectif très important pour une étude de ce type.
- Pour une meilleure comparabilité des populations étudiées, l'étude a porté sur les seuls patients incidents, débutant un traitement par insuline basale : en l'absence d'information dans le SNIIRAM avant 2005, une étude portant sur les patients prévalents aurait conduit à comparer le risque de survenue de cancers chez des personnes susceptibles d'être traitées depuis de nombreuses années par insuline et chez d'autres traitées depuis beaucoup moins longtemps sans pouvoir tenir compte de la durée totale réelle d'exposition.
- Pour une meilleure comparabilité des populations étudiées, les patients n'ont pas été exclus s'ils changeaient d'insuline et/ou été traités, en complément, par de l'insuline à brève durée d'action : un déséquilibre du diabète, notamment à l'occasion de la survenue d'un cancer, peut en effet conduire à recourir à des insulines d'action rapide en remplacement d'insulines à longue durée d'action comme l'insuline glargine. Un

choix différent aurait induit un risque de biais de sélection majeur qui, d'ailleurs, a participé à discréditer l'étude de Hemkens *et al*[19] publiée dans Diabetologia (Pocok et Smeeth[20], dans le Lancet, dont les auteurs avaient qualifié de « *serious error* » ce choix d'exclure les patients qui changent de traitement).

- De façon à étudier le devenir d'une population indemne de cancers, les cas prévalents, exclus au moment de la constitution de la cohorte, ont été identifiés à la fois par les hospitalisations durant l'année précédente et par la notion d'affection de longue durée (ALD) exonérant les bénéficiaires du ticket modérateur (remboursement à 100%). En revanche, l'identification des cas incidents s'est faite par les hospitalisations publiques ou privées (données du PMSI) plutôt que par les ALD car certains cancers peuvent ne pas être déclarés à la caisse d'assurance maladie quand l'assuré est déjà exonéré du ticket modérateur, ce qui est le cas de la plupart des patients diabétiques (soit du fait de leur diabète, soit du fait des complications de leur diabète) ; le passage dans un établissement de soins (public ou privé) étant considéré comme la règle pour diagnostiquer et traiter un cancer.
- Les deux bases de données utilisées, le SNIIRAM et le PMSI, étant indépendantes en termes de recueil d'information, leur chainage permet, en principe, d'éviter les biais de classement différentiels sur l'exposition comme sur la maladie.
- Les différentes analyses de sensibilité réalisées (notamment, l'introduction de la durée de suivi comme échelle de temps, plutôt que l'âge dans les modèles de Cox) ont confirmé les résultats des trois modèles mis en œuvre dont aucun ne met en évidence d'augmentation significative du risque de survenue de cancer chez les patients traités par insuline glargine.
- Les analyses réalisées ont aussi tenu compte d'un éventuel effet-dose sur le risque de survenue de cancers.
- Le traitement statistique de l'exhaustivité des données de remboursement des patients inclus dans la cohorte, a également permis de prendre en compte dans les analyses le recours aux procédures de dépistage des cancers du sein (mammographies) et de la prostate (dosages du PSA) que l'on sait susceptibles d'induire des disparités dans les diagnostics très précoces de certaines formes de tumeurs peu évolutives.

*Les limites de l'étude*

- La durée médiane de suivi était inférieure à trois ans et la durée maximale du suivi n'était que de quatre ans. Or la consommation prolongée d'insuline glargine pourrait induire une augmentation du risque de cancer, notamment de cancer du sein, sans que la présente étude ne soit en mesure de la déceler. La tendance observée, non significative, sur le risque de survenue de cancer du sein, pour des doses cumulées d'exposition supérieures à 27 000UI, justifie de prolonger, d'au moins un an, la durée de suivi de la cohorte.
- Le SNIIRAM contient l'exhaustivité des remboursements d'assurance maladie chainés avec l'intégralité des hospitalisations dans les établissements publics et privés (PMSI MCO, HAD, psychiatrie et SSR). En revanche, le SNIIRAM ne contient aucune donnée clinique et, en particulier, n'y figurent ni l'indice de masse corporelle (IMC) ni la notion de tabagisme. Or l'obésité et le tabagisme sont connus pour être associés à une augmentation du risque de nombreux cancers. Cela étant, dans notre étude, outre qu'il n'y a pas de raison de suspecter un biais d'indication lié à l'obésité ou au

[19] Hemkens LG, Grouven U, Bender R et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. Diabetologia 2009;52:1732-4

[20] Pocock SJ, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. Lancet 2009;374:511-3

tabagisme, deux résultats semblent suggérer que la proportion de fumeurs et d'obèses n'était pas significativement différente dans la population consommant de l'insuline glargine comparativement à la population non exposée : d'une part, les taux d'incidence des cancers du poumons et ORL n'étaient pas différents dans ces deux populations ; d'autre part il en était de même des taux d'hospitalisations pour AVC ou syndromes coronariens.

- La comparaison portait exclusivement sur le risque de survenue de cancer dans les différentes populations débutant un traitement par insuline basale mais n'a pas été conçue pour mesurer, comparativement aux autres antidiabétiques, un éventuel sur-risque de cancer lié a un traitement par insuline.

**CONCLUSIONS**

La présente étude a été réalisée par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAMTS), à la demande de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) - aujourd'hui Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) -, sur les bases de données du Système national inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) qui rassemble, depuis 2003, l'exhaustivité des soins ambulatoires remboursés aux assurés sociaux (médicaments, actes médicaux,…), soins ambulatoires complétés, depuis 2006, par les informations médicales issues des séjours hospitaliers. Le SNIIRAM est de plus en plus souvent utilisé en pharmaco-épidémiologie, notamment pour mettre en évidence d'éventuels effets délétères de médicaments après mise sur le marché.

Les principaux résultats de cette étude sont les suivants :

- Cette étude, réalisée sur une cohorte de plus de 70 000 diabétiques de type 2 suivie un peu moins de 3 ans, n'a pas mis en évidence, durant la période d'observation, d'association significative entre la consommation d'insuline glargine et le risque de survenue de cancers, toutes localisations confondues.
- Cette étude n'a pas, non plus, mis en évidence d'accroissement significatif du risque de survenue de cancer du sein ni d'accroissement significatif du risque pour aucune des sept autres localisations étudiées (prostate, colorectal, hépatique, rein, vessie, poumons, ORL).
- La recherche d'un éventuel sur-risque de cancer du sein pour les patientes ayant une dose cumulée supérieure à 27 000 UI, impose de prolonger la cohorte d'un, voire de deux ans, pour disposer d'un historique plus long permettant de conclure à l'absence ou, au contraire, à l'existence d'une augmentation significative de ce risque.

**Figure 1**. Diagramme d'inclusion (SNIIRAM-PMSI, janvier 2006 - décembre 2010)

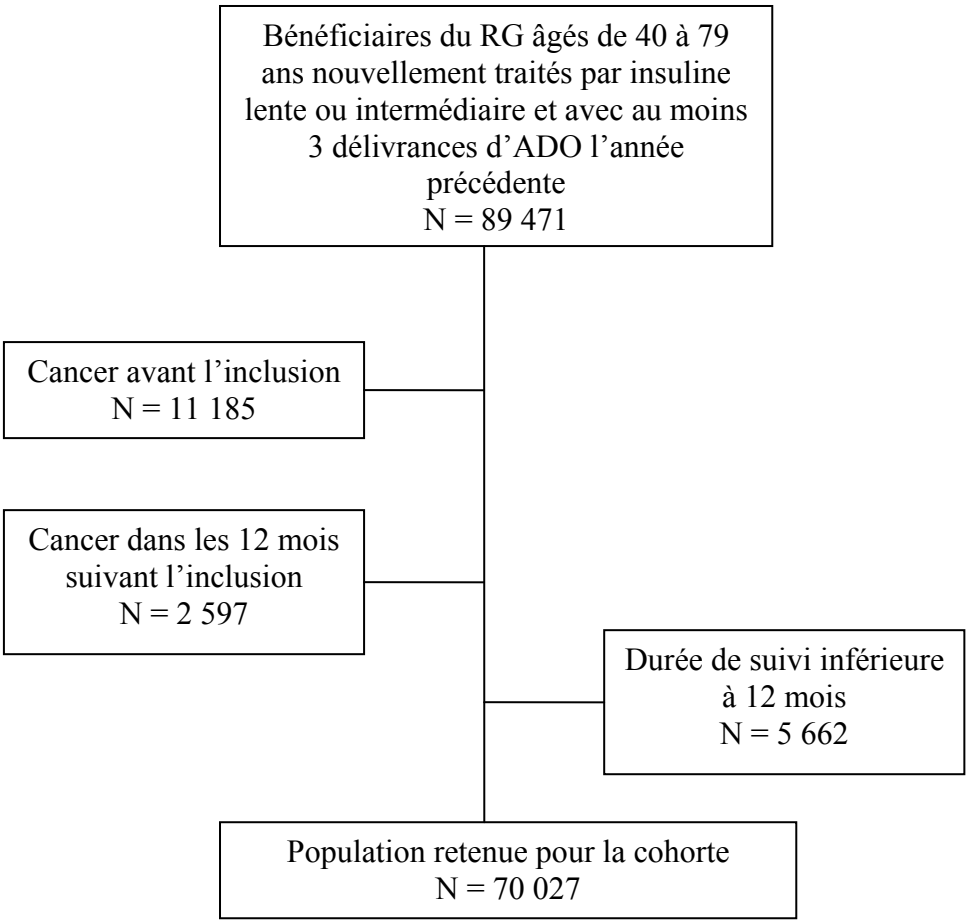

**Tableau I.** Caractéristiques démographiques, ancienneté du diabète et exposition à d'autres antidiabétiques au cours du suivi selon l'exposition à une des trois insulines basales (SNIIRAM-PMSI, janvier 2006 - décembre 2010). *Données CNAMTS (rapport remis à l'ANSM).*

| | Insuline glargine | | | Insuline détémir | | | Insuline Humaine | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Exposés | Non Exposés | P-value | Exposés | Non Exposés | P-value | Exposés | Non Exposés | P-value | Population totale |
| N | 52 375 | 17 652 | <0.0001 | 16 639 | 53 388 | <0.0001 | 6 666 | 63 361 | <0.0001 | 70 027 |
| % | 74,8% | 25,2% | | 23,8% | 76,2% | | 9,5% | 90,5% | | 100,0% |
| Hommes | 51,7% | 50,7% | 0,02 | 50,2% | 51,9% | <0,0001 | 49,1% | 51,7% | <0,0001 | 51,5% |
| Age (années) | | | | | | | | | | |
| Moyenne (Std) | 63,3 (10,1) | 62,9 (10,2) | <0,0001 | 62,3 (10,0) | 63,5 (10,1) | <0,0001 | 64,1 (10,7) | 63,1 (10,0) | <0,0001 | 63,2 (10,1) |
| 40-49 | 10,2% | 11,1% | <0,0001 | 11,5% | 10,1% | <0,0001 | 11,5% | 10,3% | <0,0001 | 10,4% |
| 50-59 | 26,9% | 27,4% | | 29,6% | 26,2% | | 22,4% | 27,5% | | 27,0% |
| 60-69 | 29,9% | 30,0% | | 30,3% | 29,9% | | 27,6% | 30,2% | | 30,0% |
| 70-79 | 32,9% | 31,5% | | 28,6% | 33,8% | | 38,6% | 31,9% | | 32,6% |
| Ancienneté du diabète (années) (N = 58 889) | | | | | | | | | | |
| <5 | 33,4% | 33,3% | 0,80 | 32,9% | 33,6% | 0,03 | 33,7% | 33,4% | 0,01 | 33,4% |
| 5-9 | 32,9% | 33,2% | | 33,9% | 32,7% | | 31,3% | 33,2% | | 33,0% |
| ≥10 | 33,7% | 33,5% | | 33,2% | 33,7% | | 35,0% | 33,5% | | 33,6% |
| Exposition à d'autres antidiabétiques au cours du suivi | | | | | | | | | | |
| Metformine | 65,5% | 65,9% | 0,28 | 71,8% | 63,6% | <0,0001 | 53,7% | 66,8% | <0,0001 | 65,6% |
| Pioglitazone | 7,1% | 8,3% | <0,0001 | 9,9% | 6,7% | <0,0001 | 5,7% | 7,6% | <0,0001 | 7,4% |
| Rosiglitazone | 4,5% | 4,5% | 0,66 | 5,3% | 4,2% | <0,0001 | 2,9% | 4,7% | <0,0001 | 4,5% |
| Sulfamide | 50,7% | 51,4% | 0,09 | 57,5% | 48,8% | <0,0001 | 41,0% | 51,9% | <0,0001 | 50,9% |
| Autre ADO | 40,2% | 37,8% | <0,0001 | 45,3% | 37,8% | <0,0001 | 29,3% | 40,7% | <0,0001 | 39,6% |
| Total ADO | 87,2% | 83,9% | <0,0001 | 91,3% | 84,9% | <0,0001 | 70,3% | 88,1% | <0,0001 | 86,4% |

**Tableau II.** Pratiques de dépistage et hospitalisations pour syndrome coronarien aigu et AVC à l'inclusion selon l'exposition à une des trois insulines basales : taux standardisés et p-values ajustées sur l'âge et le sexe (SNIIRAM-PMSI, janvier 2006 - décembre 2010) *Données CNAMTS (rapport remis à l'ANSM)*

| | Insuline glargine | | | Insuline détémir | | | Insuline humaine | | | Population totale |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Exposés | Non Exposés | P-value | Exposés | Non Exposés | P-value | Exposés | Non Exposés | P-value | |
| Pratiques de dépistage / facteurs de risque | | | | | | | | | | |
| Mammographie de dépistage[a] | 24,5% | 24,5% | 0,96 | 25,1% | 24,3% | 0,23 | 23,5% | 24,6% | 0,30 | 24,5% |
| Traitement hormonal de la ménopause[b] | 2,4% | 2,6% | 0,42 | 2,9% | 2,3% | 0,004 | 1,9% | 2,5% | 0,05 | 2,4% |
| Dosage du PSA[c] | 44,3% | 44,8% | 0,39 | 45,8% | 44,1% | 0,01 | 41,6% | 44,7% | 0,001 | 44,4% |
| Hospitalisations en courts séjours | | | | | | | | | | |
| Syndrome coronarien aigu | 0,4% | 0,4% | 0,67 | 0,5% | 0,4% | 0,47 | 0,6% | 0,4% | 0,06 | 0,4% |
| Accident vasculaire cérébral | 0,4% | 0,5% | 0,61 | 0,4% | 0,5% | 0,48 | 0,6% | 0,4% | 0,01 | 0,4% |

[a] femmes 50-74 ans,
[b] femmes ≥ 50 ans
[c] hommes ≥ 50 ans

**Tableau III**. Rapport des taux d'incidence bruts selon l'exposition à une des trois insulines basales - tous cancers et cancer du sein (SNIIRAM-PMSI, janvier 2006 - décembre 2010). *Données CNAMTS (rapport remis à l'ANSM)*

| | | Exposition[a] | Nombre de patients | Nombre de cas | Temps de suivi[b] | Temps sans exposition[b] | Taux d'incidence[c] | IRR | IC à 95% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tous cancers | Insuline glargine | E | 52 375 | 1 391 | 1 053 209 | 24 269 | 1 622 | 0,99 | [0,89 - 1,09] |
| | | NE | 17 652 | 498 | 339 505 | 0 | 1 643 | | |
| | Insuline détémir | E | 16 639 | 405 | 335 433 | 28 228 | 1 582 | 0,96 | [0,86 - 1,08] |
| | | NE | 53 388 | 1 484 | 1 057 281 | 0 | 1 641 | | |
| | Insuline humaine | E | 6 666 | 191 | 145 068 | 11 335 | 1 714 | 1,06 | [0,91 - 1,23] |
| | | NE | 63 361 | 1 698 | 1 247 646 | 0 | 1 618 | | |
| Ssein (femmes) | Insuline glargine | E | 25 298 | 114 | 518 051 | 12 502 | 271 | 1,02 | [0,71 - 1,47] |
| | | NE | 8 687 | 40 | 168 985 | 0 | 264 | | |
| | Insuline détémir | E | 8 302 | 38 | 169 470 | 15 802 | 297 | 1,14 | [0,79 - 1,64] |
| | | NE | 25 683 | 116 | 517 566 | 0 | 261 | | |
| | Insuline humaine | E | 3 401 | 15 | 75 659 | 5 907 | 258 | 0,96 | [0,56 - 1,63] |
| | | NE | 30 584 | 139 | 611 377 | 0 | 270 | | |

[a] E exposés / NE non-exposés
[b] en mois
[c] pour 100 000 personnes années

**Tableau IV.** Risque de tous cancers selon l'exposition à l'insuline glargine : HR ajustés estimés à partir des trois modèles de Cox multivariés avec l'âge pour échelle de temps (SNIIRAM-PMSI, janvier 2006 - décembre 2010) *Données CNAMTS (rapport remis à l'ANSM)*

| | Modèle 1[a] | | Modèle 2[b] | | Modèle 3[c] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | HR | IC à 95% | HR | IC à 95% | HR | IC à 95% |
| Hommes | 1,76 | [1,60 - 1,93] | 1,75 | [1,59 - 1,92] | 1,76 | [1,59 - 1,95] |
| Exposition aux antidiabétiques | | | | | | |
| Insuline glargine | 0,97 | [0,87 - 1,07] | 0,97 | [0,88 - 1,08] | 1,04 | [0,93 - 1,16] |
| Metformine | | | 0,87 | [0,79 - 0,96] | 0,87 | [0,78 - 0,97] |
| Pioglitazone | | | 1,09 | [0,91 - 1,32] | 1,10 | [0,90 - 1,35] |
| Rosiglitazone | | | 0,79 | [0,61 - 1,02] | 0,74 | [0,56 - 0,98] |
| Sulfamide | | | 0,89 | [0,81 - 0,97] | 0,86 | [0,77 - 0,95] |
| Autre ADO | | | 0,98 | [0,89 - 1,08] | 0,96 | [0,86 - 1,06] |
| Ancienneté du diabète *vs* 0 - 4 ans | | | | | | |
| 5 - 9 ans | | | | | 0,99 | [0,88 - 1,13] |
| ≥ 10 ans | | | | | 0,96 | [0,85 - 1,09] |

[a] Ajustement sur le sexe
[b] Ajustement sur le sexe et l'exposition aux ADO
[c] Ajustement sur le sexe, l'exposition aux ADO et l'ancienneté du diabète

**Tableau V**. Risques de tous cancer et cancer du sein selon la dose cumulée d'insuline glargine, d'insuline détémir ou d'insuline humaine au cours du suivi : HR ajustés estimés à partir des trois modèles de Cox multivariés avec l'âge pour échelle de temps (SNIIRAM-PMSI, janvier 2006 - décembre 2010) *Données CNAMTS (rapport remis à l'ANSM)*

| | | | Modèle 1 | | Modèle 2 | | Modèle 3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | HR | IC à 95% | HR | IC à 95% | HR | IC à 95% |
| Tous cancers | Insuline glargine | Toutes doses | 0,97 | [0,87 - 1,07] | 0,97 | [0,88 - 1,08] | 1,04 | [0,93 - 1,16] |
| | | [0 - 14 000 UI[ | 0,96 | [0,85 - 1,08] | 0,96 | [0,85 - 1,08] | 1,04 | [0,91 - 1,18] |
| | | [14 000 - 27 000 UI[ | 0,98 | [0,86 - 1,11] | 0,98 | [0,86 - 1,11] | 1,01 | [0,88 - 1,16] |
| | | 27 000 UI et plus | 0,97 | [0,84 - 1,11] | 0,98 | [0,85 - 1,12] | 1,06 | [0,91 - 1,24] |
| | Insuline détémir | Toutes doses | 1,02 | [0,91 - 1,13] | 1,04 | [0,93 - 1,16] | 1,01 | [0,89 - 1,13] |
| | | [0 - 14 000 UI[ | 1,06 | [0,91 - 1,23] | 1,09 | [0,93 - 1,26] | 1,05 | [0,88 - 1,23] |
| | | [14 000 - 27 000 UI[ | 0,91 | [0,75 - 1,10] | 0,93 | [0,76 - 1,12] | 0,91 | [0,73 - 1,12] |
| | | 27 000 UI et plus | 1,07 | [0,87 - 1,31] | 1,09 | [0,89 - 1,33] | 1,06 | [0,85 - 1,32] |
| | Insuline humaine | Toutes doses | 1,02 | [0,88 - 1,19] | 0,99 | [0,85 - 1,15] | 0,91 | [0,76 - 1,08] |
| | | [0 - 14 000 UI[ | 0,97 | [0,78 - 1,21] | 0,95 | [0,77 - 1,18] | 0,93 | [0,73 - 1,18] |
| | | [14 000 - 27 000 UI[ | 1,14 | [0,88 - 1,48] | 1,09 | [0,84 - 1,41] | 0,89 | [0,65 - 1,21] |
| | | 27 000 UI et plus | 0,98 | [0,73 - 1,32] | 0,93 | [0,69 - 1,25] | 0,89 | [0,63 - 1,24] |
| Sein (femmes) | Insuline glargine | Toutes doses | 1,01 | [0,71 - 1,45] | 1,00 | [0,70 - 1,44] | 1,08 | [0,72 - 1,62] |
| | | [0 - 14 000 UI[ | 0,91 | [0,59 - 1,40] | 0,90 | [0,58 - 1,39] | 0,88 | [0,54 - 1,45] |
| | | [14 000 - 27 000 UI[ | 0,91 | [0,58 - 1,42] | 0,91 | [0,58 - 1,42] | 1,02 | [0,62 - 1,67] |
| | | 27 000 UI et plus | 1,33 | [0,85 - 2,09] | 1,31 | [0,84 - 2,05] | 1,49 | [0,91 - 2,45] |
| | Insuline détémir | Toutes doses | 1,16 | [0,81 - 1,68] | 1,10 | [0,76 - 1,60] | 1,08 | [0,72 - 1,62] |
| | | [0 - 14 000 UI[ | 1,28 | [0,78 - 2,07] | 1,20 | [0,74 - 1,95] | 1,13 | [0,66 - 1,96] |
| | | [14 000 - 27 000 UI[ | 0,99 | [0,52 - 1,89] | 0,95 | [0,50 - 1,81] | 1,02 | [0,51 - 2,03] |
| | | 27 000 UI et plus | 1,18 | [0,60 - 2,32] | 1,12 | [0,57 - 2,21] | 1,04 | [0,48 - 2,26] |
| | Insuline humaine | Toutes doses | 0,93 | [0,55 - 1,59] | 1,02 | [0,59 - 1,75] | 1,03 | [0,56 - 1,88] |
| | | [0 - 14 000 UI[ | 1,05 | [0,52 - 2,15] | 1,11 | [0,54 - 2,27] | 1,21 | [0,56 - 2,60] |
| | | [14 000 - 27 000 UI[ | 1,27 | [0,56 - 2,87] | 1,41 | [0,62 - 3,21] | 1,51 | [0,61 - 3,72] |
| | | 27 000 UI et plus | 0,27 | [0,04 - 1,91] | 0,30 | [0,04 - 2,18] | 0,00 | |

**Tableau VI**. Risque de cancers selon l'exposition à une des trois insulines basales : HR ajustés estimés à partir des trois modèles de Cox multivariés avec l'âge pour échelle de temps (SNIIRAM-PMSI, janvier 2006 - décembre 2010) *Données CNAMTS (rapport remis à l'ANSM)*

| | | Modèle 1[a] | | Modèle 2[b] | | Modèle 3[c] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | HR | IC à 95% | HR | IC à 95% | HR | IC à 95% |
| Prostate | Insuline glargine | 0,92 | [0,65 - 1,30] | 0,90 | [0,64 - 1,28] | 1,01 | [0,68 - 1,48] |
| | Insuline détémir | 1,18 | [0,82 - 1,70] | 1,17 | [0,81 - 1,69] | 1,07 | [0,72 - 1,61] |
| | Insuline humaine | 0,75 | [0,41 - 1,34] | 0,78 | [0,43 - 1,41] | 0,60 | [0,29 - 1,23] |
| Colorectal | Insuline glargine | 0,94 | [0,70 - 1,25] | 0,94 | [0,71 - 1,26] | 0,98 | [0,72 - 1,32] |
| | Insuline détémir | 1,18 | [0,88 - 1,59] | 1,21 | [0,90 - 1,63] | 1,27 | [0,93 - 1,74] |
| | Insuline humaine | 0,97 | [0,63 - 1,49] | 0,93 | [0,60 - 1,44] | 0,80 | [0,49 - 1,30] |
| Foie | Insuline glargine | 0,97 | [0,69 - 1,37] | 0,98 | [0,69 - 1,38] | 1,07 | [0,72 - 1,59] |
| | Insuline détémir | 1,00 | [0,69 - 1,45] | 1,12 | [0,77 - 1,62] | 1,03 | [0,68 - 1,57] |
| | Insuline humaine | 1,15 | [0,70 - 1,88] | 0,97 | [0,59 - 1,60] | 1,06 | [0,62 - 1,83] |
| Rein | Insuline glargine | 0,99 | [0,51 - 1,92] | 1,01 | [0,52 - 1,94] | 1,11 | [0,54 - 2,26] |
| | Insuline détémir | 1,60 | [0,85 - 3,00] | 1,61 | [0,86 - 3,04] | 1,50 | [0,76 - 2,96] |
| | Insuline humaine | 0,63 | [0,19 - 2,03] | 0,61 | [0,19 - 1,99] | 0,69 | [0,21 - 2,27] |
| Vessie | Insuline glargine | 1,12 | [0,74 - 1,70] | 1,14 | [0,75 - 1,72] | 1,06 | [0,67 - 1,66] |
| | Insuline détémir | 1,02 | [0,66 - 1,58] | 1,03 | [0,67 - 1,59] | 0,99 | [0,61 - 1,61] |
| | Insuline humaine | 0,79 | [0,42 - 1,52] | 0,76 | [0,40 - 1,47] | 0,99 | [0,51 - 1,91] |
| Poumon | Insuline glargine | 1,03 | [0,76 - 1,41] | 1,04 | [0,76 - 1,42] | 1,10 | [0,78 - 1,57] |
| | Insuline détémir | 0,76 | [0,53 - 1,09] | 0,79 | [0,55 - 1,13] | 0,74 | [0,49 - 1,11] |
| | Insuline humaine | 1,14 | [0,74 - 1,76] | 1,06 | [0,69 - 1,65] | 1,05 | [0,64 - 1,71] |
| ORL | Insuline glargine | 0,82 | [0,46 - 1,44] | 0,83 | [0,47 - 1,46] | 0,91 | [0,48 - 1,72] |
| | Insuline détémir | 0,67 | [0,33 - 1,37] | 0,75 | [0,36 - 1,53] | 0,90 | [0,43 - 1,86] |
| | Insuline humaine | 2,66 | [1,40 - 5,03] | 2,28 | [1,19 - 4,37] | 1,90 | [0,87 - 4,12] |

[a] Ajustement sur le sexe
[b] Ajustement sur le sexe et l'exposition aux ADO
[c] Ajustement sur le sexe, l'exposition aux ADO et l'ancienneté du diabète

**Tableau VII**. Risques de cancers selon la dose cumulée d'insuline glargine, d'insuline détémir ou d'insuline humaine au cours du suivi : HR ajustés estimés à partir des trois modèles de Cox multivariés avec l'âge pour échelle de temps (SNIIRAM-PMSI, janvier 2006 - décembre 2010)
*Données CNAMTS (rapport remis à l'ANSM)*

| | | | Modèle 1[a] | | Modèle 2[b] | | Modèle 3[c] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | HR | IC à 95% | HR | IC à 95% | HR | IC à 95% |
| Prostate | Insuline glargine | [0 - 14 000 UI[ | 0,95 | [0,64 - 1,42] | 0,95 | [0,63 - 1,42] | 1,03 | [0,66 - 1,60] |
| | | [14 000 - 27 000 UI[ | 0,86 | [0,56 - 1,32] | 0,85 | [0,55 - 1,30] | 0,94 | [0,59 - 1,50] |
| | | 27 000 UI et plus | 0,82 | [0,50 - 1,34] | 0,79 | [0,49 - 1,30] | 0,91 | [0,54 - 1,53] |
| | Insuline détémir | [0 - 14 000 UI[ | 1,17 | [0,70 - 1,95] | 1,17 | [0,70 - 1,95] | 1,24 | [0,73 - 2,10] |
| | | [14 000 - 27 000 UI[ | 1,70 | [1,03 - 2,83] | 1,68 | [1,01 - 2,80] | 1,33 | [0,73 - 2,43] |
| | | 27 000 UI et plus | 0,52 | [0,19 - 1,41] | 0,51 | [0,19 - 1,37] | 0,43 | [0,14 - 1,36] |
| | Insuline humaine | [0 - 14 000 UI[ | 1,04 | [0,51 - 2,11] | 1,08 | [0,53 - 2,21] | 0,77 | [0,31 - 1,88] |
| | | [14 000 - 27 000 UI[ | 0,23 | [0,03 - 1,63] | 0,24 | [0,03 - 1,72] | 0,00 | |
| | | 27 000 UI et plus | 0,75 | [0,24 - 2,36] | 0,77 | [0,25 - 2,44] | 0,92 | [0,29 - 2,91] |
| Colorectal | Insuline glargine | [0 - 14 000 UI[ | 0,94 | [0,67 - 1,32] | 0,95 | [0,68 - 1,33] | 1,02 | [0,71 - 1,45] |
| | | [14 000 - 27 000 UI[ | 1,03 | [0,73 - 1,45] | 1,03 | [0,73 - 1,45] | 1,00 | [0,69 - 1,45] |
| | | 27 000 UI et plus | 0,81 | [0,53 - 1,21] | 0,81 | [0,54 - 1,22] | 0,88 | [0,57 - 1,34] |
| | Insuline détémir | [0 - 14 000 UI[ | 0,96 | [0,61 - 1,52] | 0,99 | [0,63 - 1,56] | 1,02 | [0,63 - 1,65] |
| | | [14 000 - 27 000 UI[ | 0,60 | [0,31 - 1,17] | 0,61 | [0,31 - 1,19] | 0,69 | [0,35 - 1,34] |
| | | 27 000 UI et plus | 2,38 | [1,59 - 3,57] | 2,41 | [1,61 - 3,62] | 2,50 | [1,64 - 3,82] |
| | Insuline humaine | [0 - 14 000 UI[ | 0,97 | [0,53 - 1,79] | 0,95 | [0,52 - 1,75] | 0,96 | [0,51 - 1,82] |
| | | [14 000 - 27 000 UI[ | 1,21 | [0,60 - 2,45] | 1,15 | [0,56 - 2,34] | 0,94 | [0,41 - 2,12] |
| | | 27 000 UI et plus | 0,70 | [0,26 - 1,87] | 0,65 | [0,24 - 1,75] | 0,35 | [0,09 - 1,40] |

**Tableau VII (suite)**. Risques de cancers selon la dose cumulée d'insuline glargine, d'insuline détémir ou d'insuline humaine au cours du suivi : HR ajustés estimés à partir des trois modèles de Cox multivariés avec l'âge pour échelle de temps (SNIIRAM-PMSI, janvier 2006 - décembre 2010) *Données CNAMTS (rapport remis à l'ANSM)*

| | | | Modèle 1[a] | | Modèle 2[b] | | Modèle 3[c] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | HR | IC à 95% | HR | IC à 95% | HR | IC à 95% |
| Foie | Insuline glargine | [0 - 14 000 UI[ | 0,95 | [0,63 - 1,43] | 0,95 | [0,63 - 1,43] | 1,02 | [0,64 - 1,63] |
| | | [14 000 - 27 000 UI[ | 0,91 | [0,60 - 1,40] | 0,90 | [0,59 - 1,38] | 0,96 | [0,59 - 1,56] |
| | | 27 000 UI et plus | 1,09 | [0,70 - 1,71] | 1,13 | [0,72 - 1,78] | 1,32 | [0,80 - 2,16] |
| | Insuline détémir | [0 - 14 000 UI[ | 0,94 | [0,55 - 1,60] | 1,04 | [0,61 - 1,78] | 1,08 | [0,60 - 1,92] |
| | | [14 000 - 27 000 UI[ | 0,72 | [0,35 - 1,46] | 0,80 | [0,39 - 1,63] | 0,71 | [0,31 - 1,61] |
| | | 27 000 UI et plus | 1,51 | [0,85 - 2,66] | 1,67 | [0,94 - 2,96] | 1,38 | [0,70 - 2,73] |
| | Insuline humaine | [0 - 14 000 UI[ | 1,07 | [0,53 - 2,18] | 0,96 | [0,47 - 1,97] | 1,24 | [0,60 - 2,54] |
| | | [14 000 - 27 000 UI[ | 1,15 | [0,47 - 2,80] | 0,94 | [0,38 - 2,31] | 0,99 | [0,36 - 2,69] |
| | | 27 000 UI et plus | 1,30 | [0,53 - 3,18] | 1,03 | [0,42 - 2,53] | 0,83 | [0,26 - 2,62] |
| Rein | Insuline glargine | [0 - 14 000 UI[ | 0,90 | [0,40 - 2,01] | 0,92 | [0,41 - 2,04] | 0,83 | [0,34 - 2,06] |
| | | [14 000 - 27 000 UI[ | 0,91 | [0,40 - 2,07] | 0,92 | [0,41 - 2,09] | 1,11 | [0,47 - 2,62] |
| | | 27 000 UI et plus | 1,25 | [0,55 - 2,83] | 1,26 | [0,55 - 2,86] | 1,50 | [0,63 - 3,53] |
| | Insuline détémir | [0 - 14 000 UI[ | 1,85 | [0,81 - 4,18] | 1,88 | [0,82 - 4,28] | 2,06 | [0,89 - 4,73] |
| | | [14 000 - 27 000 UI[ | 1,46 | [0,52 - 4,13] | 1,47 | [0,52 - 4,17] | 1,21 | [0,37 - 4,00] |
| | | 27 000 UI et plus | 1,35 | [0,41 - 4,41] | 1,35 | [0,41 - 4,41] | 0,95 | [0,23 - 4,01] |
| | Insuline humaine | [0 - 14 000 UI[ | 0,88 | [0,21 - 3,63] | 0,86 | [0,21 - 3,57] | 0,96 | [0,23 - 4,00] |
| | | [14 000 - 27 000 UI[ | 0,76 | [0,10 - 5,50] | 0,73 | [0,10 - 5,34] | 0,83 | [0,11 - 6,10] |
| | | 27 000 UI et plus | 0,00 | | 0,00 | | 0,00 | |

**Tableau VII (suite)**. Risques de cancers selon la dose cumulée d'insuline glargine, d'insuline détémir ou d'insuline humaine au cours du suivi : HR ajustés estimés à partir des trois modèles de Cox multivariés avec l'âge pour échelle de temps (SNIIRAM-PMSI, janvier 2006 - décembre 2010) *Données CNAMTS (rapport remis à l'ANSM)*

| | | | Modèle 1[a] | | Modèle 2[b] | | Modèle 3[c] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | HR | IC à 95% | HR | IC à 95% | HR | IC à 95% |
| Vessie | Insuline glargine | [0 - 14 000 UI[ | 1,04 | [0,64 - 1,69] | 1,05 | [0,64 - 1,71] | 0,97 | [0,57 - 1,66] |
| | | [14 000 - 27 000 UI[ | 1,08 | [0,65 - 1,79] | 1,09 | [0,66 - 1,81] | 0,98 | [0,56 - 1,70] |
| | | 27 000 UI et plus | 1,34 | [0,79 - 2,28] | 1,37 | [0,80 - 2,32] | 1,33 | [0,75 - 2,35] |
| | Insuline détémir | [0 - 14 000 UI[ | 1,04 | [0,57 - 1,89] | 1,05 | [0,57 - 1,91] | 1,04 | [0,54 - 2,01] |
| | | [14 000 - 27 000 UI[ | 0,89 | [0,41 - 1,91] | 0,90 | [0,42 - 1,94] | 0,76 | [0,31 - 1,88] |
| | | 27 000 UI et plus | 1,17 | [0,54 - 2,52] | 1,18 | [0,55 - 2,54] | 1,21 | [0,53 - 2,78] |
| | Insuline humaine | [0 - 14 000 UI[ | 0,66 | [0,24 - 1,78] | 0,64 | [0,24 - 1,73] | 0,82 | [0,30 - 2,23] |
| | | [14 000 - 27 000 UI[ | 1,15 | [0,42 - 3,12] | 1,10 | [0,40 - 3,00] | 1,43 | [0,52 - 3,91] |
| | | 27 000 UI et plus | 0,66 | [0,16 - 2,67] | 0,63 | [0,15 - 2,56] | 0,83 | [0,20 - 3,38] |
| Poumon | Insuline glargine | [0 - 14 000 UI[ | 0,97 | [0,67 - 1,40] | 0,97 | [0,67 - 1,41] | 1,04 | [0,68 - 1,57] |
| | | [14 000 - 27 000 UI[ | 1,21 | [0,84 - 1,73] | 1,21 | [0,84 - 1,74] | 1,32 | [0,88 - 1,98] |
| | | 27 000 UI et plus | 0,89 | [0,58 - 1,37] | 0,91 | [0,59 - 1,41] | 0,89 | [0,54 - 1,47] |
| | Insuline détémir | [0 - 14 000 UI[ | 0,91 | [0,56 - 1,45] | 0,94 | [0,58 - 1,50] | 0,89 | [0,52 - 1,52] |
| | | [14 000 - 27 000 UI[ | 0,81 | [0,45 - 1,46] | 0,84 | [0,47 - 1,52] | 0,77 | [0,39 - 1,51] |
| | | 27 000 UI et plus | 0,43 | [0,18 - 1,06] | 0,45 | [0,18 - 1,09] | 0,43 | [0,16 - 1,17] |
| | Insuline humaine | [0 - 14 000 UI[ | 1,14 | [0,62 - 2,09] | 1,08 | [0,59 - 1,99] | 0,99 | [0,48 - 2,01] |
| | | [14 000 - 27 000 UI[ | 1,27 | [0,60 - 2,70] | 1,16 | [0,54 - 2,48] | 1,05 | [0,43 - 2,56] |
| | | 27 000 UI et plus | 1,02 | [0,42 - 2,48] | 0,92 | [0,38 - 2,25] | 1,16 | [0,47 - 2,84] |

**Tableau VII (suite et fin)**. Risques de cancers selon la dose cumulée d'insuline glargine, d'insuline détémir ou d'insuline humaine au cours du suivi : HR ajustés estimés à partir des trois modèles de Cox multivariés avec l'âge pour échelle de temps (SNIIRAM-PMSI, janvier 2006 - décembre 2010) *Données CNAMTS (rapport remis à l'ANSM)*

| | | | Modèle 1[a] | | Modèle 2[b] | | Modèle 3[c] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | HR | IC à 95% | HR | IC à 95% | HR | IC à 95% |
| ORL | Insuline glargine | [0 - 14 000 UI[ | 0,94 | [0,48 - 1,82] | 0,95 | [0,49 - 1,84] | 1,02 | [0,48 - 2,15] |
| | | [14 000 - 27 000 UI[ | 0,40 | [0,17 - 0,97] | 0,40 | [0,17 - 0,97] | 0,38 | [0,13 - 1,05] |
| | | 27 000 UI et plus | 1,20 | [0,60 - 2,41] | 1,24 | [0,62 - 2,49] | 1,49 | [0,70 - 3,17] |
| | Insuline détémir | [0 - 14 000 UI[ | 0,85 | [0,34 - 2,14] | 0,95 | [0,38 - 2,40] | 1,13 | [0,44 - 2,89] |
| | | [14 000 - 27 000 UI[ | 0,48 | [0,12 - 1,98] | 0,54 | [0,13 - 2,21] | 0,65 | [0,16 - 2,71] |
| | | 27 000 UI et plus | 0,60 | [0,15 - 2,47] | 0,65 | [0,16 - 2,69] | 0,78 | [0,19 - 3,25] |
| | Insuline humaine | [0 - 14 000 UI[ | 1,84 | [0,66 - 5,13] | 1,66 | [0,59 - 4,66] | 1,53 | [0,47 - 4,99] |
| | | [14 000 - 27 000 UI[ | 4,85 | [2,06 - 11,39] | 4,09 | [1,72 - 9,73] | 2,61 | [0,80 - 8,55] |
| | | 27 000 UI et plus | 1,79 | [0,43 - 7,41] | 1,44 | [0,34 - 6,00] | 1,82 | [0,43 - 7,65] |

[a] Ajustement sur le sexe
[b] Ajustement sur le sexe et l'exposition aux ADO
[c] Ajustement sur le sexe, l'exposition aux ADO et l'ancienneté du diabète

**Tableau VIII**. Analyse de sensibilité - Risque de tous cancers, cancer du sein et sept autres localisations tumorales pour l'exposition à l'insuline glargine : HR ajustés estimés à partir des trois modèles de Cox multivariés (SNIIRAM-PMSI, janvier 2006 - décembre 2010) *Données CNAMTS (rapport remis à l'ANSM)*

| | Modèle 1[a] | | Modèle 2[b] | | Modèle 3[c] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | HR | 95% CI | HR | 95% CI | HR | 95% CI |
| Tous cancers | 0,97 | [0,88–1,08] | 0,98 | [0,88–1,08] | 1,04 | [0,93–1,16] |
| Sein (femmes) | 1,00 | [0,70–1,44] | 1,00 | [0,69–1,43] | 1,07 | [0,71–1,61] |
| Prostate | 0,92 | [0,65–1,30] | 0,90 | [0,64–1,28] | 1,01 | [0,69–1,48] |
| Colorectal | 0,94 | [0,70–1,25] | 0,94 | [0,71–1,26] | 0,98 | [0,72–1,33] |
| Foie | 0,98 | [0,69–1,38] | 0,98 | [0,69–1,38] | 1,07 | [0,72–1,59] |
| Rein | 0,99 | [0,51–1,92] | 1,00 | [0,52–1,94] | 1,09 | [0,54–2,23] |
| Vessie | 1,13 | [0,74–1,71] | 1,14 | [0,75–1,72] | 1,05 | [0,67–1,65] |
| Poumon | 1,04 | [0,76–1,42] | 1,04 | [0,76–1,42] | 1,11 | [0,78–1,57] |
| ORL | 0,83 | [0,47–1,46] | 0,84 | [0,47–1,47] | 0,92 | [0,48–1,74] |

[a] Ajustement sur le sexe
[b] Ajustement sur le sexe et l'exposition aux ADO
[c] Ajustement sur le sexe, l'exposition aux ADO et l'ancienneté du diabète

**Tableau IX**. Analyse de sensibilité - Risque de tous cancers, cancer du sein et sept autres localisations tumorales pour l'exposition à l'insuline glargine : HR ajustés estimés à partir des trois modèles de Cox multivariés avec l'âge pour échelle de temps ainsi qu'une période d'exclusion des cancers et un délai d'exposition de 6 mois au lieu de 12 (SNIIRAM-PMSI, janvier 2006 - décembre 2010) *Données CNAMTS (rapport remis à l'ANSM)*

| | Modèle 1[a] | | Modèle 2[b] | | Modèle 3[c] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | HR | 95% CI | HR | 95% CI | HR | 95% CI |
| Tous cancers | 0,95 | [0,87–1,04] | 0,96 | [0,88–1,05] | 0,99 | [0,90–1,09] |
| Sein (femmes) | 1,00 | [0,72–1,37] | 0,99 | [0,72–1,37] | 1,06 | [0,74–1,51] |
| Prostate | 0,90 | [0,67–1,20] | 0,89 | [0,67–1,19] | 1,03 | [0,74–1,43] |
| Colorectal | 1,14 | [0,87–1,47] | 1,14 | [0,88–1,48] | 1,18 | [0,89–1,56] |
| Foie | 0,92 | [0,69–1,22] | 0,94 | [0,71–1,25] | 0,99 | [0,72–1,36] |
| Rein | 0,91 | [0,54–1,52] | 0,90 | [0,54–1,50] | 0,89 | [0,51–1,56] |
| Vessie | 0,96 | [0,68–1,35] | 0,97 | [0,69–1,37] | 0,90 | [0,62–1,31] |
| Poumon | 0,98 | [0,75–1,27] | 0,98 | [0,75–1,27] | 0,95 | [0,71–1,27] |
| ORL | 0,95 | [0,58–1,54] | 0,97 | [0,60–1,59] | 1,00 | [0,58–1,74] |

[a] Ajustement sur le sexe
[b] Ajustement sur le sexe et l'exposition aux ADO
[c] Ajustement sur le sexe, l'exposition aux ADO et l'ancienneté du diabète